

Biosinteza oksitetraciklina s pomoću *Streptomyces rimosus*: prošli, sadašnji i budući trendovi razvoja tetraciklinskih antibiotika

Sažetak

Prirodni tetraciklinski antibiotici prva su značajna skupina terapijskih spojeva širokog spektra djelovanja, koji se od 1940-ih koriste u liječenju infekcija izazvanih Gram-pozitivnim i Gram-negativnim patogenim bakterijama, mikoplazmama, unutarstaničnim klamidijama, rikecijama i parazitskim protozoama. Druga generacija polusintetskih tetraciklina poboljšanog učinka, kao što su minociklin i doksiciklin, uvedena je u kliničku praksu 1960-tih godina prošlog stoljeća. Unatoč raširenoj pojavi otpornosti na tetraciklinske antibiotike tijekom 1980-tih godina, tek je 2006. godine, više od četiri desetljeća nakon uvođenja druge generacije tetraciklina, u kliničku praksu uveden prvi tetraciklinski antibiotik treće generacije, nazvan tigeciklin. Trenutačno su u fazi kliničkog istraživanja dva nova tetraciklina, omadaciklin i eravaciklin; prvi je polusintetski, a drugi sintetski antibiotik. Treba napomenuti da unatoč produktivnom početku razvoja mutiranih sojeva bakterije *Streptomyces aureofaciens* koji proizvode 6-demetil-7-klortetraciklin, ključni intermedijar u sintezi druge i treće generacije tetraciklina, biosinteza tetraciklinskih antibiotika nije dala značajne rezultate u posljednjih pedesetak godina. Relativno spori i kompleksni molekularno-biološki postupci manipulacije gena aktinobakterija što proizvode tetraciklinske antibiotike, te nedovoljno razumijevanje enzimskih mehanizama uključenih u biosintezu tetraciklina bitno su umanjili uspjeh biosintetskih metoda. No, zahvaljujući značajnom napretku razvoja pristupačnih i svestranih metoda biosintetskog inženjerstva i sintetske biologije, te boljem razumijevanju biosinteze tetraciklina stečenom u posljednja dva desetljeća, pojavile su se nove mogućnosti razvoja tetraciklinskih antibiotika.

Ključne riječi: antibiotici, biosinteza, poliketidi, poliketid sintaze, tetraciklini, oksitetraciklin, klortetraciklin, *Streptomyces*, *Streptomyces rimosus*, *Streptomyces aureofaciens*