



جامعة الانبار

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

محاضرات مادة البكتريا التطبيقية المرحلة الرابعة / للعام الدراسي ٢٠٢٠-٢٠٢١

أعداد : أ.م.د. فرقد حواس موسى العاني

البكتريا التطبيقية



المصادر:

١. حامد الزيدي ٢٠٠٠ الاحياء المجهرية - وزارة التعليم العالي والبحث العلمي.

٢. مواقع مختلفة من شبكة الانترنت.

٣. محاضرات من اعداد تدريسين من جامعات مختلفة.



جامعة الانبار

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

المرحلة الرابعة / البكتريا التطبيقية

اعداد / أ.م. د. فرقد حواس موسى العاني

المحاضرة الثالثة

ثالثاً: تثبيط تخليق البروتين :

هنالك مجموعة كبيرة من المضادات تعمل من مواقع تصنيع البروتينات اذ تعمل مضادات هذه المجموعة على مواقع تخليق البروتينات في الخلية البكتيرية فقسم منها يعمل على منع تكوين سلسلة الأحماض الامينية قسم والقسم الآخر يعمل في مواقع ترجمة الحامض النووي الرايبوزي الرسولي mRNA تعتبر هذه المضادات مثبطة Bacteriostatic إذا كان تأثيرها على تخليق البروتينات الوظيفية وتعتبر المضادات قاتلة Bactericidal إذا كان تأثيرها على تخليق البروتينات التركيبية. وهذا التأثير يحصل بواسطة عدد من المضادات الحياتية التي تنتجها أنواع من بكتريا *Streptomyces* ، ومن تلك المضادات التي تقوم بهذا التأثير *Streptomycin* ، *Tetracycline* ، *Chloramphenicol* و *Erythromycin* وجميعها لديها مدى واسع Broad Spectrum من التأثير ضد الاحياء المجهرية ، اذ ان تأثير *Streptomycin* و *Tetracycline* يكون من خلال ارتباطهما مع المجموعة الثانوية الصغيرة 30 s للرايبوسوم مما يعوق ارتباطهما مع المجموعة الثانوية الأخرى 50 s للرايبوسوم ومن بعد يتوقف تخليق البروتين او الحامض النووي، اما *Erythromycin* و *Chloramphenicol* فانهما يرتبطان مع المجموعة الثانوية 50s وتحصل النتيجة نفسها .

Chloramphenicol. ١

وهو مضاد حيوي تنتجه بكتريا الـ *Streptomyces Sp* او يصنع كيميائيا ، وهو يمتلك فعالية واسعة المدى Broad Spectrum إضافة الى انه فعال ضد الـ *Peptidyl transferase* الموجود في البروتين في الخلايا البدائية النواة فقط اذ انه يثبط انزيم الـ *Peptidyl transferase* الموجود في الـ *70 s* .

Erythromycin. ٢ :

يمثل الاثرومايسين مجموعة كبيرة من المضادات الحيوية تسمى الـ *Macrolides* المنتج من بكتريا *Streptomyces sp.* وتتحصر فعاليته على البكتريا الموجبة لصبغة كرام بسبب عدم نفاذية الغشاء البلازمي للبكتريا السالبة لصبغة كرام . تعد الـ *70s* الهدف النوعي لهذا المضاد الحيوي حيث يتفاعل كليا مع الوحدة الفرعية *50s* .

Tetracycline. ٣ :

وهي مجموعة من المضادات الحياتية تنتجها أنواع مختلفة من *Streptomyces* وان قسما منها يصنع الان من كيميائيا وهي جميعا فعالة ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام الهوائية واللاهوائية ، إضافة الى المايكوبلازما والكلاميديا والركتسيا ، فهي اذن ذات فعالية واسعة المدى . وتقوم مجموعة *Tetracycline* بمنع عملية تخليق البروتينات .

رابعاً : المضادات التي تعمل على الاحماض النووية :

تتكاثر الخلايا البكتيرية (الانقسام) بعد ان تتضاعف مادتها الوراثية DNA وكما هو معروف ان أي اختلاف يحصل في ترتيب القواعد النيتروجينية في جزيئة DNA اثناء عملية تضاعف الـ DNA تؤدي الى تغيير في المعلومات الوراثية وبالتالي ترجمة هذه المعلومات الوراثية تؤدي الى تخليق بروتينات ناقصة او غير مطلوبة او غير فعالة . وكما هو معروف أيضا بان تضاعف DNA يكون بطريقة التضاعف نصف المحافظ *Semi-conservative Replication* أي أن الشريط الواحد من الحلزون المزدوج (بعد انفصال الشريطين الاصليين) يستعمل كقالب لبناء الشريط المتمم الجديد.

يمكن تقسيم المضادات التي تؤثر على الأحماض النووية إلى ما يلي:

١. تتداخل جزيئات المضاد الحيوي مع الأواصر الهيدروجينية التي تربط القواعد النيتروجينية المتقابلة لسلسلي الحلزون المزدوج مما يؤدي إلى إيقاف عملية التضاعف حيث يعيق المضاد عملية انفصال شريطي DNA .

٢. بعض المضادات تعمل على إحداث تغيرات جوهريّة في السلسلة الواحدة للحلزون حيث تدخل المضادات بين القواعد النيتروجينية مما يؤدي إلى تغيير في تسلسل القواعد النيتروجينية وبالتالي تثبيط الـ DNA إضافة إلى إيقاف عملية التضاعف.

٣. لبعض المضادات القابلية على الارتباط في DNA الحلزون المزدوج (ويكون الارتباط بشكل أواصر حيث تتكون هذه الأواصر بين حلقات الحلزون مما يؤدي إلى عملية فك الحلزنة والتي تعتبر خطوة أساسية في عملية تضاعف الحامض النووي الريبوزي منقوص الأوكسجين .

٤. بعض المضادات تؤثر على عملية الاستنساخ (تصنيع حامض RNA من خلال الارتباط مع إنزيم بلمرة RNA-Polymerase) مثل مضاد الـ Rifamycin .

٥. بعض المضادات تؤثر على إنزيم DNA gyrase المسؤول عن فتح الحلزون المزدوج مما يعيق من عملية فك الحلزنة مثل عقارات الكيتولونات.

٦. المضادات الحيوية التي توقف تضاعف DNA أو تحدث تغييرات في تسلسل القواعد النيتروجينية لا تستعمل بشكل شائع في علاج الإصابات البكتيرية والسبب في ذلك يعود إلى أن تركيب الحامض النووي DNA في جميع الخلايا متشابه حيث كلها تتكون من أربع قواعد نيتروجينية وهي . T , C , G , A إلا أن هذه المضادات يمكن أن تستعمل وتحت إشراف أطباء مختصين في علاج بعض

أنواع الأورام السرطانية للحد من تضاعف الخلايا في المنطقة المصابة . لا تزال البحوث جارية وبصورة مكثفة للتحري عن مضادات حيوية تكون لها تأثيراً "فعالاً" على الحامض النووي DNA للبكتيريا فقط دون أن يؤثر على حامض النووي DNA لخلايا الإنسان .

أمثلة على المضادات الحيوية Actinomycin , rifamycin .

خامساً: تثبيط أنظمة انزيمات معينة :

يحصل تثبيط فعل انزيمات بوساطة مجموعة مركبات السلفنمايد إذ ان مركبات السلفنمايد عديدة جميعها تشترك في مركب أساسي هو P-aminobenzene sulfonamide وهذا المركب يشبه وبدرجة كبيرة المركب P-aminobenzoic acid (PABA) الذي تحتاج اليه البكتيريا لتخليق

مساعد الانزيم المهم والمسمى Tetrahydrofolic Acid (THFA) ونظرا للتشابه الكبير بين مركب السلفنمايد الأساسي ومركب الـ PABA فان مركب السلفنمايد يحل محل مركب الـ PABA في عملية تخليق مساعد الانزيم THFA ومن بعد يحجب تكوين مساعد الانزيم THFA ، علما ان وظيفة الأخير تتمثل في المساعدة على تخليق الاحماض الامينية ومركب الثايمدين ، وغيرها ، لذا فان النقص في مساعد الانزيم THFA يؤدي بوضوح الى اختلال في الفعالية الطبيعية لخلية البكتريا ثم الى تثبيطها .

المضادات الحياتية المضادة للفطريات :

فضلا عن المضادات الحياتية المستخدمة ضد البكتريا فقد اكتشف عدد من المضادات الحياتية ضد احياء مجهرية أخرى مثل الفطريات ومثال عليها Nystatin الذي ينتجه نوع من بكتريا *Streptomyces* ويستخدم ضد بعض أنواع الخمائر ، وكذلك المضاد الحياتي Griseofulvin الذي ينتج من احد أنواع فطر *Penicillium* ويستخدم في معالجة الفطريات المرضية التي تصيب الجلد .

مقاومة البكتريا للمضادات الحياتية:

ان كثرة استعمال المضادات الحيوية في العلاج وخاصة استعمالها بشكل عشوائي أدت الى ظهور سلالات بكتيرية مقاومة لمضاد حيوي واحد او أكثر نتيجة طفرات وراثية. إن السلالة البكتيرية عندما تستطيع أن تنمو وتتكاثر بوجود تراكيز من المضاد أعلى تقريبا" من التركيز المثبط الأدنى تعتبر سلالة طافرة. يمكن تقادي أية زيادة في المقاومة البكتيرية عن طريق انتخاب المضاد الأكثر فاعلية ضد البكتريا أي منع الاستعمال العشوائي للمضادات حيث يتم إجراء فحص الحساسية للمضاد قبل إعطاء المريض أية جرعة من المضاد. إن نتائج فحص الحساسية للمضادات يتم التعرف على أكثر المضادات تأثيرا" على البكتريا .

طرق المقاومة للمضادات الحيوية

وتشمل التغير في حاجز النفاذية وإفراز الإنزيمات المحللة أو المثبطة للمضادات الحيوية والتغير في موقع الهدف والتغيرات في المسارات البايوكيميائية وإفراز المواد التنافسية والعامل الناقل للمقاومة .

1. تغيير في حاجز النفاذية Change in Permeability Barrier

إن كيفية عمل أي مضاد حيوي يجب أن يكون هنالك تماس مباشر مع الخلية البكتيرية واختراق المضاد للأغشية الخارجية لها بهدف الوصول إلى موقع العمل المحدد للمضاد (موقع الهدف). وكما هو معروف بان الغشاء البلازمي هو الجزء الأساسي للغلاف الخارجي للبكتيريا وهو الغلاف الفسيولوجي الوظيفي للخلية حيث يسيطر على انتقال المواد من وإلى داخل الخلية البكتيرية. يحتوي الغشاء الخارجي للبكتيريا السالبة لصبغة كرام على بروتينات تسمح بمرور المواد إلى داخل الخلية وتسمى بـ Porin والتي تسمح بمرور المواد ذات الوزن الجزيئي الواطئ والقريبة المناسبة والشكل والشحنة المناسبة. وتمتاز هذه الثقوب Porin بطبيعتها المحبة للماء وتنتظم بشكل قنيات تسمح بمرور الجزيئات الصغيرة الذائبة في الماء إلى الفسحة البلازمية المحيطة Periplasmic Space تعتمد نسبة النفاذية على حجم وشكل وشحنة جزيئات المضادات المارة ويؤدي اختزال عدد الثقوب في الغشاء الخارجي في أنواع من البكتيريا المعوية إلى التقليل من تدفق المضاد عبر الأغشية وهذه الآلية موجودة فقط في البكتيريا السالبة لصبغة كرام . بعض أنواع البكتيريا تكتسب تغيرات في غشاءها السايروبلازمي أو في الإنزيمات التي يحويها الغشاء ومنها الإنزيمات الناقلة للمواد عبر الأغشية. هذه التغيرات تكون أما مظهرية والتي تعتمد على بيئة نمو البكتيريا أو تغيرات تحصل نتيجة حدوث طفرة وراثية والتي تنتقل من جيل لآخر. كما ويصاحب عملية اكتساب حاجز النفاذية تغيرات في تركيب الغشاء وكذلك في التركيب الكيميائي له حيث تتغير نسب المواد الدهنية والبروتينية إضافة إلى ذلك تحدث تغيرات في ميكانيكية الشحنات الكهربائية التي يمتلكها الغشاء والنتيجة لكل هذه التغيرات تصبح البكتيريا لا تسمح بمرور المضادات إلى داخل الخلية البكتيرية وبالتالي تكون هذه البكتيريا مقاومة لمثل هذا المضاد ومن الأمثلة على البكتيريا التي تكتسب حاجز النفاذية هي: *E. coli* و *Proteus* و *Klebsiella* و *P. aeruginosa* . ومن المضادات الامينوكلايكوسيدية و مركبات السلفا و البنسلينات و . Polymyxin .

2. إفراز الإنزيمات المحللة أو المثبطة للمضادات الحياتية

تنتج معظم أنواع البكتيريا إنزيمات لها القدرة على تحلل أو تكسير المضادات الحيوية أو على تثبيط عمل المضادات وان الجينات المسؤولة عن إنتاج هذه الإنزيمات تكون محمولة على الكروموسوم الرئيسي أو على البلازميدات وقد يكون إنتاجها أما ثابتاً أو مستحثاً . وان من أكثر الإنزيمات شيوعاً هو إنزيم البيتاالاكتاميز (Pencillinase) والذي يعمل على تكسير جزيئة البنسلين من خلال كسر أصرة الامايد الموجودة في حلقة البيتاالاكتام مسببة تحطم جزيئة المضاد ليتحول بعدها

إلى مركب Penicilloic acid فاقد الفعالية . أما إنزيم Cephalosporinase والذي يفرز من قبل بعض أنواع البكتيريا فيعمل على تكسير جزيئة Cephalosporin إلى جزيئين غير فعالة . وهناك أنواع أخرى من البكتيريا تفرز إنزيمات تعمل على تثبيط فعالية المضاد من خلال إضافة جذور كيميائية لجزيئة المضاد مما يؤدي إلى تغيير في التركيب الكيميائي للمضاد وبالتالي يصبح هذا المضاد غير فعال ومن الأمثلة على هذا النوع إنزيم Phosphotransferase الذي يعمل على نقل جزيئة الفوسفور من الوسط إلى جزيئة المضاد مما يغير في تركيب المضاد وبالتالي يفقد المضاد فعاليته . كما تقاوم بعض الخلايا البكتيرية مضادات الامينوكلايكوسيدية عن طريق إنتاج إنزيمات تقوم بتحويل المضاد وتتواجد هذه الإنزيمات في الغشاء الساييتوبلازمي الداخلي للبكتيريا السالبة لصبغة كرام من أمثلة هذه الإنزيمات Phosphotransferase و Acetyl transferase و Adenyl transferase ويعطي تسمية الإنزيم الناقل حسب نوع المضاد Streptomycin و Acetyl transferase ومن أمثلة البكتيريا التي تنتج الإنزيمات المثبطة والتي تحلل المضاد E. coli و Proteus و Klebisella و P. aeruginosa و Staphylococcus aureus .

3. التغيير في موقع الهدف

إن البكتيريا الحساسة لمضاد حيوي معين تمتلك مستقبل Receptor لذلك المضاد وأما تلك البكتيريا التي تفتقد لهذا المستقبل فتكون مقاومة للمضاد كما ويؤدي حدوث طفرة وراثية في موقع الهدف إلى تقليل ألفة المضاد له Affinity وبالتالي تحويل البكتيريا من حساسة إلى مقاومة فمثلا " حدوث طفرة وراثية في البروتينات المرتبطة بالبنسلين (PBP) التي تشكل مواقع ارتباط مضادات البيبتاكتام ليؤدي إلى مقاومة البكتيريا لهذه المضادات أما بخصوص المضادات الامينوكلايكوسيدية فان إحدى ميكانيكيات المقاومة التي تبديها البكتيريا لهذه المجموعة من المضادات هي حصول تغيير في الوحدة الصغيرة للرايبوسوم 30s التي يرتبط بها المضاد وذلك نتيجة طفرة وراثية ويؤدي هذا التغيير إلى تقليل ألفة المضاد لها وبالتالي إلى مقاومة الخلية البكتيرية ومثال على ذلك الطفرة الحاصلة في البروتين في الوحدة الصغيرة للرايبوسوم 30s فينتج عن ذلك إن المضاد Streptomycin يفقد ألفة الارتباط مع البروتين المستقبل مما يؤدي إلى مقاومة البكتيريا لهذا المضاد . أما بخصوص مقاومة البكتيريا لمضاد Erythromycin عن طريق إحداث طفرة وراثية في الوحدة الرايبوسومية الكبيرة 50s والتي تكون هدفاً لهذا المضاد .