

ĐẠI HỌC BÁCH KHOA HÀ NỘI
 VIỆN CÔNG NGHỆ SINH HỌC – CÔNG NGHỆ THỰC PHẨM


KHÁNG SINH HỢP MACROLIDE

Môn: CNSX Chất kháng sinh

GVHD: TS. Phạm Thị Kim Nhã **SVTH:** Trần Thị Thúy Hằng **Phạm Thị Kim Nhã**
SVTH: Trần Thị Thúy Hằng **20123132**
Phạm Thị Kim Nhã **20123343**

I. Mở đầu

Giới thiệu

Phổ tác dụng

Ứng dụng trong y học

Cơ chế tác dụng

Nội dung

I. Mở đầu

II. Công nghệ sản xuất

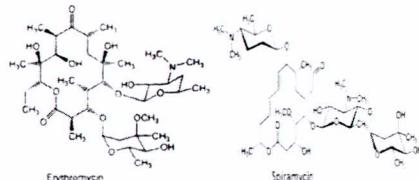
III. Kết luận

IV. Tài liệu tham khảo

NGUỒN GỐC

A. Thiên nhiên

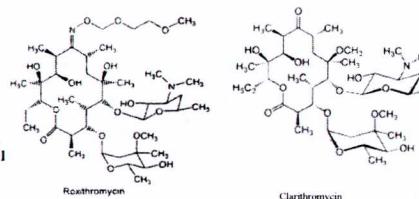
Gồm các macrolid được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy Streptomyces như Erythromycin, Spiramycin, tylosin...



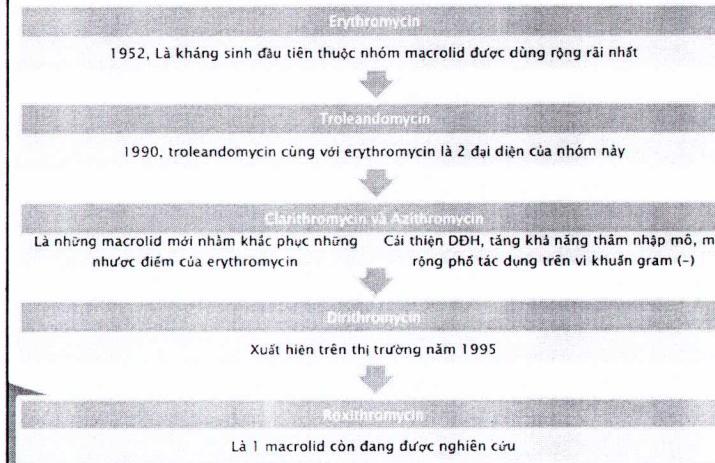
B. Bản tổng hợp

Gồm các macrolid được tạo thành bằng cách biến đổi một vài chi tiết trong cấu trúc của macrolid thiên nhiên để khắc phục những nhược điểm của kháng sinh mè như:

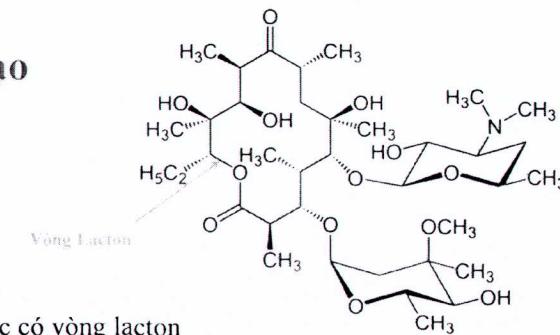
Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin...



Lịch sử hình thành và phát triển

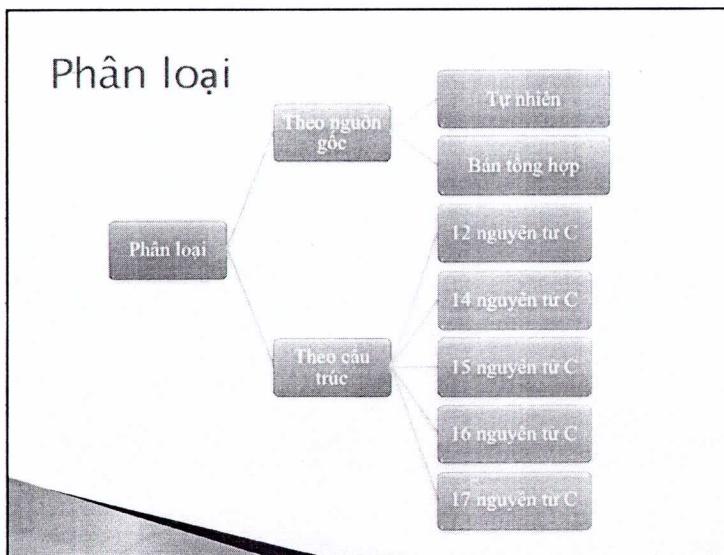


Cấu tạo



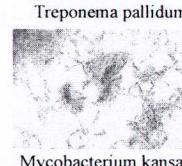
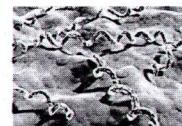
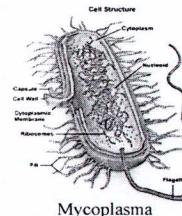
- Cấu trúc có vòng lacton
- Các macrolid khác nhau ở số lượng nguyên tử trong vòng lacton → thay đổi tính bền với dịch vị, tính thẩm vào mô
- Kiềm/diệt khuẩn qua cơ chế ức chế sinh tổng hợp protein của vi khuẩn

Phân loại



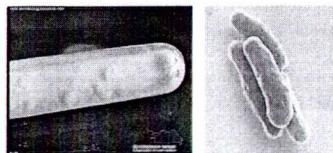
Phổ kháng khuẩn

- Phổ tác dụng trung bình tương tự Penicillin
- Chủ yếu là vi khuẩn G(+) và một số ít vi khuẩn G(-)
- Ưu điểm so với các nhóm KS khác: có tác dụng với:
 - Vật nội bào: Mycoplasma, Clamydia, Rickettsia...
 - Xoắn khuẩn: Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi.
 - Vi khuẩn cơ hội: Mycobacterium kansasii.
- Clarithromycin, Azithromycin: bền hơn với dịch tiêu hóa, phân bố ở mô tốt hơn Erythromycin, mở rộng trên vi G(-)

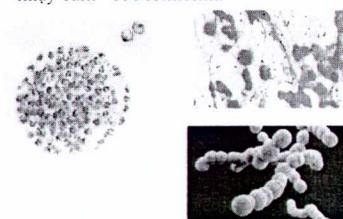


Phản tác dụng của một số macrolid điển hình

- Vk cơ hội: *Mycobacterium kansasii* (bệnh nhiễm khuẩn cơ hội ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch)
- Hầu như không có trên vk G(-).
- Phản ứng tự Erythromycin nhưng rộng hơn và hiệu lực cũng mạnh hơn.
- Có td cá với *Toxoplasma gondii*, *Branhamella catarhalis* và *Streptococcus* nhạy cảm với Methicillin.



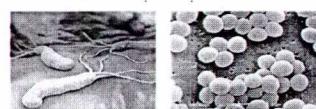
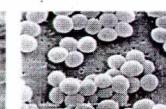
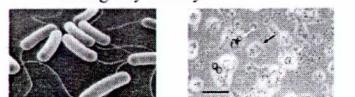
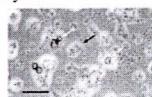
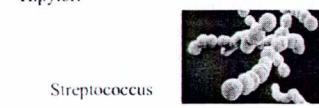
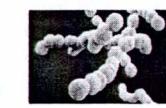
Mycobacterium kansasii



Erythromycin

Spiramycin

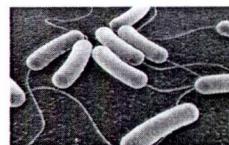
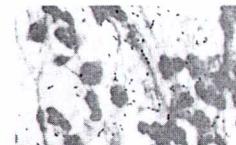
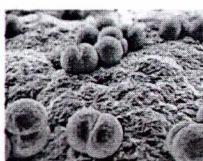
- Td trên *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *H.pylori* và các vk cơ hội mạnh hơn Erythromycin → ngoài chỉ định giông Erythromycin còn dùng diệt *H.pylori* và điều trị nhiễm vi khuẩn cơ hội ở bệnh nhân AIDS

*H.pylori**Staphylococcus**H.influenzae**Ureaplasma urealyticum**Streptococcus**Vibrio cholerae**Enterococcus faecalis*

Clarithromycin

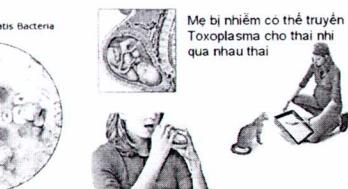
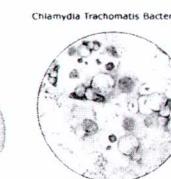
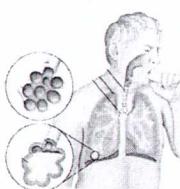
Roxithromycin

- Td mạnh trên *H.influenzae*, *M.catarhalis*, *Neisseria*, vk nội bào, vk cơ hội ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS

*H.influenzae**M.catarhalis**Neisseria*

Azithromycin

Ứng dụng trong y học



Sử dụng trị liệu:

- Nhiễm trùng ORL
- Nhiễm trùng hô hấp
- Nhiễm trùng da
- Nhiễm trùng sinh dục
- Phòng nhiễm trùng màng não, viêm nội mạc tim ở người có nguy cơ
- Thay thế Penicilline khi bị dị ứng với Penicillin

Sử dụng được cho phụ nữ mang thai (từ 3 tháng trở đi): loại B (Erythromycin, Azithromycin) và loại C (Clarithromycin, Spiramycin) theo FDA - Mỹ

Tác dụng không mong muốn



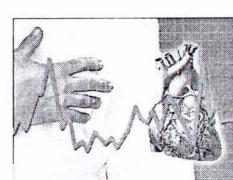
Rối loạn tiêu hóa



Viêm gan ứ mật



Đi ứng ngoài da



Loan nhịp tim (rất hiếm)



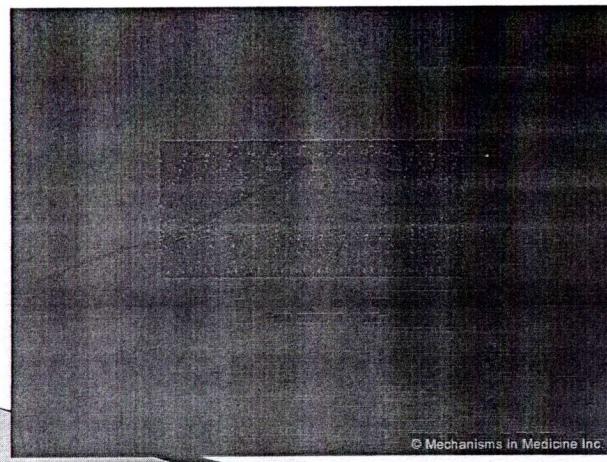
Erythromycin

- Là kháng sinh đầu tiên thuộc họ Macrolid
- Chủ yếu là Erythromycin A
- Được chiết xuất từ mầm nấm *Streptomyces erythreus*
- Chế phẩm dạng bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt, không mùi, vị đắng, rất dễ hút ẩm, rất ít tan trong nước, tan trong ethanol

Nguồn gốc, tính chất

Tác dụng

Cơ chế hoạt động

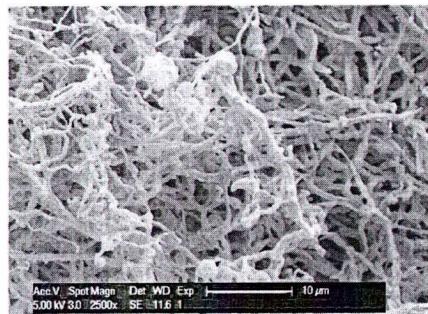


Phần 2: quá trình sản xuất

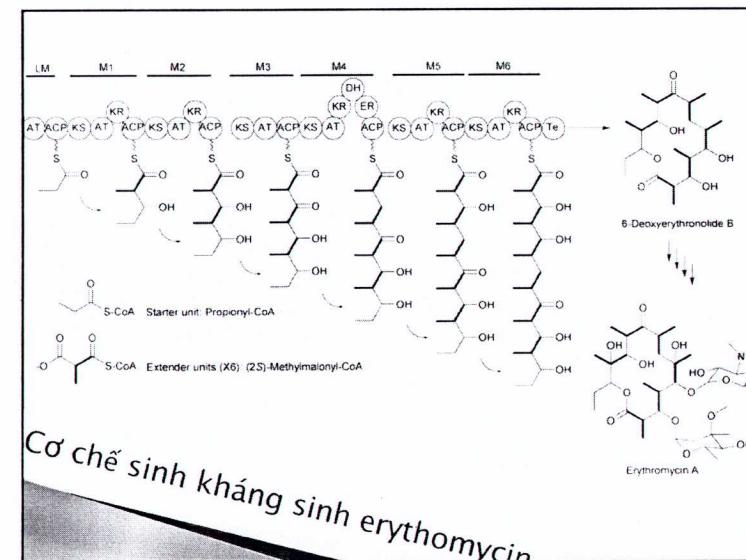
- Lên men sinh tổng hợp
- Tối ưu sử dụng nguồn C từ bã mía
- Cải tiến chủng tăng năng suất

Chủng giống

Saccharopolyspora erythraea:



- Ngành: actinobacteria
- Lớp: Actinobacteria
- Họ: Actinobacteridae
- Giống: Pseudonocardiaceae
- Chi: *Saccharopolyspora*
- Loài: *S. erythraea*



Môi trường

MT hỗn hợp
VSV sử dụng
nguồn C, N để
phát triển sinh
khối

Nồng độ C, N, P

Đặc
diểm

CO₂ Làm giảm
hiệu quả lên men
kháng sinh

NH₄ Là nhân
tố giới hạn

Một số môi trường lên men

pH= 6.5- 7

Thành phần	Tỷ lệ
Glucose	1%
Cao nấm men	1%
Trypton	0,5%

Nhiệt độ lên men: 26°C

Hiệu suất lên men : 47 mg/L

Thành phần	Tỷ lệ
Saccarose	3%
Cao nấm men	0,5%
Tinh bột ngô	3%
NaCl	0,3%
(NH ₄) ₂ SO ₄	0,3%
CaCO ₃	0,2%

Tỷ lệ cấy giống: 2,5- 5%

Án đới

Một số môi trường lên men

Thành phần	Tỷ lệ
Glucose	4%
Dầu ngô	0,6%
Cao ngô	1%
NaCl	0,25%
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	0,5%

Lên men ở nhiệt độ : 37°C

Điều kiện thông khí mạnh

Hiệu suất đạt: 3g/L

Thành phần	Tỷ lệ
Glucose	2,5%
Cao nấm men	0,5%
Cao ngô	1%
Tinh bột	2,5%
NaCl	0,5%
CaCO_3	0,2%

Viện IRNA o phap (1982)

Tối ưu hóa môi trường sử dụng nguồn C từ bã mía

- Sử dụng chủng: *Saccharopolyspora erythraea* MTCC1103
- Chủng được giữ trong môi trường ISP-2

Một số môi trường lên men

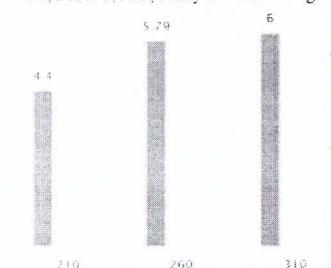
Thành phần	Tỷ lệ
Bột đậu tương	3,2%
Cao nấm men	0,8%
Dầu đậu tương	0,25%
CaCO_3	0,3%
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	0,25%

Điều kiện : 32°C

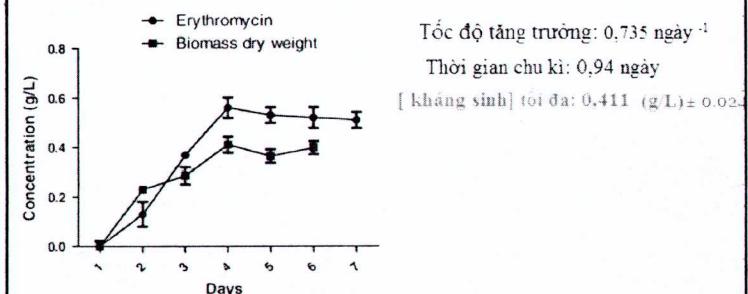
Khuấy 400 v/p ở giờ đầu

550 v/p ở giờ 24

Hiệu suất đạt được thay đổi theo thời gian

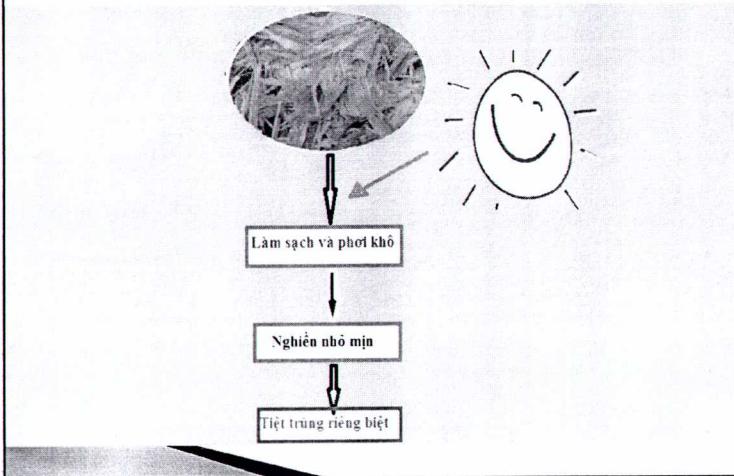


Môi trường lên men



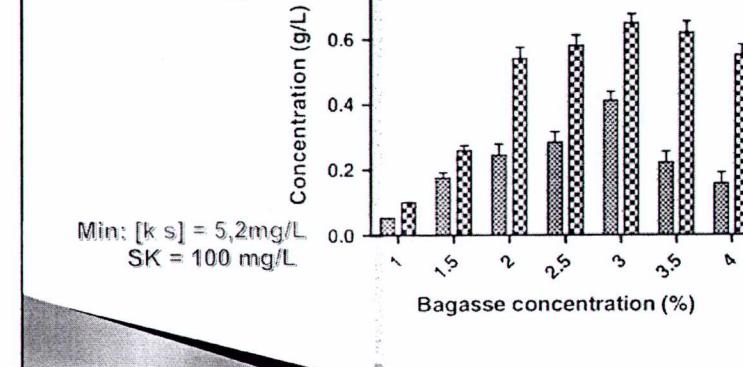
Erythromycin production and growth rate of *Saccharopolyspora erythraea* MTCC 1103 (wild type strain)

Bã mía

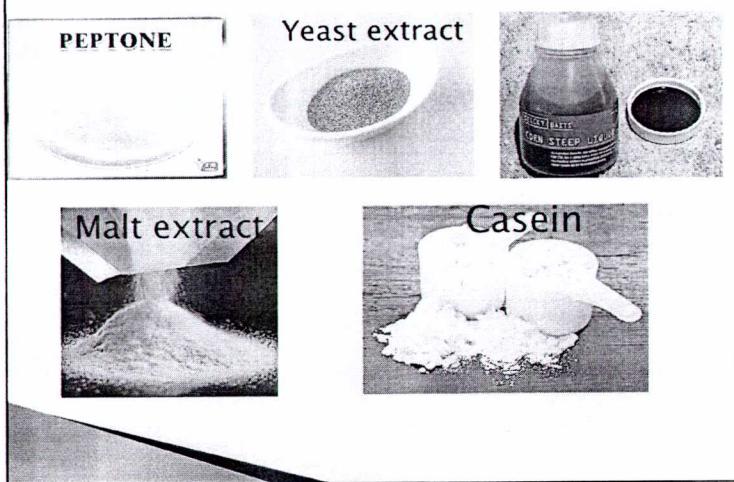


Bã mía

Max: $[k_s] = 412 \text{ mg/L}$
 $\text{SK} = 650 \text{ mg/L}$

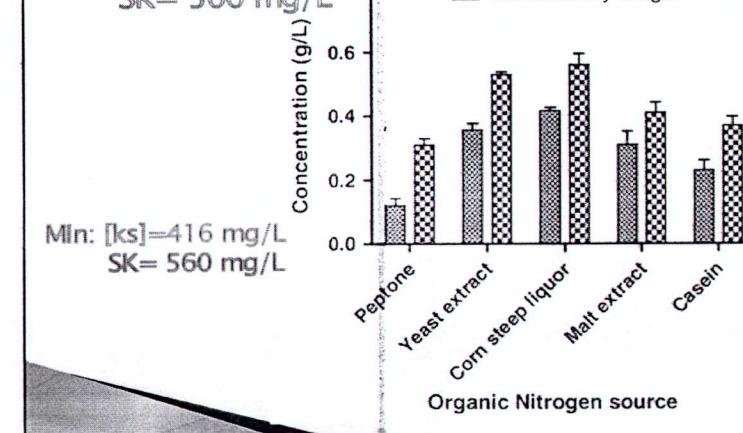


Nito hữu cơ



Nito hữu cơ

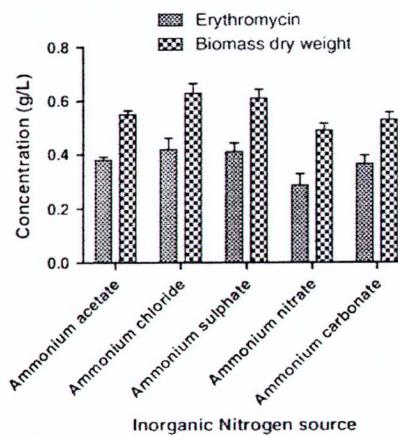
Max: $[k_s] = 416 \text{ mg/L}$
 $\text{SK} = 560 \text{ mg/L}$



Nito vô cơ

ammonium chloride

Max: $[ks]=419 \text{ mg/L}$
SK=630 mg/L

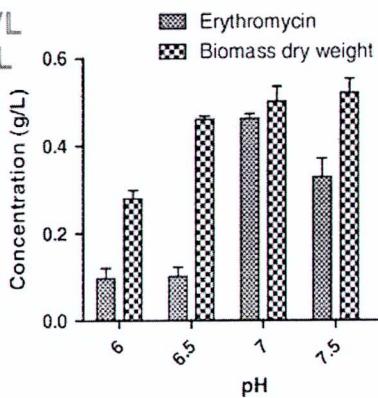


ammonium sulphate

$[ks]$ 412 mg L
SK 610 mg L

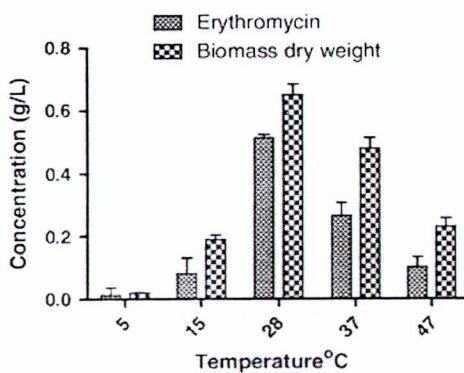
pH

Max: $[ks]=461 \text{ mg/L}$
SK=500 mg/L



Nhiệt độ

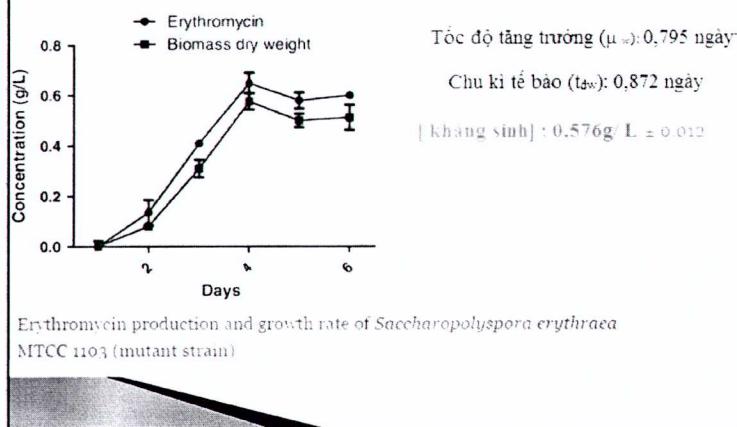
Max: $[ks] = 512 \text{ mg/L}$
SK= 650 mg/L



Tổng kết tối ưu

Thông số	Tối ưu
Bã mía	3%
Nguồn nito hữu cơ	corn steep liquor (dịch ú ngô)
Nguồn nito vô cơ	ammonium chloride
pH	7
Nhiệt độ	28°C
	Max: $[ks] = 512 \text{ mg/L}$ SK= 650 mg/L

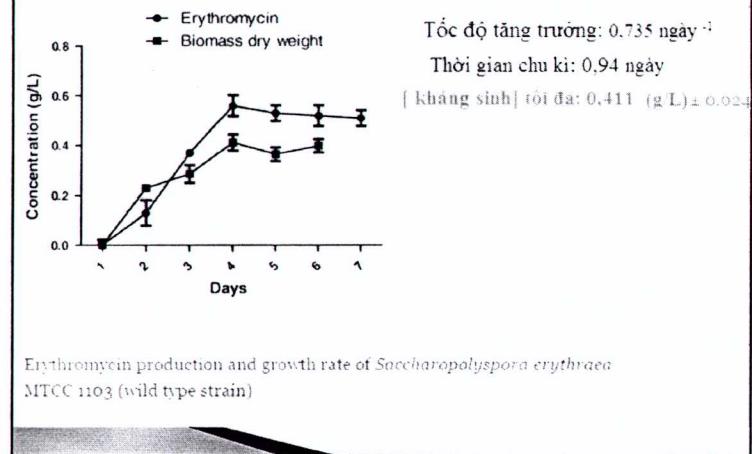
Kết quả đột biến



Kết luận

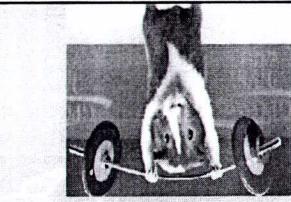
- › Sử dụng bã mía trong sản xuất erythromycin cho 512 mg/L, cao hơn so với sử dụng glucose là 28%
 - › Cải biến chủng bằng đột biến cho năng suất cao hơn 40% so với chủng hoang dã.

Chủng ban đầu



Tài liệu tham khảo

1. Nhóm thuốc kháng sinh macrolide và lincosamid. 2011; Available from: <http://www.dictructuyenduocvietnam.gov.vn/tieu-chuan-va-nhom-thuoc-khang-sinh-macrolide-lincosamid.htm>.
 2. Macrolide. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Macrolide>.
 3. Cơ chế tác dụng của kháng sinh nhóm Macrolide và cơ chế đề kháng của vi khuẩn. 2014; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148018/>.
 4. Đạt, P.T.M.K.D.N.T.X.P.C.V.T.D.N.Q.C.D.P.V.Q.D.D.V, ed. *Nghiên cứu sinh tổng hợp kháng sinh erythromycin và thuốc phân pencilline bằng enzyme tảo 6-APA*. 1991. Bộ DH và THCN.
 5. Lin, T.-Y. 6-deoxyerythronolide synthase B. 2011 9 November 2010.; Available from: http://proteopedia.org/wiki/index.php/User:Tsing_Yi_Lin/6-deoxyerythronolide_B_synthase.
 6. Subathra Devi, C., et al., *Strain improvement and optimization studies for enhanced production of erythromycin in bagasse based medium using Saccharopolyspora erythraea MTCC 1103*. 3 Biotech, 2015. 5(1): p. 23-31.



KTSH đã chủ ý lăng nhăng

Cầm ôn thay và các bạn lớp