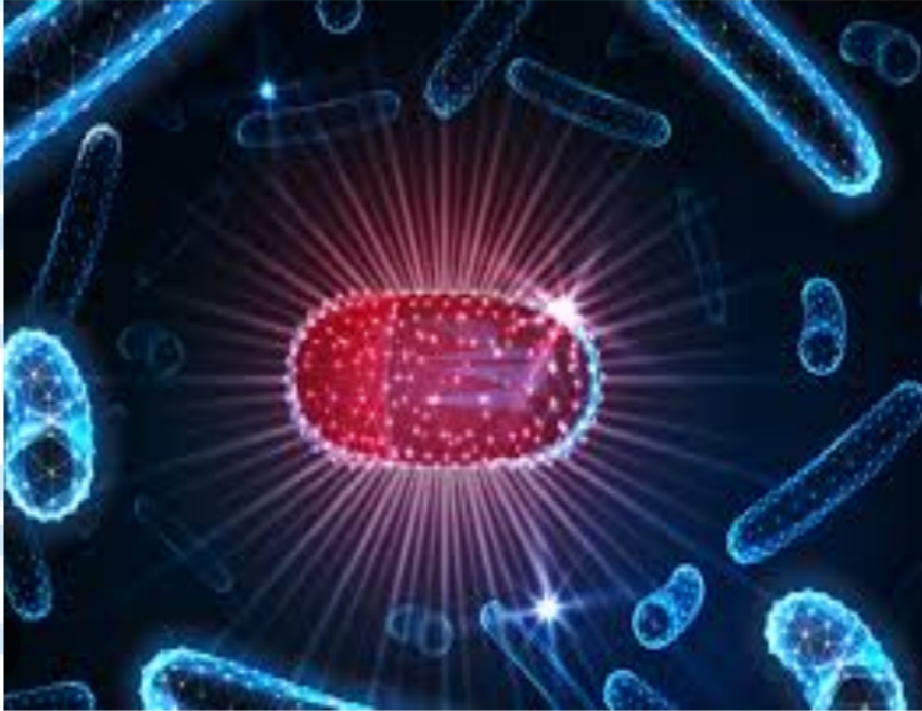


# المضادات الحيوية المضادة للجراثيم

## Antibacterial Antibiotics

كيمياء صيدلانية 2



MANARA UNIVERSITY

## المضادات الحيوية المضادة للجراثيم

- المضاد الحيوي antibiotic : مادة يتم إنتاجها من قبل الكائنات الحية الدقيقة microorganisms ويمتلك المضاد الحيوي القدرة على تثبيط نمو (Bacteriostatic agents) وحتى قتل كائنات حية دقيقة أخرى (Bactericidal agents).
- توسع نطاق التعريف ليشمل أي مادة ينتجها كائن حي living organism قادرة على تثبيط نمو أو قتل نوع واحد أو أكثر من الكائنات الحية الدقيقة بتركيز منخفضة.
- مع تقدم الكيمياء الصيدلانية تم تعديل المضادات الحيوية الطبيعية وتحضير مشابهاً صناعية أصبح من الضروري إدراج المشتقات الصناعية ونصف الصناعية semisynthetic and synthetic derivatives في التعريف.

### المضاد الحيوي يحقق المعايير التالية:

- هو منتج استقلابي product of metabolism (حتى لو تم تصنيعه فيما بعد).
- منتج تخليقي (صنعي) synthetic product تم تصنيعه بوصفه مضاهئ بنيوي structural analog لمضاد حيوي طبيعي (من منشأ طبيعي).
- ينامض نمو أو بقاء نوع أو أكثر من المكروبات أو الكائنات الحية الدقيقة microorganisms.
- فعال بيولوجياً بتركيز منخفضة.
- بالإضافة إلى قدرة المضاد الحيوي على مكافحة الانتانات عليه أن يتصف بصفات أخرى:
- يجب أن تظهر سمية انتقائية كافية selective toxicity لتكون فعالة بشكل حاسم ضد الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض pathogenic microorganisms أو الأنسجة الورمية neoplastic tissue . من ناحية ، دون التسبب في آثار سامة كبيرة ، من ناحية أخرى.
- ثابت كيميائياً بشكل كاف ليتم عزله ومعالجته وتخزينه دون أن يفقد فعاليته.
- من المهم أيضاً قابلية المضاد الحيوي للإعطاء عن طريق الفم أو بالحقن وبالتالي تحويله إلى أشكال جرعية مناسبة لتوفير دواء فعال في الجسم الحي.



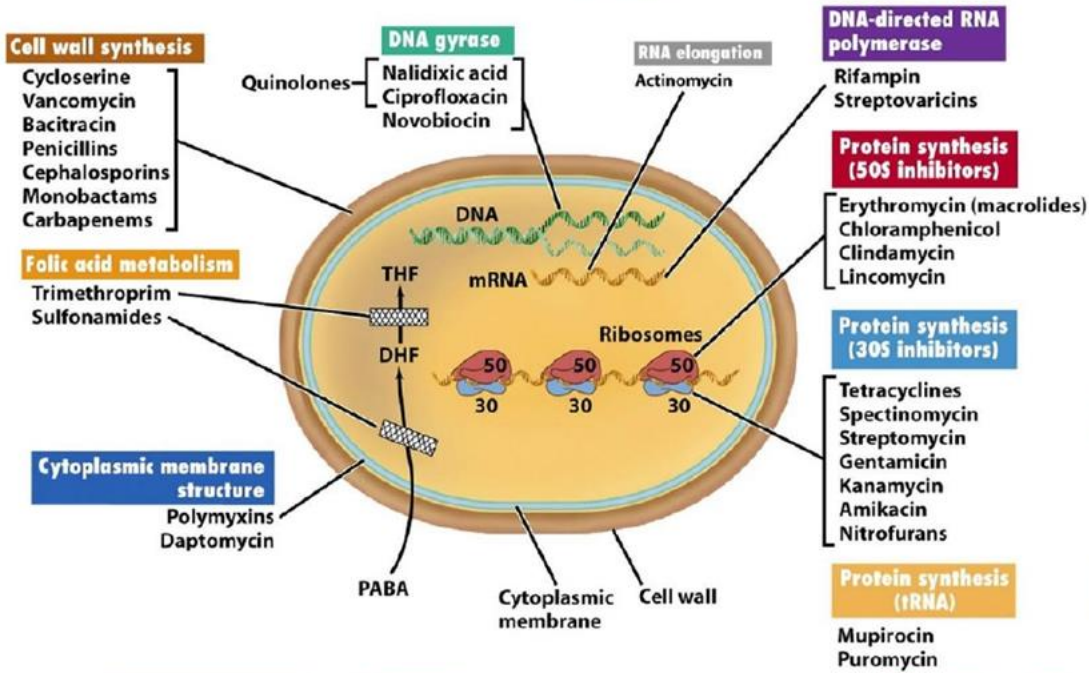
- يجب أن تكون معدلات التحول الحيوي biotransformation والتخلص من المضاد الحيوي بطيئة بدرجة كافية للسماح بأوقات تجريع مناسبة، ولكن سريعا وكاملا بما يكفي لتسهيل إزالة الدواء ومستقبلاته من الجسم بعد فترة وجيزة من التوقف عن تناوله.
- إذا تصنف المضادات الحيوية بحسب منشئها إلى مضادات حيوية طبيعية المنشأ Natural حيث يتم عزلها من الفطور أو الجراثيم مثل مركبات Aminoglycoside ونصف مصنعة Semisynthetic مثل مركبات Beta-Lactames ومصنعة Synthetic مثل مركبات Quinolones كما تصنف حسب تأثيرها على الجراثيم إلى Bacteriostatic و Bacteriocidal وتصنف حسب آلية تأثيرها كما يلي:

### آليات العمل المضادة للجراثيم

هناك خمس آليات رئيسية:

1. تثبيط تخليق الجدار الخلوي الجرثومي: وهذا يؤدي إلى انحلال الخلية الجرثومية وموتها، مثال: البنسيلينات penicillins، السيفالوسبورينات cephalosporins، والغليكوببتيدات مثل الفانكوميسين vancomycin. (الخلية الحيوانية لا تمتلك جداراً خلويًا)
2. تثبيط الاستقلاب الخلوي: تدعى مضادات الاستقلاب antimetabolites تثبط استقلاب الميكروبات ولا تثبط استقلاب المضيف. مثال: السلفوناميدات.
3. التأثيرات مع الغشاء البلازمي: polymyxin و thyrothricin
4. تعطيل تخليق البروتين: rifamycin, aminoglycosides, tetracyclines, chloramphenicol
5. إن تثبيط انتساح وتضاعف الحمض النووي يمنع الانقسام الخلوي وأو تخليق البروتينات اللازمة: nalidixic acid, proflavine

جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



## مثبطات اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي

تضم مثبطات اصطناع الجدار الجرثومي مجموعتين: المجموعة الأولى صادات البيتالاكتام  $\beta$ -lactam antibiotics والمجموعة الثانية تضم باسيتراسين Bacitracin وفانكوميسين Vancomycin وسيكلوسيرين Cycloserine.

### 1- صادات البيتالاكتام $\beta$ -lactam antibiotics

آلية عملها

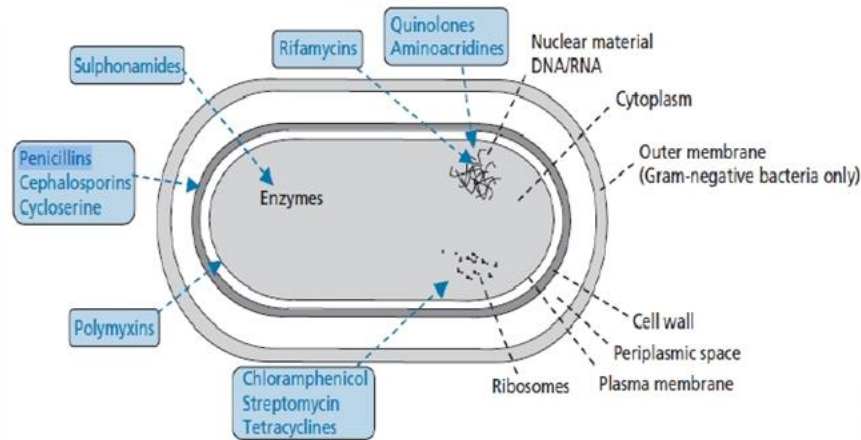


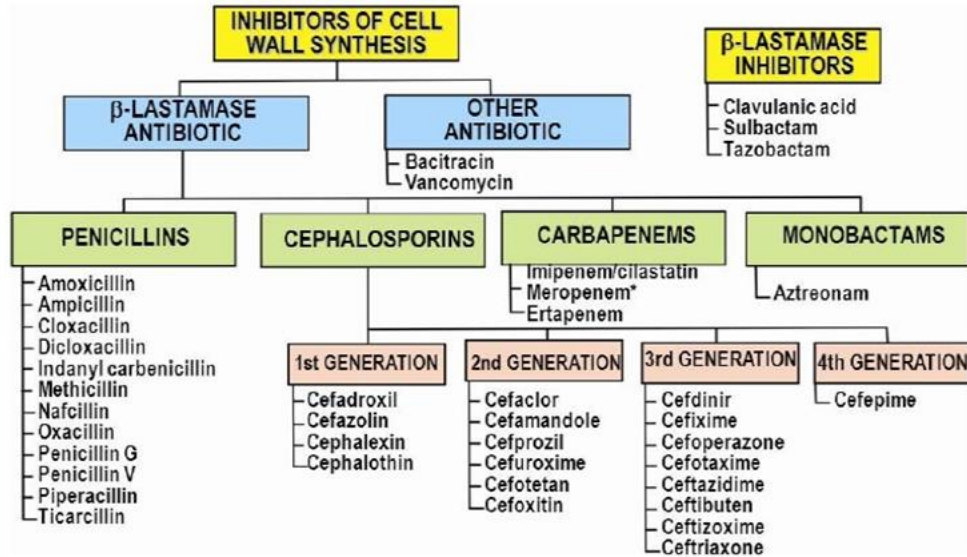
FIGURE 19.2 The bacterial cell and drug targets.

TABLE 8.1 Mechanisms of Antibiotic Action

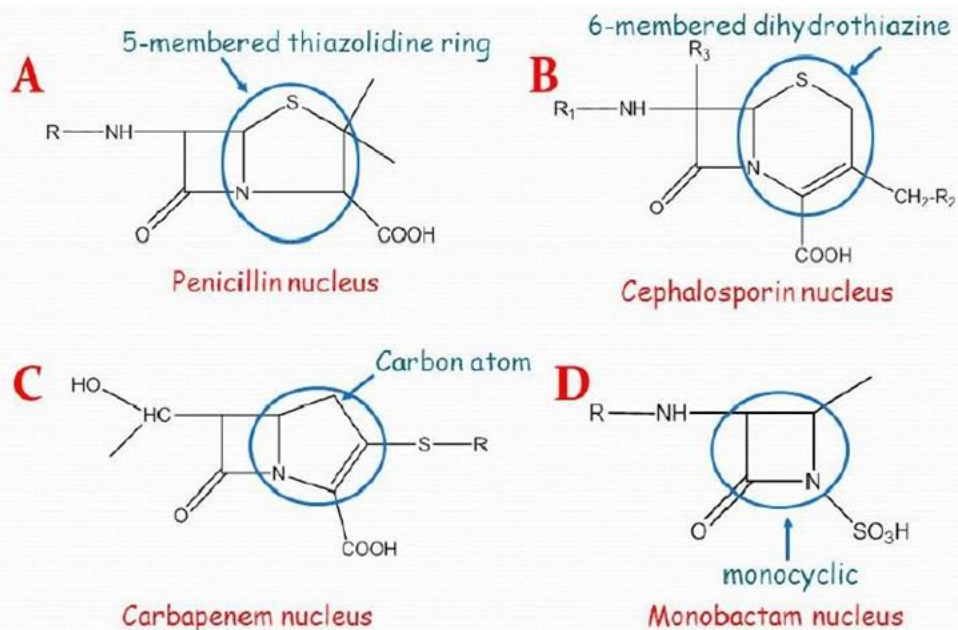
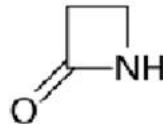
Site of Action	Antibiotic	Process Interrupted	Type of Activity
Cell wall	Bacitracin	Mucopeptide synthesis	Bactericidal
	Cephalosporin	Cell wall cross-linking	Bactericidal
	Cycloserine	Synthesis of cell wall peptides	Bactericidal
	Penicillins	Cell wall cross-linking	Bactericidal
	Vancomycin	Mucopeptide synthesis	Bactericidal
Cell membrane	Amphotericin B	Membrane function	Fungicidal
	Nystatin	Membrane function	Fungicidal
	Polymyxins	Membrane integrity	Bactericidal
Ribosomes	Chloramphenicol	Protein synthesis	Bacteriostatic
50S subunit	Erythromycin	Protein synthesis	Bacteriostatic
	Lincomycins	Protein synthesis	Bacteriostatic
30S subunit	Aminoglycosides	Protein synthesis and fidelity	Bactericidal
	Tetracyclines	Protein synthesis	Bacteriostatic
Nudeic acids	Actinomycin	DNA and mRNA synthesis	Pancidal
	Griseofulvin	Cell division, microtubule assembly	Fungistatic
DNA and/or RNA	Mitomycin C	DNA synthesis	Pancidal
	Rifampin	mRNA synthesis	Bactericidal

مشتقات البييتالاكتام  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS : تصنف مشتقات البييتالاكتام إلى :

- (1) البنسيلينات Penicillins
- (2) مثبطات البييتالاكتاماز  $\beta$ -lactamase inhibitors
- (3) السيفالوسبورينات Cephalosporins
- (4) الكاربابينيمات Carbapenems
- (5) المونوباكتامات Monobactams



تتشارك هذه الصادات فيما بينها باحتوائها على نواة البيتا-لاكتام ( $\beta$ -Lactame) وهي حلقة رباعية حاوية على مجموعة أميد حيث ترتبط فيها ذرة الأزوت بذرة الكربون بيتا بالنسبة لمجموعة الكاربونيل. فيما يلي صيغة نواة البيتا-لاكتام الرباعية:





## آلية عمل صادات البيتا-لاكتام: $\beta$ -Lactam Mechanism of Action

تملك الجراثيم جدار خلوي يبقيها على قيد الحياة ضمن تغيرات البيئة. يتمتع ببنية شديدة المسامية ولا يعيق دخول الماء ولكنه يمنع انتاج الخلية وبما ان الخلايا الحيوانية ليس لها جدار خلوي فهذا يجعله هدفاً مثالياً للعوامل المضادة للجراثيم.

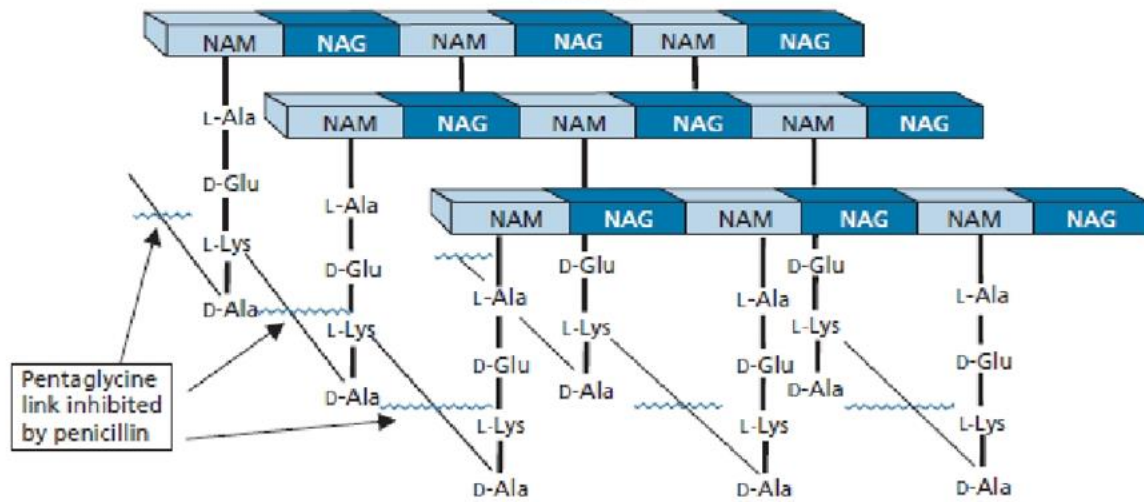
تكتنف عملية التخليق الحيوي الكلي للجدار الخلوي نحو 30 انزيمًا حيث يقوم البنسلين بتثبيط تفاعل الربط الأخير مما يؤدي لتشكيل ميكل غير مترابط للجدار الخلوي. يصبح مشاوغير قادر على منع انتاج وانفجار الخلية. يعرف الإنزيم المسؤول عن تفاعل الربط المتصالب بإنزيم الترانسببتيداز transpeptidase . تقوم البيتا لاکتامات بتثبيط إنزيم ترانسببتيداز.

تعتبر البيتا-لاكتامات من الصادات القاتلة للجراثيم Bactericidal Agents حيث تعمل من خلال تثبيط اصطناع طبقة الببتيدوغليكان الموجودة في الجدار الخلوي الجرثومي التي تعتبر أساسية لهيكلية وسلامة هذا الجدار خصوصاً في الجراثيم إيجابية الغرام. يعتبر الببتيدوغليكان بوليميراً يتكون من سكريات وأحماض أمينية. حيث يتألف القسم السكري فيه من تنالي وحدتين هما:

(NAG: N-Acetylglucosamine) و (Nam: N-Acetylmuramic) ، يرتبط بالوحدة NAM سلسلة جانبية ببتيدية. تشكل السلسلة الببتيدية أنفة الذكر ارتباطاً في الفراغ يسمى Cross- Bridge من خلال الحمض الأميني غليسين Gly المرتبط بالحمض الأميني L-Lysine مع النهاية D-Ala-D-Ala في سلسلة ببتيدية أخرى مجاورة.

تعتبر الأنزيمات Transpeptidases المعروفة باسم Pencillin Binding Proteins (PBPs) هي المسؤولة عن تحفيز تفاعل تشكيل الرابطة الفراغية Cross-Bridge المذكورة. حيث تعتبر خطوة تعرف بالنهاية D-Ala في السلسلة الببتيدية على الأنزيم ترانسببتيداز هي الحاسمة في حدوث التفاعل، لذلك يعتبر التدخل في هذه المرحلة أساسياً لتعطيل اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي. تقلد صادات البيتا لاکتام تركيب الارتباط D-Ala-D-Ala وترتبط بالموقع الفعال في الأنزيم نيابة عنها مثبطة بذلك اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي.

المنارة  
MANARA UNIVERSITY



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



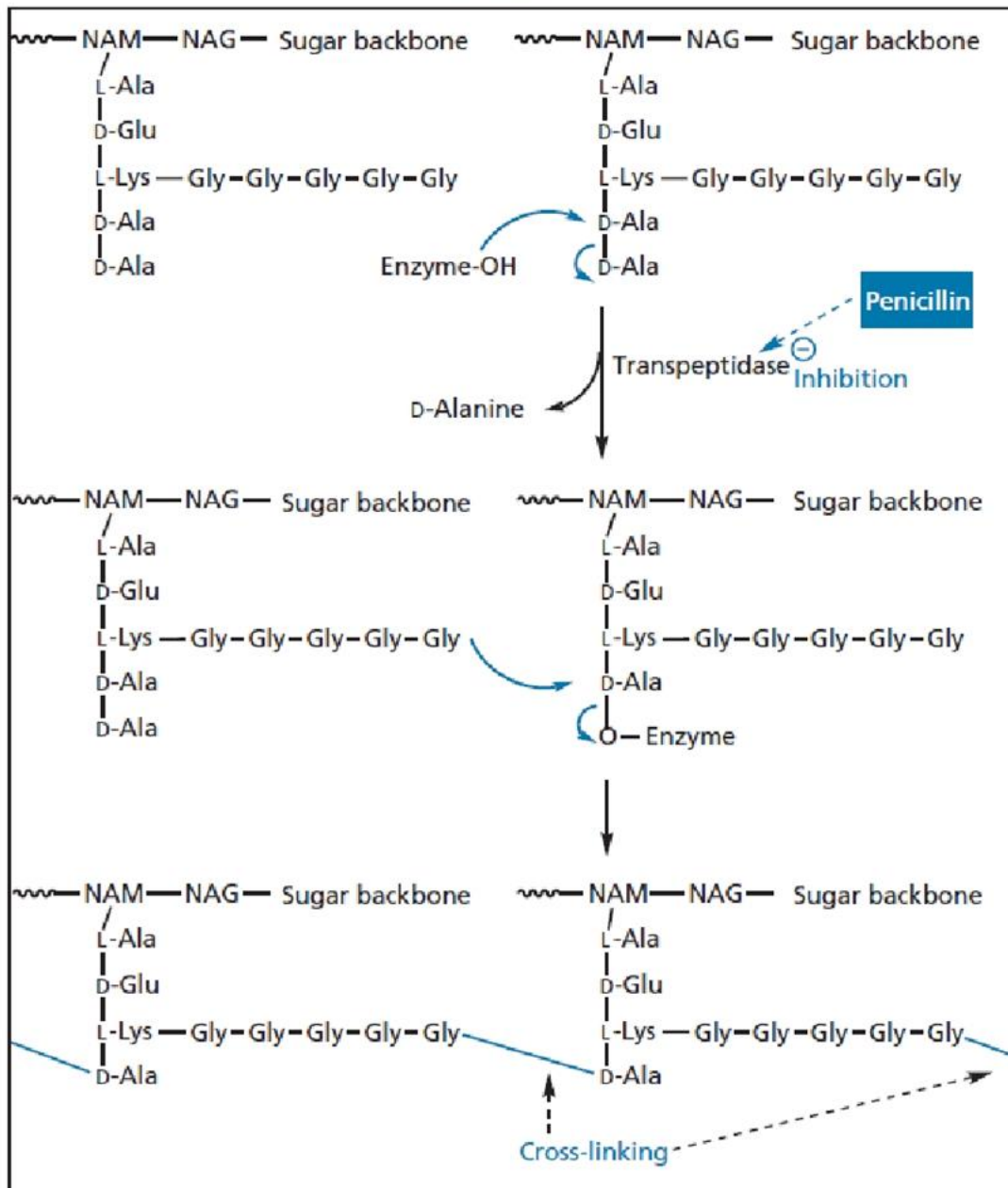
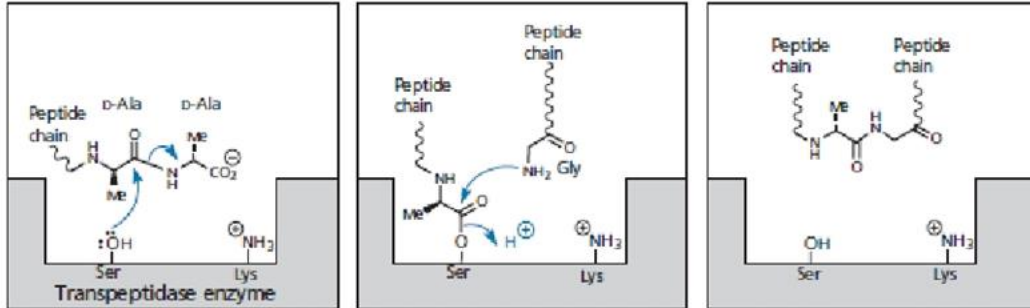
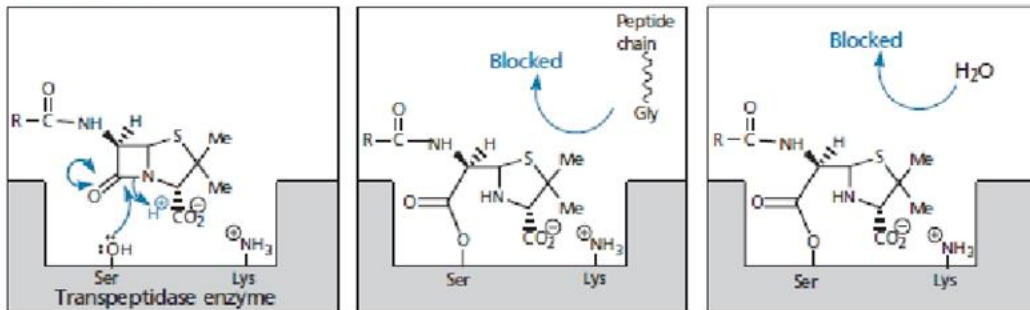


FIGURE 19.15 Cross-linking of bacterial cell walls inhibited by penicillin.

(a) Transpeptidase cross-linking



(b) Penicillin inhibition



## 1- البنسيلينات Pencillins

اكتشف العالم الاسكتلندي الكسندر فليمنغ البنسلين عام 1928 م وحاز بفضل ذلك الاكتشاف على جائزة نوبل في الطب عام 1945 م.

يحتوي البنسلين على نظام ثنائي الحلقات غير ثابت يتألف من حلقة بيتا لاکتام رباعية مدمجة مع حلقة تيازوليدين خماسية. توحى البنية أنها مشتقة من الحمضين الأمينيين سيستئين وفالين.

البنية العامة للبنسيلينات:

تحتوي البنية على:

- بنية بيتدية: وظيفتي أميد
- حلقة تيازوليدين: تحمل وظيفة كربوكسيل وجذري ميثيل
- حلقة أزيديدين Aztidine مؤكسدة (أزيتيدونون azetidinone) وهي أبسط شكل ممكن من بيتالاکتام (اللاكتام هو أميد حلقي وهنا النتروجين مرتبط بالكربون بيتا بالنسبة للكربونيل فتسمى بيتالاکتام) وترتبط بمجموعة أمينو أسيل Amino-acyle

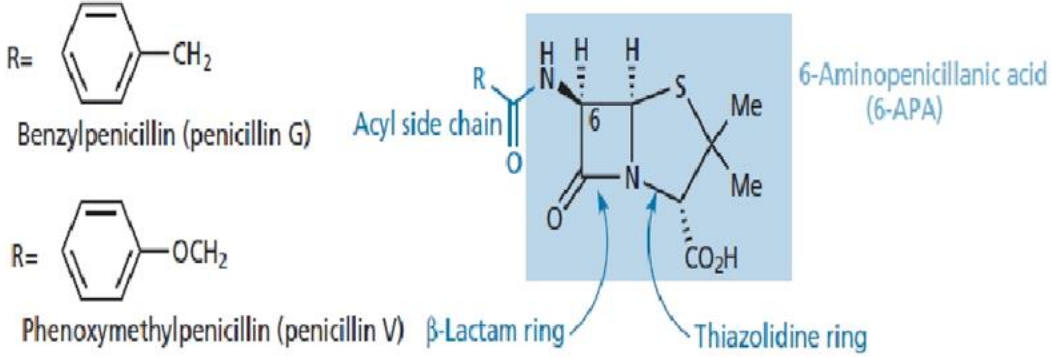
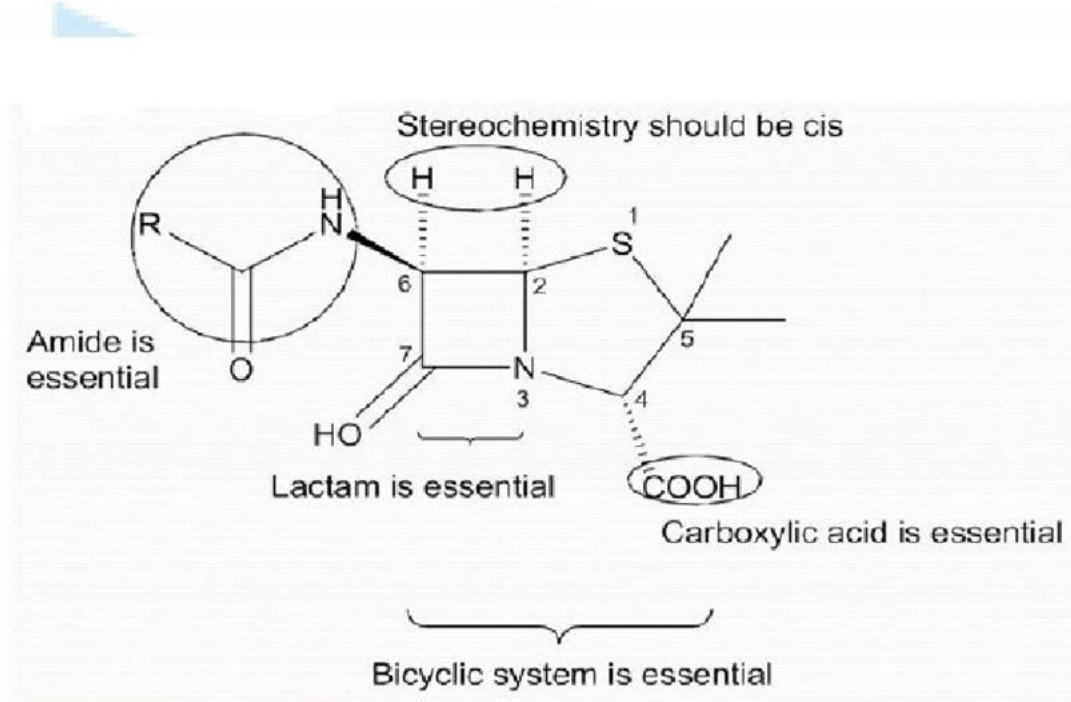


FIGURE 19.10 The structure of penicillin.

تختلف البنسلينات عن بعضها باختلاف طبيعة الجذر R-CO الذي يرتبط بالوظيفة الأمينية على الكربون 6.

علاقة البنية بالتأثير في البنسلينات:

- ✓ يعتبر وجود حلقة البيتا-لاكتام الرباعية أساسية للفعالية.
- ✓ وجود المجموعة الحمضية الحرة ضروري لأن شاردة الكاربوكسيلات سوف ترتبط مع الأيونات المشحونة في الحمض الأميني Lysine في الموقع الفعال للأنزيم.
- ✓ وجود النظام ثنائي الحلقات مهم للفعالية.
- ✓ كما يعد وجود مجموعة N-Acyl ضروري لفعاليتها. في حين يعتبر وجود الكبريت ليس مهما
- ✓ الكيمياء الفراغية يجب أن تكون على الشكل مقرون *Cis* مع الأخذ بعين الاعتبار التوضع الفراغي لمجموعة N-Acyl



حساسية البنسلينات تجاه الحموضة:  
يوجد 3 أسباب لهذه الحساسية:

- 1 توتر وإجهاد الحلقة Ring strain: يتألف النظام ثنائي الحلقة في البنسلين من حلقة رباعية مدمجة مع حلقة خماسية بالتالي يعاني البنسلين من زوايا كبيرة وإجهادات التوائية. يسمح فتح الحلقة المحفز بواسطة الحمض بالتخفيف من هذه الاجهادات عبر فتح حلقة البيتالاكتام ذات الاجهاد الأعلى.

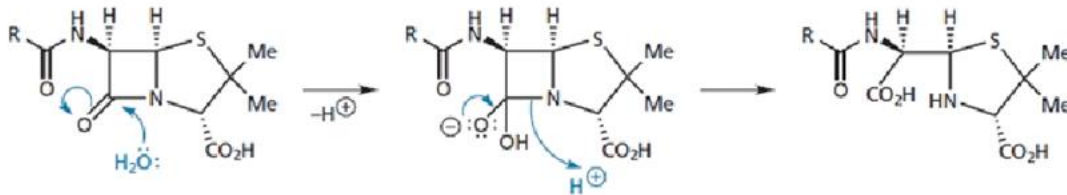
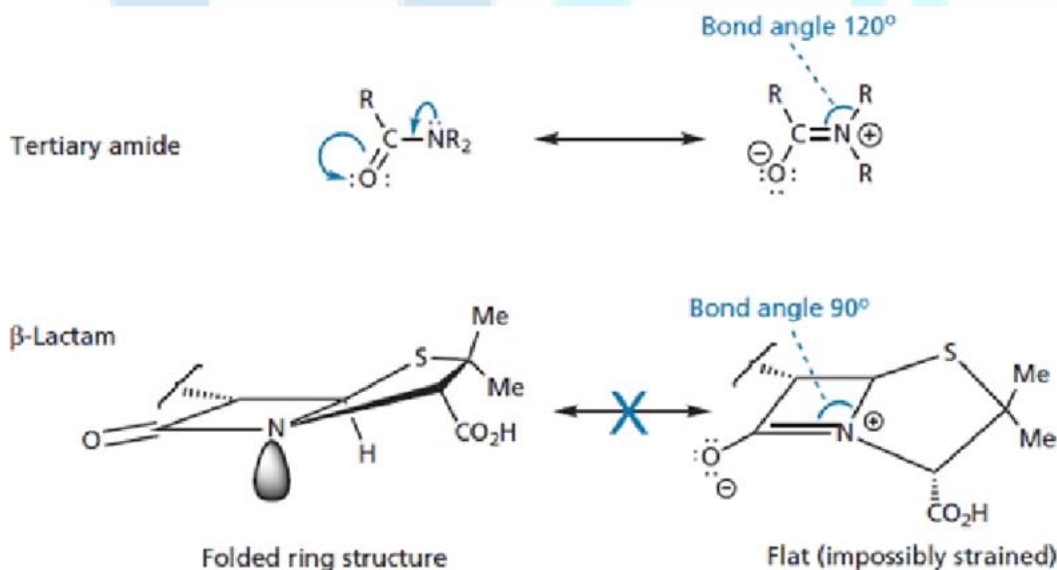


FIGURE 19.23 Ring-opening of the  $\beta$ -lactam ring under acidic conditions.

- 2 مجموعة الكربونيل شديدة التفاعلية في البيتالاكتام: شديدة التعرض للهجوم من قبل النوكليوفيلات ولا تتصرف ك اميد ثالثي اعتيادي ( فالأميد مقاوم للهجوم النكليوفيلي بسبب ثبات مجموعة الكربونيل بمساعدة ذرة الازوت المجاورة. يمكن للآزوت أن يمنح زوجه الالكتروني

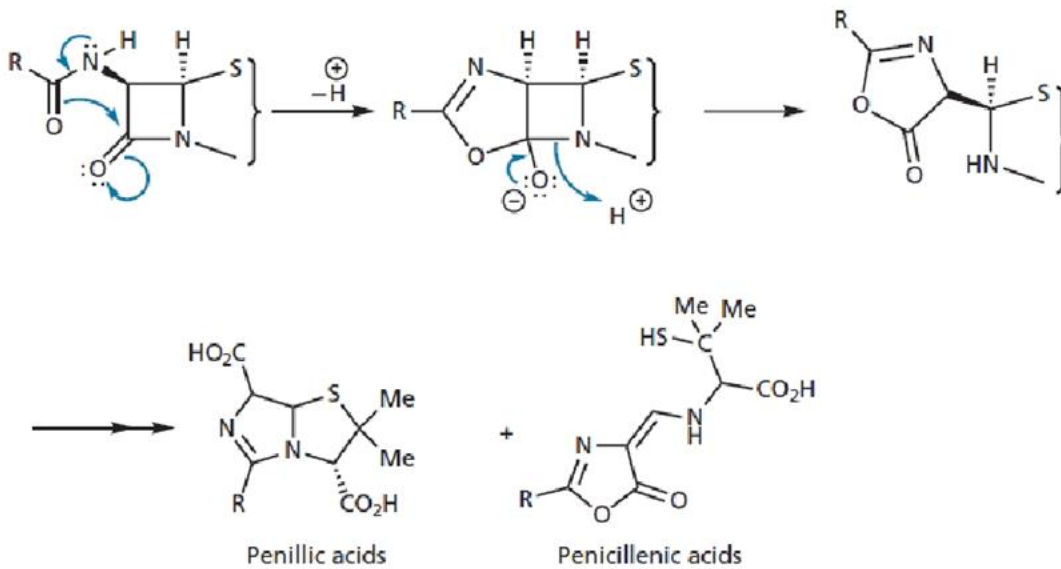
الوحيد إلى مجموعة الكربونيل ليشكل بنية رنينية ثنائية القطب حيث تبلغ الزوايا مابين الروابط (120).

من المستحيل حصول هذا الثبات الرنيني بالنسبة لحلقة البيتالاكتام، بسبب تزايد الاجهاد الزاوي الذي قد يؤدي إلى تشكيل رابطة مضاعفة ضمن حلقة البيتالاكتام الرباعية. تبلغ زوايا الارتباط المفضلة بالنسبة للروابط المضاعفة 120 ولكن تكون الزوايا مابين الروابط ضمن حلقة البيتالاكتام محصورة بالقيمة 90. بالنتيجة يتوضع الزوج الالكتروني على ذرة الازوت وتتكون مجموعة الكربونيل أكثر الفة للالكترونات (الكتروفيلية) مما هو متوقع بالنسبة لأמיד ثالثي.



**FIGURE 19.24** Comparison of tertiary amide and  $\beta$ -lactam carbonyl groups.

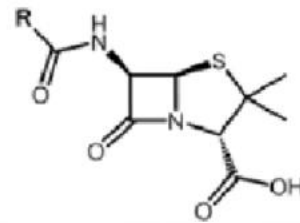
3- تأثير سلسلة الأميل الجانبية (مساهمة المجموعة المجاورة): تملك آلية تدمير ذاتي يحدث خلالها مهاجمة أوكسجين الكربونيل لكربون مجموعة الكربونيل في حلقة بيتالاكتام مسبباً ذلك فتح الحلقة معطية حمضين penillic acid و penicillenic acid.

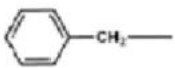
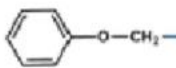
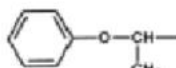
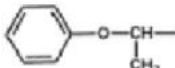
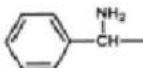

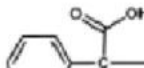
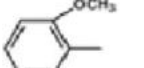
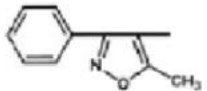
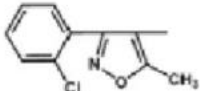

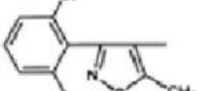
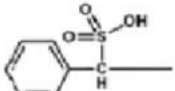

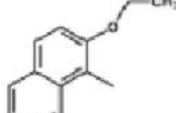
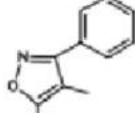


**FIGURE 19.25** Influence of the acyl side chain on the acid sensitivity of penicillins.

لذلك لتقليل حساسية البنسلينات للوسط الحمضي هناك شيء وحيد يمكن عمله لأنه لا يمكن تغيير حلقة البيتا-لاكتام أو تغيير البناء ثنائي الحلقات المتوتر ( وهو تعديل مجموعة N-Acyl بهدف تقليل آلية التدمير الذاتي الأنفة الذكر من خلال تخفيض Nucleophilicity لذرة أو كسجين الكاربونيل من خلال إضافة مجموعة ساحبة للإلكترونات. مثال على ذلك مركبات Penicillin V & Amoxicillin & Ampicillin والتي تعتبر ثابتة في الحمض و تعطى فمويد

# Penicillins



			
<b>Penicillin G</b>	<b>Penicillin V</b>	<b>Phenethicillin</b>	<b>Propacillin</b>
			
<b>Ampicillin</b>	<b>Amoxicillin</b>	<b>Carbenicillin</b>	<b>Methicillin</b>
			
<b>Oxacillin</b>	<b>Cloxacillin</b>	<b>Dicloxacillin</b>	<b>Flucloxacillin</b>
			
<b>Sulbenacillin</b>	<b>Penicillin O</b>	<b>Nafcillin</b>	<b>Oxacillin</b>

### حساسية البنسلينات للبيتالاكتاماز:

تعد البيتالاكتاماز إنزيمات طفرات عن إنزيمات الترانسببتيداز لذلك فهي ذات طبيعة متشابهة جداً إنزيمات البيتالاكتاماز تحلمه وتفتح حلقة البيتالاكتام.

بعض ذراري الجراثيم إيجابية الغرام مقاومة للبنسيلين لأنها قادرة على تحرير البيتالاكتاماز في البيئة المحيطة بحيث تعترض البنسيلين قبل وصوله إلى الغشاء الخلوي. إن العنقودية الذهبية *S. aureus* جرثومة إيجابية الغرام وعادة حساسة للبنسيلين ولكن حالياً يوجد أكثر من 95% من ذراريها تحرر بيتالاكتاماز قادر على حلمة البنسيلين G. تقوم الجراثيم سالبة الغرام بإنتاج البيتالاكتاماز مما يجعلها أشد مقاومة للبنسيلينات.

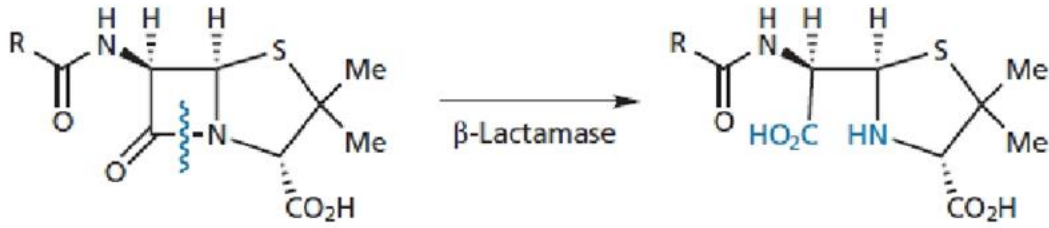


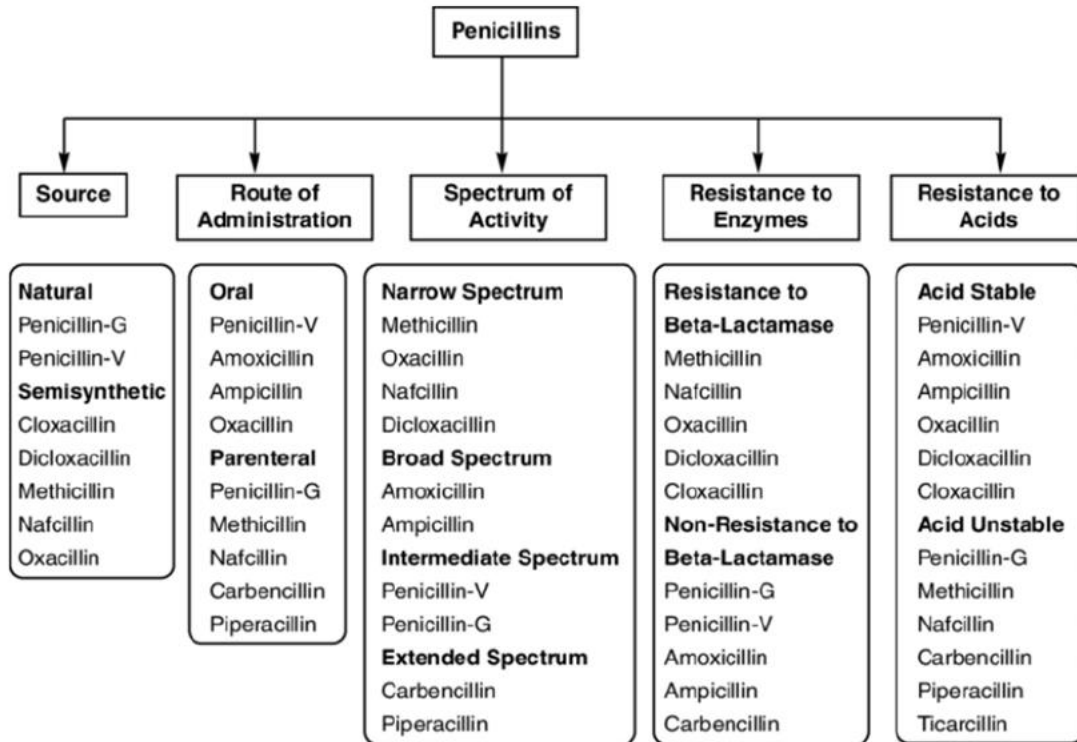
FIGURE 19.19  $\beta$ -lactamase deactivation of penicillin.

هذه الآلية هي الأكثر أهمية للمقاومة الجرثومية حيث تقوم الجراثيم بتكوين إنزيمات تعطل فعل البنسيلينات وتدعى هذه الانزيمات Pencillinases وتتكون من نمطين البيتالاكتاماز و الأسيلاز.

الأكثر أهمية هي البيتالاكتاماز والتي تحفز حلمة وفتح حلقة البيتالاكتام فتشكل مشتقات حمض البنسيلوثيك غير الفعالة حيوية إنزيم الأسيلاز يحلمه سلسلة الأسيل أمينو الجانبية للبنسيلين فتشكل مشتقات حمض 6- أمينو بنسيلانك.

- أصبح تطور سلالات المستشفيات (المكتسبة من المستشفى hospitalacquired) من المكورات العنقودية المقاومة للبنسيلين والعصيات سالبة الغرام (على سبيل المثال ، *Pseudomonas* و *Klebsiella spp.*، *Escherichia coli*، وغيرها) المقاومة للعديد من المضادات الحيوية مشكلة طبية خطيرة.
- أن الاستخدام المختلط وغير السليم للمضادات الحيوية قد ساهم في ظهور سلالات بكتيرية مقاومة.





5 Therapeutic classification of penicillins.

يمكن تصنيف المنتجات التجارية للبنسيلينات حسب الأسس التالية:

- A. البنسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجيا biosynthetic)  
 B. البنسيلينات نصف التخليقية semisynthetic penicillines

البنسيلينات الطبيعية (المخلقة بيولوجيا biosynthetic)

مثل penicillin G و penicillin V

• penicillin G (benzylpenicillin)

لا يعطى عن طريق الفم لأنه يتخرب بحموضة المعدة (يعطى حقنًا). فعال ضد العصيات إيجابية الغرام غير المنتجة للبيبتاكتاماز (التهاب السحايا Meningitis، النيسرية البينة Gonorrhoea) والعديد من المكورات إيجابية الغرام (النيسرية Neisseria) وفعال تجاه المكورات العقدية والرئوية والبنية والسحائية. لا يتمتع



بفعالية تجاه الميكروبات التي تنتج إنزيم بيتالكتاماز والذي يقوم بحلمهة حلقة البتالاكتام ويزيل فعاليتها. وبناء على ذلك اقتضت الحاجة إلى مضامنتا للبنسلين تتمتع بخواص محسنة.

#### • penicillin V (phenoxy methyl penicillin)

إن جذر فينوكسي أستيل هو أكثر سحباً للإلكترونات من جذر البنزيل الموجود في بنية penicillin G فالكوأشف المحبة للإلكترونات لا تؤثر عليه إلا بشكل ضعيف وبالتالي فالبنسلين V يقاوم تأثير الحموضة أكثر من البنسلين G ويمكن استعماله عن طريق الفم. ينصح به بحالات التهاب اللوزتين والتهاب الأذن الوسطى والعداوى الفموية.

أما حساسية penicillin V للبيتالاكتاماز فهي نفسها لـ penicillin G

يعاني بعض الافراد من تفاعلات تحسسية عند تناولهم البنسلينات والتي تتفاوت ما بين طفح جلدي إلى صدمة تأقية فورية.

#### البنسلينات المقاومة للحموضة

إن التغلب على حساسية البنسلينات تجاه الحموضة مهمة صعبة لأن حلقة البيتالاكتام مفصلية بالفعالية وبالتالي يمكن انقاص مساهمة المجموعة المجاورة وذلك بوضع مجموعة ساحبة للإلكترونات على السلسلة الجانبية والتي بإمكانها سحب الإلكترونات بعيداً عن أكسجين الكربونيل وبالتالي انقاص نزعته للتصرف كنوكليوفيل.

مثال عن البنسلينات التي تحمل متبادل ساحب للإلكترونات على الكربون الفا من السلسلة الجانبية ومقاومة أيضاً للحموضة المعدية ويمكن اعطاؤها فمويًا الامبيسيلين ampicillin

#### البنسلينات نصف التخليقية المقاومة لإنزيم البيتالاكتاماز

استعملت استراتيجية الدروع التجسيمية steric shield بنجاح لحجب البنسلين عن الوصول إلى المقر الفعال في البيتالاكتاماز وذلك عن طريق وضع مجموعة ضخمة على السلسلة الجانبية ولكن المشكلة هنا إن كانت مجموعة الحماية ضخمة جداً فستمنع البنسلين من مهاجمة الإنزيم الهدف ترانسبيتيداز

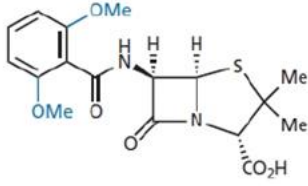
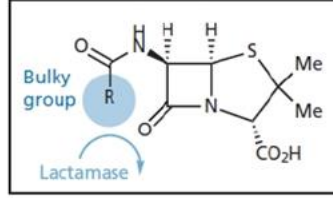
تعود ميزة مقاومة البيتالاكتاماز هنا أيضاً إلى طبيعة جذر الأسيل المرتبط بالمجموعة الامينية على الكربون 6، أي جذر أسيل ذو وزن جزيئي وحجم فراغي كبيرين نسبيًا وهذا ما يسبب الإعاقة الفراغية.

تتميز هذه البنسلينات بقدرتها على مقاومة الحلمهة بإنزيم البيتالاكتاماز وبالتالي إمكانية استعمالها ضد الجراثيم التي أصبحت مقاومة للبنسلين الطبيعي (لا علاقة لهذا بالحلمهة الحمضية).

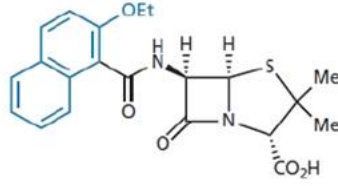
MANARA UNIVERSITY

✓ **ميثيسيلين Methicillin**: أول بنسيلين نصف تخليقي فعال ومقاوم لإنزيم بيتالكتاماز العنقوديات الذهبية وكان الدرعان التجسيمان هما مجموعتا أورثو ميثوكسي على الحلقة العطرية وهذه المجموعات معطية للالكترونات وبالتالي فهو غير مقاوم لحموضة المعدة ويجب أن يعطى حقنه من البنسلينات المقاومة للبنسيليناز نافيسيلين nafacillin ، تيموسيلين temocillin.

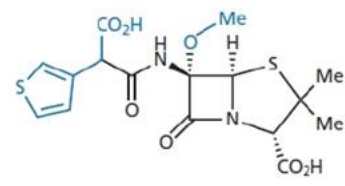
✓ تم تطوير عوامل أفضل مقاومة للبيتالكتاماز ولم يعد يستعمل الميثيسيلين سريريا . وهي مجموعة إيزوكزازوليل بنسيلين Isoxazolyl penicillins: أوكزاسيلين، كلوكزاسيلين، دي كلوكزاسيلين، فلوكلوكزاسيلين. هل تعطى عن طريق الفم؟؟؟



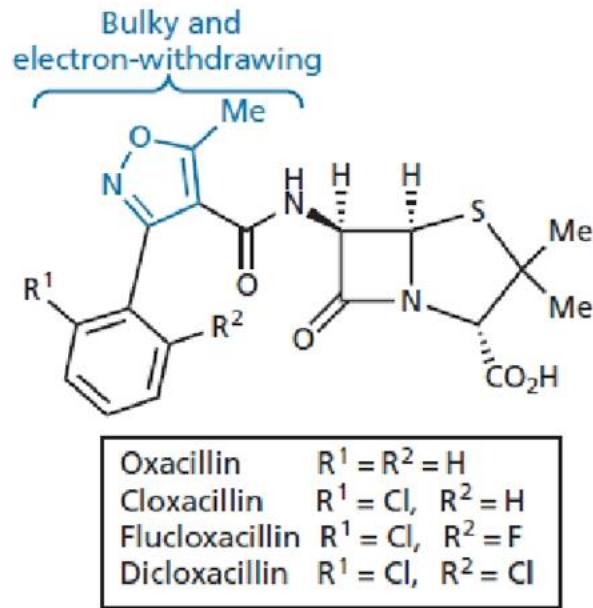
Methicillin



Nafcillin



Temocillin



Incorporation of a five-membered heterocycle into a penicillin side chain.

### بنسيليانات نصف تخليقية ذات طيف جرثومي واسع

تعرف البنسيليانات ذات الفعالية الجيدة تجاه كل من الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام بالمضادات الحيوية واسعة الطيف

إن إدخال ذرة أزوت (بشكل وظيفية أمينية حرة أو متبادلة أو بشكل حلقة غير متجانسة) على الكربون الفا في الجذر R-CH<sub>2</sub>-CO يؤدي إلى توسيع الطيف الجرثومي باتجاه الجراثيم سلبية الغرام. إذ يعتقد أن المجموعة الأمينية تضيء على المركب مقدرة عبور الجدار الخلوي للجراثيم (مجموعة أليفة للماء تعبر بورينات الغشاء الخلوي الخارجي للجراثيم سلبية الغرام) والذي كان غير قابل للنفاذ بالبنسيليانات الأخرى.

A. البنسيليانات الأمينية: مثل أمبيسيلين و أموكسيسيلين الفعالين فمويد (بسبب المجموعة الأمينية الساحبة للالكترونات) لا تحتوي بنيتها على دروع تجسيمية وبالتالي حساسين للبيتالاكتاماز. ضعيفة الامتصاص بسبب تأين كل من المجموعتين الامينية والكربوكسيلية وتحل هذه المشكلة باستعمال طليعة دوائية لتقنيع احدي المجموعتين القطبيتين بمجموعة حماية يمكن نزعها استقلابيا فور امتصاص الدواء.

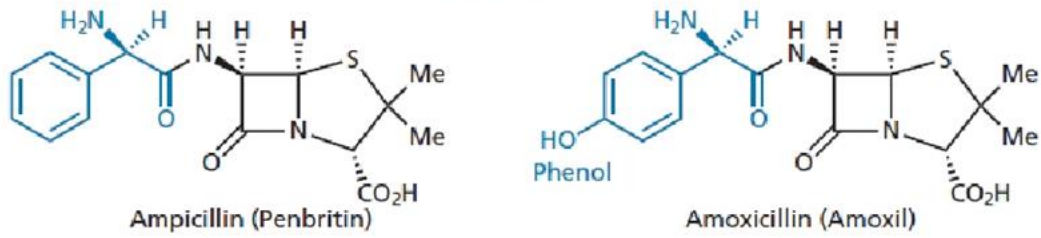


FIGURE 19.29 Broad-spectrum penicillins—the aminopenicillins.

من الطلائع الدوائية للأمبيسيلين لتحسين امتصاصه عبر الماء

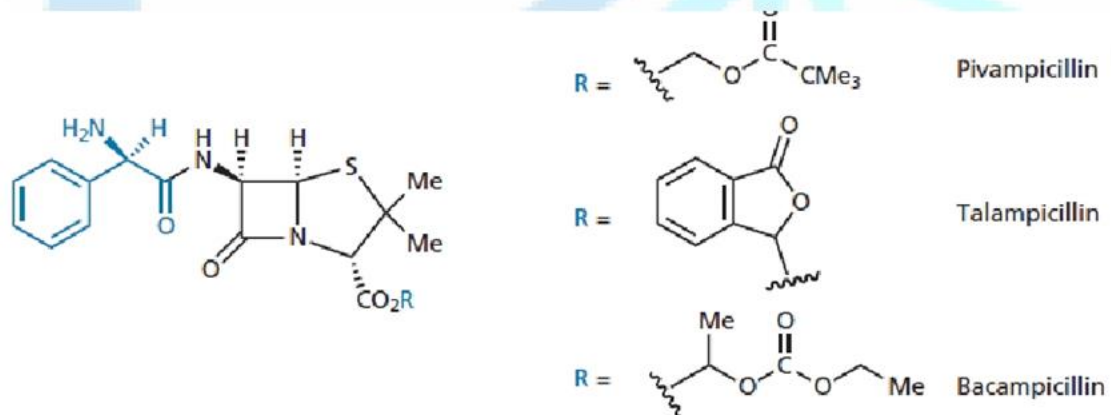


FIGURE 1 Prodrugs used to aid absorption of ampicillin through the gut wall.

B. البنسيلينات الكربوكسيلية:

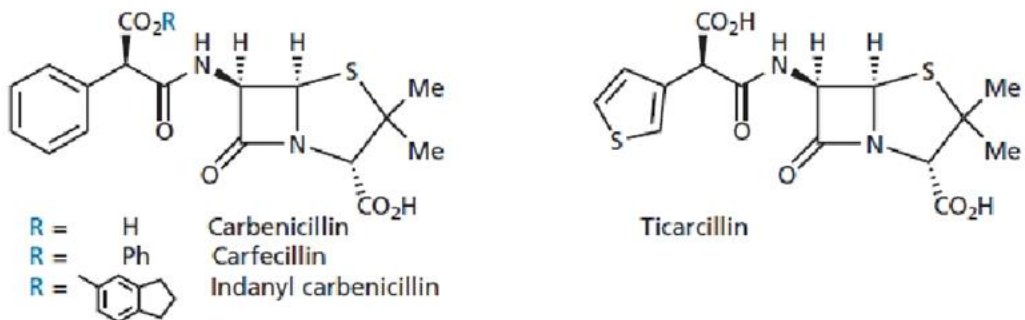


FIGURE 19.30 Carboxypenicillins.

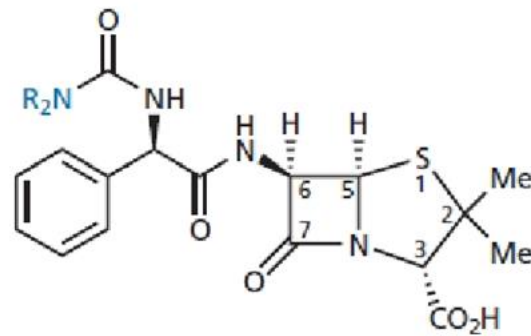
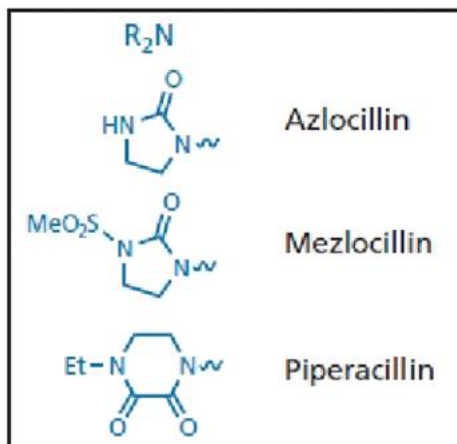
كاربنسيلين: يظهر طيف واسع نتيجة وجود مجموعة الحمض الكربوكسيلي الأليفة للماء في سلسلته الجانبية.

كارفيسيلين و إندانيل كاربنسيلين : طليعتي دواء للكاربينسيلين ويظهران امتصاصا محسنا عبر جدار الأمعاء.

فعالة ضد معظم سلبيات الغرام.

c- يوريدونيسيلينات ureidopenicillins

تمتلك مجموعة يوريا عند الموقع الفا



## 2- مثبطات البيتالاكتاماز $\beta$ -lactamase inhibitors

✓ حمض الكلافولانيك clavulanic acid مركب طبيعي يثبط بشكل قوي وغير عكوس اغلب انزيمات بيتالاكتاماز يشارك مع الأموكسيسيلين (Augmentin) حيث تسمح هذه المشاركة بخفض مستويات جرعة أموكسيسيلين كما تزيد من طيف الفعالية.

يعطى حمض الكلافولانيك مع تيكارسيلين حقنات تحت اسم Timentin

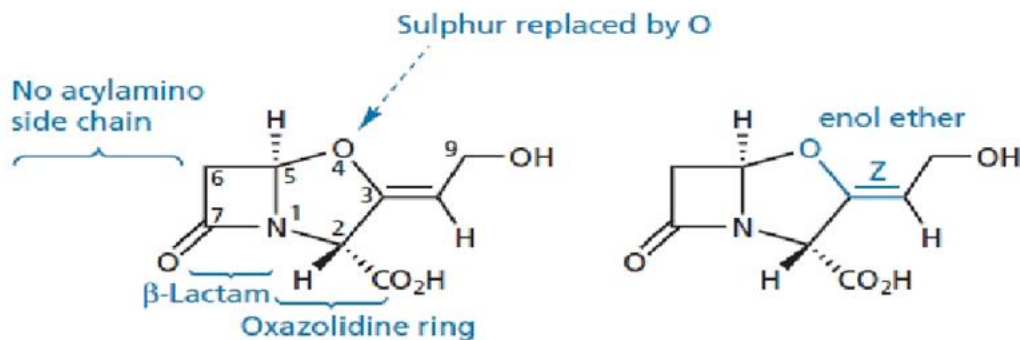


FIGURE 19.49 Clavulanic acid.

✓ مشتقات سلفون حمض البنسيلانيك: سولباكتام sulbactam ، تازوباكتام tazobactam مثبطات للبيتالاكتاماز.  
سولباكتام يثبط البيتالاكتاماز بطيف فعالية أوسع من حمض الكلافولانك ولكن أقل فعالية. يشارك مع أمبيسيلين حقنه وريديله  
تازوباكتام له فعالية قريبة لفعالية حمض الكلافولانك أيضا يشارك مع بيبراسيلين ويعطى وريديله

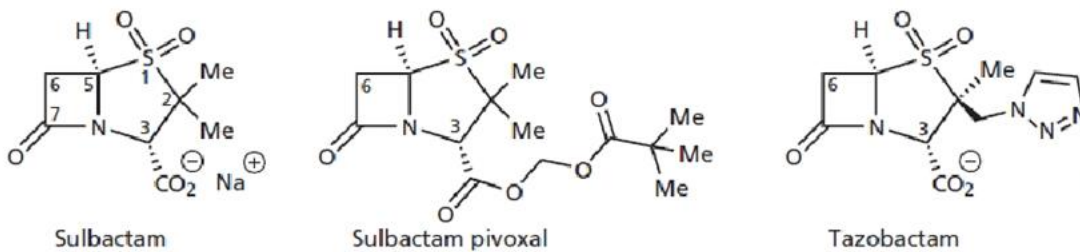


FIGURE 19.50 Penicillanic acid sulphones.

✓ حموض الأوليفانك olivanic acids  
أشد فعالية ألف مرة من حمض الكلافولانك. فعالة تجاه البيتالاكتاماز القادرة على تحطيم السيفالوسبورينات ولا تتأثر بحمض الكلافولانك. مشكلتها ضعيفة الثبات الكيميائي

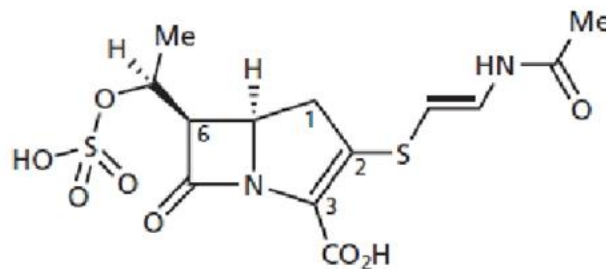


FIGURE 19.51 MM 13902.

تأزر البنسيلينات مع أدوية أخرى  
A. بنسيلينات مع مثبطات البيتالاكتاماز  
B. بنسيلينات مع Probenecid الذي يعد حمض كربوكسيلي متوسط الألفة للشحم قادر على حصر النقل الميسر للبنسيلين عبر البيبات الكلوية أي يبطل البروبنيسيد إفراغ البنسيلين وذلك نتيجة التنافس معه على آلية الافراغ كما ينافس البروبنيسيد

البنسيلين أيضا على مقدرات الارتباط في الألبومين بالنتيجة تعزز مستويات البنسيلين في مجرى الدم وتزداد الفعالية المضادة للجراثيم.

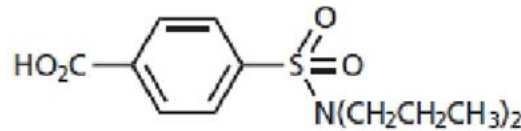


FIGURE 19.32 Probenecid.

### 3- السيفالوسبورينات Cephalosporins

استحصل أول سيفالوسبورين (cephalosporin c) من فطر *Cephalosporium acremonium*. يملك السيفالوسبورين c بنية مشابهة للبنسيلين حيث أنها تملك نظام ثنائي الحلقات يحتوي على حلقة بيتالاكتام رباعية ولكنها هذه المرة تندمج مع حلقة سداسية هي حلقة دي هيدروثيازين dihydrothiazine.

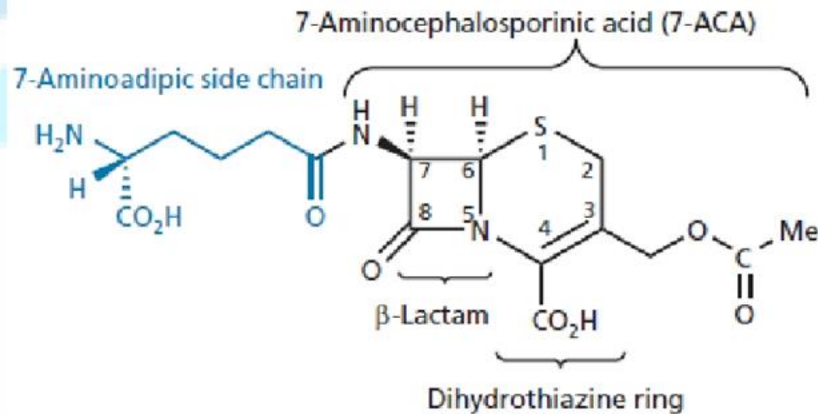


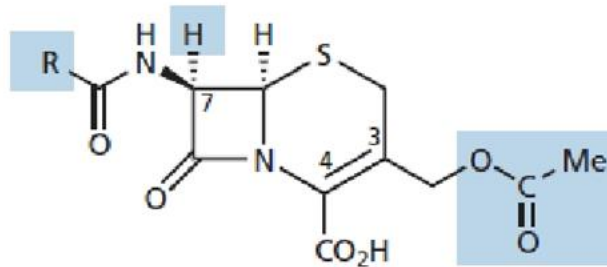
FIGURE 19.33 Cephalosporin C.

#### خواص السيفالوسبورين c:

يعد غير قوي الفعالية إذا ما قورن بالبنسلينات (1/1000 من فعالية البنسلين G) ولكنه فعال تجاه الجراثيم السلبية بقدر فعاليته تجاه الإيجابية الغرام. كما أن بنيته مقاومة أكثر لكل من الحلمهة الحمضية ولإنزيمات البيتالاكتاماز وأقل احتمالية للتسبب بتفاعلات حساسية. لهذا تم اعتبار السيفالوسبورين C مركب قائد لتطوير مضادات حيوية واسعة الطيف مع الأمل بزيادة الفعالية.

#### علاقة البنية- التأثير في السيفالوسبورين C





المجموعات المهمة: حلقة البيتالاكتام، مجموعة الكربوكسيلات المتأينة عند الموضع 4، سلسلة أسيل أمينو الجانبية في الموضع 7.

المواقع التي يمكن أن تطالها التغييرات:

- تنوع سلسلة 7-أسيل-أمينو الجانبية
- تنوع سلسلة 3-أسيتوكسي-ميتيل الجانبية
- يمكن إضافة متبادل عند الكربون 7

سيفالوسبورينات الجيل الأول: فعالة تجاه المكورات الإيجابية الغرام ولا تعبر ال BBB

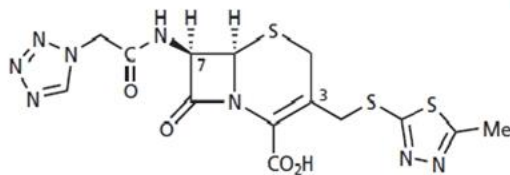


FIGURE 19.42 Cefazolin.

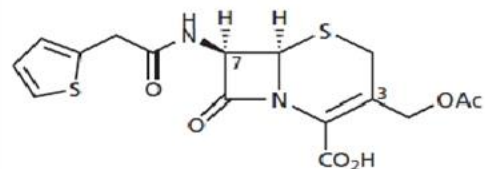
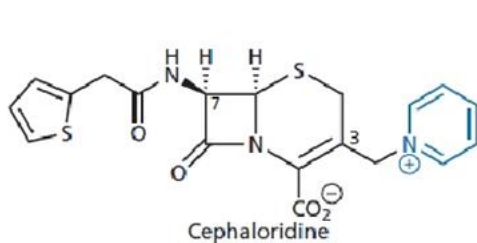
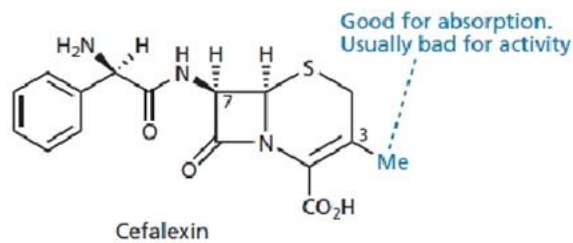


FIGURE 19.39 Cephalothin.



Cephaloridine



Cefalexin

FIGURE 19.41 Cephaloridine and cefalexin.

ضعيفة الامتصاص عبر جدار الأمعاء ويجب أن تعطى حقنًا

سيفالوثين: مامشكته؟ ما الحل؟ وكيف تم حل المشكلة بالمركب سيفالوريدين.

سيفالكسين: ماميزته هنا؟

من مساوي cephalothin قابلية حلمهة مجموعة أسيتيل- أوكسي عند الموضع 3 بإنزيمات الإستراز لإعطاء الكحول الموافق الأقل فعالية.

تم استبدال الستر بمجموعة pyridinium ثابتة استقلابيا في المركب cephaloridine (البيريدين مجموعة مغادرة جيدة من أجل آلية التثبيط)

يملك cephalixin مجموعة ميتيل في الموضع 3 مما يساعد على الامتصاص الفموي. غالبا ماتسيء مجموعة الميتيل إلى الفعالية لأنها ليست مجموعة مغادرة جيدة ولكن وجود مجموعة أمينية أليفة للماء في السلسلة الجانبية يساعد على استعادة الفعالية. حيث أن سيفالكسين من قلائل السيفالوسبورينات الفعالة فموي.

### سيفالوسبورينات الجيل الثاني

تملك طيف أوسع تجاه سلبيات الغرام مع احتفاظها بالفعالية ضد الإيجابيات، مقاومة أكثر للبيتالاكتاماز ولا تعبر BBB.

### السيفاميسينات Cephamycins

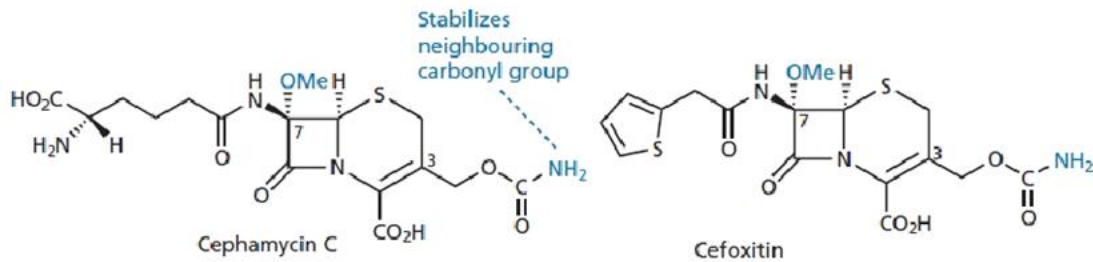


FIGURE 19.43 Cephamycin C and cefoxitin.

يعد سيفاميسين c المركب الأم الذي تم عزله من مستعمرة جرثومية وأجري عليه تعديلات على السلسلة الجانبية لتحصل على مركب سيفوكسيتين cefoxitin الذي يقاوم البيتاكتاماز والإستراز.

### أوكسي-إيمينو-سفالوسبورينات

سيفوروكسيم cefuroxime يقاوم البيتاكتاماز والإستراز. فعال تجاه المكورات العقدية والعنقودية.

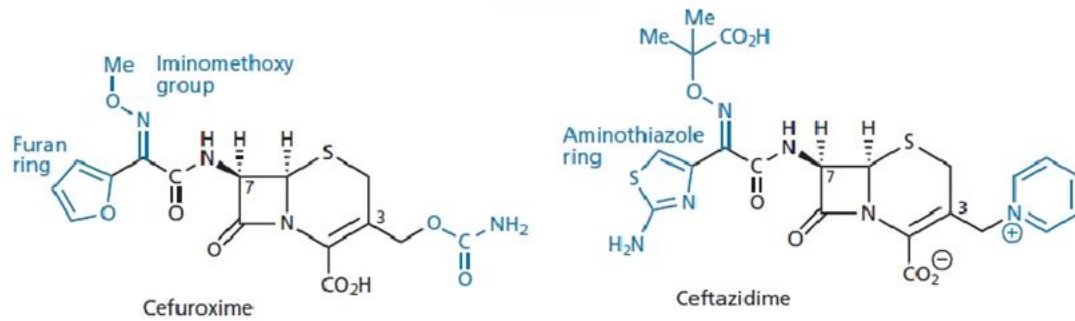


FIGURE 19.44 Oximinocephalosporins.

### الجيل الثالث

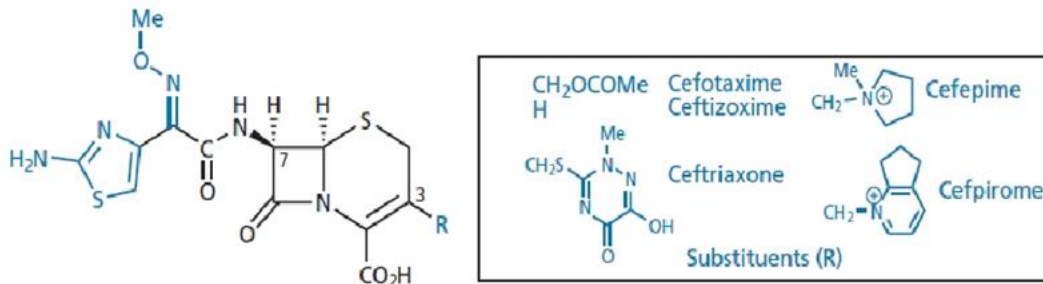


FIGURE 19.45 Third- and fourth-generation oximinocephalosporins.

يتم استبدال حلقة الفوران في الاوكسي ايمينو سيفالوسبورينات بحلقة أمينوثيازول يعزز اختراقية السيفالوسبورين للغشاء الخارجي لسليبيات الغرام ويزيد الألفة تجاه إنزيم الترانسبيتيداز ولذلك تتمتع سيفالوسبورينات الجيل الثالث الحاوية على هذه الحلقة بزيادة ملحوظة في الفعالية.

### الجيل الرابع

إن سيفيبيم cefepime وسيفيروم cefpirome من مركبات أوكسي ايمينو سيفالوسبورينات وتعتبر لبجاذب الدماغى الدموي فعالة في التهاب السحايا.

### الجيل الخامس

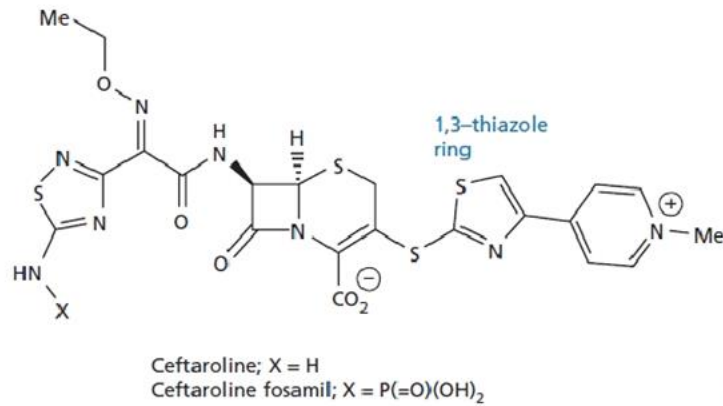


FIGURE 19.46 Ceftaroline and ceftaroline fosamil.

فعالة تجاه MRSA العنقوديات الذهبية المقاومة للميتسيلين والمكورات الرئوية متعددة المقاومة MDRSP.

#### 4- الكاربابينيمات Carbapenems

✓ تيناميسين Thienamycin فعال جدا ضد الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام بما فيها المكورات العنقودية والزائفة الزنجارية ويملك فعالية ضد البيتالاكتاماز الذي تفرزه الجراثيم المعنّدة على البنسيلينات والسيفالوسبورينات.

✓ ايميبينيم Imipenem

الايبيبينيم مضاد حرثومي واسع الطيف ومثبط للبيتالاكتاماز، فعال ضد عصيات القيح الأزرق والعنقوديات

✓ ميروبينيم Meropenem فعاليته أقوى من ايميبينيم ضد الجراثيم اللاهوائية وسلبية الغرام ولكن أقل فعالية ضد إيجابية الغرام

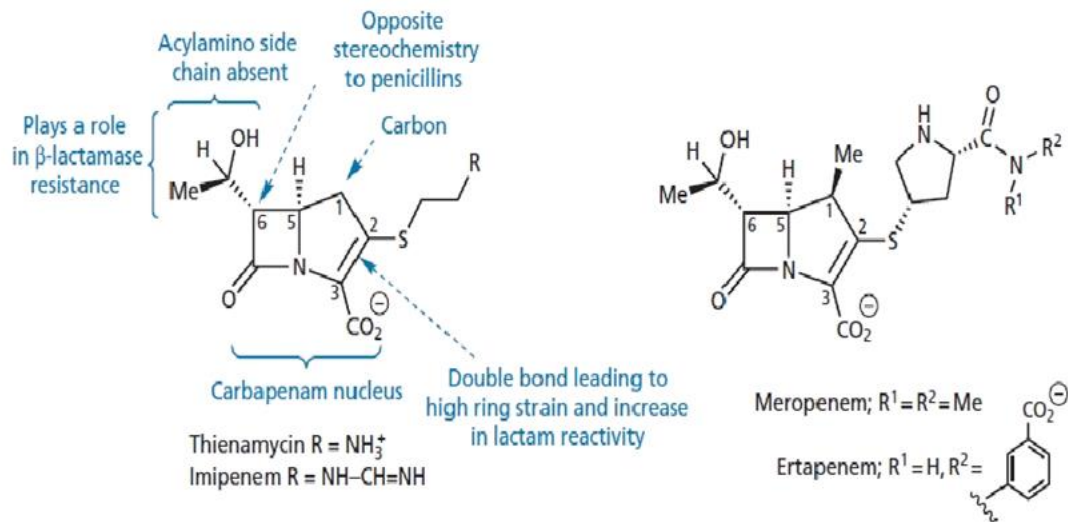


FIGURE 19.47 Carbapenems.

## 5- المونوباكتامات Monobactams

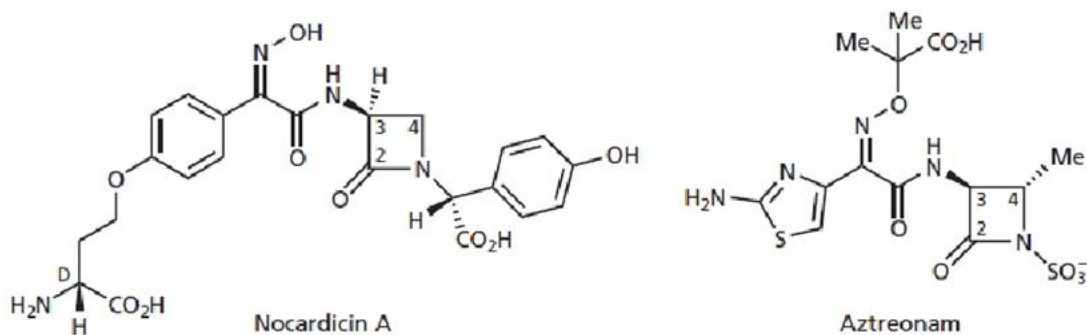


FIGURE 19.48 Monobactams.

- ✓ تم عزل نوكارديسينات من مصادر طبيعية ، تحوي حلقة بيتالاکتام مفردة. من المفترض أن آلية عملها تختلف عن البنسيلينات والسيفالوسبورينات ولهذا غير فعالة تجاه إيجابيات الغرام
- ✓ آز تريونام فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام فقط: تم تطويره من مونوباكتام طبيعي المنشأ ووصل للاستعمال السريري.

✓ Tigemonam فعال فموية فعال ضد إيجابيات الغرام واللاموائية وغير فعال ضد الزائفة الزنجارية . يستعمل في انتانات الجهاز البولي والانتانات التي تسببها سلبيات الغرام المولدة للبيتالاكتاماز.

-II باسيتراسين Bacitracin وفانكوميسين Vancomycin وسيكلوسيرين Cycloserine.

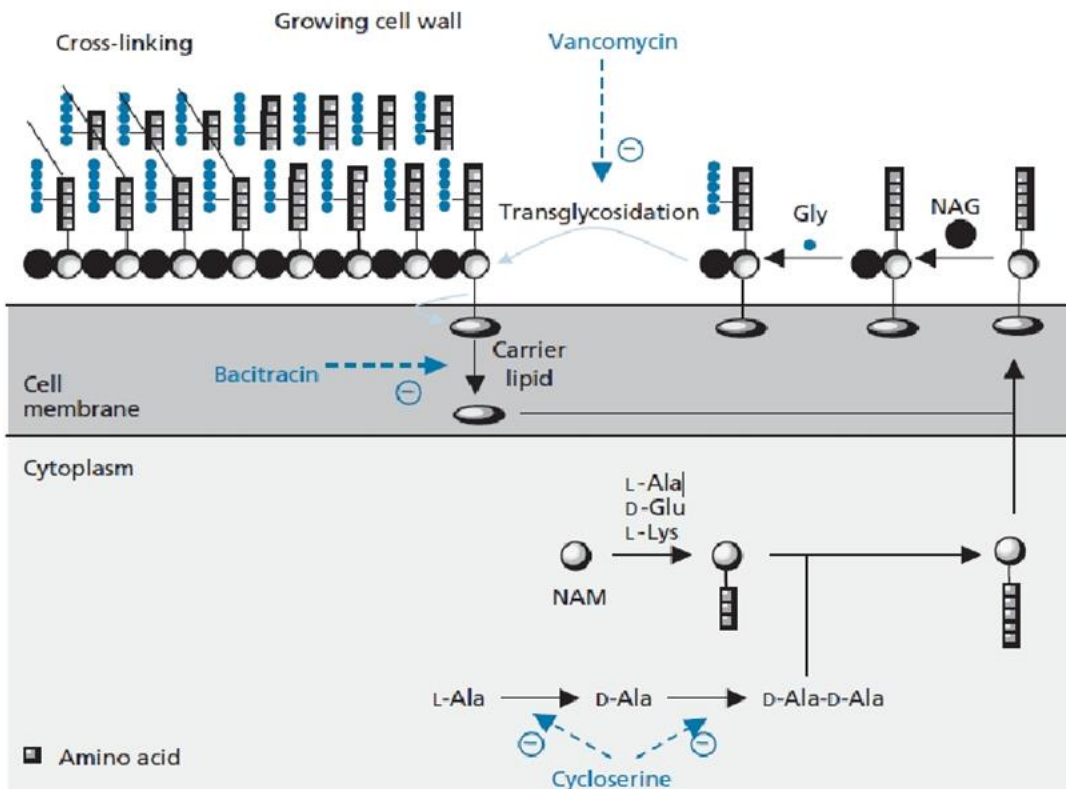
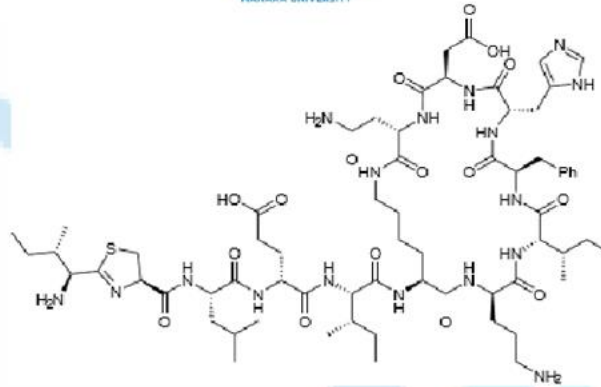


FIGURE 19.52 Cell wall biosynthesis.

✓ **Bacitracin**

يعد الباسيتراسين مزيجاً من عديدات الببتيد ينتج من العصوية الرقيقة *Bacillus subtilis*. يثبط اصطناع ببتيدات الجدار الخلوي الجرثومي. شديدة السمية كلويلا إذا استخدم داخلية فيستخدم موضعياً فقط. يعتبر فعال ضد الجراثيم موجبة الغرام في حين تعتبر الجراثيم سلبية الغرام مقاومة له.

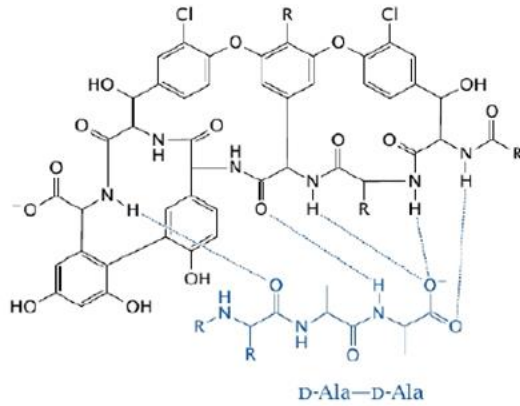


:Vancomycin ✓

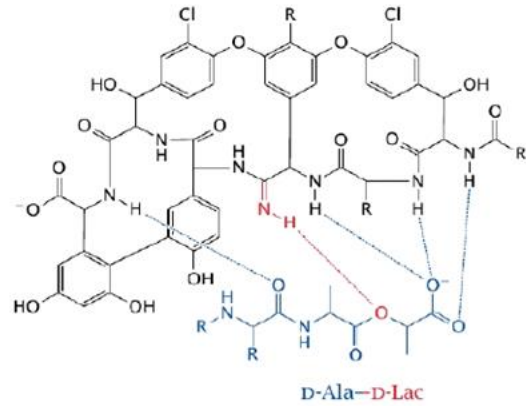
مضاد حيوي من الغليكوببتيدات تم عزله من جراثيم التربة *Amycolatopsis orientalis*. يثبط اصطناع الجدار الخلوي. فعال ضد المكورات إيجابية الغرام وخاصة العنقوديات الذمبية المقاومة للبنسلين. ليس فعالاً ضد سلبيات الغرام. يستخدم في انتانات الدم والتهاب شغاف القلب والسحايا. يقوم الفانكوميسين المحب للماء بعمل خمس روابط هيدروجينية مع الوحدة الطرفية-D-alanyl-D-alanine في alanine NAM/NAG-peptides يمنع هذا الارتباط تشكيل بوليميرات (NAM) & (NAG) التي تشكل العمود الفقري للجدار الخلوي الجرثومي مانعا إياها أيضا من عمل ارتباطات فراغية-Cross Bridge.

تعتبر المكورات المعوية *enterococcus* والعنقودية *staphylococcus* مقاومة للفانكوميسين حيث تستبدل النهاية الببتيدية *D-alanyl-D-alanine* بـ *D-alanyl-D-lactate* مما يجعل الفانكوميسين قليل الألفة تجاهها نتيجة تخفيض عدد الروابط الهيدروجينية إلى أربعة. لجعل الفانكوميسين فعال ضد السلالات المقاومة له تم إدخال مجموعة amidine ضمن تركيبه حيث استطاعت عمل رابطة هيدروجينية جديدة مع أوكسجين مجموعة أسترية ester في الركييزة المقابلة مما أدى إلى استعادة الفانكوميسين لألفته تجاه *D-alanine-D-lactate*. يعطى تسريب وريدي بطيء لأن امتصاصه الفموي قليل وإذا أعطي وريديا بشكل سريع فإنه يسبب التهاب وريد خثاري. يسبب سمية كلوية وسمية أذنية ومتلازمة الرجل الأحمر *red man syndrome*.

Vancomycin

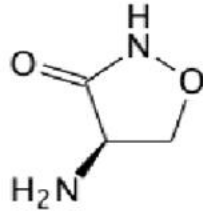


Vancomycin amidine derivative

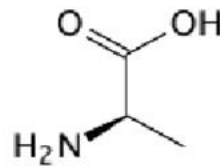


## Cycloserine ✓

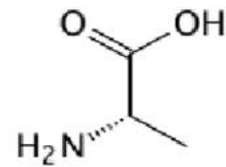
يحاكي حمض أميني D-alanine ويمنع تشكل D-ala-D-ala يتم اصطناعه من قبل بعض البكتريا المتسلسلة streptomycis فعال ضد المتفطرة السلية. يثبط اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي.



D-cycloserine



D-alanine



L-alanine