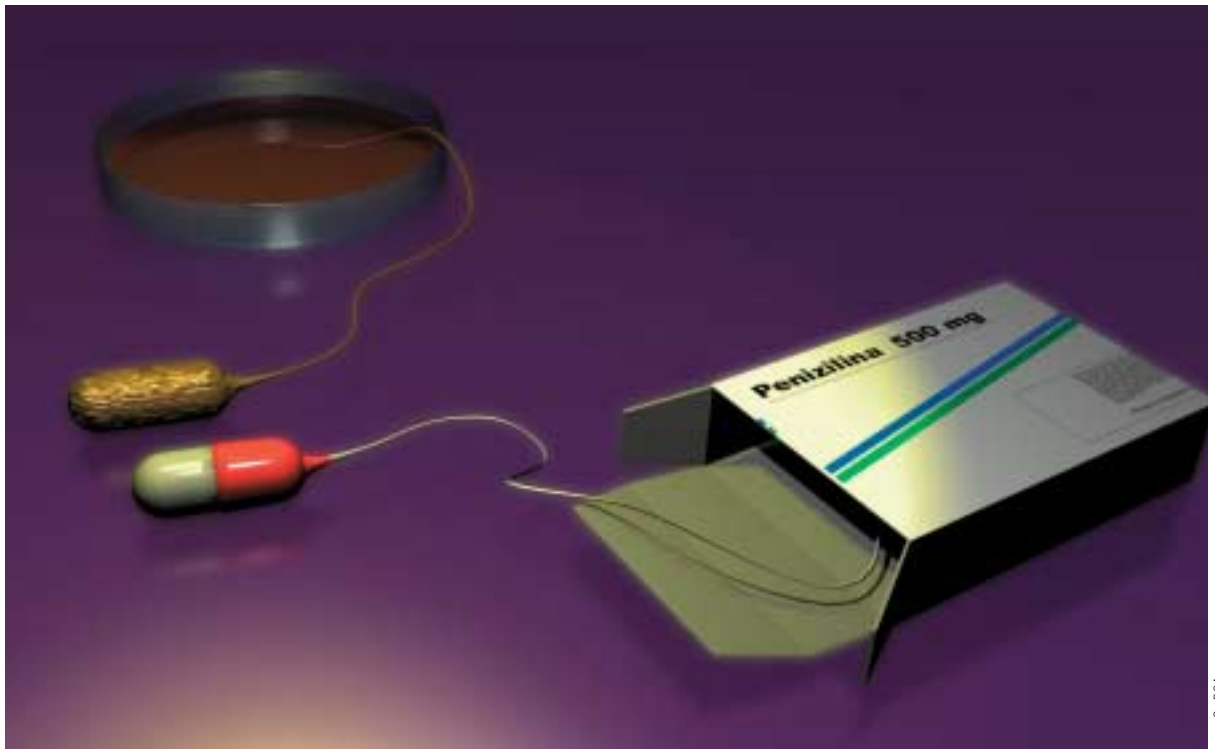


# Penizilina, imitazio ona

Roa Zubia, Guillermo

Elhuyar Zientziaren Komunikazioa



G. ROA

***Penicillium* generoko onddoek arma bat dute bakterioen kontrako gerran erabiltzeko: penizilina. Horrek erakutsi zion gizakiari botikak izango diren produktuak eskura daitezkeela mikroorganismoetatik. Aurkitu eta segituan hasi zen gizakia penizilina erabiltzen. Baina gerra batean sartuz gero, lan egin beharra dago gerra horretako desabantaileri ere aurre egiteko. Kimikariak gerra kimiko horretan sartuta dabiltza oraindik.**

1928AN, BAKTERIOEN KOLONIA BAT HAZTEN SAIAZTEN ARI ZEN LONDRESKO LABORATEGI BATEAN. Saiatu zen, baina ez zuen lortu, eta ez zen janari-arazo bat, Alexander Fleming biologoak elikatzen baitzituen esperimenduetan erabiltzeko bakterioak. Bakterioek, ordea, hazkuntza-arazo bat zuten.

Ezin zuten kanpoko pareta handitu hazten ziren heinean. Eta arrazoa zen bakterioek ezin zutela gehitu pareta osatzen duten molekuletako bat, alainaren dimeroa. Dimeru hori hartu beharrean, beste molekula bat hartzen zuten pareta eraikitzen ari ziren proteinek, eta blokeatuta geratzen ziren. Hortaz, bakterioen pareta ez zen handitzen bakterioa bera hazten zen abiaduran. Eta kanpoko pareta osatu gabe

zutenez, osmosiak eraginda, bakterioak lehertu egiten ziren.

Flemingek ez zuen hori dena ikusi; ez zekien bakterioek ezin zutela pareta eraiki. Baina ohartu zen bakterioen koloniarekin batera onddo bat zegoela, *Penicillium notatum* espeziekoa. Onddoaren inguruko bakterio guztiak hilda zeuden; beraz, onddoak hiltzailea izan behar zuen. Gainera, konturatu zen onddoaren armak produktu kimiko bat izan behar zuela, molekula bat. Flemingek penizilina deitu zion.

## Penizilinaren bidaia

Onddo batek penizilina erabiltzen bazuen bakterioak hiltzeko, zergatik ez zuen gizakiak ere erabiliko? Flemingek

Alexander Fleming  
bakterio-kultura  
batekin.



Oxfordeko Unibertsitatera bidali zituen bere kultura batzuk. Han, Howard W. Florey-ren eta Ernst B. Chain-en taldekoek penizilinarekin proba klinikoak egiteari ekin zioten. Oso emaitza onak eman zituen. Penizilina bakterio-mota asko hiltzen zituen, espektro handiko antibiotikoa zen.

Handik aurrera, ikertzaile asko hasi ziren penizilinarekin lanean, farmazia-industrian batez ere. Bi helburu ziztuzten: alde batetik, molekula haren egitura zein zen argitu nahi zuten —penizilinaren funtzionamendua ulertzeko eta molekula bera laborategian sintetizatu ahal izateko—, eta, bestetik, onddoa erabilita penizilina-kantitate handiak ekoizteko modu bat aurkitzeko premia zuten.

Bigarren Mundu Gerra hasita zegoen, eta penizilina eskura izateak erabateko garrantzia hartu zuen. Historialari batzuen ustez, penizilinaren ikerketak Manhattan Proiektuak berak baino garrantzi handiagoa izan zuen, eta, zalantzarik gabe, antibiotikoak bonba atomikoak baino bizitza gehiago salbatu zuen.

Penizilinarekin tratatutako lehen gaixoa Erresuma Batuko polizia bat izan zen, 1941ean. Ahoko zauri batean sortutako infekzio bat begietara eta biriketara hedatu zitzaion. Baina antibiotikoaren efektuak oso azkar hobetu zuen haren egoera. Hala ere, penizilina-kantitate txikia zuten, eta gaixoa-

*“penizilina ez balu alaninaren dimeroaren geometria bera, ezingo lituzke bakterioak hil”*

ren gernutik antibiotikoa berreskuratzen saiatu baziren ere, azkenean gizona hil egin zen. Paradoxa bat badirudi ere, tratamendua arrakastatsua izan zen: gizakia trata zitekeen antibiotiko berriarekin.

### Imitazioa

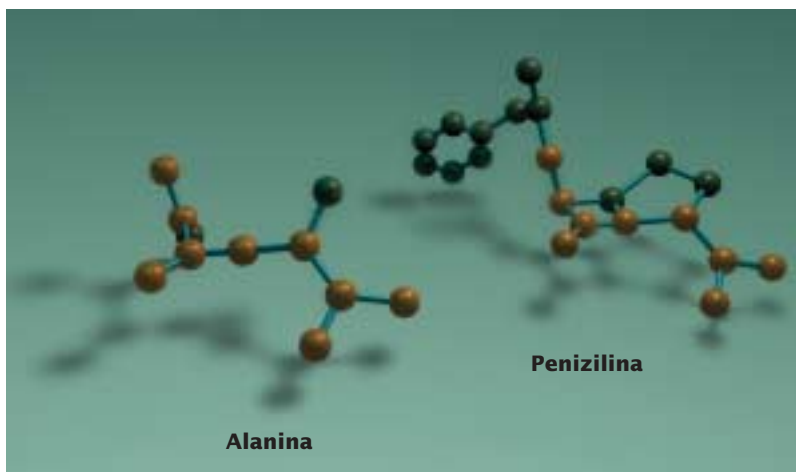
Penizilinaren eraginaren sekretua imitazioa da. Bakterioen paretara oso egi-

tura konplexua da, gluzidoz eta peptidoz osatua. Baina nahikoa da egitura konplexu horietako osagai bakar bati oztopo bat jartzea paretara osoaren hazkuntza gerarazteko. Osagai bakar bat, baina ez edozein. Penizilina imitatzen eta, ondorioz, ordezkatzeko duena alaninaren dimeroa da.

Alaninaren dimeroaren antz oso handia du penizilina: atomo berdinak ditu (gehi beste atomo gehigarri batzuk), ordena berean, eta alaninaren dauden egitura geometriko berean. Hain zuzen, penizilina dituen atomo gehigarriak eusten diete besteei, egitura geometriko zuzena izan dezaten.

Geometria oso garrantzitsua da. Penizilina ez balu alaninaren dimeroaren geometria bera, bakterioen proteinek ez lukete hartuko. Ezin ziria sartu bakterioei, ez bada haien armak erabilita. Hain zuzen ere, bakterioen paretaren osagai den alanina ez da bizidun gehienek erabiltzen duten alanina bera.

Alanina, eta aminoazido gehienak, molekula asimetrikoak dira, eta bi forma nagusi dituzte: ezkererako eta eskuinerako formak. L-alanina eta D-alanina, hurrenez hurren. Kontua da bizidun gehienek proteinetan L-alanina bakarrik agertzen dela. Baina bakterioek beste forma erabiltzen dute paretan, D-alanina, alegia. ➔



Penizilina alaninaren dimeroaren imitazio zehatza da. Irudi honetan ikusten dira bien egiturak, eta argituta daude imitatzen diren atomoak. (Hidrogeno-atomoak ez daude marraztuta, egiturak argiago ikus daitezkeen).



S. DUKE

Hozkailuan luze utzitako janaria, *Penicillium* generoko ondoek kolonizatuta.

Bakterioen berezko arma bat da, beste bizidunek ez dutelako D formako aminoazidoek osatutako peptidoak eteteko modurik. L-aminoazidoen peptidoak, aldiz, ohiko proteasek desegiten dituzte. Eta horretan datza penizilinaren dohaina: D-alaninaren imitazioa da. Horregatik funtzionatzen du bakterioen kontra.

Are gehiago, bakterio askoren kontra funtzionatzen du. Bakterio guztietan pareta ez da berdina, osagai batzuk aldatu egiten dira espezie batetik bestera, baina D-alanina gehienetan agertzen da, eta horregatik da penizilina espektriko handiko antibiotikoa.

## Eraztun bat

Penizilina funtzionatzen du, baina ez zen batere erraza izan argitzea nolakoa den. Ikertzaileak motibatuta zeuden; Bigarren Mundu Gerra martxan zegoen, penizilina urria zen —eta oso beharrezkoa—, eta itxaropenetako bat zen molekula hura laborategian sintetizatu ahal izatea. Lortzen zuenak arrazoi sendoak zituen Nobel sariarekin amets egiteko.

Hala eta guztiz ere, Bigarren Mundu Gerra bukatu, eta beste hamabi urte behar izan zituzten penizilina laborategian sintetizatzen. 1957an lortu zuen John C. Sheehan estatubatuarra, MIT institutuan. Sintesi-bide bat lortzeko, lehendabizi jakin behar da nolakoa den sintetizatu nahi den molekula;

*“Bigarren Mundu Gerra bukatu, eta beste hamabi urte behar izan zituzten penizilina laborategian sintetizatzen”*

Dorothy Crowfoot Hodgkin britainiarraren lan kristalografikoak argitu zuen zein zen penizilinaren egitura.

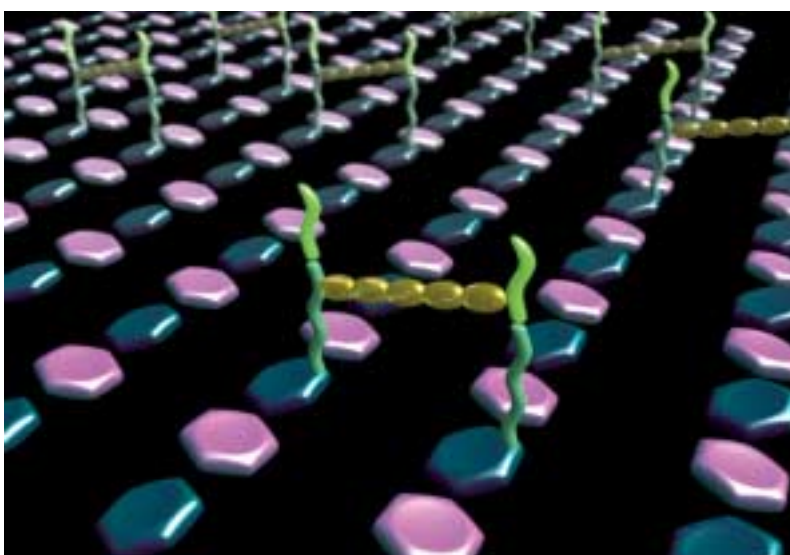
Hain zuzen, Floreyk eta Chainek (Oxfordeko taldekoek) proposatutako egitura zen. Molekularen oinarria bi

zirklo osatzen dute, eta bi horietan txikiena zen penizilinaren arrakastaren sekretua.

Lau atomoko zirkloa da, hiru karbono eta nitrogeno bat. Nitrogenoaren ondoko karbono batek oxigeno bat du lotuta, lotura bikoitz batez. Kimikariek amida deritzote atomoen konbinazio horri, eta zirklo-itxuran antolatutako amidei, berriz, laktama. Lau atomo dituztenei, beta-laktama deritze. Hain zuzen ere, penizilina guztiak (metizilina, amoxicilina eta abar) antibiotikoak dira beta-laktamaren zirkloa dutelako egitura, zirklo horrek ematen baitio molekulari alaninaren geometria bera. Horregatik, antibiotiko-mota horri betalaktamiko deitzen zaio.

## Bakterioen erantzuna

Penizilinaren eta antibiotiko betalaktamiko guztien arrakasta ez dago beti bermatuta. Mikrobioen arteko gerran arma ahaltsuak dira, baina bakterioek antibiotikoen aurkako defentsarako armak garatzeko gaitasuna ere badute. Flemingek berak ikusi zuen ondoak ez bazuen bakterioen kolonia osoa hiltzen, denboraren poderioz, penizilina ez ziela eragiten bizirik geratzen ziren aleei. Antibiotikoaren kontrako erresistentzia garatzen zuten.



Bakterio-paretaren peptidoglikanoaren eskema bat. Hexagonoak glukidoak dira (ilaretan antolatuta), eta ilarak lotzen dituzten egiturak aminoazidoz eginda daude. Berde argiz irudikatu dira alanina-dimeroak; molekula hori gehitzea eragozten du penizilina.

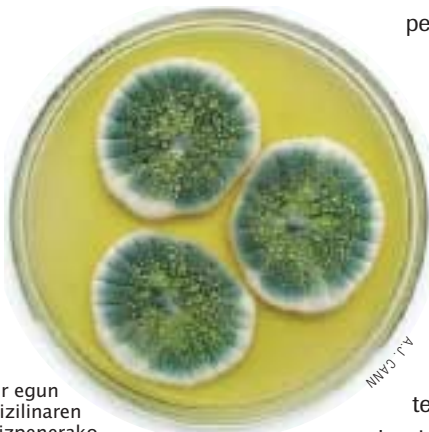
G. FROA

Hain zuzen ere, betalaktamaren zikloa desegiten duten proteina berriak sortzen dituzte bakterioek, beta-laktamasak. Lau atomoen zikloa deseginda, antibiotikoak ez du funtzionatzen.

“penizilinari aldaketa kimiko txikiak eginda, bakterioak txikitu ezin dituen antibiotiko berriak sintetizatu dira”

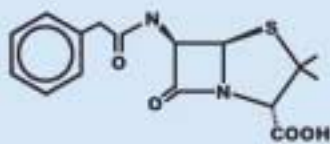
Erresistentzia horren kontra ezin du gauza handirik egin onddoak. Hasi-ratik hil behar ditu koloniako bakterio guztiak. Eta gizakiak ere horixe bera egin beharko luke; baina ez da hori gertatu. Bakterio askok erresistentzia garatu du penizilinarekiko. Arazo handia da, esate baterako, metizilinarekiko erresistentea den *Staphylococcus aureus* bakterioa. Ospitaleetan ederki ezagutzen dute, eta arazo larria da, edo izan daiteke. Baina gizakia ez da onddo bat, eta kimika sintetikoa garatu du bakterioen aurkako gerran aurrera egiteko.

Besteak beste, beta-laktamasen kontrako botikak sintetizatu daitezke, azido klabulanikoa adibidez; paradoxa bat

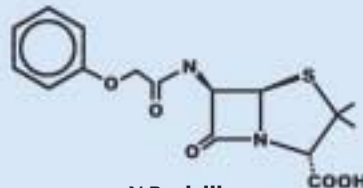


Gaur egun penizilinaren ekoizpenerako hazten den onddoa: *Penicillium chrysogenum*.

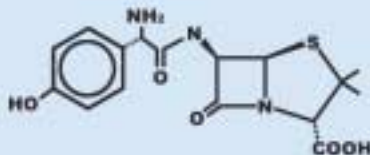
## Atzizkia -izilina dutenen familia



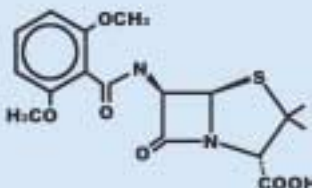
**G Penizilina**  
(Flemingek aurkitu zuena)



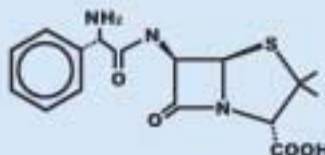
**V Penizilina**  
(erabat sintetizatu zuten lehenengoa)



**Amoxizilina**



**Metizilina**



**Anpizilina**

Atzizkia -izilina duen edozein izen penizilina-mota baten izena da. Irudian hauetako batzuk daude. Azken batean, molekula horiek guztiak beta-laktamaren eraztun karratua dute, bost atomoko beste eraztunari itsatsita. Batetik bestera aldatzen diren atomoek ezkerreko aldekoak izan behar dute; eskuineko aldea desitxuratu bada, ahalmen antibiotikoa galtzen du substantziak.

dirudi, baina botika horren molekulak ere beta-laktama ziklo bat du egituran.

Bestalde, penizilinari aldaketa kimiko txikiak eginda, bakterioak txikitu ezin dituen antibiotiko berriak sintetizatu dira. Jakina, molekula berri horiek ere alaninaren dimeroaren imitazio on izan behar dute, baina, hori kontuan hartuta, aukera asko dute kimikariek penizilina berriak egiteko. Hori bai, denborarekin, bakterio batzuek erresistentzia garatuko dute penizilina berriaren aurka, eta joko berriz hasiko da.

Baina, noiz arte? Bakterioak oso azkar ugaltzen dira, oso azkar eboluzionatzen dute, eta horrek esan nahi du oso azkar gara dezaketela erresistentzia. Gizakiak badu ahalmena horri erantzuteko, baina ez bakterioek dutena bezain azkarra.

## Azken baliabidea

Batzuetan gakoa da estrategia aldatzea, eta beste antibiotiko-mota batzuk erabiltzea, beta-laktamarik ez dutenak, adibidez. Bakterio erresistenteak azalduko dira berriz ere, baina ez hain azkar.

Joko horretan, bankomizina antibiotikoa hartzen da kasu larrienerarako azken aukeratzat. Bankomizina eta haren familiako beste antibiotikoek bakterioen paretari ere egiten diote eraso, baina ez alanina imitatuta. Nolanahi ere, bankomizinarekiko erresistentzia ere garatu izan dute bakterio andui batzuek. Eta okerrera da ez dakitela nolakoa den hainbat erresistentziaren mekanismoa.

Penizilinaren aurkikuntzak bitzta asko salbatu ditu, baina gerra kimiko batean sartu zuen gizakia, eta ez dago argi gerra hori zeinek irabaziko duen. ▣