

gdje je doktorirao 2001. disertacijom *Uspijevanje i pomlađivanje sastojina poljskog jasena* (*Fraxinus angustifolia* Vahl) u *Posavini* (mentor → S. Matić). Od 1992. radi na Fakultetu, od 2011. kao redoviti profesor. Predaje kolegije *Uzgajanje šuma I i II*, *Silvikultura*, *Povijest šumarstva*, *Prašume i šumski rezervati*, *Sanacija degradiranih terena* i dr. Na Fakultetu je bio predstojnik Zavoda za ekologiju i uzgajanje šuma (2008–12), prodekan fakulteta (2005–06) te voditelj poslijediplomskoga doktorskog studija *Šumarstvo i drvna tehnologija* (2014–18). Na Mendelovu sveučilištu u Brnu bio je gostujući profesor uzgajanja šuma (2004/05).

Istražuje prirodno uzgajanje šuma, prilagodbe uzgajanja šuma u promijenjenim uvjetima šumskih staništa, strukturu, razvoj i pomlađivanje prirodnih šuma i prašuma te povijest šumarstva. Od 2014. predsjednik je → Akademije šumarskih znanosti u Zagrebu. Član je upravnoga vijeća međunarodne asocijacije Pro Silva i predsjednik hrvatske podružnice Pro Silva Croatia (od 2005). Bio je voditelj radne skupine Riparian and Coastal Ecosystems međunarodne znanstvene asocijacije International Union of Forest Research Organizations IUFRO (2006–11), glavni urednik časopisa → *Glasnik za šumske pokuse* (2007–08) te predsjednik Razreda inženjera šumarstva → Hrvatske komore inženjera šumarstva i drvne tehnologije (2010–14). Od 2006. član je suradnik → HAZU-a (sv. 4), a od 2012. redoviti član i voditelj Arboretuma HAZU-a u Trstenom.

Anić, Milan (Plitvički Ljeskovac, 8. X. 1906 – Zagreb, 20. VI. 1968), šumarski stručnjak za uzgajanje šuma, dendrolog i fitocenolog.

Diplomirao je šumarstvo na Gospodarsko-šumarskome fakultetu (→ Fakultet šumarstva i drvne tehnologije) u Zagrebu 1929., gdje je doktorirao 1939. disertacijom *Pitomi kesten u Zagrebačkoj gori*. Nakon diplome zaposlio se kao asistent u Zavodu za uzgajanje šuma istoga fakulteta, nakon habilitacije 1940. izabran je za docenta za kolegije Dendrologija i Fitocenologija, a od 1949. bio je redoviti profesor za kolegij *Uzgajanje šuma* te predstojnik Zavoda za uzgajanje šuma. Od 1935. upravljao je fakultetskim Nastavno-pokusnim šumskim objektima te bio dekan Fakulteta 1951–52.

Pridonio je razvoju šumarske struke, popularizaciji šumarstva i zaštiti prirode u Hrvatskoj. Istaknuti je predstavnik zagrebačke škole uzgajanja šuma, zaslužan za primjenu prirodnog uzgajanja šuma i šumarske fitocenologije u gospodarstvu šumama u Hrvatskoj. Bio je vrstan dendrogeograf, poznavatelj šumske vegetacije, ekologije i biologije šumskoga drveća te edifikatorskoga značenja šumskoga drveća za strukturu i funkcioniranje šumskih zajednica. Uveo je nazivlje naših šumskih zajednica po šumskome drveću. Istraživao je odnose sastavnica šum-

skog ekosustava, posebice kompleksa stanište – biocenoza s težištem na šumskome drveću, grmlju i prizemnome rašću. Među prvima je pisao o općekorisnim funkcijama šuma. Pokrenuo je prva sustavna šumarska istraživanja hrvatskih prašuma. Bio je urednik *Šumarskoga lista* 1945–46., predsjednik Šumarske sekcije Društva inženjera i tehničara Hrvatske (→ Hrvatsko šumarsko društvo) 1946–50., dopisni član Akademije šumarskih znanosti u Firenci od 1958. Od 1963. bio je dopisni član, a od 1968. redoviti član JAZU-a (→ HAZU; sv. 4).

LIT.: I. Dekanić: *Milan Anić*. Šumarski list 92(1968) 7–8, str. 326–331. - B. Prpić: *U povodu stogodišnjice rođenja akademika Milana Anića (1906–2006)*. Glasnik za šumske pokuse, posebno izdanje 5(2006), str. 1–5.

I. Anić

antibiotici, lijekovi koji se rabe za liječenje bolesti uzrokovanih bakterijama. U današnjem smislu podrazumijevaju industrijske proizvode biotehno- loške proizvodnje. Dijelom su prirodni spojevi, tj. specifični proizvodi metabolizma nekih bakterija, gljivica i plijesni koji kočē i zaustavljaju razvoj drugih mikroorganizama (bakteriostatički učinak) ili ih usmrćuju (baktericidni učinak), a dijelom su sintetski lijekovi. Prirodni se antibiotici danas većinom modificiraju u laboratoriju i proizvodnim pogonima.

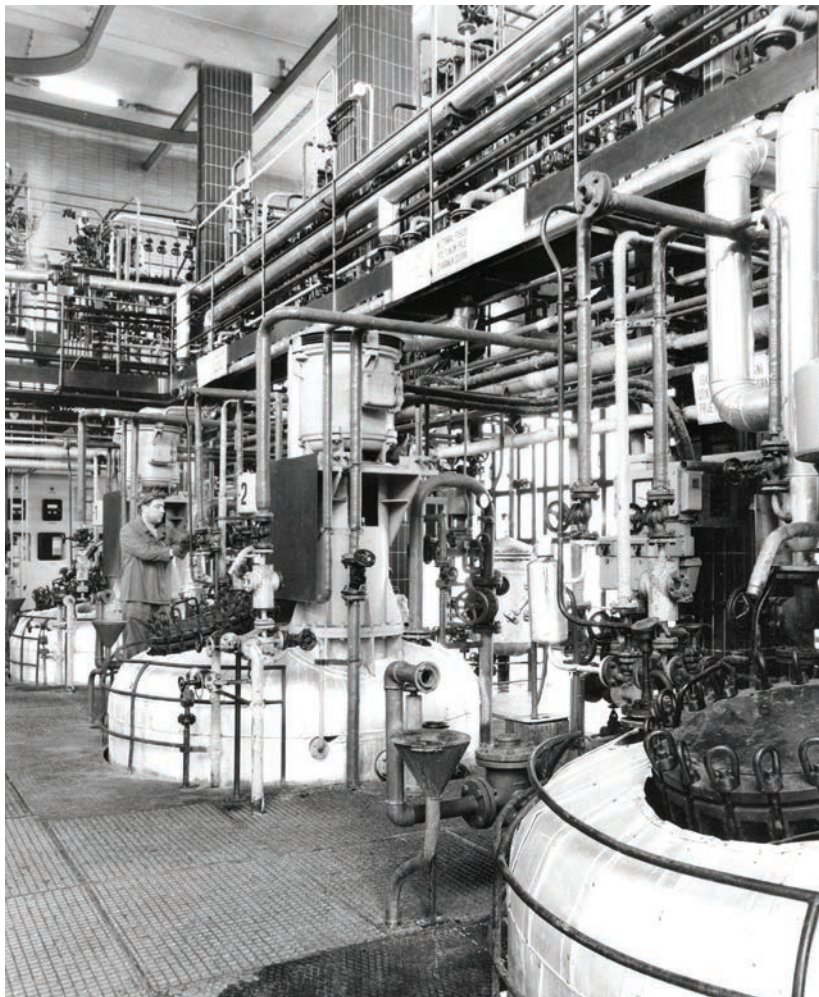
Djeluju tako da onemogućuju osnovne metaboličke procese u životnom ciklusu bakterije, zbog čega ona ugiba. Selektivno su toksični za bakterije, a netoksični, odn. prihvatljivo toksični, za organizam domaćina. Terapija antibioticima se u ljudi ponekad upotpunjuje → probioticima koji ponovno uspostavljaju ravnotežu crijevne mikroflora kao jedan od čimbenika zdravlja. Prema mehanizmu djelovanja, antibiotici bakterijama mogu onemogućavati sintezu stanične stijenke (npr. antibiotici penicilini, cefalosporini, monobaktami, karbapenemi, vankomicin, inhibitori β-laktamaze, bacitracin, fosfomicin, cikloserin), inhibirati DNA-girazu (fluorokinoloni kao što su ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin), DNA ovisnu RNA-polimerazu (rifampicin) ili biosintezu proteina (tetraciklini, tige-ciklin, makrolidi poput eritromicina, klaritromicina i azitromicina, telitromicin, klindamicin, kloramfenikol, aminoglikozidi), djelovati na metabolizam folne kiseline (sulfonamidi, trimetoprim) i dr. Osim u liječenju i prevenciji bolesti u medicini, veterinarstvu, poljoprivredi i → agronomiji, rabe se i kao konzervansi u → prehrambenoj industriji, a njihova pretjerana uporaba dovodi do antibiotske rezistencije među patogenim mikroorganizmima. Taj problem najviše dolazi do izražaja u jedinicama intenzivne njege i na kirurškim odjelima bolnica gdje su pacijenti izrazito podložni infekcijama i uporaba širokopspektralnih antibiotika je najveća. Iako se rezistencija javlja kod velikog broja bakterija, određene su vrste opisane kao osobito problematične, po-



ANIĆ, Igor



ANIĆ, Milan



ANTIBIOTICI, proizvodnja antibiotika, fermentacija u kotlovima – fermentorima u poduzeću Pliva, druga polovica XX. st.

put *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella species*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli*.

Proizvodnja

Biotehnološka proizvodnja antibiotika, ili tehnologija antibiotika, dio je → bioprocenog inženjerstva te podrazumijeva njihovu industrijsku proizvodnju s pomoću radnoga mikroorganizma, producenta antibiotika. Obuhvaća sljedeće faze: pripremu hranjive podloge za razmnožavanje radnoga mikroorganizma, biosintezu antibiotika, te izolaciju i pročišćavanje antibiotika. Radni mikroorganizam mora zadržati ujednačenu sposobnost biosinteze antibiotika tijekom čuvanja i kultivacije. Sve faze procesa provode se u aseptičnim uvjetima i pri optimalnim procesnim parametrima temperature, tlaka i aeracije, uz kontrolu pH vrijednosti, otopljenoga kisika, potrošnje nutrijenata iz hranjive podloge, nastajanja antibiotika i kontrolu sterilnosti bioprocasa koji se odvija u industrijskim → bioreaktorima. Vrlo male promjene u procesnim parametrima i sastavu hranjive podloge mogu znatno utjecati na prinos antibiotika kao sekundarnih mikrobnih metabolita.

Izolacija i pročišćavanje antibiotika obuhvaća predobradbu prevrele komine, taloženje, filtraciju, ekstrakciju, kromatografske metode i sušenje smrzavanjem (liofilizacijom), za dobivanje konačnoga proizvoda farmaceutskega stupnja čistoće. Unapređenje biotehnološke proizvodnje antibiotika obuhvaća oplemenjivanje soja producenta antibiotika metodama → genetičkog inženjerstva, kao i unapređenje biotehnološkoga procesa biosinteze, izolacije i pročišćavanja antibiotika. Osim tzv. prirodnih antibiotika, dobivenih mikrobnom biosintezom, industrijski se proizvode i *polusintetski* i *sintetski antibiotici*, a kemijskom modifikacijom molekula antibiotika proizvedenih s pomoću mikroorganizama dobivaju se *hibridni antibiotici*.

Antibiotici se mogu dobivati i fermentacijom iz plijesni (biofarmaceutici) te u enzimskome procesu dobivanja antibiotika, gdje su zbog specifičnosti kemijske reakcije koju → enzimi provode dobiveni proizvodi visokog stupnja čistoće.

Na svjetskome tržištu antibiotika polovica globalne potrošnje antibiotika otpada na Kinu, SAD, Brazil i Indiju, a primjena je najveća u poljoprivrednome sektoru uzgoja životinja te čini 3/4 ukupne potrošnje antimikrobnih lijekova u EU-u i SAD-u i globalno raste porastom potražnje hrane životinjskoga podrijetla (posebno u zemljama s niskim i srednjim dohotkom). Od ukupno 27 skupina antibiotika, sedam se rabi isključivo u poljoprivredi, a ostale skupine primjenjuju se i u humanoj i u veterinarskoj medicini. Tu pripadaju i tri skupine antibiotika s najširokom primjenom, tetraciklini, penicilini i makrolidi, kojih je 3/5 namijenjeno primjeni u poljoprivredi. Njihova pretjerana uporaba izaziva ozbiljnu zabrinutost u javnome zdravstvu zbog širenja antibiotske rezistencije među patogenim mikroorganizmima.

Povijest

Zapisi drevnih Egipćana i Grka bilježe uporabu smjesa antimikrobnih svojstava (od posebno odabranih plijesni i biljnih materijala) za liječenje infekcija. Ipak, razumijevanje i razvoj antibiotika započeli su tek u XX. st. Njemački liječnik Paul Ehrlich (1854–1915) prvi je primijetio da određene kemikalije, tzv. *kemoterapeutici*, selektivno djeluju na stanice određenih bakterija te zaključio da mora postojati tvar koja je sposobna uništiti određene bakterije bez oštećivanja drugih stanica. Godine 1910. otkrio je arsfenamin, spoj arsena učinkovit protiv bakterije koja uzrokuje sifilis. Lijek nazvan *Salvarsan*, iako tada kategoriziran kao kemoterapeutik, smatra se prvim suvremenim antibiotikom i bio je u uporabi do 1940-ih, kada je zamijenjen penicilinom. Penicilin je, od gljivice *Penicillium* iz tla, 1928. otkrio i izolirao britanski mikrobiolog Alexander Fleming (1881–1955), a temelje za obilnu proizvodnju tog antibiotika postavili su 1938. profesori Oxfordskog sveučilišta Howard Walter

Florey (1898–1968) i Ernst Boris Chain (1906–1979). Naziv, kao i prvu definiciju antibiotika, predložio je 1942. mikrobiolog Selman Abraham Waksman (1888–1973). Kao stručnjak za mikrobiologiju tla, proučavao je bakterije aktinomicete i utvrdio da neke vrste tijekom rasta luče tvari koje sprečavaju rast drugih mikroorganizama ili ih usmrćuju te ih je nazvao antibioticima. Izolirao je više antibiotika, među kojima i streptomycin, prvi učinkoviti antibiotik protiv uzročnika tuberkuloze (1944), bolesti koja je do tada odnosila velik broj života. Streptomycin se dobiva od aktinomiceta *Streptomyces*, kojih je oko 150 vrsta te koje u svom metabolizmu luče čak 80% svih dosad otkrivenih antibiotika (npr. streptomycin, aureomicin, kloromicetin, teramicin i neomicin). Prvi antibiotik širokog spektra djelovanja (djelotvoran protiv Gram-pozitivnih, Gram-negativnih i anaerobnih bakterija) kloramfenikol otkriven je 1947. Do danas je otkriven velik broj antibiotika koji su bili neizostavan čimbenik u unapređenju ljudskoga zdravlja, a današnji pojam antibiotika podrazumijeva njihovo antibiološko i antimetaboličko djelovanje. Znatan doprinos razvoju antibiotika dali su i hrvatski znanstvenici.

Razvoj znanosti i biotehnoške proizvodnje antibiotika u Hrvatskoj

Industrija

Tvornica Pliva. Industrijska proizvodnja antibiotika u Hrvatskoj započela je u tvornici Kaštel u Karlovcu, danas → Pliva u Zagrebu, gdje je zauzimanjem → Vladimira Preloga, tada docenta organske kemije na → Tehničkome fakultetu (sv. 4) u Zagrebu, 1935. osnovan istraživački laboratorij (danas Plivin istraživački institut). Ondje se V. Prelog posvetio radu na organskoj sintezi i postavio temelje za proizvodnju lijekova i drugih proizvoda. Zaslu-



žan je primjerice za utvrđivanje molekularne strukture i svojstava boromicina, antibiotika s atomom bora u molekuli. Njegovi suradnici → Ljubomir Trinajstić i → Ernest Rajner primjenjivali su njegove nalaze u pogonu tvornice te je tako trojac zaslužan za pokretanje proizvodnje prvoga sulfonamidnog bakteriostatika, antibiotika streptazola (1938). Time je u tvornici označen početak sintetske proizvodnje te su se od tada ondje proizvodili mnogobrojni antibiotski farmaceutski pripravci, a stručnjaci poduzeća autori su niza patenata za proizvodnju različitih antibiotika.

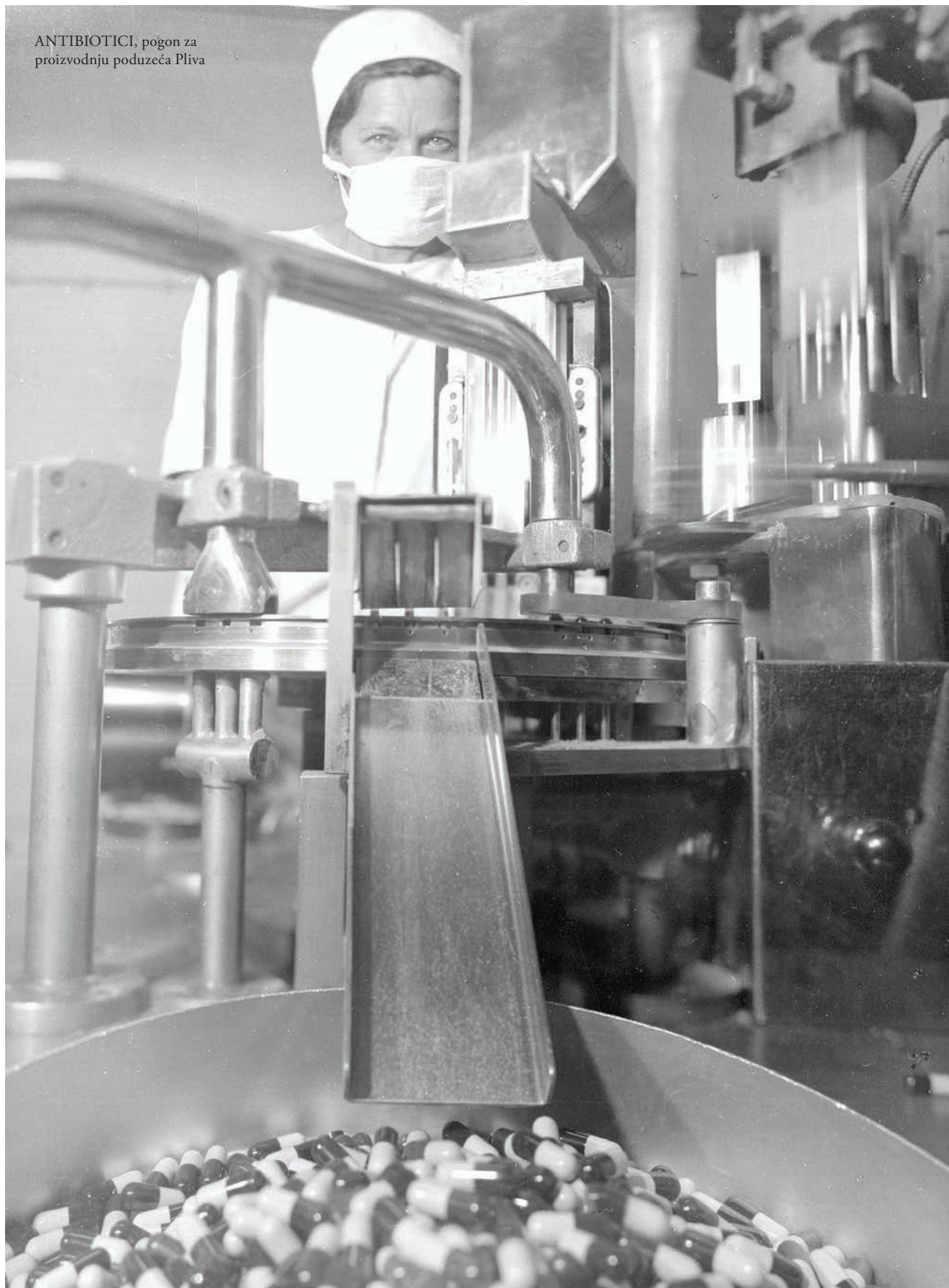
U suradnji s Biotehnoškim odjelom Tehnološkoga fakulteta u Zagrebu (→ Prehrambeno-biotehnoški fakultet, PBF) u Plivi je 1950-ih, uporabom mikrobnog soja *Streptomyces rimosus*, pokrenuta proizvodnja (biosinteza) antibiotika oksitetraciklina, za što je uspostavom tehnološkoga postupka pro-

ANTIBIOTICI, posjet nobelovca Selmana Abrahama Waksmana pogonu proizvodnje oksitetraciklina u Plivi, u društvu Gavre Tamburaševa i Plivinih zaposlenika, 1959.



ANTIBIOTICI, antibiotik *Streptazol* tvornice Kaštel, 1938., Hrvatski muzej medicine i farmacije, Zagreb (gore); antibiotik azitromicin *Sumamed* tvornice Pliva (dolje)

ANTIBIOTICI, pogon za
proizvodnju poduzeća Pliva



izvodnje uvelike zaslužan → Gavra Tamburašev. Postupak je 1960-ih dodatno unaprijedio → Marijan Bošnjak, koji je racionalizacijom sustava kontinuirane sterilizacije hranjivih podloga omogućio ekonomičniju biosintezu u velikom mjerilu.

Sredinom 1960-ih → Slobodan Đokić istraživao je kemijske transformacije tetraciklinskih i eritromicinskih antibiotika te patentirao postupke za izolaciju oksitetraciklina. Najvažnije područje njegova istraživanja bio je rad na kemijskim transformacijama makrolidnih antibiotika te je kao voditelj tima, sa → Zrinkom Tamburašev, → Gorjanom Radobolja-Lazarevski i → Gabrijelom Kobrehel, 1981. razvio azitromicin (derivat eritromicina), djelatnu tvar antibiotika, koji je 1988. na hrvatskome tržištu plasiran pod nazivom *Sumamed* te 1991. na američkome tržištu kao *Zithromax*. Antibiotik je imao znatno povećan spektar djelovanja u odnosu na prethodnike, dugo zadržavanje u organizmu te nije zahtijevao zaštitu od želučanih kiselina. Spojevi toga tipa poslije su u svjetskoj stručnoj literaturi nazvani azalidima.

Proizvodnja antibiotika mupirocina (1990-ih), oksitetraciklina i azitromicina samo su neki od svjetski prepoznatih postignuća Plivinih znanstvenika i inženjera. Poduzeće do danas zadržava vodeću poziciju na hrvatskome tržištu kao najveći proizvođač lijekova u regiji, pa tako i u segmentu antibiotika.

Današnje poduzeće → Genera je 1970-ih (tada Serum-zavod Kalinovica) bilo zaslužno za razvoj znatnog broja antibiotika s namjenom u intenzivnoj stočarskoj praksi. U RH posluje više farmaceutskih poduzeća s antibioticima u svom proizvodnom programu, među kojima su uz Plivu najveća → Belupo i → Jadran galenski laboratorij.

Visoko školstvo

Prehrambeno-biotehnoški fakultet u Zagrebu, nekada Biotehnoški odjel Tehnološkoga fakulteta, od najranijih je dana uključen u razvoj biotehnoške proizvodnje antibiotika u Hrvatskoj. Među najznačajnijim su profesorima Fakulteta iz područja antibiotika bili začetnica biotehnologije u Hrvatskoj → Vera Johanides, koja se među ostalim bavila mikrobnom sintezom antibiotika, te → Dasklav Hranueli, zaposlen i u Plivi, koji se bavio genetikom biosinteze antibiotika.

Godine 1957. na Fakultetu je osnovan Laboratorij za kemiju i tehnologiju antibiotika. Pročelnik katedre do 1981. i nositelj kolegija Kemija i tehnologija antibiotika bio je Plivin stručnjak G. Tamburašev. Proširujući područje djelatnosti Laboratorija za kemiju i tehnologiju antibiotika, Zdravko Duvnjak uveo je kolegij Tehnologija enzima, te je laboratorij 1976. preimenovan u Laboratorij za tehnologiju antibiotika i enzima. Laboratorij danas nosi naziv Laboratorij za tehnologiju antibiotika, enzima, probiotika i starter kultura. G. Tamburašev je akademske godi-



ANTIBIOTICI, linija za proizvodnju u pogonima tvornice Belupo u Ludbregu, početak XXI. st.

ne 1957/58. uveo i kolegij Industrijska proizvodnja antibiotika. Kolegij je od 1984/85. nosio naziv Tehnologija antibiotika, od 1996. izvođen je u okviru kolegija Biotehnoška proizvodnja lijekova i specifičnih kemikalija, a 2005/06. dobio je naziv Tehnologija antibiotika. Nakon G. Tamburaševa su nositelji kolegija bili Srećko Matošić te potom → Jagoda Šušković. Terenska nastava i studentske vježbe provodile su se u Plivinu industrijskome pogonu za proizvodnju antibiotika. Zahvaljujući industrijskoj proizvodnji oksitetraciklina u Plivi, koju je osmislio upravo G. Tamburašev, u Hrvatskoj i ovome dijelu Europe osnovan je i prvi poslijediplomski studij Kemije i tehnologije antibiotika. Dugogodišnja suradnica Plive bila je i profesorica → Marija Alačević, koja se kao stručnjakinja za mikrobiološku genetiku u prehrambenoj i kemijskoj industriji bavila organizmima koji proizvode antibiotike.

Prehrambeno-biotehnoški fakultet danas je jedini u RH koji u svom studijskom programu ima biotehnošku proizvodnju antibiotika, dok su antibiotici s aspekta njihova terapijskog učinka, mehanizma djelovanja i primjene zastupljeni na različitim fakultetima: → Farmaceutsko-biokemijskome fakultetu i → Prirodoslovno-matematičkome fakultetu (sv. 4) u Zagrebu te na medicinskim fakultetima u Osijeku, Rijeci, Splitu i Zagrebu.

LIT.: *Povjesnica Plive*. Zagreb, 1996. - 50 godina studija prehrambene tehnologije, biotehnologije i nutricionizma: 1956–2006. Zagreb, 2006. - *Monografija 60. obljetnice Prehrambeno-biotehnoškog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*. Zagreb, 2016.

B. Kos, J. Šušković