

Mechanizmus účinku antifungálnych antibiotík

J. ŠUBÍK

V súčasnosti existuje už obrovské množstvo látok vyznačujúcich sa antifungálnymi vlastnosťami. Sú to syntetické látky alebo látky prirodzeného pôvodu, napr. produkty metabolizmu rastlín alebo mikroorganizmov. Také organické látky, ktoré sú produkované mikróbmi a ktoré už v nízkych koncentráciách výrazne ovplyvňujú rast a metabolizmus iných mikroorganizmov, dostali názov antibiotiká.

Hoci v súčasnosti je známych pomerne veľa antibiotík [1], jednako nie všetky majú antifungálnu aktivitu. Ešte menej je však antifungálnych antibiotík, pri ktorých poznáme aj mechanizmus ich účinku. Poznatky o mechanizme účinku antifungálnych antibiotík totiž pomáhajú nielen pri praktickom využití týchto látok, nevynímajúc kontrolu mikrobiologického znehodnocovania potravín a ich surovín, ale sú nepostrádateľné i na výskum ich analógov, ktoré by mohli byť ešte účinnejšie a lepšie by sa dali uplatniť v praxi ako pôvodné antibiotiká.

Na to, aby bunky húb rástli alebo preživali, je nevyhnutné, aby v nich prebiehali mnohé biochemické procesy. Na základe interferencie s týmito biosyntetickými i katabolickými procesmi možno antifungálne antibiotiká rozdeliť do viacerých skupín. Sú to antibiotiká interferujúce s metabolizmom nukleových kyselín, bielkovín a lipidov, ako aj antibiotiká interferujúce s bunkovými membránami, s tvorbou bunkovej steny a s energetickými mechanizmami bunky.

1. Nukleové kyseliny

Do skupiny antifungálnych antibiotík interferujúcich s metabolizmom nukleových kyselín možno zaradiť grizeofulvín, antracyklín, fytoaktín, fleomycín a lomofungín.

Grizeofulvín je produkován viacerými druhmi plesne *Penicillium* [2]. Bol pomenovaný podľa *Penicillium griseofulvín*, z ktorého bol prvýkrát izolovaný [3]. Toto antibiotikum spôsobuje ultraštruktúrne zmeny zakončenia hýf, sprevádzané inhibíciou ich rastu [4, 5]. Grizeofulvín zapríčiňuje abnormálne delenie jadra v rastúcej oblasti hýf a zabráni normálnemu predlžovaniu buniek [6]. U živočíchov vyššie koncentrácie antibiotika zastavili mitózu v meta-

fáze a spôsobili dezorientáciu chromozómov. V koreňoch fazule sa pozorovala oneskorená a multipolárna mitóza [7].

V študovaných hubách grizeofulvín neinhiboval dýchanie [8, 9]. V mladých bunkách *Microsporum gypseum* pri permanentnej redukcii bielkovín, po prechodnom znížení neskôr zvýšil obsah RNA a DNA [10]. V *Botrytis cinerea* značne vzrástol obsah DNA, pričom obsah RNA sa slabo znížil a obsah chitínu, celkových lipidov a bielkovín sa nezmenil [9, 11].

Grizeofulvín je schopný viazať sa na viaceré bunkové zložky [9, 12—15]. Podľa niektorých autorov primárnou reakciou zodpovednou za aktivitu antibiotika je interakcia grizeofulvínu s RNA [12, 15]. Iní autori predpokladajú, že rozhodujúcu úlohu v inhibícii rastu húb má stimulácia syntézy DNA [9], pričom všetky ostatné pozorované zmeny by mali byť iba sekundárnym efektom. Túto koncepciu podporujú i experimentálne údaje o neinhibovanej proteosyntéze, ako aj cytologické nálezy o inhibovanej mitóze, multipolárnej mitóze a abnormálnom jadre.

Antracyklíny tvoria skupinu antibiotík (daunomycín, cinerubín, aklavín) s výraznými antifungálnymi vlastnosťami, prejavujúcimi sa už pri pomerne nízkych koncentráciách [16]. Tieto antibiotiká tvoria komplexy s DNA, v dôsledku čoho nastáva inhibícia syntézy RNA. Antibiotiká inhibujú i syntézu DNA na úrovni DNA-polymerázy. Sám *daunomycín* bol schopný blokovat i mitózu [16].

Fytoaktín je necyklický polypeptid inhibujúci rast niektorých húb a baktérií [17]. Ovplyvňuje aj permeabilitu buniek kvasiniek [18]. Miestom jeho účinku je syntéza RNA, ktorú už koncentrácia antibiotika 3 $\mu\text{g/ml}$ inhibuje takmer na 90%. Za týchto podmienok bola syntéza bielkovín iba mierne inhibovaná [18].

Fleomycín je antibiotikum obsahujúce meď, jeho štruktúra však nie je ešte celkom objasnená [19, 20]. Inhibuje rast húb i baktérií a je toxický i pre živočíšne tkanivové kultúry. V *Escherichia coli* inhiboval syntézu DNA bez vplyvu na RNA a proteosyntézu [21]. Silne inhibuje DNA-polymerázu, za slabej inhibície RNA-polymerázy [22, 23]. V HeLa bunkách fleomycín blokoval mitózu i bunkové delenie dokonca v nižších koncentráciách, ako bola ovplyvnená syntéza DNA [24].

Lomofungín je antibiotikum inhibujúce rast húb i baktérií [25, 26]. V bezbunkovom systéme in vitro neinhiboval proteosyntézu. In vivo však inhiboval syntézu DNA a RNA už v pomerne nízkych koncentráciách. Vzhľadom na to, že syntéza RNA bola na inhibíciu s antibiotikom citlivejšia ako syntéza DNA, predpokladá sa, že primárnym miestom účinku lomofungínu je syntéza RNA [27].

2. Proteosyntéza

Proteosyntéza je komplexný enzýmový proces nevyhnutný na rast a metabolické aktivity všetkých buniek. Tento translačný proces, ktorý v svojom jemnom mechanizme zahŕňa niekoľko rozlíšiteľných stupňov [28], prebieha tak na cytoplazmatických, ako aj na mitochondriálnych ribozómoch [29—31] eukaryotických buniek. Väčšina z dosiaľ známych antifungálnych antibiotík interferuje s prenosom aminokyseliny na ribozómy a s tvorbou polypeptidického reťazca.

Najznámejšie antifungálne antibiotikum interferujúce s proteosyntézou je *cykloheximid* [32—34]. Toto antibiotikum patrí do skupiny glutarimidov a je jediným predstaviteľom tejto skupiny so známym mechanizmom účinku [35].

Antibiotikum je známe svojou účinnosťou proti početným hubovým ochoreniam [36, 37]. Pri hubách tvorba ATP nebola citlivá na účinok antibiotika [38, 42]. Často sa však pozorovala inhibícia syntézy RNA a DNA, čo však je sekundárny efekt antibiotika in vivo, keďže v systémoch in vitro inhibícia nenastávala [39—41, 43, 44].

V súčasnosti akceptovaným mechanizmom zabránenia rastu húb cykloheximidom je inhibícia syntézy bielkovín. Tento proces inhibujú nízke koncentrácie antibiotika v kvasinkách [40, 41], vláknitých hubách [45] a u živočíchov [46]. Mechanizmus účinku cykloheximidu bol predmetom už viacerých prehľadov [35, 48]. V bezbunkovom systéme cykloheximid inhibuje prenos aminokyseliny z aminoacyl-tRNA na peptidický reťazec [41, 47] bez vplyvu na predchádzajúce štádiá proteosyntetického mechanizmu [40, 49].

Blasticidin S je selektívne antibiotikum inhibujúce len niektoré huby a baktérie [50—52]. Antibiotikum neinterferuje s energetickými mechanizmami buniek, ani so syntézou lipidov a nukleových kyselín. Inhibuje však syntézu bielkovín tak in vivo, ako aj in vitro [53—56]. Antibiotikum interferuje s aktiváciou aminokyselín, s tvorbou aminoacyl-tRNA a s inkorporáciou aminoacyl-tRNA do bielkovín.

Kasugamycin je aminoglykozid [57, 58]. Toto antibiotikum je aktívne iba pri nízkom pH. Inhibuje rast mnohých baktérií, medzi testovanými hubami bolo však dostatočne účinné iba proti hubám atakujúcim ryžu [59]. Antibiotikum inhibuje syntézu bielkovín i v bezbunkovom systéme, bez vplyvu na syntézu nukleových kyselín [60]. Mechanizmus účinku kasugamycínu je v inhibícii väzby komplexu aminoacyl-tRNA-ribozómu [61].

Anizomycin je antibiotikum inhibujúce syntézu bielkovín v bezbunkovom extrakte živočíchov, kvasiniek, ale nie baktérií. Je to špecifický inhibitor proteosyntézy na 80 S ribozómoch. Predpokladá sa, že toto antibiotikum pôsobí na úrovni medzi stupňom aktivácie aminokyseliny a stavom, keď polypeptidy sa uvoľňujú z polyribozómov [62].

Medzi antifungálne antibiotiká inhibujúce proteosyntézu možno zaradiť i *streptomycin*, známe antibakteriálne antibiotikum, ktorý inhibuje rast niektorých Oomyciet [63], ako i tabakovú plesň *Perenospora tabacina* [64]. Keďže neexistujú údaje o mechanizme účinku streptomycínu pri hubách, možno iba predpokladať, že účinok bude podobný ako pri baktériách [65]. Primárnym miestom účinku je interferencia s proteosyntézou, prejavujúca sa v zníženej afinite aminoacyl-tRNA k ribozómu [66], chybným čítaním kódu [67] a odúbaním polyribozómov [68].

3. Lipidy

Z tejto skupiny antibiotík poznáme zatiaľ iba jedno, a to *cerulenin*. Je to antibiotikum izolované z filtrátu kultúry *Cephalosporium caerulens* [69, 70]. Jeho chemická štruktúra je známa [71]. Antibiotikum silne inhibuje rast kvasiniek, pričom mierne ovplyvní i rast vláknitých húb [72]. Antifungálna aktivita cerulenínu bola zvrátená ergosterolom a masnými kyselinami [73].

Štúdiom mechanizmu účinku tohto antibiotika sa ukázalo, že cerulenín je špecifický inhibítor β -ketoacyltioester-syntetázy [74], v dôsledku čoho nastáva inhibícia biosyntézy sterolov a mastných kyselín [73, 75] s následným zastavením rastu.

4. Bunkové membrány

Do skupiny antibiotík interferujúcich s bunkovými membránami možno zaradiť askochitín, citrinín, desertomycín a polyény.

Askochitín je širokospektrálne antibiotikum inhibujúce rast kvasiniek, vláknitých húb, baktérií i vyšších rastlín [76]. Pri citlivých hubách sa antibiotikum rýchlo absorbuje bunkami a nastáva poškodenie plazmatickej membrány [77]. Účinok antibiotika sa pravdepodobne realizuje v jeho interakcii s bielkovinami membrán. Niektoré rezistentné bunky sú schopné redukovať antibiotikum na neaktívny dihydroaskochitín [78].

Citrinín je produkt metabolizmu viacerých mikroorganizmov. Vo vyšších koncentráciách zabráni klíčeniu spór, neinhibuje však ich napučanie [79]. Citrinín spôsobuje ultraštruktúrne transformácie hýf *Botrytis cinerea* a indukuje dimorfické zmeny pri *Paecilomyces viridis*. Inhibuje i rast *Eremothecium ashbyii* a spôsobuje uvoľňovanie metabolitov z bunky [80].

Desertomycín je antifungálne antibiotikum spôsobujúce zmeny permeability membrán rozmanitých buniek. Uvoľňovanie metabolitov sa pozorovalo z erytrocytov, z rezov repy, ako aj z huby *Eremothecium ashbyii* [81, 82].

Veľkú skupinu antibiotík interferujúcich s membránami tvoria *polyény* [82, 83]. Antibiotiká tejto skupiny majú vo svojej štruktúre sériu konjugovaných dvojitéch väzieb a môžu byť neutrálne, bázické, kyslé i amfoterné. Najznámejšie z nich sú *filipín*, *nystatín*, *amfotericín B* a *pimaricín*.

Polyény inhibujú rast väčšiny vláknitých húb, kvasiniek, rias, protozoí, hmyzu a iných živočíchov. Baktérie, modrozelené riasy a niektoré huby sú však rezistentné [84—88]. Polyény inhibujú klíčenie spór *Aspergillus niger* a u vyklíčených spór spôsobujú pučanie a prasknutie zakončenia promycélia [89]. Na základe údajov, že filipín a nystatín interferovali s dýchaním celých buniek [90], nie však s dýchaním bezbunkových preparátov [91], sa už dávnejšie usudzovalo, že tieto antibiotiká účinkujú na bunkové membrány [92]. Dôkazom toho je zmena permeability bunkových membrán kvasiniek [92—94], plesní [95] a červených krviniek [96], vyvolaná polyénmi.

Polyény špecificky reagujú so sterolmi bunkových membrán [87, 89, 92, 97] i s umelými membránami lipozóm [98, 99], v dôsledku čoho dochádza k štruktúrnym zmenám takýchto membrán obsahujúcich steroly. Tieto zmeny majú potom za následok zmenenú permeabilitu membrán spôsobujúcu výtok esenciálnych metabolitov, inhibíciu dýchania, bunkových syntéz a zastavenie rastu.

5. Tvorba bunkovej steny

Polyoxíny tvoria skupinu prinajmenšom deviatich rozličných, ale príbuzných zlúčenín, ktoré inhibujú tvorbu bunkovej steny rôznych húb [100—102]. Všetky vyvolávajú spoločný morfológický efekt, a to tvorbu cibulovitého promycélia alebo cibulovitých oblastí na mycéliu [103, 104].

Polyoxin D neinhibuje dýchanie ani inkorporáciu značených prekursorov do bielkovín a nukleových kyselín. Primárnym účinkom antibiotika je tvorba bunkovej steny. *Polyoxin D* inhibuje inkorporáciu ^{14}C -glukozamínu do chitínu v bezbunkovom systéme na úrovni transportu *N*-acetylglukozamínu z UDP-*N*-acetylglukozamínu do chitínu [105].

6. Oxidatívna fosforylácia

Oxidatívna fosforylácia je pomerne zložitý komplex enzýmových procesov, ktorých výsledkom je syntéza ATP spojená s transportom elektrónov dýchacím reťazcom mitochondrií [106—108]. Pri hubách [109—112] sa tento proces vcelku podobá dejom detailne študovaným najmä pri živočíšnych mitochondriách. Informácie o mechanizme účinku antifungálnych antibiotík, získané štúdiom na živočíšnych mitochondriách, možno tak brať za rovnako platné i v prípade húb.

Medzi najznámejšie antibiotiká inhibujúce dýchanie patria *antimycín* a *2-n-heptyl-4-hydroxychinolín-N-oxid* (HQNO). Antibiotiká skupiny antimycínu sú štyri príbuzné zlúčeniny [113], s tým istým mechanizmom účinku [114]. Sú aktívne oproti mnohým hubám, ale všeobecne nie sú antibakteriálne [115, 116].

Prehľad o enzýmových systémoch rozličného pôvodu inhibovateľných s antimycínom A podal Rieske [114]. Na základe spektrálnych údajov sa zistilo, že antimycín A špecificky reaguje s miestom dýchacieho reťazca v oblasti medzi cytochrómami *b* a *c*₁, v dôsledku čoho nastáva celková inhibícia transportu elektrónov dýchacím reťazcom [114, 117]. Väzba antimycínu na svoje špecifické miesto je kooperatívna [117]. Špecifický účinok antibiotika závisí od jeho koncentrácie, vyššie koncentrácie môžu mať aj vedľajšie účinky [118, 119]. Izolovali sa mutanty rezistentné oproti antimycínu [120, 121].

Podobný mechanizmus i miesto účinku ako antimycín A má aj HQNO, produkovaný *Pseudomonas aeruginosa* [122, 123].

V Československu nedávno objavili nové antifungálne antibiotikum *mucidín* [124]. Toto antibiotikum je produktom bazídiomycety *Oudemansiella mucida*. Antibiotikum inhibuje rast plesní i kvasiniek, ale neúčinkuje na baktérie. Pre svoju prijateľnú toxicitu sa mucidín stal prvým československým klinicky použitelným antibiotikom. Podrobným štúdiom mechanizmu účinku mucidínu sa zistilo, že miestom účinku tohto antibiotika je dýchací reťazec v oblasti medzi cytochrómami *b* a *c*, v dôsledku čoho nastáva úplná inhibícia mitochondriálneho transportu elektrónov [125, 126].

Pyroclitrín je antifungálne antibiotikum, produkované *Pseudomonas* [127, 128]. V súčasnosti existuje niekoľko protirečivých údajov, týkajúcich sa mechanizmu účinku tohto antibiotika [129—132].

Pyroclitrín inhiboval rast a dýchanie *Penicillium atrovitum*, *P. oxalicum* i *Saccharomyces cerevisiae*. Inkorporácia značených prekursorov do DNA, RNA a bielkovín bola v kvasinkách inhibovaná, bezbunkové systémy však pyroclitrín neovplyvnil. Autori citovaných prác usudzujú, že pyroclitrín inhibuje rast húb v dôsledku inhibície dýchania v mieste medzi NADH-dehydrogenázou, resp. jantarandehydrogenázou a koenzýmom Q [129]. Tento záver potvrdili práce na živočíšnych mitochondriách, ako aj na mitochondriách *Microsporium gypseum* [131, 133]. Okrem toho existujú i údaje, že pyroclitrín

môže inhibovať v závislosti od koncentrácie i aktivitu cytochrómoxidázy a navyše môže mať i odpájajúci účinok [132].

Niektorí autori pôvodne predpokladali, že primárnym efektom pyrrolnitrínu je jeho interakcia s fosfolipidmi membrán, v dôsledku čoho sa malo uvoľňovať 260 nm absorbujúceho materiálu z bunky a mal sa zastaviť rast, ako aj bunkové syntézy [130].

Patulín patrí medzi prvé izolované antimikrobiálne antibiotiká [134—136]. Patulín inhibuje rast i dýchanie mnohých baktérií a húb, pričom je toxický pre rastliny i živočíchy [137]. Antibiotikum nemalo vplyv na obsah bielkovín, RNA, DNA, lipidov, polysacharidov alebo chitínu pri *Claviceps purpurea*. Dýchanie týchto buniek patulín inhiboval, pričom rozsah inhibície závisel od obdobia predinkubácie [137], čo však môže súvisieť s aktívnejším degradačným produktom patulínu nestabilného vo vode [138].

Flavensomycín je antibiotikum izolované v kryštalickom stave [139, 140]. Jeho štruktúra však nie je celkom známa. Inhibuje rast mnohých húb za súčasnej, i keď neúplnej inhibície dýchania. Predpokladá sa, že jedno z miest účinku antibiotika leží na substrátovej strane koenzýmu Q v dýchacom reťazci [141]. Flavensomycín je schopný inhibovať aj aminooxidázu a glukózooxidázu [142].

Okrem antibiotík interagujúcich s komponentmi respiračného reťazca sú známe i antibiotiká interferujúce s reakciami syntézy ATP na úrovni mitochondriálneho enzýmového systému transformácie energie. Do tejto skupiny antifungálnych látok možno zaradiť *oligomycíny A, B, C, rutamycín* [143, 144, 146] a venturicidín [145]. Tieto antibiotiká sú neúčinné pri baktériách [143], sú však toxické i pre živočíšne bunky [146].

Mechanizmus účinku oligomycínu je pomerne dobre preštudovaný [147, 150, 151]. Oligomycín špecificky inhibuje aktivitu mitochondriálnej membránovo viazanej ATP-ázy [106, 148], v dôsledku čoho možno pozorovať inhibíciu všetkých reakcií, v ktorých prostredníctvom ATP-ázy je ATP substrátom (parciálne reakcie oxidatívnej fosforylácie) alebo zdrojom energie [106—108]. Oligomycín takto inhibuje nepriamo i dýchanie. Tento inhibičný účinok sa však môže odstrániť odpojením oxidatívnej fosforylácie [149—151].

ATP-ázový komplex kvasinkových mitochondrií citlivý na oligomycín sa môže rozdeliť na 3 funkčné časti [152], podobajúce sa zložkám enzýmu živočíšnych mitochondrií. Sú to ATP-áza [153], bielkovina OSCP [154] a membránový faktor [154]. Jedine za súčasnej prítomnosti týchto troch zložiek je ATP-áza citlivá na oligomycín [148].

Oligomycín tak prostredníctvom svojej špecifickej väzby na bielkovinu membránového faktora, kódovanú mitochondriálnou DNA [148], interferuje s jedným z posledných stupňov v syntéze ATP oxidatívnou fosforyláciou.

Posledným antifungálnym antibiotikom inhibujúcim energetické mechanizmy bunky je *kyselina bongkreková*. Toto antibiotikum inhibovalo klíčenie spór i mycéliový rast vláknitých húb za súčasnej špecifickej inhibície dýchania a inkorporácie značených prekursorov do bielkovín a nukleových kyselín [155]. Kyselina bongkreková bola špecificky účinná i pri kvasinkách [156]. Mechanizmus jej účinku je už v súčasnosti detailne preštudovaný. Kyselina bongkreková špecificky inhibuje translokáciu adenínových nukleotidov cez mitochondriálnu membránu [157—159], v dôsledku čoho intramitochondriálne

generované ATP nemôže opustiť mitochondrie, čím sa stáva nevyužitelným na extramitochondriálne syntetické reakcie.

Záver

Antibiotiká, dnes už neodmysliteľné chemoterapeutiká v humánnej a veterinárnej medicíne, si v ostatnom čase našli opodstatnené použitie i v poľnohospodárstve a potravinárstve. Mnohé z týchto antibiotík s vlastnosťami systémových fungicídov [160] sa dnes už s úspechom využívajú v ochrane rastlín pred nežiadúcou aktivitou fytopatogénnych húb [161], ktoré v priaznivých ročných obdobiach sú schopné znížiť produkciu rastlinnej výroby dokonca až o 20% [162].

Podobná situácia je aj v potravinárstve, kde podľa štatistík Organizácie pre potravinárstvo a poľnohospodárstvo Spojených národov (FAO) asi 10% už vyprodukovanej produkcie potravín sa znehodnotí činnosťou plesní [163]. Preto v záujme zníženia týchto strát treba vítať každé rozumné využitie antifungálnych antibiotík ako prídavných látok v potravinárstve [164], a to najmä v takých odôvodnených prípadoch, keď iné bežné spôsoby konzervácie potravín sú nedostupné, nepoužiteľné alebo nedostatočne účinné.

Každá takáto aplikácia antibiotík je spojená s dôslednými toxikologickými štúdiami, s ktorými úzko súvisí i výskum miesta a spôsobu účinku daného antibiotika. Že je to cesta náročná, dokumentuje i tento referát, ktorý podľa známeho mechanizmu účinku zoraďuje pomerne malý počet antifungálnych antibiotík v porovnaní k ich celkovému existujúcemu množstvu.

Súhrn

Článok podáva prehľad významnejších antifungálnych antibiotík zoradených podľa mechanizmu ich účinku a stručne informuje čitateľa o antibiotikách interferujúcich s metabolizmom nukleových kyselín, bielkovín, lipidov, ako i s antibiotikami interferujúcimi s bunkovými membránami, s tvorbou bunkovej steny a s energetickými mechanizmami bunky.

Literatúra

1. BERDY, J.: Classification of antibiotics according to chemical structure, In: Information Bulletin No. 10. International Center of Information on Antibiotics. Liege Etud' imprim, 1972.
2. DELCAMBE, L.: The producing strains of antibiotics. In: Information Bulletin No. 8, International Center of Information on Antibiotics. Liege, Etud' imprim 1970.
3. OXFORD, A. E. — RAISTRICK, H. — SINEONART, F.: Biochem. J., 33, 1939, s. 240.
4. AYTOUN, R. S. C.: Ann. Bot. London, 20, 1956, s. 297.
5. SRIVASTAVA, O. P. — VORA, V. C.: J. Sci. Ind. Res., 20 C, 1961, s. 163.
6. THYAGERAJAN, T. R. — SRIVASTAVA, O. P. — VORA, V. C.: Naturwissenschaften, 50, 1963, s. 524.
7. PAGET, G. E. — WALPOLE, A. L.: Nature, 182, 1958, s. 1320.
8. BRIEN, P. W.: Trans. Brit. Mycol. Soc., 43, 1960, s. 1.
9. HUBER, F. N., — GOTTLIEB, D.: Can. J. Microbiol., 14, 1968, s. 111.
10. EL NAKKEB, M. A., — MC LELLAN, W. L., — LAMPEN, J. O.: J. Bacteriol., 89, 1965, s. 557.

11. HUBER, F. M.: Griseofulvin. In: Antibiotics I, Mechanism of Action. Gottlieb, D., — Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag, 1967, s. 187.
12. EL NAKKEEB, M. A., — LAMPEN, J. O.: Biochem J., 92, 1964, s. 59.
13. EL NAKKEEB, M. A. — LAMPEN, J. O.: Bacteriol. Proc., 60, 1964.
14. EL NAKKEEB, M. A., — LAMPEN, J. O.: J. Bacteriol., 89, 1965, s. 564.
15. EL NAKKEEB, M. A., — LAMPEN, J. O.: J. Bacteriol., 89, 1965, s. 1075.
16. DI MARCO, A.: Daunomycin and related antibiotics, In: Antibiotics I. Mechanism of Action. Gottlieb, D., — Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag, 1967, s. 191.
17. ZIFFER, J. S., — ISHIHARA, S. J. — CAIRNAY, T. J. — SHOW, A. W.: Phytopathology, 47, 1957, s. 539.
18. LYNCH, J. P., — SISLER, H. D.: Phytopathology, 57, 1967, s. 367.
19. MAEDA, K. — KOSAHARA, J. — JAGASHITA, K. — UMEZAWA, H.: J. Antibiot. Japan, 9 A, 1956, s. 82.
20. TAKITA, T.: J. Antibiot. 12 A, 1959, s. 285.
21. TANAKA, N. — YAMAGUCHI, H. — UMEZAWA, W. H.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 10, 1963, s. 171.
22. FALASHI, A. — KORNBERG, A.: Fed. Proc., 23, 1964, s. 940.
23. TANAKA, N.: J. Antibiot., 18 A, 1965, s. 111.
24. KAJIWARA, K. — KIM, V. H. — MUELLER, G. C.: Cancer Res., 26, 1966, s. 233.
25. BERGEY, M. E. — JOHNSON, J. E.: U.S. Patent No., 3359165, 1967.
26. JOHNSON, L. E. — DIETZ, A.: Appl. Microbiol., 17, 1969, s. 755.
27. GOTTLIEB, D. — NICOLAS, G.: Appl. Microbiol., 18, 1969, s. 35.
28. WATSON, J. D.: Molecular biology of the gene. New York, Amsterdam, W. A. Benjamin Inc., 1965.
29. ALBERGHINA, F. M. A. — SUSKIND, S. R.: J. Bacteriol., 94, 1967, s. 630.
30. STAPLES, R. S. — APP A. A. — MC CARTHY W. I. — GEROSA, M. M.: Contrib. Boyce Thompson Inst., 53, 1966, s. 159.
31. KUŽELA, Š.: Chem. Listy, 64, 1970, s. 282.
32. KORNFELD, E. C. — JONES, R. G. — PARKE, T. V.: J. Am. Chem. Soc., 71, 1949, s. 150.
33. LAECH, B. E. — FORD, J. H. — WHIFFEN, A. J.: Am. Chem. Soc., 69, 1947, s. 474.
34. WHIFFEN, A. J.: J. Bacteriol., 56, 1948, s. 283.
35. SISLER, H. D. — SIEGEL, M. R.: Cycloheximide and other glutarimide antibiotics. In: Antibiotics I, Mechanism of Action. Gottlieb, D., Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag, 1967, s. 283.
36. HAMILTON, J. M. — SKOLNIK, M. — SONDHEIMER, E.: Science, 123, 1956, s. 1175.
37. VANGHN, J. R. — HAMMNER, C. L.: Am. Soc. Hort. Sci., 54, 1949, s. 435.
38. GREIG, M. A. — WALK, R. A. — GIBBONS, A. J.: J. Bacteriol., 75, 1958, s. 489.
39. KERRIDGE, D.: J. gen. Microbiol., 19, 1958, s. 497.
40. SIEGEL, M. R. — SISLER, H. D.: Biochim. biophys. Acta, 87, 1964, s. 70.
41. SIEGEL, M. R. — SISLER, H. D.: Biochim. biophys. Acta, 87, 1964, s. 83.
42. WALKER, A. T. — SMITH, F. G.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 81, 1952, s. 556.
43. BENNETT, L. L. — SMITHERS, D. — WORD, C. T.: Biochim. Biophys. Acta, 87, 1964, s. 60.
44. BENNETT, L. L. — WARD, V. L. — BROCKMAN, R. W.: Biochim. Biophys. Acta, 103, 1965, s. 478.
45. SHEPHERD, C. J.: J. Gen. Microbiol., 18, 1958, s. 4.
46. ENNIS, H. L. — LUBIN, M.: Science, 146, 1964, s. 1474.
47. SIEGEL, M. R. — SISLER, H. D.: Biochim. Biophys. Acta, 103, 1965, s. 558.
48. SISLER, H. D.: Ann. Rev. Phytopathol., 7, 1969, s. 311.
49. SIEGEL, M. — SISLER, H. D.: Nature, 200, 1963, s. 675.
50. TAKEUCHI, S. — HIRAYAMA, K. — UEDA, K. — SAKAI, H. — YONEHARA, H.: J. Antibiot., 11 A, 1958, s. 1.
51. MISATO, T. — ISHII, I. — ASAKAWA, M. — OKIMOTO, Y. — FUKUNAGA, K.: Ann. Phytopathol. Soc. (Japan), 24, 1959, s. 302.
52. MISATO, T. — OKIMOTO, Y. — ISHII, I. — ASAKAWA, M. — FUKUNAGA, K.: Ann. Phytopathol. Soc. (Japan), 24, 1959, s. 307.

53. GOTTLIEB, D. — AMMANN, A. — CARTER, H. E.: *Plant. Dis. Rep.*, 39, 1955, s. 219.
54. MISATO, T. — ISHII, I. — ASAKAWA, M. — OKIMOTO, Y. — FUKUNAGA, K.: *Ann. Phytopathol. Soc. (Japan)*, 26, 1964, s. 19.
55. HUANG, K. T. — MISATO, T. — ASUYAMA, H.: *J. Antibiot. Japan*, 17 A, 1964, s. 65.
56. HUANG, K. T. — MISATO, T. — ASUYAMA, H.: *J. Antibiot. Japan*, 17 A, 1964, s. 71.
57. IDEKAWA, T. — UMEZAWA, H. — IITAKA, Y.: *J. Antibiot.*, 19 A, 1966, s. 49.
58. TANAKA, N. — MASUKAWA, H. — UMEZAWA, H.: *Biochem. Biophys. Research. Commun.*, 25, 1967, s. 544.
59. ISHIYAMA, T. — HARA, J. — MACUOKA, M. — SATO, K. — SHIMADA, S. — IZAWA, R. — HASHIMOTO, T. — HAMADA, M. — OKAMI, Y. — TAKEUCHI, T. — UMEZAWA, H.: *J. Antibiot. Japan*, 18 A, 1965, s. 115.
60. TANAKA, N. — NISHIMURI, T. — YAMAGUCHI, H. — YAMAMOTO, C. — YOSHIDA, Y. — SOSHIKATA, K. — UMEZAWA, H.: *J. Antibiot. Japan*, 18 A, 1965, s. 139.
61. TANAKA, N. — YANAGUCHI, H. — UMEZAWA, H.: *J. Biochem. (Tokyo)*, 60, 1966, s. 429.
62. GROLLMAN, A. P.: *J. Biol. Chem.*, 242, 1967, s. 3226.
63. VÖRÖS, J.: *Phytopathol. Z.*, 54, 1965, s. 249.
64. ANDERSON, K. J.: *Phytopathology*, 46, 1966, s. 240.
65. JACOBY, G. A. — GORINI, L.: *Antibiotics I, Mechanism of Action*. Gottlieb, D., H. Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag, 1967, s. 726.
66. ERDOS, T. — ULLMAN, A.: *Nature*, 183, 1959, s. 618.
67. DAVIES, J. — GORINI, L. — DAVIS, B. D.: *Mol. Pharmacol.*, 1, 1965, s. 93.
68. MODOLALL, J. — DAVIS, B. D.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, 61, 1968, s. 1279.
69. MATSUMAE, A. — KAMIO, Y. — HAKA, T.: *J. Antibiot.*, 16 A, 1963, s. 236.
70. SANO, Y. — NOMURA, S. — KAMIO, Y. — OMURA, S. — HAKA, T.: *J. Antibiot.*, 20 A, 1967, s. 344.
71. OMURA, S. — KATAGIRI, N. — NAKAGAWA, Y. — SANO, Y. — NOMURA, S. — HAKA, T.: *J. Antibiot.*, 20 A, 1967, s. 349.
72. MATSUMAE, A. — NOMURA, S. — HATA, T.: *J. Antibiot.*, 17 A, 1964, s. 1.
73. NOMURA, S. — HORIUCHI, T. — OMURA, S. — HATA, T.: *J. Biochem.*, 71, 1972, s. 783.
74. VANCE, D. — GOLDBERG, I. — MICHASHI, O. — BLOCH, K. — OMURA, S. — NOMURA, S.: *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 48, 1972, s. 649.
75. NOMURA, S. — HORIUCHI, P. — HATA, T. — OMURA, S.: *J. Antibiot.*, 25 A, 1972, s. 365.
76. OKU, H. — NAKANISHI, T.: *Phytopathology*, 53, 1963, s. 1321.
77. OKU, H. — NAKANISHI, T.: *Phytopathology Z.*, 55, 1966, s. 1.
78. NAKANISHI, T. — OKU, H.: *Phytopathology*, 59, 1969, s. 1563.
79. ROBINSON, P. M. — PARK, D.: *Nature*, 211, 1964, s. 833.
80. BETINA, V. — BARÁTHOVÁ, H.: *J. Antibiot.*, 21, 1968, s. 628.
81. BETINA, V. — BARÁTHOVÁ, H. — NEMEC, P. — BARÁTH, Z.: *J. Antibiot.*, 22, 1969, s. 129.
82. UMEZAWA, H. — KONDO, S. — MAEDA, K. — OKAMI, Y. — OKUDA, T. — TAKEDA, K.: *Index of antibiotics from Actinomycetes*. Tokyo, University of Tokyo Press, 1967.
83. ORASHNIK, W. — VINIG, L. C. — MEBANE, A. D. — TABER, W. A.: *Science*, 121, 1955, s. 147.
84. AMMAN, A. — GOTTLIEB, D. — BROCK, T. D. — CARTER, H. E. — WHITFIELD, C. B.: *Phytopathology*, 46, 1955, s. 559.
85. FOWLKS, E. R. — LEBEN, C. — SNELL, J. F.: *Phytopathology*, 57, 1967, s. 246.
86. COSH, B. K.: *Ann. Biochem. Exp. Med.*, 23, 1963, s. 337.
87. GOTTLIEB, D. — CARTER, H. E. — Sloueker, J. U. — Aunnaun, A.: *Science*, 128, 1958, s. 361.
88. LAMPEN, J. O. — ARNOW, P.: *J. Bacteriol.*, 82, 1961, s. 247.
89. GOTTLIEB, D. — CARTER, H. E. — WU, L. C. — SLONEKER, J.H.: *Phytopathology*, 50, 1960, s. 594.

90. SUTTON, D. D. — ARNOW, P. M. — LAMPEN, J. C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 108, 1961, s. 170.
91. IONALDSON, K. O. — NASON, A. — GARRET, R. H.: *J. Biol. Chem.*, 233, 1958, s. 572.
92. GOTTLIEB, D. — CARTER, H. E. — SLONEKER, J. H. — WU, L. C. — GANDY, E.: *Phytopathology*, 51, 1961, s. 321.
93. CALTRIDER, P. G. — GOTTLIEB, D.: *Trans. Ill. State Acad. Sci.*, 54, 1961, s. 189.
94. SHOCKMAN, J. D. — LAMPEN, J. O.: *J. Bacteriol.*, 84, 1962, s. 508.
95. KINSKY, S. C.: *J. Bacteriol.*, 82, 1961, s. 889.
96. KINSKY, S. C. — DEMEL, R. A. — VAN DEENEN, L. L. M.: *Biochim. Biophys. Acta*, 135, 1967, s. 835.
97. SCHLOSSER, E. — GOTTLIEB, D.: *Z. Naturforsch. pt. B*, 21, 1966, s. 74.
98. SESSA, G. — WEISSMAN, G.: *J. Biol. Chem.*, 243, 1968, s. 4369.
99. ANDREOLI, T. E. — DENNIS, V. W. — WEIGEL, A. M.: *J. Gen. Physiol.*, 53, 1969, s. 133.
100. ISONO, K. — NAGATSU, J. — KABINATA, K. — SASAKI, K. — SUZUKI, S.: *Agr. Biol. Chem.*, 31, 1967, s. 190.
101. ISONO, K. — NAGATSU, J. — KAWASHIMA, Y. — SUZUKI, S.: *Agr. Biol. Chem.*, 29, 1965, s. 848.
102. ISONO, K. — SUZUKI, S.: *Tetrahedron Lett.*, 15, 1968, s. 1133.
103. EGUCHI, J. — SUZUKI, S. — OTTA, N. — AKASHIBA, T. — TSUCHIYAMA, T. — SASAKI, S.: *Chem. Abstr.*, 70, 1968, s. 67.
104. SASAKI, S. — OHTA, N. — EGUCHI, J. — FURUKAWA, T. — AKASHIBA, T. — TSUCHIYAMA, T. — SUZUKI, S.: *Chem. Abstr.*, 70, 1968, s. 67078.
105. ENDO, A. — MISATO, T.: *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 37, 1969, s. 718.
106. PULLMAN, M. E. — SCHATZ, G.: *Ann. Rev. Biochem.*, 36, 1967, s. 539.
107. LARDY, H. A. — FERGUSON, S. M.: *Ann. Rev. Biochem.*, 38, 1969, s. 991.
108. ŠUBÍK, J.: [Kandidátska dizertačná práca.] Bratislava, 1970.
109. KOVÁČ, L. — BEDNÁROVÁ, H. — GREKSÁK, M.: *Biochim. Biophys. Acta*, 153, 1968, s. 32.
110. ŠUBÍK, J. — KOVÁČ, L. — KOLÁROV, J.: *Biochim. Biophys. Acta*, 283, 1972, s. 146.
111. VON JAGOW G. — WEISS H. — KLINGENBERG, M.: *Eur. J. Biochem.*, 33, 1973, s. 140.
112. LAMBOWITZ, A. M. — SMITH, E. W. — SLAYMAN, C. W.: *J. Biol. Chem.*, 247, 1972, s. 4850.
113. VAN TAMELEN, E. E. — DICHIE, J. P. — LOOMANS, M. E. — DEWEY, R. S. — STRONG, S. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1961, s. 1639.
114. RIESKE, J. S.: *Antimycin A. in Antibiotics I, Mechanism of action*, Gottlieb, D., Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag 1967, s. 542.
115. AHMED, K. — BUMBUS, F. M. — DUMSBEE, B. R. — STRONG, F. M.: *Fed. Proc.*, 8, 1949, s. 178.
116. AHMED, K. — SCHNEIDER, H. G. — STRONG, F. M.: *Arch. Biochem.*, 28, 1950, s. 281.
117. KANIUGA, Z. — BRYLA, J. — SLATER, E. C.: In: *Inhibitors — Tools in Cell Research*. Bucher, T. H., Sies, H. (Eds). Heidelberg, Springer Verlag, 1969.
118. TEETER, M. E. — BAGINSKY, M. L. — HATEFI, Y.: *Biochim. biophys. Acta*, 172, 1969, s. 331.
119. SLATER, E. C.: *Application of inhibitors and uncouplers for a study of oxidative phosphorylation*. In: *Methods in Enzymology X*, Estabrook, R. W., Pullman, M. E. (Eds). New — London, Academic Press 1967, s. 48.
120. BUTOW, R. A. — ZEYDEL, M.: *J. Biol. Chem.*, 243, 1968, s. 2545.
121. GRIMMELIKHUIJZEN, C. J. P. — SLATER, E. C.: *Biochim. Biophys. Acta*, 305, 1973, s. 67.
122. CORNFORTH, J. W. — JAMES, A. T.: *Biochem. J.*, 63, 1956, s. 124.
123. LIGHTBOWN, J. W. — JACKSON, F. L.: *Biochem. J.*, 63, 1956, s. 130.
124. MUSÍLEK, V. — ČERNÁ, J. — ŠAŠEK, V. — SEMERDŽIEVA, M. — VONDRÁČEK, M.: *Folia Microbiol.*, 14, 1969, s. 377.
125. ŠUBÍK, J. — BEHŮN, M. — ŠMIGÁŇ, P. — MUSÍLEK, V.: *Biochim. Biophys. Acta*, 342, 1974, s. 363.

126. ŠUBÍK, J. — BEHŮŇ, M. — MUSÍLEK, V.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **57**, 1974, s. 17.
127. ARIMA, K. — IMANAKA, H. — KOSAKA, M. — FUKUDA, A. — TAMURA, G.: *Agr. Biol. Chem.*, **28**, 1964, s. 575.
128. IMANAKA, H. — KOSAKA, M. — TAMURA, G. — ARIMA, K.: *J. Antibiot.*, **18 A**, 1965, s. 207.
129. THIPATHI, R. K. — GOTTLIEB, D.: *J. Bacteriol.*, **100**, 1969, s. 310.
130. NOSE, M. — ARIMA, K.: *J. Antibiot.*, **22**, 1969, s. 135.
131. WONG, D. T. — HORNG, J. S. — GORDEE, R. S.: *J. Bacteriol.*, **106**, 1971, s. 168.
132. LAMBOWITZ, A. L. — SLAYMAN, C. W.: *J. Bacteriol.*, **112**, 1972, s. 1020.
133. WONG, D. T. — AIRELL, J. M.: *J. Antibiot.*, **23**, 1970, s. 55.
134. FLORAY, H. W. — CHAIN, E. — HEATLEY, N. G. — JENNINGS, M. — SANDERS, A. G. — ABRAHAM, E. P. — FLOREY, M. E.: *Antibiotics*. London, Oxford University Press 1949.
135. WOODWARD, R. B. — SINGH, G.: *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1950, s. 1428.
136. WOODWARD, R. B. — SINGH, G.: *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1949, s. 758.
137. SINGH, G.: Mechanism of antifungal action of patulin. In: *Antibiotics I, Mechanism of action*. Gottlieb, D., Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag 1967, s. 621.
138. GOTTLIEB, D. — SINGH, J.: *Rev. Patol. Veg.*, Ser. III, **4**, 1964, s. 455.
139. CHACKO, C. L. — GOTTLIEB, D.: *Phytopathology*, **55**, 1965, s. 587.
140. CANONICA, L. — JONUNI, G. — PELIZONNI, P.: *Tetrahedron Lett.*, 1961, s. 537.
141. INONE, Y. — GOTTLIEB, D.: *Antimicrob. Agr. Chemother.*, **19**, 1967, s. 470.
142. GOTTLIEB, D. — INONE, Y.: *J. Bacteriol.*, **94**, 1967, s. 844.
143. SMITH, R. M. — PETERSON, W. H. — MC COY, E.: *Antimicrob. Agr. Chemother.*, **4**, 1954, s. 962.
144. MASAMUNE, C. — SEHGAL, J. M. — VAN TAMELEN, E. E. — STRONG, F. M. — PETERSON, W. H.: *Am. Chem. Soc.*, **80**, 1958, s. 6092.
145. WALTER, K. — LARDY, H. A. — JOHNSON, D.: *J. Biol. Chem.*, **242**, 1967, s. 5014.
146. MARTY, E. W. — MC COY, E.: *Antimicrob. Agr. Chemother.*, **9**, 1959, s. 286.
147. SHAW, P. D.: Oligomycin complex, rutamycin and aurosurovertin, in *Antibiotics I. Mechanism of action*, Gottlieb, D., Shaw, P. D. (Eds). New York, Springer Verlag 1967, s. 585.
148. TZAGOLOFF, A. — RUBIN, M. S. — SIERRA, M. F.: *Biochim. Biophys. Acta*, **301**, 1973, s. 71.
149. LARDY, H. A. — JOHNSON, D. — MC MURRAY, W. C.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **78**, 1968, s. 587.
150. LARDY, H. A. — MC MURRAY, W. C.: *Fed. Proc.*, **18**, 1959, s. 269.
151. LARDY, H. A. — WITONSKY, P. — JOHNSON, D.: *Biochemistry*, **4**, 1965, s. 552.
152. TZAGOLOFF, A. — MEAGER, P.: *J. Biol. Chem.*, **246**, 1971, s. 7328.
153. TZAGOLOFF, A.: *J. Biol. Chem.*, **244**, 1969, s. 5020.
154. TZAGOLOFF, A.: *J. Biol. Chem.*, **245**, 1970, s. 1545.
155. ŠUBÍK, J. — BEHŮŇ, M.: *Arch. Microbiol.*, **97**, 1974, s. 81.
156. ŠUBÍK, J. — KOLAROV, J. — KOVÁČ, L.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **49**, 1972, s. 192.
157. HENDERSON, P. J. F. — LARDY, H. A.: *J. Biol. Chem.*, **245**, 1970, s. 1319.
158. KLINGENBERG, M. — GREBE, K. — HELDT, H. W.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **39**, 1970, s. 344.
159. LAUQUIN, G. — VIGNAIS, P. V.: *Biochim. Biophys. Acta*, **305**, 1973, s. 534.
160. MARCH, R. W.: *Systemic Fungicides*. London, Longman 1972.
161. FAWCETT, C. H. — SPENCER, D. M.: *Ann. Rev. Phytopathol.*, **8**, 1970, s. 403.
162. BUCKO, R.: *Zborník referátov z I. konferencie o chorobách rastlín, MPVŽ. Bratislava, Príroda 1973*, s. 6.
163. GUZMAN, J. P.: *Food Technol.*, **17**, 1964, s. 1500.
164. FURIA, T. E.: *Handbook of food additives*. Cleveland, Chemical Rubber Co. 1972.

Механизм действия антифунгальных антибиотиков

Выводы

Статья приводит обзор знаменательных антифунгальных антибиотиков, распределенных по механизму их действия и вкратце осведомляет читателя о антибиотиках, интерферирующих с обменом нуклеиновых кислот, белков, липидов и также с антибиотиками, интерферирующими с клеточными оболочками, с образованием клеточной стенки и с энергетическими механизмами клетки.

Mechanism of action of antifungal antibiotics

Summary

The paper gives the survey of the important antifungal antibiotics arranged according to the mechanism of their action and briefly informs the reader about the antibiotics interfering with the metabolism of the nucleic acids, proteins, fats as well as formation with the antibiotics interfering with cell membranes, with the cell wall and with the energetic mechanism of the cell.