

جامعة الانبار
كلية العلوم
قسم علوم الحياة

المادة: مضادات حيوية
المرحلة: الرابعة

مصادر المضادات الحيوية وطرق الكشف عن حساسية البكتريا لها :

Sources of Antibiotics and detection
methods of Bacterial sensitivity:

مدرس المادة:

د. ميادة عبد الله شبحان

مدرس المادة:

أ.م.د. جمال عبد الرحمن ابراهيم

الماضرة الاولى

مصادر المضادات الحيوية وطرق الكشف عن حساسية البكتريا لها :

Sources of Antibiotics and detection methods of Bacterial sensitivity:

المقدمة Introduction

المضادات الحيوية هي النواتج الايضية الثانوية الخاصة أو المحورة والتي تمتلك فعالية ضد مجاميع مختلفة من الاحياء المجهرية، كما أنها تعرف بأنها مواد كيميائية عضوية تنتج من قبل الاحياء المجهرية المختلفة ولها القدرة على تثبيط نمو الاحياء المجهرية الاخرى دون التأثير على خلايا الجسم، كما تشمل المنتجات المستحصلة بواسطة التحويل الكيماوي للمضادات الطبيعية وغيرها من منتجات الايض المايكروبي أو بواسطة التحويل المايكروبي للمواد المصنعة.

ان المعرفة العلمية للمضادات الحيوية ولفترة قريبة أخذت بالتطور حيث كانت هناك استخدامات عملية لها منذ قرون مضت أولها تمثل بالصينيين قبل حوالي 2500 سنة إذ استخدموا تحضيرات لاعفان نباتات فول الصويا Soybeans التي عدت من المواد العلاجية المفيدة للالتهابات في حينها، وفي أوروبا خلال القرون الوسطى استخدمت المستخلصات النباتية الخام Crude plant extracts للتخلص من الالتهابات، وعلى الرغم الاستخدامات أعلاه للمضادات الحيوية إلا إن الأساسيات العامة لعملها لم تكن مفهومة حتى القرن العشرين.

ان أول رواد هذا المجال هو Louis Pasteur. 1877 إذ اكتشف هو وزملائه إن نمو البكتريا المسببة لمرض Anthrax يمكن أن يثبط بواسطة البكتريا الرمية إذ وجدوا أنه عند إعطاء الحيوان كميات كبيرة من بكتريا bacilli Anthrax فلن تكون هنالك أية تأثيرات على الحيوان مادام يعطى العصيات الرمية معها . هناك الكثير من المواد التي استخدمت ضد الكائنات المرضية منها :-

1- Plant extract مثل :- * Santonin من (*Artemisia maritime*) تستخدم ضد

الديدان الخيطية Helminthes مثل الإسكارس وتكمن سميته في اضطراب في الرؤيا.

* Quinine من لحاء Cinchona تستخدم ضد Protozoa مثل الملاريا بسبب حالة

Cinchochism أي تلف أو اضطراب في السمع.

* Emetine من جذور Ipcacuanha تستخدم في علاج الإسهال و الزحار الاميبي

.Dysentery

-2 Toxic metals * : Mercury ضد Syphilis (*Tryponemapallidum*) مثل :-
* Arsenic * Atoxyl للإصابات الجلدية و Trypanosoma (1905) سام جدا يسبب العمى.
* Salvarsan (1910) Arsphenamine ضد Syphilis Trypanosoma & .

-3 Dyes :

لاحظ العالم **Paul Ehrlich** إن الطفيليات في أنسجة المضيف يمكن توضيحها باستخدام بعض الأصباغ مثل :- Trypan blue إذ تظهر بشكل خلايا زرقاء ميتة يستخدم ضد Trypanosoma .
* Arsphenamine (606) Salvarsan* دواء اكتشفه 1910 كما حصل على جائزة نوبل 1908 .

* Sulphanilamide دواء اكتشفه 1936 .

* Azo - dye صبغة تستخدم في الصناعات النسيجية .

اكتشف أول مادة مصنعة مضادة للبكتيريا من غير المضادات الحيوية تستخدم للإصابات السريرية حصل على جائزة نوبل 1939 .

4 - Antibiotics : رائدها العالم * **Alexander Fleming**

المضادات الحيوية هي مواد تنتج من قبل الميكروبات حصل على جائزة نوبل 1945 .

* **Florey & Chain** حصل على جائزة نوبل 1945 .

* **Selman Waksman** وجد أن *Streptomyces* التربة مصدر للمضادات الحيوية كما أعطى تعريف لها , اكتشف 1943 Streptomycin الفعال تجاه كل G-e وهو أول مضاد فعال تجاه بكتيريا السل , كذلك استخلص من 20 *Streptomyces* مضاد حيوي آخر منها Neomycin .
Actinomycin .

Chemotherapeutic agents المواد العلاجية الكيماوية

مواد تثبط أو تمنع نمو الأحياء المجهرية لكالبكتيريا , فطريات , فايروسات , أوالي وغيرها ويطلق عليها (Antibiotics) تعرف بـ Antiprotozoal , Antivirals , Antifungals , Anticancer drugs , Antihelminthic ,

Antimicrobials : أدوية تعمل على تحطيم الميكروبات من خلال منع (تضاعفها أو نموها)

أو تأثيرها المرضي وتختلف فيما بينها في مدى أو طيف الفعالية و آلية العمل تجاه البكتيريا .

المضادات Antibiotics

أن أصل كلمة Antibiotic مشتقة من كلمة "Antibiosis" و التي تعني البقاء للأصلح أي العملية التي يقوم فيها كائن معين بتدمير أو القضاء على الكائن الآخر ليحافظ على نفسه من الهلاك. تشير الأبحاث و المراجع العلمية إلى ان الإنسان كان يستخدم النباتات و بعض المنتجات الحيوانية، مثل العسل في علاج الكثير من الاخماج و الأمراض وفي منتصف الأربعينات من القرن الماضي توفرت الدراسات المخبرية على بعض هذه المواد لمعالجة الاخماج البكتيرية، ألا إن ظهور مضادات الحياة (Antibiotics) في ذلك الوقت حول الاهتمام إلى هذه المركبات في معالجة الاخماج . وقد أحدثت هذه المركبات عند اكتشافها لأول مرة ثورة كبيرة في مجال علاج الاخماج البكتيرية ومن ثم تقديمها خدمة عظيمة للإنسانية جمعاء . إن المضاد الحيوي، هو المادة التي تنتج من قبل كائن مجهري تثبط نمو كائنات مجهرية أخرى . وقد أدى ابتكار طرائق التحضير التركيبي إلى تحويل هذا التعريف، واليوم يعرف المضاد الحيوي بأنه المادة المنتجة من قبل الكائن المجهري ، أو المادة المشابهة (المنتجة كلياً أو جزئياً بعملية التخليق الكيميائي) التي تثبط بتركيز قليلة نمو الكائنات المجهرية الأخرى ، كما تعرف المضادات الحيوية على أنها مركبات كيميائية تنتج من قبل أحياء مجهرية و تكون فعالة ضد الأحياء المجهرية الأخرى . وتعد المضادات من العوامل العلاجية الكيميائية من حيث تأثيرها على البكتريا، وتعرف على أنها مواد كيميائية تقتل أو تضعف الكائن المرضي، ويكون مصدر هذه المواد طبيعياً وهو الأحياء المجهرية الأخرى، أو الاشتقاق التصنيعي، أو الخلط بين المصنّع و الطبيعي .

يتركز عمل المضاد الحيوي على الخلية البكتيرية في جانبيين رئيسيين؛ أحدهما إعاقة التكامل البنائي، إذ يشمل هذا على إعاقة أو منع تكوين كل من الجدار الخلوي و الغشاء البلازمي . والأخر منع أو إعاقة الايض الوظيفي مثل إعاقة أو منع تكوين البروتين، الأحماض النووية و مواد ابيضية مهمة مثل حامض الفوليك (Folic acid) و التي تلعب دوراً مهماً في حياة الخلية البكتيرية .

إن مشكلة المقاومة هي من المواضيع المهمة حيث تشير اغلب الدراسات إلى زيادة معدل نسبة المقاومة التي تبديها البكتريا تجاه المضادات الحيوية، وان اغلب هذه المقاومة يعود للاستخدام العشوائي الواسع لهذه المضادات . فالكائن المقاوم هو الذي لا يثبط أو يقتل بتركيز الدواء الموجودة في الجسم بعد اخذ الجرعة الاعتيادية، وعلية فان اختيار المضاد الصحيح يجب إن يسبق بتشخيص دقيق لنوع الميكروب ، و للمضادات الحيوية شكلان في التأثير في البكتريا هما؛ أمامن تكون قاتلة للبكتريا (Bactericidal) مثل السيفالوسبورينات (Cephalosporins) أو

مثبطة لنموها (Bacteriostatic) مثل الارثروماسين (Erythromycin) ومن الممكن في بعض الأحيان وعند استخدام كلا النوعين من المضادات معاً إن يأتي ذلك بنتيجة موجبة لمصلحة الميكروب لان المضادات القاتلة تعمل على تسريع انقسام الخلايا الميكروبية، أما المثبطة فأنها تسهم في انخفاض معدل تضاعف تلك الخلايا، لذا سوف يلعب الأخير دوراً في حماية الميكروب من الأدوية القاتلة .

المضادات الحيوية هي مواد مضادة للجراثيم و تكون بشكل مركبات طبيعية أو مصنعة لها أقدرة على قتل أو تثبيط نمو الأحياء المجهرية ، وتعد هذه المركبات صنف من العوامل العلاجية الكيماوية (Chemotherapeutic agents) ولكنها تختلف عنها في كون الأولى ذات سمية انتقائية تتركز فقط على قتل أو تثبيط الخلية البكتيرية، أي انتقائية في طريقة عملها عكس المواد المعقمة و المطهرة، لذلك تستخدم هذه المركبات بكثرة في علاج إصابات جسم الإنسان بدون إن تؤثر على خلايا الجسم كما تمتاز هذه المركبات باختلاف فعاليتها، فهناك المضادات ضيقة الطيف (Narrow spectrum antibiotics) التي تكون ذات تأثير على نوع محدد من الأحياء المجهرية، و منها ما تكون ذات طيف واسع (Broad spectrum antibiotics) التي تكون ذات تأثير واسع يشمل مدى عريض و متنوع من الأحياء المجهرية.

مصادر المضادات الحيوية Sources of antibiotics

هناك ثلاثة مصادر رئيسة نحصل منها على المضادات الحيوية كما جاء في (Edmunds ,2000) ; Mims *et al* .,2004 :

A- الأحياء المجهرية : Microorganisms

تقوم الأحياء المجهرية بإنتاج مواد كيماوية تؤثر على أحياء مجهرية أخرى و خير مثال لها هو البنسلين (penicillin).

B- التصنيع الكيماوي : Chemical synthesis

إذ يمكن الحصول على المضادات الحيوية عن طريق تصنيعها كيماوياً كما في

السلفوناميد (Sulfonamides) والكوينولونات (Quinolones).

C- التصنيع الكيماوي الجزئي : Semi – Chemical synthesis هي مضادات حيوية شبة

مصنعة (Semi-Synthetic antibiotics) والتي يتم إنتاجها بإحداث تلاعب كيميائي

للمضادات المنتجة طبيعياً، ومثالها الأمبسلين (Ampicillin).

استخدام المضادات الحيوية في العلاج .

إن الهدف من استخدام المضاد الحيوي هو السيطرة على الممرضات وتخفيف أعراض الخمج ومنع أوفي الأقل الحد من تلف العضو المصاب . وتقليل احتمال انتشار الخمج إلى المناطق الأخرى ، كما إن بعض المضادات تكون فعالة ضد البكتريا الموجبة لصبغة كرام وبعضها يكون فعالا ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام وبعضها الآخر يجمع بين التأثيرين . ومن شروط اختيار المضاد الحيوي كعلاج هو كفاءته في التأثير في البكتريا وعدم سميته للمضيف بالتركيز المستخدم وقلة ارتباطه مع بروتينات البلازما وعدم تداخله مع الأدوية الأخرى وقلة تأثيره على بكتريا النبيت الطبيعي (Normal flora) و بطئ الطرح مع الإدرار.

الطرق المستخدمة في الكشف عن حساسية البكتريا للمضادات الحيوية

تكمن أهمية فحص الحساسية للمضادات الحيوية (Antibiotics sensitivity test) في اختيار المضاد الحيوي الكفء في تأثيره على البكتريا ومن ثم التقليل من الاستخدام العشوائي للمضادات الحيوية الذي يعد أحد الأسباب المهمة لظهور المقاومة، فضلاً عن أن هذا الفحص ضروري في تحديد فعالية المضادات الحيوية . ويلعب الوسط أزرعي المستخدم لإجراء فحص الحساسية دوراً مهماً في تحديد مساحة منطقة تثبيط النمو ، فقد وجد إن وسط Muller–Hinton agar هو الأنسب لإجراء فحص الحساسية الدوائية فضلاً عن درجة حرارة الحضان وكثافة المزروع البكتيري ومدة الحضان التي تعد من العوامل المهمة لتحديد مساحة هذه المنطقة . هناك العديد من الطرق التي استخدمت لقياس حساسية البكتريا للمضادات الحيوية واعتمدت هذه الطرق على قابلية المضاد للانتشار في الوسط الزرعي لتثبيط نمو البكتريا المزروعة عليه مكوناً مناطق نمو شفافة . ومن هذه الطرق هي عمل الثقوب أو الحفر في الوسط الغذائي الصلب ، إذ تختلف هذه الطرق فيما بينهما من حيث الدقة في تقييم مدى استجابة البكتريا للمضاد الحيوي، ووضع الحد الفاصل بين صفة الحساسية والمقاومة لتلك المضادات و إن أكثر الطرق استعمالاً هي:

• طريقة الانتشار بالأقراص (Discs diffusion method) تكون هذه الطريقة غير

مكلفة و سريعة إلا إنها قد تقف عاجزة في بعض الأحيان عن إعطاء الصورة الحقيقية لحساسية البكتريا للمضادات الحيوية كما هو الحال في فحص الحساسية للبكتريا اللاهوائية و البكتريا الضعيفة النمو على الأوساط الزرعية الصلبة . كما إن هذه الطريقة تتأثر بعدة عوامل، منها كثافة النمو ونوع البكتريا تحت الاختبار ونوع المضاد الحيوي وتركيز الوسط أزرعي ونوعه ودرجة الأس الهيدروجيني له، فضلاً عن طول مدة الحضان

ودرجة الحرارة، كما إن معدل انتشار المضاد الحيوي في الوسط الزرعي يختلف من مضاد لآخر، إذ أن جميع هذه العوامل قد تقلل من كفاءة هذا الاختبار بهذه الطريقة .

• التركيز المثبط الأدنى (MIC)(Minimal inhibitory concentration)

غالبا ما يعتمد على التقييم الكمي (Quantitative evaluation) و المتمثل بالتركيز المثبط الأدنى (MIC) لحساسية البكتريا للمضادات الحيوية كونه اكثر دقه من التقييم النوعي (Qualitative evaluation) و المتمثل بطريقة الانتشار بالأقراص . ويعرف التركيز المثبط الأدنى (MIC) بأنه اقل تركيز للمضاد الحيوي يثبط النمو البكتيري بعد مدة من حضن البكتريا في سلسلة من التخافيف المتدرجة للمضاد الحيوي في الوسط أزرعي و تتأثر الاختبارات المستخدمة لتحديد التركيز المثبط الأدنى بعدة عوامل ، منها تركيب الوسط والأس الهيدروجيني ودرجة حرارة الحضانة ومدة الحضانة وثباتية المضاد وحجم اللقاح الجرثومي . ونتيجة لذلك وضعت مقاييس محددة للمؤشرات السابقة منها تحديد حجم اللقاح عند إجراء الاختبار، فالحساسية الخاطئة (False sensitivity) قد تنتج من استخدام حجم قليل من اللقاح، أما المقاومة الخاطئة (False resistance) فتأتي من استخدام حجم كبير من اللقاح، وكذلك قد يؤدي حجم كبير من اللقاح إلى حدوث طفرات ذاتية تؤدي إلى مقاومة المضاد المدروس، ورفع قيمة التركيز المثبط الأدنى له . إن فحص الـ MIC مهم جداً وخاصة للبكتريا السريعة المقاومة للمضادات الحيوية ليتم الوقوف على مدى تطور المقاومة من خلال ملاحظة الزيادة في قيم الـ MIC . وبعد اختبار الـ MIC من الفحوصات المهمة في تحديد حساسية البكتريا عند مزج أكثر من مضاد حيوي ، كما انه غالباً ما يستخدم هذا الاختبار في الدراسات المسحية لفحص الحساسية للمضادات الحيوية لنوع بكتيري معين . ويعطي قياس الـ MIC مؤشراً على التركيز الامثل الذي يجب إن يصله المضاد في المصل، والأنسجة عند العلاج، ويساعد كذلك في قياس نظام توزيع جرعات الدواء اللازمة للمريض، وتعادل قيمة الـ MIC لمضاد معين في مكان الإصابة أربعة أضعافاً وأكثر في حالة المرضى الذين يعانون نقصاً مناعياً من القيمة المقاسة في المختبر (In vitro). وفي الأونة الأخيرة تم الاعتماد على بعض الوسائل كالأجهزة، وأنظمة الحاسوب في تقدير النمو البكتيري، وقياس الحساسية للمضادات الحيوية، وتفسير نتائجها . وقد شهد هذا المجال في علم الأحياء المجهرية الذي يسمى Automated Microbiology تقدماً كبيراً دعالي إدخال هذه التقنيات في مختبرات الأحياء المجهرية، وذلك لتميزها بسرعة التنفيذ ودقة النتائج مبتعدين عن الطرق القديمة لفحص

الحساسية التي تتدخل فيها بعض العوامل الشخصية (Personal factors) مثل حالة ضعف البصر وعمى الألوان والتعب والإرهاق وبعض الأخطاء التقنية التي تعود للعاملين في هذا المجال .

إن اختبار الحساسية للمضادات الحيوية بالطرق الآلية يعتمد على مبادئ مختلفة كقياس عكورة النمو البكتيري (Turbidity) في الوسط السائل وقياس الكثافة الضوئية (Optical density) وتعتمد أيضاً على استخدام الكواشف اللونية في تقدير النمو البكتيري وإن صعوبة تحديد أو تقدير النمو البكتيري في اختبار الـ MIC دعت إلى إتباع الطريقة الضوئية (Photometric method) للحصول على نتائج معنوية مقارنة بالطرق الأخرى . //

المصادر

1. **Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett**
2. **Meppo, The middle East Drug Reference.**
3. **Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett**
4. **علم الاحياء المجهرية، تأليف د. حامد مجيد الزيدي**

المادة: مضادات حيوية
المرحلة: الرابعة

جامعة الانبار
كلية العلوم
قسم علوم الحياة

أصناف المضادات الحيوية

Classes of Antibiotics

مدرس المادة:

د. ميادة عبد الله شيجان

مدرس المادة:

أ.م.د. جمال عبد الرحمن ابراهيم

الماضرة الثانية

Classes of Antibiotics أصناف المضادات الحيوية

مضادات البيتا لاكتام Beta- lactam antibiotics وتعد المجموعة العلاجية الاولى وتحتوي على حلقة البيتا لاكتام (B-Lactam ring) في تركيبها المتكونة من 3 ذرات كاربون وذرة نيتروجين واحدة وتشمل هذه المضادات كل من البنسلينات (Penicillins) والسيفالوسبورينات (Cephalosporins) والكاربابانيم (Carbapenems) والمونوباكتم (Monobactams) .

• البنسلينات Penicillin's

هي مضادات طبيعية وشبه مصنعة تحوي على نواة 6-amino penicillanic acid المتكونة من (Thiazolidine ring + B-Lactam ring) مكونة نواة البنسلين تتصل بالنواة سلسلة جانبية (R-side chain) يضاف لها جذور مختلفة للحصول على مشتقات للبنسلينات وتختلف البنسلينات فيما بينها من خلال الاستبدال الحاصل على الموقع (6) إذ يمكن أن تسبب التغيرات في السلسلة الجانبية تغيرات في الخواص الحركية Pharmacokinetics والفاعلية المضادة للبكتريا. تستخدم لمعالجة أعداد كبيرة من الاخماج أو الإصابات منها ذات الرئة و التهابات الجهاز التنفسي الأخرى والتهاب المجاري البولية والسيلان والسرفلس والتهاب العظام والمفاصل والتهاب غشاء الدماغ وغيرها وقد تكون هذه المضادات قاتلة للجراثيم (Bacteriocidal) أو مثبتة لها (Bacteriostatic) بدأ عهد المضادات عام 1928 عندما لاحظ العالم الإنكليزي Alexander Fleming بطريق الصدفة التثبيط الحاصل في مزارع بكتريا *Staphylococcus aureus* بسبب تلوثها بسبورات الفطر *Penicillium notatum*، إذ تمكن هذا العالم 1929 من عزل البنسلين من هذا الفطر لكنه فشل في الحصول على كميات جيدة منه واستمر الحال على ما هو عليه حتى عام 1941، إذ تمكن الباحثان Florey & Chain و زملائهما من الوصول إلى الإنتاج التجاري للبنسلين G، ونتيجة لظروف الحرب العالمية الثانية اتسع إنتاج البنسلين في الولايات المتحدة في نهاية الأربعينات من القرن الماضي وكان البنسلين G متوفرا للاستخدام العام. وتصنف البنسلينات اعتماداً على مدى التأثير أو الفعالية ضد الميكروبية إلى 4 مجاميع.

• البنسلينات الطبيعية Natural penicillin's

هي مضادات فعالة جداً تجاه المكورات الموجبة لصبغة كرام (Gram – positive cocci) لكنها غير مؤثرة تجاه اغلب المكورات العنقودية الذهبية *Staph. aureus* وعدم الفعالية هذا هو نتيجة لامتلاكها أنزيم Penicillinase. وتضم هذه البنسلينات كل من بنسلين G، وبنسلين V.

البنسلينات المقاومة لإنزيم البنسليناز Penicillin's resistant to Penicillinase

تكون هذه المجموعة ذات تأثير فعال تجاه بكتريا *Staph. aureus* المنتجة لأنزيم البنسليناز لكنها اقل تأثيراً من البنسلينات الطبيعية تجاه المكورات الموجبة لصبغة كرام وتشمل مضادات Cloxacillin و Methicillin و Flucoxacillin و Oxacillin و Nafcillin.

• البنسلينات واسعة الطيف Broad –spectrum penicillin's

تمتاز بفعاليتها ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام وبعض البكتريا السالبة مثل *Haemophilus influenzae* , *E. coli* , *Proteus mirabilis* وتشمل مضادات Amoxicillin / Clavulanate (Augmentin) و Ampicillin و Bacampicillin. و SulbactinAmpicillin /

• البنسلينات موسعة الطيف Extended –spectrum penicillins

تكون هذه المجموعة ذات فعالية تجاه بكتريا *Enterobacter* , *Ps. aeruginosa* , *Klebsiella* , *Proteus sp.* وبعض البكتريا السالبة لصبغة كرام الأخرى ، و تضم هذه المجموعة مضادات Ticarcillin و Carbencillin و Piperacillin / Tazobactam و Piperacillin و Ticarcillin / Clavulante.

Beta- lactamase inhibitors , مثبطات انزيمات البيتا لاكتاميز

Clavulanic acid Sulbactam , Tazobactam: تملك فعالية ضعيفة تجاه الكائنات التي تنتجها إلا إن لها ألفة عالية لأنزيمات البيتا لاكتاميز ، إذ تملك فعالية أفضل لأنزيمات Penicillinases المشفر لها من قبل البلازميد في حين ان لها فعالية ضعيفة لأنزيمات Cephalosporinases الكروموسومية، تعد غير مؤثرة لأنزيمات البيتا لاكتاميز المنتجة من قبل

(*Providencia* , *Citrobacter* , *Stenotrophomonas. maltophilia* ,
Proteus , *Enterobacter*)

تملك طيف واسع من الفعالية تجاه البكتريا اللاهوائية , اغلب الفعالية التي تملكها والخواص الحركية الدوائية تكون مشابهة للبنسلينات القديمة ويمكن أن تعطى معا.

• السيفالوسبورينات Cephalosporin's

تعد من المضادات الواسعة الطيف ، شبيهة بالبنسلينات إذ تمتلك نفس آلية عملها إلا أنها أقل حساسية لإنزيم البنسيلينيز وقد تكون هذه المضادات مبيدة للجراثيم أو مثبطة لها و قد تم اكتشافها عام 1948 إذ عزلت لأول مرة من قبل العالم Giuseppe Brotzu من الفطر *Cephalosporium acremonium* وتحتوي على نواة 7-amino cephalosporanic acid المتكونة من (Dihydrothiazine ring + B-Lactam ring) (الاستبدالات المختلفة في الموقعين 3 و 7 تسبب تغيرات في الخواص الحركية Pharmacokinetics والفاعلية المضادة للبكتريا إضافة إلى مجموعة الميثوكسي عند الموقع 7 في حلقة B-Lactam تؤدي للحصول على مجموعة جديدة تسمى Cephamycins تكون ذات فعالية عالية تجاه عدة أنواع من إنزيمات B-Lactamase تستخدم في معالجة كثير من الاخماج والالتهابات منها أمراض الجهاز التنفسي و التهاب الجلد والأنسجة الرخوة والتهاب المفاصل والعظام والتهاب المجاري البولية و التناسلية وغيرها، و هي تقسم إلى 4 أجيال اعتماداً على فعاليتها هي :

• سيفالوسبورينات الجيل الأول First – generation cephalosporin's

تمتلك هذه المجموعة فعالية جيدة تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام و فعالية معتدلة أو منخفضة تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام مثل *E. coli* , *Pro. mirabilis* , *K. pneumonia* , وعلى الرغم من كون هذه المضادات ذات تأثير على منتجات أنزيم البنسيلينيز ، وبكتريا المكورات العنقودية الحساسة للمثسلين والمكورات المسبحية *Streptococcus* إلا أنها لا تعد الدواء الأمثل أو المختار لمثل هذه الالتهابات أو الإصابات . وتشمل هذه المضادات : Cephalexin و Cephapirin و Cefadroxil و Cefazolin و Cephadrin و Cephalothin و Cephaloridine .

• سيفالوسبورينات الجيل الثاني

Second generation cephalosporin's تمتاز بزيادة فعاليتها تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام، و كذلك تحتفظ ببعض الفعالية تجاه المكورات الموجبة لصبغة كرام و تشمل سيفالوسبورينات الحقيقية ومجموعة Cephameycins التي تضم (Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole) وهي من مركبات Cephems التي تعد ذات فعالية أكثر ضد *Bacteriodes* وخاصة *B. fragilis* وقد تصنف هذه المجموعة (Cephameycins) كأحد المجاميع الرئيسية لمضادات B-Lactams ومن المضادات الأخرى التابعة لهذه المجموعة أو الجيل Cefpodoxime و Cefprozil و Loracarbef و Cefuroxime و Cefaclor و Cefonicid.

• سيفالوسبورينات الجيل الثالث

Third generation cephalosporins

تكون لهذه المجموعة من المضادات فعالية اقل تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام، لكنها تعد أكثر فعالية تجاه العائلة المعوية (*Enterobacteriaceae*) مع بعض الفعالية تجاه *Ps. aeruginosa* وبسبب طيف الفعالية الواسع لهذه المضادات تجاه العصيات المعوية السالبة لصبغة كرام، فقد استخدمت بشكل خاص في علاج الالتهابات الناتجة أو المكتسبة من عدوى المستشفيات كما تتميز هذه المجموعة بان لها فعالية خارقة تجاه بكتريا المكورات المسبحية (*Streptococcus*) مثل *Strep. pneumoniae* و *Strep. pyogenes* وتضم مضادات الـ Cefdinir و Cefixime و Cefoperazone و Cefotaxime و Ceftazidime و Ceftriaxone و Ceftizoxime .

• سيفالوسبورينات الجيل الرابع

Fourth generation cephalosporins

تمتلك هذه المجموعة فعالية جيدة تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام *Staph. aureus* و البكتريا السالبة لصبغة كرام مثل *Ps. aeruginosa* إذ يكون لهذه المجموعة من المضادات طيف أوسع من مضادات الجيل الثالث في الفعالية تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام وفي مقاومة أنزيمات البيتا لاكتاميز و تشمل مضادات Cefepime و Cefpirome .

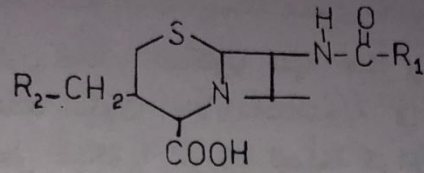
Other Beta- lactams

مضادات البيتا لاكتام الأخرى

1- Clavulanic acid : عامل ضعيف مضاد للبكتريا وجد طبيعيا في مزارع *Streptomyces clavuligerus* ومنها اشتق اسمه وهو من مثبطات أنزيمات البييتالاكتاميز **Beta-lactamase inhibitors** تجاه **Penicillinases** أكثر من **Cephalosporinases** تخلط في بعض الأحيان مع مضادات بيالاكتام شبة مصنعة من مجموعة البنسلين لتعطي فعالية أكثر وتصبح من المضادات المقاومة . يستخدم هذا الخليط تجاه البكتريا المنتجة لإنزيمات البييتالاكتاميز والمقاومة لأغلب أنواع البنسلينات , وأكثرها شيوعا هو عملية خلط ملح البوتاسيوم **Potassium clavulanate** مع **Amoxicillin** لينتج **Co-amoxiclav (Augmentin)** كما هنالك **Clavulox** الذي يستخدم في المجال البيطري.

2- Carbapenems : احد أصناف **Beta-lactams** تمتاز بفعالية أوسع تجاه البكتريا ذات تركيب يجعلها ذا مقاومة عالية لأنزيمات البييتالاكتاميز وهي في الأساس طورت من مضادات **Thienamycin** كذلك تنتج طبيعيا من *Streptomyces cattleya* تكون فعالة تجاه البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام والبكتريا اللاهوائية لكنها غير فعالة تجاه البكتريا المتطفلة داخل الخلايا مثل *Chlamydiae* , تعمل على تثبيط إنزيمات **Transpeptidase** ومن الامثلة عليها **Imipenem , Meropenem , Ertapenem** .

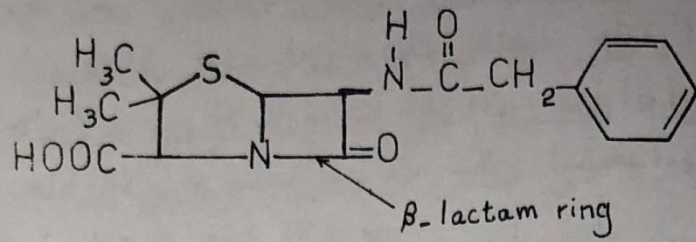
3- Monobactams : من **Beta-lactams** التي تحوي على حلقة **B-Lactam ring** وحيدة وغير مندمجة مع حلقة أخرى وهذا هو الفرق بينها وبين بقية **B-Lactams** والتي تحوي على الأقل على حلقتين , تكون فعالة بشكل كبير تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام بشكل مشابه لفعل مضادات **Aminoglycosides** من مضادات هذه المجموعة ذات الفعالية القيمة هو **Aztreonam** ومن الامثلة الاخرى **Tigemonam , Nocardicin A , Tabtoxin** .



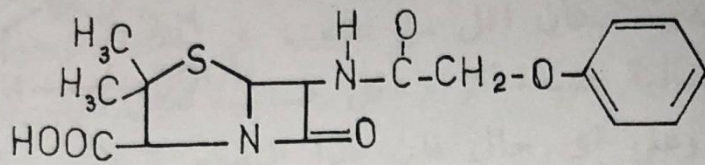
مجموعه السيفالوسبورين

R ₂	R ₁	المضاد الحيوي
	-H	Cephalexin
	-OCOCH ₃	cephaloglycin
		Cephaloridine
	-OCOCH ₃	Cephalothin

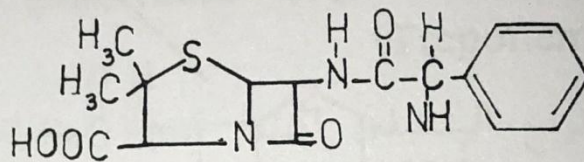
شكل ١٦.٣ : تركيب بعض انواع المضاد الحيوي السيفالوسبورين



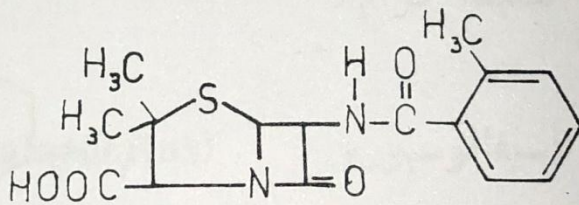
المضاد الحيوي الذي ينتج طبيعياً Penicillin G



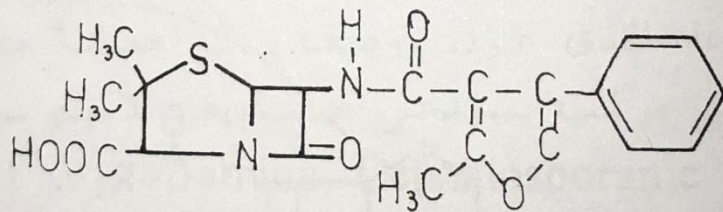
مقاوم للحموض Penicillin v



مقاوم للحموض وواسع المدى Ampicillin



مقاوم للپنيسيلينز Methicillin



مقاوم للحموض والپنيسيلينز Oxacillin

شكل ١٦،١ : تركيب بعض مشتقات الپنيسيلين

المصادر

1. Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett
2. Meppo, The middle East Drug Reference.
3. Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett
4. علم الاحياء المجهرية، تأليف د. حامد مجيد الزبيدي

المادة: مضادات حيوية
المرحلة: الرابعة

جامعة الانبار
كلية العلوم
قسم علوم الحياة

الامينوكلايكوسيدات

Amino glycosides

مدرس المادة:

د. ميادة عبد الله شبحان

مدرس المادة:

أ.م.د. جمال عبد الرحمن ابراهيم

المحاضرة الثالثة

الامينوكلايكوسيدات Amino glycosides

هي مضادات تنتج من جنس لبكتريا *Streptomyces* و *Micromonospora* يدخل في تركيبها سكريات امينية متنوعة (شكل 3-1) وهي مبيدة للجراثيم تستخدم في معالجة الإصابات الخطرة عندما تكون المواد المضادة الأخرى الأقل سمية غير مؤثرة , وغالبا ما تتطلب إضافة مضادات أخرى معها مثل البنسلينات، و السيفالوسبورينات، لأنها تعطي فعلا تآزريا مع هذه المضادات وقد استخدمت هذه المضادات بشكل أولي في معالجة الإصابات المتسببة عن البكتريا السالبة لصبغة كرام مثل الإصابات المتسببة عن *Proteus* , *Klebsiella* , *Pseudomonas* , *Enterobacter* , *E. coli* إذ انها تكون ذات فعل غير مؤثر تجاه اغلب البكتريا الموجبة لصبغة كرام ، لا تُمتص من قبل الأمعاء بسبب ذائبيتها الشديدة في الماء لذا لا تعطى عن طريق الفم بل عن طريق الحقن. أول مضاد اكتشف من هذه المجموعة هو Streptomycin استعمل في علاج مرض السل ، ويكون فعلها نتيجة اتحادها كليا مع الوحدات الفرعية S30 للرايبوزومات S70 فقط دون الرايبوزومات S8. إن ظهور مقاومة لهذا المضاد يمكن أن يؤدي إلى ظهور ما يعرف (Cross resistance : المقاومة المتصالبة أو المستعرضة) أي مقاومة لبقية أفراد هذه المجموعة مثل Gentamycin الذي يؤثر على البكتريا السالبة أكثر من الموجبة عدا بعض *Staph. aureus* ويعد المضاد الأمثل لعلاج UTI المتسبب عن Coliform ومضاد Tobramycin الذي يشبه الأخير ويستخدم لنفس الغرض و Kanamycin الذي يستعمل في علاج Gastroenteritis في الأطفال الرضع وفي تطهير الأمعاء قبل إجراء العمليات الجراحية و Neomycin الذي يستعمل كمرهم خارجي وكمطهر Antiseptic للأمعاء قبل إجراء العمليات الجراحية وفي علاج التهاب الأمعاء عند الأطفال الرضع Paromomycin و Amikacin

● التتراسايكلينات Tetracycline's

تنتج هذه المجموعة في الأصل طبيعيا من *Streptomyces spp* ويمكن أن تستخدم في الحصول على العديد من المشتقات شبة المصنعة وقد أطلق التتراسايكلين شرارة التطور لكثير من المضادات المتشابهة كيميائيا وبذلك أثبت بأنه احد أكثر الاكتشافات أهمية في حقل المضادات وتعد التتراسايكلينات من المضادات واسعة الطيف إذ إن لها تأثيرا على كل من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام والاولي ، وهي مثبتة لنموها (Bacteriostatic). أول أفراد هذه المجموعة شبة المصنعة هو Chlortetracycline (Aureomycin) الذي طور

عام 1948 الذي ينتج من *Streptomyces aureofaciens* وتمتاز هذه المضادات بتأثيرها على كل من الخلايا بدائية وحقيقة النواة لكنها تمتاز بانتقائية سمية تجاه البكتيريا بسبب سرعة الاختراق للأغشية الخلوية البكتيرية و تجمعها في الساييتوبلازم بوساطة نظام النقل المعتمد على الطاقة الذي يكون غير موجودا في اللبائن . وتقوم مضادات التتراسايكلين بمنع عملية تخليق البروتينات عن طريق منعها لاتحاد t RNA مع معقد الرايبوزومات و m RNA وقد قل استخدامها في الوقت الحاضر بسبب تزايد ظهور المقاومة لها . وتضم هذه المجموعة مضادات: Tetracycline و Doxycycline و Demeclocycline و Minocycline و (Terramycin) الذي ينتج من *Streptomyces rimosus*.

• الماكروليدات Macrolides

هي مجموعة من الأدوية (Typically antibiotics) تعود فعاليتها إلى وجود Macrolide ring وهي عبارة عن جزيئات حلقة كبيرة (مغلقة) والكل محتوية على تركيب حلقي كبير Large macrocyclic يعرف بحلقة اللاكتون Lactone ring والمرتبط بها واحد أو أكثر من السكريات Deoxy sugars وهي عادة Cladinose و Desosamine وعادة تتألف Lactone ring من 14-16 ذرة كاربون مكون وتصنف Macrolides إلى مجموعتين :

* Macrolides antimicrobial group

من الأمثلة على هذه المجموعة مضاد Erythromycin (شكل 3-2) الذي يستخدم في علاج الإصابات المتسببة عن البكتيريا الموجبة لصبغة كرام و *Strep. pneumoniae* و *Haemophilus influenzae* مثل التهابات المجاري التنفسية و الأنسجة الرخوة كذلك يكون مؤثر تجاه *Mycoplasma* و *Mycobacteria* وبعض *Rickettsia* و *Chlamydia* مدى التأثير أو طيف الفعالية ضد الميكروبات لهذه المجموعة يكون أوسع قليلا من البنسلين لذلك استخدمت كبديل شائع للمرضى الحساسين للبنسلين.

* Macrolides antifungal group

antimycotics Polyene-1 (Lactone ring 26-38C) هذه المضادات يمكن الحصول عليها من بعض أنواع جنس *Streptomyces* و Polyene هي جزيئية تحوي على عدد من الأواصر الثنائية المقترنة ، والمضادات الفطرية antifungal Polyene عبارة عن حلقة بولين كبيرة مع عدد من المناطق المحتوية على مجاميع الهيدروكسيل على الحلقة المقابلة أو المعاكسة للنظام المقترن (الشكل 3-3), ترتبط هذه المضادات (Antimycotics Polyene) مع Sterols المكونة للغشاء الخلوي للفطريات

وبشكل رئيسي مع Ergosterol وهذا سيولد تغيرات في انتقال الحرارة عبر الغشاء الخلوي بذلك المكان من الغشاء مؤديا إلى قلة مائة أو سيولته محولا اياة إلى الحالة الشبيهة بالبلورات وكنتيجة لذلك فان محتويات الخلايا من الايونات أحادية التكافؤ (K^+ , H^+ , Na^+ , Cl^-) والجزئيات العضوية الصغيرة سوف تتسرب وهذا هو احد الطرق الرئيسية لموت الخلايا . الخلايا الحيوانية تحوي على Cholesterol بدلا من Ergosterol وتكون اقل حساسية لهذه المضادات , الجرع الدوائية يمكن أن ترتبط مع Cholesterol في أغشية الخلايا الحيوانية مما يزيد من خطورة سميتها للإنسان . وتشمل مضادات * Natamycin (33 C) ترتبط بشكل جيد Ergosterol وتضم (Candicin,Rimocidin) و*Filipi (35C) ترتبط Cholesterol وتكون سمية وتضم (Nystatin , Amphotericin B) راجع (الشكل 3-3).

-2 Imidazole ,Triazole, Thiazole antifungal

مضادات Azole هي أدوية تعمل على تثبيط إنزيمات Lanosterol 14 α - Demethylase هذا الإنزيم ضروري لتحويل Lanosterol إلى Ergosterol وفقدان الأخير من الغشاء الخلوي للفطريات سوف يؤدي إلى تحطيم تركيب الغشاء وسيؤثر على العديد من وظائف الغشاء مؤدياً إلى تثبيط النمو الفطري.

• مضادات الـ Glycopeptide

هي صنف من مضادات الحياة تشمل Vancomycin ,Telavancin , Ramoplanin , Bleomycin , Decaplanin وتتألف من Glycosylated cyclic أو Polycyclic أما Glycopeptides فهي بيتيدات لا رايبوسومية (أي لا توجد في الرايبوسومات) تحوي على الكاربوهيدرات (Glycans) ترتبط تساهميا بالسلاسل الجانبية للأحماض الامينية والمكونة للبيتيد وهي مضادات مبيدة للجراثيم (Bactericidal). يعد الفانكوميسين من أهم مضادات هذه المجموعة ،ويعد الفانكوميسين المؤشر لعلاج الإصابات الخطرة التي تهدد الحياة، و المتسببة عن البكتريا الموجبة لصبغة كرام التي لا تستجيب أو تكون غير حساسة للمضادات الاخرى الأقل سمية إذ يمتاز هذا المضاد بسمية كلوية (Nephrotoxicity) مع تأثير سام متزايد في مستويات مصل الدم العالية أو العلاج المطول، كما يمكن إن تحدث سمية سمعية (Ototoxicity) ويوصف أيضا في علاج حالات التهاب القولون الناتج من استخدام مضادات الحياة الأخرى، مثل الكلنداماسين (Clindamycine).

• Polypeptide antibiotics

هي احد أصناف الـ مضادات الحيوية تستخدم للعين والأذن وإصابات المثانة بالإضافة للـ Aminoglycosides تمتاز بكونها سامة لذا فهي غير مناسبة للإصابات الجهازية وتعد من

المضادات النموذجية للاستخدام على الجلد وتعطى عادة بشكل مباشر في العين أو تستنشق لتذهب إلى الرئتين ونادراً ما تعطى عن طريق الحقن وهي مضادات مبيدة للجراثيم (Bactericidal) ومن أمثلتها: Cycloserine , Bacitracin , Actinomycin , Colistin , Polymixn B الذي يحتوي على مواقع أو مناطق محبة للماء (Hydrophilic) ومواقع محبة للدهون (Lipophilic) ويؤثر في البكتريا السالبة لصبغة كرام باستثناء بكتريا

Proteus Ansamycin

أول اكتشاف لها كان عام 1959 من قبل Sensi ومجموعته من (Actinomycetes) وهي *Amycolatopsismediterranei* وتعد هذه المضادات عائلة أو مجموعة من نواتج الايض الثانوي Secondary metabolites من Antimicrobial التي لها فعالية تجاه العديد من بكتريا Gram positive وبعض Gram negative تحوي هذه المجموعة على مركبات متنوعة هي Streptovaricins و بالإضافة إلى مركبات أخرى أثبتت أنها ذات فعالية تجاه الفيروسات Antiviral activity وبالتحديد نحو Bacteriophages و Poxviruses الاختلافات الرئيسية بين المشتقات المتنوعة Ansamycins هي نوع الحلقة الاروماتية Aromatic r. والتي يمكن أن تكون r. Naphthalene أو r. Naphthoquinone. كما في Rifamycins و Naphthomycin.

***Rifamycins:**

مجموعة من المضادات التي يمكن الحصول عليها أما طبيعياً من بكتريا *Amycolatopsismediterranei* أو صناعياً وقد عزلت هذه المجموعة لأول مرة من مزارع التخمر لبكتريا *Streptomyces mediterranei* وتعد هذه المجموعة Subclass لأكبر عائلة من Ansamycins وعملياً تؤثر هذه المضادات على Mycobacteria لذلك تستخدم في علاج Tuberculosis و Leprosy وإصابات *Mycobacterium avium complex* (MAC) تضم هذه المجموعة المضادات القديمة rifamycinClassic بالإضافة إلى مشتقات rifamycin مثل rifampicin (rifampin) و rifabutin.

• Miscellaneous

1- الكلورامفينيكول Chloramphenicol

ينتج من قبل *Streptomyces venezuelae* وهذه الأحياء المجهرية عزلت لأول مرة عام 1947 من عينة تربة جمعت من فنزولا هو من مضادات الـ Bacteriostatic ويمكن أن يكون Bactericidal في التراكيز العالية ومن التفاعلات العكسية له هو انه يسبب إصابات فائقة نتيجة فرط النمو البكتيري أو الفطري كما انه يعد حافة ضيقة بين التركيز المؤثر و المستوى السمي وهو

من المضادات واسعة الطيف؛ إذ يؤثر على البكتريا السالبة و الموجبة لصبغة كرام و الراكنتسيا و الكلاميديا و المايكوبلازما إضافة إلى تأثيره على اغلب البكتريا اللاهوائية، و من ضمنها (*Bacteroides fragilis* اغلب أنواع البكتريا ما عدا *Ps. aeruginosa* كذلك يستخدم ضد Typhoid fever و Bacterial meningitis و Brucellosis.

Griseofulvin -2

من الأدوية التي تنتج من *Penicillium griseofulvin* قليل أو ضعيف الذوبان في الماء يحطم أو يتداخل مع عملية انقسام الخلية مثبتا Fungal mitosis عند التكاثر وهو من الأدوية الجهازية الرئيسية للإصابات السطحية Superficial infections , يثبط نمو الفطريات الجلدية Dermatophytes و *Candida albicans* كذلك مفيد في علاج الأمراض الفطرية Mycotic diseases على الجلد والشعر والأظافر .

Streptogramins -3

من الببتيدات الحلقية تنتج طبيعيا من *spp Streptomyces* وهو من المضادات الحيوية الفريد من نوعها إذ إن كل فرد من هذه المجموعة يحوي على الأقل على اثنان من المكونات التي لا ترتبط تركيبيا أو ليس لها علاقة بالعناصر المكونة لمجاميع A&B Streptogramins الفعالة تازريا، ويتكون Streptogramins A من saturated marcolactones Polyun أما B Streptogramins فهو Cyclic hexadepsipeptides تثبط عملية تصنيع البروتين من خلال تداخلها مع فعالية إنزيم Peptidaltransferase ويتوقف Streptogramins A في مرحلة مبكرة عكس B Streptogramins الذي يتوقف عند خطوة متأخرة ويكون Bacteriocidal تجاه Gram positive وبعض Gram negative.

Lincosamides -4

Lincomycin & Clindamycin هما Bacteriostatic عزل Lincomycin من *Streptomyces lincolnesis* أما Clindamycin فهو مشتق نصف مصنع , طيف الفعالية بشكل محدد تجاه الموجبة لصبغة كرام وبعض البكتريا اللاهوائية ترتبط بالوحدة الريبوسومية 50S مثبتة بذلك فعالية إنزيم Peptidyltransferase تستخدم في علاج المكورات المقاومة للبنسلين ومن التأثيرات الجانبية لها Colitis الناتجة من إطلاق السم Toxin من بكتريا *Clostridium difficile* المقاومة Clindamycin وتمزج مع Vancomycin لقتل *C. difficile*

1. ويمتلك Clindamycin أيضا بعض الفعالية تجاه Protozoa ويستخدم في علاج Toxoplasmosis & Malaria. وتستخدم هذه المضادات بشكل اعتيادي في علاج

Staphylococci & Streptococci كما أثبتت إنها مفيدة في علاج *B. fragilis* وبعض البكتريا اللاهوائية الأخرى.

Fusidic acid -5

من المضادات الستيرويدية Steroid المحبة للدهون Lipophilic والمندمجة معها تنتج من قبل *Fusarium coccineum* يرتبط مع عامل الاستطالة (EF-G) Elongation factor G مثبطا بذلك ارتباط Aminoacyl tRNA بالرايبوسوم ويكون فعال بشكل رئيسي تجاه الموجبة لصبغة كرام.

1. Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett
2. Meppo, The middle East Drug Reference.
3. Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett
4. علم الاحياء المجهرية، تأليف د. حامد مجيد الزيدي

المادة: مضادات حيوية
المرحلة: الرابعة

جامعة الانبار
كلية العلوم
قسم علوم الحياة

المضادات المايكروبية المقاومة للمواد الايضية :

Anti metabolite antimicrobial

مدرس المادة:

د. ميادة عبد الله شبحان

مدرس المادة:

أ.م.د. جمال عبد الرحمن ابراهيم

المحاضرة الرابعة

المضادات المايكروبية المقاومة للمواد الايضية :

Anti metabolite antimicrobial

تعد من مثبطات تصنيع Folic acid , والخصوصية التي تمتاز بها هذه Antimicrobials مبنية على الحقيقة التالية في كون البكتريا غير قادرة على استخدام المواد أو الأشكال الاولييه لتصنيع Folic acid لذا يجب عليها تصنيعها لتأمين Folic acid وهذا خلاف لما يحدث في خلايا اللبائن التي تحصل عليه عن طريق الغذاء.

Sulfonamides -a

هذه (SulfonesBacteriostatic) Antimicrobials مشابهات تركيبية لل Para aminobenzoic acid وتعد مثبط تنافسي Pteridine synthase ولذلك ستوقف تكوين Dihydropteroic acid تملك طيف فعالية واسع وتستخدم بشكل أولي في علاج UTI وإصابات Nocardia , المقاومة تكون شائعة ويستخدم خليط من هذا المضاد مع Trimethoprim ويعمل الخليط على إيقاف تكوين أو ايض Folic acid في خطوتين مميزة أو واضحة مانعا بذلك خطورة العزلات المقاومة.

-b, methotrexate , pyrimethamine Trimethoprim

ترتبط هذه Antimicrobials بال Dihydrofolatereductase وبذلك تثبط تكوين Tetrahydrofolic acid , تملك طيف فعالية واسع وتستخدم بشكل أولي في علاج UTI وإصابات Nocardia , المقاومة تكون شائعة ويستخدم خليط من هذا المضاد مع Sulfonamides ويعمل الخليط على إيقاف تكوين أو ايض Folic acid في خطوتين مميزة أو واضحة مانعا بذلك خطورة العزلات المقاومة.

Quinolons-c

هي مشابهات كيميائية لمضاد Nalidixi acid الذي يعد الاساس في تكوينها أو الذي اشتقت منه وتقسّم هذه المضادات إلى أقسام حسب فعاليتها، ويمتاز مضاد Nalidixic acid بأنه ذو تأثير على البكتريا السالبة لصبغة كرام فقط فهو يقع ضمن الكوينولونات محددة الطيف التي تستخدم فقط في علاج UTI إما الفولوروكوينولونات (Fluoroquinolones FQs) التي تكون على نوعين هي

الواسعة (Ciprofloxacin وOfloxacin وSparfloxacin وNorfloxacin) Wide spectrum والموسعة الطيف (Newer FQs) (التي تضم) Grepafloxacin

وMoxifloxacin وTrovafloxacin وLevofloxacin وLomefloxacin وGatifloxacin وGemifloxacin) التي تمتاز بمدى اوسع وأفضل من الفعالية Wider spectrum بشكل رئيسي تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام المسببة respiratory tract infection كذلك البكتريا السالبة لصبغة كرام وأول استخدام لها كان في علاج التهابات الجزء السفلي من الجهاز التنفسي ، الجلد و تركيب الجلد، المجاري البولية و الأمراض المنتقلة جنسيا وتعد من المضادات القاتلة للجراثيم لا تستخدم للأطفال الصغار وحالات الحمل وهناك مزايا Ciprofloxacin اعتمدت علاقة التركيب – الفعالية هي : ممتاز في امتصاصه الفموي و أول مضاد فموي مؤثر تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام وبعض البكتريا الموجبة لصبغة كرام وهو Bactericidal من خلال تغيير DNA للبكتريا وبالتالي موتها ولا يؤثر على DNA الانسان .

Oxazolidinones -d

عبارة عن Linozeid مصنع , يرتبط بالوحدة الرايبوسومية 50S في موقع قريب من نقطة تداخلها مع الوحدة الرايبوسومية 30S مثبتا بذلك تكون معقد الابتدء أو الإنشاء Initiation complex 70S وموقفا تصنيع البروتين , تكون Bacteriostatic وفعالة فقط تجاه البكتريا الموجبة لصبغة كرام وبشكل خاص (MRSAS *Staphylococcus aureus* resistant) . Methicillin .

-eMetronidazole

تنتشر إلى داخل الخلية ويقل هذا الانتشار بعد دخولها الخلية وال Metronidazole عبارة عن جذور حرة تتداخل مع DNA مسببة كسرة عدم استقراره أو ثباتيته مؤدية إلى موت الخلية , يكون فعال تجاه الأحياء اللاهوائية وبعض الطفيليات مثل *Entamoeba & Giardia* .

Imidazoles– f

(Ketoconazole, Miconazole, Clotrinazole, Fluconazole) تثبط إنزيم ينتج في الغشاء الخلوي محدثة ثوبا في هذا الغشاء مؤدية إلى حدوث تغير في تركيبه وبالتالي موت الخلية الفطرية

ميكانيكيات عمل المضادات الحيوية على البكتريا

. المضادات الحيوية التي تمنع تكوين الجدار الخلوي

The antibiotics that inhibit cell wall synthesis

وتتمثل بمجموعة مضادات البيتا لاكتام B-Lactam antibiotics Glycopeptides, والـ Polypeptides ، يكمن فعل مضادات البيتا لاكتام في تثبيط تكوين الارتباط المتبادل أو

العرضي (Cross links) لطبقة الببتيدوكلايكان (peptidoglycan) في الجدار الخلوي البكتيري ، إذ تقوم هذه المضادات بالارتباط بالأنزيمات المسؤولة عن ربط جزيئات الببتيدوكلايكان في البكتيريا مانعة بذلك البكتيريا من الانقسام أو الانشطار (أو مسببة تحلل الخلية أو موتها عند شروعها بالانقسام) و تسمى البروتينات (الأنزيمات) المسؤولة عن أو التي تحفز التكوين الببتيدي و الارتباط المتبادل لجدار الخلية البكتيرية بالبروتينات المرتبطة بالببتيدوكلايكان (Penicillin binding proteins)(PBPs) و التي تتألف من Transpeptidases ، Transglycosylases ، D-alanincarboxy peptidases والتي تكون مرتبطة بالغشاء البلازمي إن عدم الفعالية الانتقائية لكل من Carboxypeptidase و Transpeptidase أسهمت في تأثيرات مختلفة على الخلايا البكتيرية مثل (تحلل الخلية ، إنتاج الخلايا الكروية أو خلايا متطاولة) . و Vancomycin يثبط تصنيع الجدار الخلوي البكتيري عن طريق الارتباط به مغيراً نفاذية الغشاء الخلوي البكتيري ومثبطاً لتصنيع RNA ، مؤدياً في النهاية إلى موت الخلية البكتيرية. إذ ان الخطوة النهائية في تصنيع الببتيدوكلايكان هو الارتباط المستعرض الذي يحدث للجزء السكري الذي يعد العمود الفقري (المتبلر) لبقاء الجدار الخلوي مع الجزء الببتيدي ، خلال هذه العمليات يستأصل D-alanine أنزيميا من نهاية السلسلة الببتيدية الجانبية الموجودة أصلاً (قبلاً) سامحاً لهبتكوين الارتباط المستعرض (من خلال اصرة ببتيديدية جديدة) مع الوحدات الفرعية ل لببتيدوكلايكان المصنعة مؤخراً (حديثاً). ويرتبط Vancomycin مع D-alanin-D-alanin وهكذا سيعيق ويثبط عملية (Cross links) Transpeptidation مع وجود استثناء نادر. يكون فعال تجاه البكتيريا الموجبة لصبغة كرام فقط واحد طرق المقاومة له تغيير الموقع الهدف (D-Ala-DAla) أما Cycloserine فان الأحماض الامينية الاثنيتين الطرفية للسلسلة الببتيدية الجانبية ل لببتيدوكلايكان هي عادة D-alanine وهو مشابه Isomer L-alanine وهذا المضاد يشابه D-alanine ويتداخل مع الإنزيمات المحولة L-alanine إلى D-alanine في السايروبلازم وهكذا لا يحدث تصنيع لتتابع أو لواحق لببتيدوكلايكان أمامضاد Bacitracin فان الوحدات الفرعية للببتيدوكلايكان (تتكون من سلسلة جانبية واحدة ترتبط مع ببتيدي يستخدم في تكوين الجسور المستعرضة) تكون ممتدة إلى داخل الغشاء البلازمي ومرتبطة ب Undecaprenoldiphosphate بعد نشوء أو تصنيع أعداد قليلة من الوحدات الثانوية للببتيدوكلايكان المحمولة للوصول إلى الجدار الخلوي فان Undecaprenoldiphosphate يعاني Dephosphorylated متحولاً إلى شكل Monophosphate إذ يقوم مضاد Bacitracin بثنبيط عملية Dephosphorylation

وفي حالة غياب Monophosphorylated المحمول أو المنقول لذا فان تصنيع الوحدات الفرعية للبيتيدوكلايكان سيتوقف .

. المضادات الحيوية التي تمنع وظائف الغشاء الساييتوبلازمي

The antibiotics that inhibit cell membrane synthesis

هي مضادات حيوية متعددة البيبتيد (Polypeptide antibiotics) تحتوي على مواقع أو مناطق محبة للماء (Hydrophilic) ومواقع محبة للدهون (Lipophilic) ، و تؤثر هذه المضادات من خلال تراكمها أو تكديسها في الغشاء الخلوي، و من المحتمل أن تتداخل مع طبقة الدهون الفوسفاتية (Phospholipids) في الغشاء الخلوي مما يسبب موت الخلية و تتمثل هذه المجموعة بمضادات البوليمكسينات (Polymixins antibiotics) وهي مضادات مبيدة للجراثيم (Bactericidal) مثل Polymixn B وذات تأثير تجاه البكتريا السالبة لصبغة كرام باستثناء بكتريا *Proteus sp.*

. المضادات الحيوية التي تمنع تصنيع البروتين

The antibiotics that inhibit protein synthesis

وتشمل مضادات Chloramphenicol و Tetracycline و Aminoglycosides و Spectinomycin و Macrolides و Fusidic acid التي تعمل جميعها من خلال التداخل مع تصنيع البروتين مؤدية إلى تثبيطه و موت الخلية البكتيرية : **Tetracyclines** و تعمل هذه المضادات على تثبيط تصنيع البروتين في الخلية البكتيرية مثبتة بذلك عملية النمو من خلال التأثير على عملية الترجمة (Translation) إذ ترتبط مع تحت الوحدة الرايبوسومية 30S مما يؤدي إلى منع الـ amino-acyl tRNA من الارتباط بالموقع A وهو موقع الاستقبال على الرايبوسوم 70S .

Aminoglycosides: يبدأ عمل هذه المضادات على الخلية البكتيرية عند انتقالها عبر الغشاء الخلوي بشكل لا يتعارض مع آلية الغشاء و بفعل تآزري معه بعد ذلك تعمل هذه المضادات على الارتباط بالمستقبل البروتيني الخاص على الرايبوسوم البكتيري وهو تحت الوحدة الرايبوسومية 30S معرقة بذلك بدء تصنيع البروتين بسبب الأخطاء في عملية القراءة او الترجمة للشفرة الوراثية mRNA للبيتيدات مؤدية إلى منع تكاثر الخلية البكتيرية و أخيرا موتها (مجمدة معقد الانشاء 30S Initiation (30S-mRNA-tRNA) complex 30S و كذلك ترتبط هذه

المضادات على تحت الوحدة الرايبوسومية 50S ألا انه بالرغم من أهمية هذا الارتباط لكنه غير مؤكد.

Chloramphenicol: ويؤثر هذا المضاد على تصنيع البروتين إذ يرتبط مع تحت الوحدة الرايبوسومية 50S مانعا تكوين الأصرة الببتيدية. إذ انه يمنع اتحاد نهايات الأحماض الامينية للـ aminoacyl-tRNA بالموقع A ويمنع بعد ذلك تجمع أو اقتران أنزيم Peptidyltransferase مع الأحماض الامينية التي تعد مادته الأساسية وكذلك الحال و Clindamycin و Lincomycin.

Macrolides: Erythromycin وكذلك Clarithromycin, Azithromycin تثبط عملية الترجمة للـ PeptidyltRNA من الموقع A إلى الموقع P على الرايبوسوم من خلال الارتباط 50S (23S RNA).

Spectinomycin: يتعارض مع mRNA إذ يتداخل مع تحت الوحدة الرايبوسومية 30S يشابة في تركيبه الـ Aminoglycosides لكنها لا تسبب خطأ في عملية القراءة أو الترجمة للشفرة الوراثية mRNA.

Fusidicacid: يرتبط مع عوامل الاستطالة (EF-G)Elongation factor G و مثبطا لعملية تحرير EF-G من معقد EFG/GDP.

The antibiotics that inhibit of nucleic acids synthesis

تقسم هذه المضادات إلى مجموعتين اعتمادا على إليها نوع التأثير على الأحماض النووية و الذي يتخذ شكلين رئيسيين هما المباشر، وغير المباشر.

المضادات الحيوية ذات التأثير غير المباشر على الأحماض النووية تتمثل هذه المجموعة بمضادي السلفوناميد، و الترايميثوبروم (Sulfonamid, Trimethoprim) ويسمى الخليط الناتج بـ CO-Trimoxazole، إذ يتألف من Sulfamethoxazole و Trimethoprim ويكون هذا الخليط مبيدا للجراثيم بدل من أن يكون مثبطا لنموها عندما يستعمل كل مضاد على حدة إذ يقوم الخليط بإيقاف عملية تصنيع الأحماض النووية الأساسية و يبدأ بالعمل التثبيطي التنافسي الذي يقوم به Sulfonamid للـ P-amino benzoic acid (PABA) على أنزيم Dihydropetroatsynthetase (DHPs) وبذلك يمنع تصنيع حامض الفوليك المركب الأساسي في نمو البكتريا إن هذا الارتباط يقلل من الشكل الوظيفي للفوليك كمرافق أنزيمي في عمليات نقل قطع أو وحدات أحادية الكربون التي يعد نقلها أو تحويلها ضروريا لتصنيع

الثايمدين(Thymidin)والبيورين(Purin) وبعض الأحماض الأمينية ولا يستطيع البشر تصنيع حامض الفوليك، و لكن يحصلوا عليه من خلال غذائهم، و هنا تبرز الانتقائية التثبيطية تجاه النمو البكتيري، أما التراميثوبرم(Trimethoprim) الذي هو مشابه تركيبيا للـ dihydrofolic acid ويمثل الخطوة الثانية في تثبيط الفوليك إذ يعمل كمثبط تنافسي لأنزيم Dihydrofolatreductase الذي يحفز اختزال Dihydrofolic acid إلى Tetrahydrofolic acid إن هذا الأنزيم موجود في كل من البكتريا و انسجة اللبائن، لكن الأنزيم البكتيري اكثر سرعة في التثبيط من اللبائن إذ يتطلب تثبيط أنزيمات اللبائن 60000- 20000 أكثر من الوقت الذي يتم فيه تثبيط أنزيمات البكتريا .

المضادات الحيوية ذات التأثير المباشر على الأحماض النووية
Rifampicin: تظهر الفعالية القاتلة لهذا المضاد من خلال الجراثيم الحساسة له،
إذ يتداخل مع تصنيع RNA البكتيري عن طريق الارتباط DNA-dependent RNA polymerase أي يرتبط مع موقع الارتباط الخاص بهذا الأنزيم على الـ DNA مانعاً بذلك اتحاد هذا الأنزيم مع الـ DNA مؤدياً إلى إيقاف عملية استنساخ الـ RNA (Blocking RNA transcription).

الكوينولونات Quinolons

التي تثبط أنزيم DNA-gyrase أو يسمى Topoisomerase II في البكتريا الحساسة متداخلاً مع تضاعف وأصلاح الـ DNA و مانعاً عملية التكاثر مؤدياً إلى موت الخلية البكتيرية.

المصادر

1. **Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett**
2. **Meppo, The middle East Drug Reference.**
3. **Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett**
4. **علم الاحياء المجهرية، تأليف د. حامد مجيد الزيدي**

المادة: مضادات حيوية

المرحلة: الرابعة

جامعة الانبار

كلية العلوم

قسم علوم الحياة

المقاومة تجاه المضادات الحيوية

Resistance to Antibiotics

مدرس المادة:

د. ميادة عبد الله شبحان

مدرس المادة :

أ.م.د. جمال عبد الرحمن ابراهيم

الماضرة الخامسة

Resistance to Antibiotics

المقاومة تجاه المضادات الحيوية

نتيجة للاستخدام غير الصحي والعشوائي المضطرب والمتكرر للمضادات الحيوية بشكل واسع أخذت تظهر للعيان مشكلة كبيرة ألا وهي المقاومة لتلك المضادات، إذ ظهرت سلالات بكتيرية ذات مقاومة ضارية لواحد أو أكثر من هذه المضادات . وقد تبين إن سبب ظهور المقاومة و فشل العلاج إنما يعود إلى سوء الاستعمال المتكرر للمضادات الحيوية، هذا وقد يكون اصل المقاومة للمضادات الحيوية غير وراثي، إذ إن بعض السلالات البكتيرية إنما تفقد مواقع الهدف (Target sites) الخاصة بعمل ذلك المضاد عليها و على هذا الأساس تكون المقاومة لفعل هذه المضادات ، كما هو الحال في البكتريا الحساسة للبنسلين والتي تتحول إلى أشكال شبيهة بالـ L-shape و هي أشكال فاقدة للجدار الخلوي نتيجة استخدام البنسلين في العلاج ، كما إن لصفة التكاثر الفعال في البكتريا دورا مهما في معظم أفعال المواد المضادة للبكتريا، فالأحياء غير المتضاعفة تكون مقاومة مظهرياً للمضادات كما في بكتريا التدرن الرئوي *Mycobacterium tuberculosis* .

أو قد يكون اصل المقاومة وراثياً إذ إن معظم السلالات البكتيرية المقاومة للمضادات يكون سبب المقاومة فيها لحدوث التغيرات الجينية الكروموسومية أو خارج الكروموسومية (بلازميد)، فالأولى متمثلة بالكروموسوم وتكون المقاومة هنا عن طريق حدوث طفرات وراثية في المكان الذي يسيطر على الحساسية لذلك المضاد ، وهذه تكون أما طفرات تلقائية أو غير تلقائية ناتجة أما عن الاستعمال العشوائي الواسع للمضادات الحيوية من قبل المرضى أو نتيجة استعمال جرعات قليلة غير مميّنة من المضاد الحيوي .

تمتلك البكتريا نوعين من المقاومة هما المقاومة الطبيعية (Natural resistance)، و المقاومة المكتسبة (Acquired resistance) بواسطة حصول طفرات أو باكتساب بلازميدات مقاومة (Plasmids).

Intrinsic resistance of antibiotics . المقاومة الطبيعية (الذاتية) للمضادات الحيوية

تمتاز بعض أنواع البكتريا بامتلاكها مقاومة فطرية لبعض مجاميع المضادات الحيوية نتيجة نقص في الهدف الحساس (Susceptible target site) أو بسبب عدم النفاذية للمضاد إذ تمتلك البكتريا السالبة لصبغة كرام مقاومة طبيعية لعدد كبير من المضادات الحيوية ذات التأثير الكبير على البكتريا الموجبة لصبغة كرام، ويكمن سبب ذلك في الطبيعة الكيمياوية لتكوين الجدار الخلوي في البكتريا السالبة لصبغة كرام، إذ يحتوي الجدار على طبقة الليبيد الدهني متعدد السكر

(Lipopolysaccharides) التي تمنع نفاذية أو وصول التراكيز المثبطة من المضادات إلى داخل الخلية. فضلاً عن طبقة الدهون الفوسفاتية (Phospholipids) والبروتينات المفسفرة (Phosphoprotein) وجميعها تحيط بالجدار الخلوي المتكون من طبقة الببتيدوكلايكان (Peptidoglycan) هذا و تتمتع طبقة الغشاء الخارجي بنفاذية اختيارية إذ تكون أقل نفاذية للجزيئات الكبيرة مقارنة بالخلايا الموجبة لصبغة كرام مما يجعل هذا البكتريا أكثر مقاومة للمضادات الحيوية و فضلاً عن امتلاكها المقاومة الطبيعية فان لها القدرة على تطوير المقاومة المكتسبة و بسرعة، الأمر الذي أدى إلى شيوعها بشكل كبير في بيئة المستشفيات . أما البكتريا الموجبة لصبغة كرام وبالتحديد بكتريا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للبنسلينات فقد وجد إن سبب المقاومة فيها قد يعود إلى قدرة البكتريا على تحمل (Tolerance) التأثير القاتل لهذه المضادات عن طريق إنتاجها لكميات كبيرة من مثبطات التحلل الذاتي (Autolysis inhibitors) التي تعمل على خفض الفعالية التحليلية التي تقوم بها الأنزيمات الحالة الداخل خلوية أو المرتبطة بجدار الخلية . ومن الوسائل الطبيعية الأخرى التي تستخدمها هذه البكتريا عند معاملتها بالمضادات الحيوية أنها سوف تحيط نفسها داخل تجاويف الخراج مما يؤدي إلى عدم إمكانية المضاد الحيوي من النفوذ إلى داخل التجاويف و الوصول إلى النسيج المصاب و يمكن عد هذا هو السبب في فشل العلاج، وظهور المقاومة في بكتريا المكورات العنقودية كما لوحظ إن سبب عدم الاستجابة للمضادات الحيوية بدرجة كبيرة من قبل البكتريا المرضية المعاملة بالبنسلين و مشتقاته هو لوجود أكثر من نوع بكتيري في موقع الخمج نفسه، إذ إن إظهار احدها مقاومة للمضاد الحيوي سيؤدي إلى حماية البكتريا الأخرى من خلال خفض مستوى تأثير المضاد أو تركيزه أو من خلال تحويله إلى هيئة غير فعالة لذا يجب استعمال المضاد بجرع أكبر ولمدة أطول أو بالاتحاد مع مضاد حيوي آخر . و من أهم آليات هذا النوع من المقاومة :

Permeability barrier

A- امتلاك حاجز النفاذية

يوجد هذا النوع من المقاومة في البكتريا السالبة لصبغة كرام فقط، و يعد من أخطر أنواع المقاومة فيها لامتلاكها حاجزاً جيداً ضد المضادات الحيوية و تقاوم البكتريا من خلال هذه الألية مضادات البيتاالكتام، والامينوكلايكوسيدات. و يعد امتلاك حاجز النفاذية صفة وراثية محمولة جيناتها على الكروموسوم البكتيري و تنتشر أغلب المضادات خلال الغشاء الخارجي عبر ثغوب متخصصة والتي تلعب دوراً مهماً في دخول هذه المضادات إلى داخل الخلية ، و تمتاز هذه الثغوب بطبيعتها البروتينية المحبة للماء (Hydrophilic) و تنتظم بشكل قنوات تسمح بمرور الجزيئات الصغيرة الذائبة في الماء إلى الفسحة البربلازمية تسمى هذه القنوات البروتينية بالـ (Porins). و تعتمد نسبة النفاذية خلال هذه القنوات على حجم و شكل و شحنة جزيئات المضاد المارة إلى داخل الخلية بتراكيز ملائمة لإحداث القتل و قد تؤدي طفرات معينة إلى تغيير شكل أو تقليل قطر أو عدد هذه القنوات مما يؤدي إلى تحويل البكتريا من حساسة للمضاد إلى مقاومة له.

B – تغيير الموقع الهدف Alteration of target site

يوجد هذا النوع من المقاومة في كل من البكتريا الموجبة و السالبة لصبغة كرام و لكنها أكثر شيوعاً في البكتريا الموجبة لصبغة كرام . وهو من الآليات التي تستخدمها البكتريا لتجنب تأثير المضاد عليها إذ يتمثل عمل المضاد على البكتريا من خلال ارتباطه بموقع عمل معين داخل الخلية و لذلك تعمل البكتريا على تجنب تأثير المضاد بتغيير الموقع الهدف . وذكر بان موقع عمل أو هدف مضادات البيتا لكتام مجموعة من البروتينات تعرف بالبروتينات المرتبطة بالبنسلين (Penicillin-binding proteins) (PBPs) وهذه تشكل موقع ارتباط البنسلين بالخلية البكتيرية، إذ يؤدي حدوث الطفرة في الموقع الهدف إلى تقليل آفة المضاد له وبالتالي تحويل البكتريا من حساسة إلى مقاومة لتأثير المضاد ومن الأمثلة على هذا النوع من المقاومة هو مقاومة بكتريا *Staphylococcus* للمثيسلين من خلال بناء بروتينات إضافية ذات آفة قليلة جدا لمضادات البيتا لكتام.

C - تغيير المسارات الأيضية

Alteration of metabolic pathways

تقوم البكتريا بتغيير المسارات الأيضية التابعة لها أو تنتج مواد تنافسية تدخل إلى المسار الأيضي وتنافس المضاد الحيوي , فبعض المضادات تشابه في تركيبها مواد أولية ضرورية لإنتاج أحماض مهمة في حياة الخلية البكتيرية مثل حامض الفوليك (Folic acid) فمثلا المضاد الحيوي (Sulphonamides) الذي يثبط المسار الأيضي لحامض الفوليك يكون مشابها في تركيبه لمركب Para amino benzoic acid (PABA) الذي يدخل في المسار الحيوي لحامض الفوليك , ولذا فان البكتريا تتجنب فعل هذه المضادات بزيادة إنتاج هذه المواد التنافسية التي تدخل المسار الحيوي و تنافس المضاد الحيوي .

D – إنتاج الأنزيمات المثبطة للمضاد الحيوي

Production of inhibitory enzymes to antibiotics

المهمة التي تستخدمها البكتريا لأبطال عمل المضاد وذلك من خلال إنتاجها العديد من الأنزيمات التي تعمل على تحلل جزيئة المضاد، أو تغيير تركيبه بإضافة مجاميع كيميائية وتشمل:

- الأنزيم المحور للمضاد الحيوي الكلورامفينيكول

Chloramphenicol acetyl-transferase(CAT)

يعمل هذا الأنزيم على تحطيم جزيئة المضاد و تحويله إلى جزيئة غير فعالة، إذ يتم ذلك من خلال تحويل المضاد بواسطة أنزيم (CAT) وبوجود عامل مساعد Acetyl COA وبخطوات تنتهي بتكوين 1,3-Diacetyl chloramphenicol ويتم التفسير لهذا الأنزيم من قبل جينات تقع تحت سيطرة البلازميد وغالبا ما يكون هذا الأنزيم من النوع المستحث (Inducible)

في البكتريا الموجبة لصبغة كرام و من النوع التكويني (Constitutive) في البكتريا السالبة لصبغة كرام .

● الأنزيمات المثبطة للامينوكلايكوسيدات (الأنزيمات المحورة) (Modifying enzymes)

تعد من أكثر الآليات شيوعاً في مقاومة مضادات الامينوكلايكوسيدات و يكمن الفعل التثبيطي لهذه المضادات من خلال التحوير الكيميائي لها من قبل هذه الأنزيمات مؤدياً إلى الإخلال بالفعالية البايولوجية لهذه المضادات، و أتضح أن هناك ثلاث بلازميدات مسؤولة عن التشفير لهذا النوع من الأنزيمات و تعمل هذه الأنزيمات على فسفرة مجاميع الهيدروكسيل (Phosphorylation of hydroxyl groups) ، إضافة مجاميع الاستيل إلى مجاميع الامين (Acetylation of amino groups) وأخيراً إضافة مجموعة الأدينين إلى مجاميع الهيدروكسيل (Adenylation of hydroxyl groups) ، وتتم هذه العمليات عن طريق أنزيمات phosphotransferase و N-acetyl transferase و Adenyl transferase على التوالي.

● إنتاج أنزيمات البيتا لكتاميز B-Lactamase production

تعد هذه الطريقة من الوسائل الدفاعية الأكثر أهمية و الأوسع انتشاراً لإخفاء فعالية مضادات البيتا لكتام . و تنتج معظم أنواع البكتريا السالبة و الموجبة لصبغة كرام لهذا النوع من الأنزيمات التي تعمل على تحليل الأصرة بين الكربون و النتروجين لحلقة البيتا لكتام محولة إياها إلى مركبات كيميائية فاقدة الوظيفة و يكون موقع هذه الأنزيمات في الفسحة أو الفراغ للغشاء البلازمي المحيطي (Periplasmic space) في الخلية البكتيرية . إن أول اكتشاف لهذه الأنزيمات كان في عام 1940 من قبل Abraham قبل الانتشار الواسع للبنسلين في ذلك الوقت و يشفر لأنزيمات البيتا لكتاميز من قبل الكروموسوم البكتيري أو البلازمي أو الجينات القافزة ، و تتميز الانواع الجديدة لأنزيمات البيتا لكتاميز و المسماة بأنزيمات البيتا لكتاميز واسعة الطيف (ESBLs) (Extended spectrum B-lactamase) والتي يرجع أصلها إلى الطفرات النقطية (Point mutations) لأحد أنزيمات SHV-1, TEM-2, TEM-1 بفقدانها لمدى واسع من الفعالية التحليلية لتصبح أكثر تخصصاً لأنواع محددة من المضادات كما اكتشفت العديد من أنزيمات البيتا لكتاميز الواسعة الطيف و التي لا تعود لعائلتي SHV, TEM و المشفرة كروموسومياً أو بلازميدياً أو من قبل جينات محمولة على انتكروونات (Integrans) .

Efflux pump system

E - أنظمة الدفع

يستهدف هذا النوع من المقاومة طريق أو سبيل الوصول إلى الموقع الهدف للمضاد الحيوي من خلال طرحه خارج الخلية إذ تكمن إليه عمل هذه الأنظمة من خلال قذف المضاد الحيوي خارج الخلية البكتيرية بعد احتجازة من قبل أغشية بروتينية خاصة يساعدها في ذلك الغشاء الداخلي و الفسحة للغشاء

البريلازمي المحيطي و نتيجة لذلك سوف يقل تجمع الدواء بسبب ازدياد الدفق المعتمد على الطاقة من الخلية كما في مقاومة التتراسايكليينات التي يعود سبب المقاومة فيها إلى جينات المقاومة التي تشفر للأغشية البروتينية التي بدورها تضخ بنشاط التتراسايكليين خارج الخلية وهذه الجينات تكون محمولة على الـ Transposons. وقد ذكر بان هنالك 3 صفوف مختلفة من الجينات المشفرة لانظمة الدفق و التي توجد في المكورات الموجبة لصبغة كرام هي (*vag* , *mef* , *msr*) و التي تستخدمها هذه البكتريا لمقاومة مضادات Lincosamid, Macrolide and Streptogramin . وتكون جينات الـ (*tetK* and *tetL*) هي الجينات المسؤولة عن التشفير لانظمة الدفق في البكتريا الموجبة لصبغة كرام لمضاد التتراسايكليين . ومن أنظمة الدفق الشائعة لمقاومة التتراسايكليين في البكتريا السالبة لصبغة كرام (*TetA* to *TetE*, *TetG*, *TetH*) أما فقد تمكن من تحديد نظام الدفق المسمى *NorA* لبكتريا *Staph. aureus* والمشابه جدا لنظام الدفق *BmrA* لبكتريا *Bacillus subtilis* ولم تدرس هذه الأنظمة لغرض التشخيص حتى الآن ويعد نظام الدفق (*Mex-AB-OprM*) من أكفأ الأنظمة في بكتريا *Ps. aeruginosa* و الذي يقع ضمن المقاومة الذاتية لكثير من المضادات في هذه البكتريا .

. المقاومة المكتسبة للمضادات الحيوية

Acquired resistance to antibiotics

يمثل هذا النوع من المقاومة مشكلة كبيرة ازداد معدل تضاعفها في الآونة الأخيرة بشكل سريع وملحوظ و التي يعزى سببها إلى مستوى التعرض للمضادات الحيوية لاسيما أثناء مدة العلاج مما يسبب فشل المعالجة و تمتاز بكتريا *Ps. aeruginosa* بسهولة اكتسابها لمقاومة العديد من المضادات الحيوية. ومن العوامل التي تؤدي إلى اكتساب البكتريا للمقاومة ما يلي :

A- الطفرات الكروموسومية Chromosomal mutations

هي طفرات تلقائية تحدث بتكرار واطى في المجموعة البكتيرية، مانحة إياها صفة المقاومة لبعض مضادات الحياة و تحدث المقاومة عن طريق حدوث الطفرة في الموقع الجيني الذي يتحكم بالشكل الوظيفي و التركيبي للمستلمات الخاصة التي يعمل عليها المضاد (*Jawtez et al ., 1998*)، إذ يؤدي حدوث الطفرة في الموقع الهدف إلى تقليل إلفة ارتباط المضاد ومن ثم تحويل البكتريا من حساسة إلى مقاومة للمضاد . ويعد هذا النوع من المقاومة من أخطر أنواع المقاومة، لأنها تنقل صفة المقاومة للمضادات الحيوية من الخلايا البكتيرية الأبوية إلى الأجيال اللاحقة، وتحدث المقاومة الكروموسومية نتيجة الزيادة في إفراط إنتاج أنزيمات البيتا لاكتاميز نوع *AMPC* المشفرة بجينات كروموسومية .

B- بلازميدات المقاومة Plasmids of resistance

وراثية لأكروموسومية تكون على شكل جزيئات DNA حلقية مغلقة مزدوجة، تحمل معلومات وراثية غير ضرورية للحفاظ على الخلية البكتيرية لكنها تزيد من كفاءة تحملها لظروف المحيط الذي تعيش فيه ،

تتضاعف هذه البلازميدات ذاتياً بمعزل عن الكروموسوم أو تنغرز فيه لتتضاعف معه ويبلغ محتوى البلازميد من الـ DNA (1-5)% من المحتوى الكروموسومي، أما حجمها فيتراوح (1-200) كيلو قاعدة (Kilo-base). وقد ذكر إن اكتساب البلازميدات هي أكثر الأسباب شيوعاً لملاحظة التغيرات في الحساسية للمضادات الحيوية، إذ يؤدي استخدام المضادات الحيوية بشكل واسع إلى انتشار البلازميد في العزلات السريرية وسهولة اكتساب هذا البلازميد الذي يشفر لجينات المقاومة للمضادات الحيوية وتشفر جينات المقاومة في البلازميد لأنزيمات لها القابلية على تحطيم المضادات الحيوية مثل أنزيمات البييتالكتاميز (B-Lactamase) والاسيتيليز (Acetylase) والادنيليز (Adenylase) و يكون الـ DNA الكروموسومي ثابت نسبياً، أما البلازميد، فيمكن إن ينتقل من سلالة لأخرى أو من نوع لآخر، وحتى من جنس لآخر، إذ توسعت قابلية انتقال صفة المقاومة للمضادات الحيوية بين أنواع البكتريا التي تعيش في بيئة واحدة و تكون المقاومة المشفر لها من قبل البلازميد أخطر من المقاومة عن طريق الكروموسوم وذلك لإمكانية انتقالها من جنس لآخر عن طريق إحدى آليات انتقال البلازميدات بين البكتريا، إذ يطلق على هذه البلازميدات بعوامل المقاومة (Resistance transfer factor). و تعد طريقة الاقتران البكتيري (Bacterial conjugation) الطريقة الأكثر شيوعاً لانتقال بلازميدات المقاومة بصورة سريعة في المجموعات البكتيرية إذ يتم فيها انتقال الـ DNA البلازميدي من الخلية الواهبة إلى الخلية المستلمة عن طريق شعيرات خاصة تدعى الـ (Pili) لتنتج الخلية الاقترانية ومن الطرق الأخرى لانتقال البلازميد هي اما عن طريق الانتقال العارضي (Transduction) و تكون فيه الفايروسات واسطة لنقل جزء من خلية إلى أخرى، أو عن طريق التحول (Transformation)؛ إذ ينتقل البلازميد من خلية إلى الوسط ثم إلى خلية أخرى.

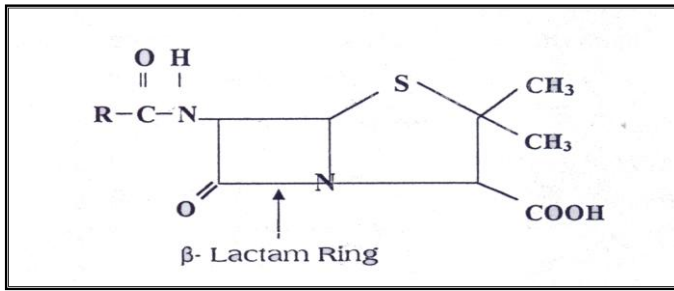
C- الجينات القافزة (Jumping genes) Transposons

هي محددات وراثية، عبارة عن قطعة من الحامض النووي الـ DNA لها القابلية على الانتقال من مكان لآخر ضمن الكروموسوم الواحد أو من البلازميد إلى الكروموسوم، وبالعكس لتكسبه صفة المقاومة وتوجد في خلايا بدائية وحقيقية النواة وتحمل بعض البلازميدات مثل بلازميدات المقاومة على Transposon واحد أو أكثر يحمل هذا جينات تشفر لصفة المقاومة لمضاد حيوي واحد أو أكثر كما إن قدرة محددات المقاومة هذه على القفر من بلازميد لآخر يزود البكتريا بالإمكانية على التكيف في بيئات معينة مثل المستشفيات، إذ تصبح البكتريا مقاومة نتيجة انتقال جين المقاومة إليها بعملية القفز ومن جينات المقاومة المحمولة على الترانسبوزونات هي جينات المقاومة لمضادات Kanamycin Ampicillin, Tetracycline, وقد ذكر إن سبب انتشار جينات المقاومة للامبسلين في بكتريا السالمونيلا من بلازميد لآخر يعود إلى الجينات القافزة المسماة (Tn1, Tn2, Tn3)، كما ذكر بأن أكثر الجينات القافزة انتشاراً هي التي تعود لعائلة Tn3 و المشفرة لأنزيمي TEM-1, TEM-2 فيما تمكن عدد من الباحثين من تحديد جين قافز يعرف بـ (Mobile gene) و يرمز له bla Imp في عزلات

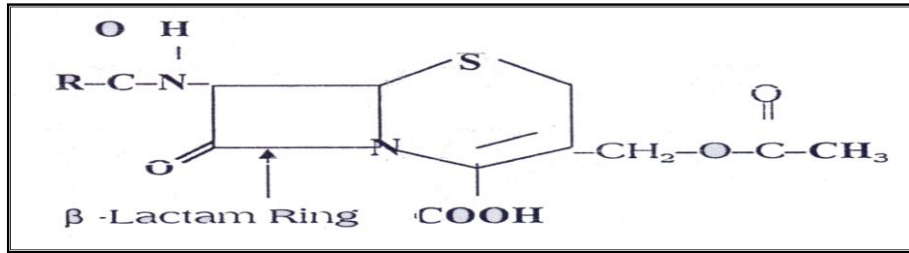
مرضية لبكتريا *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae* و أكد انه أحد الجينات المسؤولة عن تشفير بعض أنزيمات البييتالاكتاميز المعدنية.

D- الانتكروونات Integrons عناصر وراثية متخصصة تحمل صفة المقاومة

للمضادات الحيوية من خلال احتوائها على جينات المقاومة المشفر لها من قبل حوافظ جينية (Gene cassettes) عائدة لجين مجاور لجين أنزيم الانتكريز (DNA integrase) وهذان التركيبان- أي الحوافظ والأنزيم- مع منطقة الاتصال يؤلفان الانتكرون (Integron) و يسمح وجود هذه الجينات على الانتكرون بالحركة على البلازميد و الانتكرونات يمكن إن تنظم في صفوف موجودة في كل من البكتريا الموجبة و السالبة لصبغة كرام وقد ذكر بان أنزيم البييتالاكتاميز IMP -1 الواسع الطيف المنتج من عزلات مرضية لبكتريا *Ps. aeruginosa* يشفر له من قبل جين متحرك موجود على الانتكرون و بالامكان انتقاله بين البكتريا المرضية .

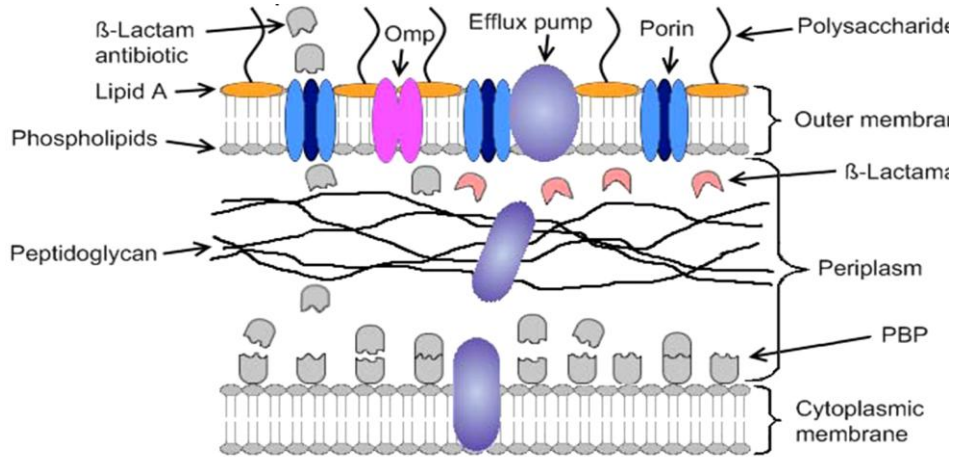
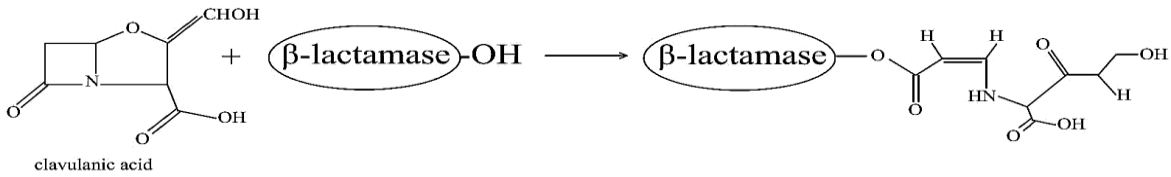


تركيب البنسلين



تركيب السيفالوسبورين

آلية تأثير إنزيمات البييتالاكتاميز



1. Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett

2. Meppo, The middle East Drug Reference.

3. Clinical pharmacology , Dr. Laurence & P.N. Bennett

4. علم الاحياء المجهرية، تأليف د. حامد مجيد الزيدي