مجله دانشکده پزشکی ، دانشگاه شهید بهشتی
سال هشتم ، شماره سوم و چهارم ، صفحه ۲۱۹ ـ ۲۰۸

آنتی بیوتیکها

دکتر نورمحمد قیاسوند *

کشف اثر "شیمی درمانی" موادضدمیکروبی یعنی آنتی بیوتیکها درسال ۱۹۴۰ (۳) و توسعه آنها ، بشررابیش ازحد و بطور خوش بینانه ای به غلبه برمیکروبهای بیماریزا و ریشه کن کردن بیماریهای عفونی امیدوارکرد . وازطرف دیگراین گمان پیش آمد که به زودی این بیماریها از روی کره زمین ریشه کن خواهدشد . متاسفانه چنین نشد و انسان با تمام کوششها و موفقیتهایش درکشف وساخت آنتی بیوتیکها هنوزبوسیله بعضی میکروبها از پای درمی آید .

قابل توجه است که درکنترل میکروبها و مبارزه با بیماریهای عفونی موفقیتهای بزرگی نصیب بشرشده است، ولی ، برای اینکه در این راه به نتیجه بهتر و موفقیت بیشتری برسیم دقت و توجه به نکات زیر حائز اهمیت فراوانی می باشد .

الف : آنتی بیوتیکها فقط برموجودات مورد نظرما ـ از قبیل میکروبها وقارچهای بیماریزا وسلولهای سرطانی ـ اثر نمی گذارند ، بلکه درمواردی به بیمار نیز لطمه می زنند (۴) .

ب : میکروبها می توانند بوسیله جهش (mutation) درمقابل آنتی بیوتیکها مقاوم شده وآنهارا ازاثربیندازند (۳) .

ج : بایددانست که تلفیق و کاربرد توام چندآنتی بیوتیک بخاطرتاثیر وسیعتر و شدیدتر (Synergism) همیشه نتیجه دلخواه رانمی دهدودرمواردبسیاری بعلت ناهماهنگی مکانیزم اثر آنها ، آنتی بیوتیکهای تلفیق شده ، اثر یکدیگر را خنثی می کنند (antagonism) (۳) .

د : نکته بسیار مهم دیگر درتائیدمطالب فوق ، استفاده بی رویه از آنتی بیوتیکها در اثر عدم آشنائی کافی پزشکان با مکانیزم اثرآنها وهمچنین عدم آشنائی کافی باژنتیک باکتریها و چگونگی بروز میکروبهای مقاوم میباشد (۹) .

باتوجه به نکات بالا برای استفاده علمی و موثرتر از آنتی بیوتیکها وتلفیق و هماهنگی سینرژیستی آنها ، ضروری است که با ژنتیک ، آناتومی ، بیوشیمی میکروبها و چگونگی اثر آنتی بیوتیکها آشنائی کافی پیداکرد . دراین مبحث به مکانیزم اثر آنتی بیوتیکها اشاره می شود .

مکانیزم اثر آنتی بیوتیکها :

آنتی بیوتیکها درضمن کشتن و از بین بردن میکروبها خسارت چندانی به سلولهای بدن بیمار نمی زنند وعلت این امراولا "درتفاوت سلولهای بدن بیمار (سلولهای حیوانی) با باکتریها در موارد متعدد و حیاتی است و ثانیا "چگونگی تاثیر آنتی بیوتیکها براین تفاوتها است که برعلیه میکروبها می باشد (۱ و ۴) . از تفاوتهای اساسی مابین سلول حیوانی باسلول باکتری ـ که از نقطه نظر تاثیر آنتی بیوتیکها دارای اهمیت فراوان است ـ می توان به موارد زیر اشاره کرد :

۱ ـ باکتریها دارای دیواره سلولی می باشند ، درصورتی که ، سلولهای حیوانی فاقد این دیواره می باشند (۱ و ۸) .

۲ ـ ترکیبات واجزاء غشای سیتوپلاسمی باکتریها و سلولهای عالی بایکدیگر تفاوت دارند .

۳ ـ ریبوزومها ، آنزیمها و دیگر اجزاء دستگاه پروتئین سازی باکتریها از جهاتی با همتای خود در سلولهای حیوانی فرق دارند .

۴ ـ آنزیم RNA پلیمرازباکتریها ازجهاتی با این آنزیم در سلولهای حیوانی فرق دارد (۱۰) .

۵ ـ متابولیسم درباکتریها وسلولهای حیوانی یکسان نمی باشد ، مثلا "باکتریها میبایست اسیدفولیک موردنیازخودرابسازند ، درصورتیکه سلولهای حیوانی این ماده را از طریق غذابدست میآورند (۴) .

آنتی بیوتیکها بسیار متنوع می باشندو هرکدام ازآنها ، به روشهای ویژه ای ، فعالیت حیاتی معینی را مختل ساخته وسلولهای حساس را نابود می کنند . آنتی بیوتیکها رامی توان به اشکال گوناگون و از جمله برحسب اعمال حیاتی که مختل

* استادیار بخش بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی

می‌کنند (یعنی‌مکانیزم اثرشان) دسته بندی نمود. در اینجا برای‌جلوگیری‌از طولانی شدن کلام فقط به آنتی بیوتیکهای ضدمیکروبی‌اشاره می‌شود وازبحث در موردآنتی‌بیوتیکهائی که درشیمی‌درمانی‌بیماری سرطان مورد استفاده قرارمیگیرند خودداری می‌شود.

۱ ــ آنتی بیوتیکهائی که بیوسنتزدیواره سلولی میکروبها را مختل می‌کنند :

برای درک عمیق‌تر مکانیزم اثر این آنتی بیوتیکها، ابتداءاشاره ای به ترکیبات دیواره‌سلولی باکتریها می‌شود. دیواره باکتریهای گرام مثبت و گرام منفی از جهاتی، مانند ضخامت و اجزای ساختمانی، با یکدیگرفرق دارند :

الف : ضخامت دیواره سلولی باکتریهای گرام مثبت‌حدود ۱۰۰ nm و گرام منفی حدود ۱۵ nm می‌باشد (۱ و ۸).

ب : با اینکه هر دو نوع سلول دارای پپتیدوگلیکن (Peptidoglycan) می‌باشنداماضخامت‌این‌ماده استحکام بخش در باکتریهای گرام مثبت خیلی بیشتر است (۱و۷).

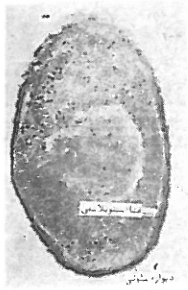
ج : دیواره سلولی‌باکتریهای‌گرام‌مثبت دارای پلیمر ــ اسیدهای‌تی‌کوئیک (Teichoic acids) میباشند (۱).

د : دیواره سلولی باکتریهای گرام منفی دارای پلیمر ــ لیپوپلی ساکاریدی (lipopolysaccharide) می‌باشند شکل شماره (۱).

۱ ــ ۱ ــ آنتی‌بیوتیکهائی که بیوسنتزپپتیدوگلیکن را مختل می‌کنندودرنتیجه‌اثرشان‌برباکتریهای‌گرام‌مثبت‌از باکتریهای گرام‌منفی‌بیشترمی‌باشد. ازاین‌نمونه‌آنتی‌بیوتیکهابه مکانیزم اثردی‌سایکلوسرین (D-cycloserine)، وانکومایسین (Vancomycin) وپنیسیلین (Penicillin) اشاره میشود. ابتداءساختمان و بیوسنتز پپتیدوگلیکن شرح داده می‌شود :

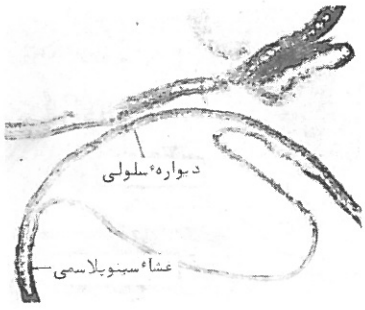
ساختمان پپتیدوگلایکن :

دیواره‌سلولی‌باکتری‌درخارج‌غشاءسیتوپلاسمی‌قراردارد و سلول را درمیان میگیرد و غشاءسلولی وسیتوپلاسم رااز نظر فیزیکی حفاظت می‌کند. دیواره‌سلولی باکتریها دارای ساختمانی‌اسفنجی‌و محکم است که از ترکیدن سلول درمحیط هیپوتونیک‌جلوگیری‌می‌کند (شکل شماره ۱). یکی از مهمترین



a

شکل شماره (۱) : دیواره سلولی باکتری در میکروسکوپ الکترونی a برش سلول B. Subtilis



b

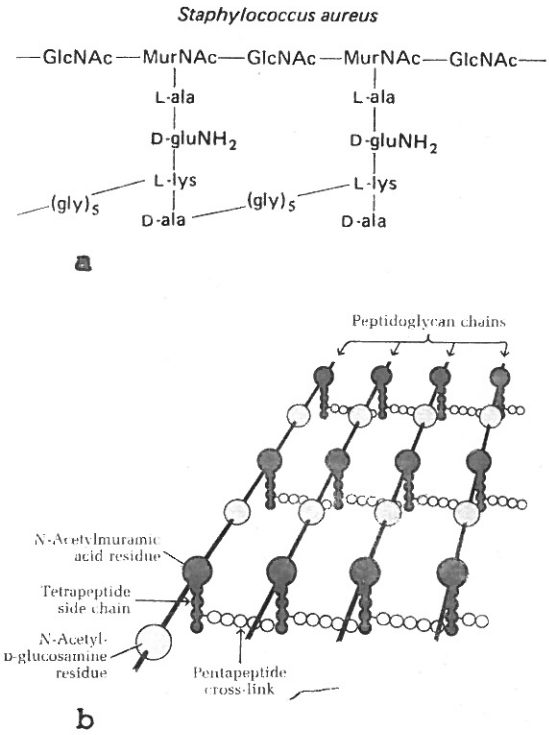
b- برش‌سلول E.coli ومشخص شدن غشاء سلولی‌ازدیواره سلولی

اجزاءدیواره‌سلولی‌باکتریهائیکه استحکام بخش‌پپتیدوگلایکن میباشد. این شبکه که mucopeptide نیز نامیده میشود، شبکه ای گلیکوپروتئینی است که ستون فقرات آن از اتصال یکدرمیان N-acetylmuramic acid و N-acetylmuramic بوجودآمده است. به‌هرواحد N-acetylmuramic acid دراغلب‌باکتریها یک زنجیره جانبی تتراپپتیدی متصل شده است (شکل شماره ۲ ــ a و b).

زنجیره‌های‌تتراپپتیدموازی‌و مجاور، درمیکروب استافیلوکوک طلائی (Staphylococcus aureus) بوسیله زنجیره‌های جانبی پپتیدی پنتاگلیسین بهم پیوند می‌یابند و در نتیجه شبکه محکم پپتیدوگلایکن تشکیل می‌شود (شکل شماره ۲ ــ a و b).

مراحل‌مختلف بیوسنتز پپتیدوگلیکن در استافیلوکوک‌طلائی S.aureus (۱) :

۱ ــ بیوسنتز دی ساکارید پنتاپپتید ، ۲) اضافه شدن رشته پنتاپپتید 5 (gly) به دی ساکاریدپنتاپپتید ، ۳) انتقال این‌واحد (دی‌ساکاریدپپتید) به پپتیدوگلیکن‌سلول در حال رشد ، ۴) ترانسپپتیداسیون و ایجاد پل‌پنتاپپتیدی گلیسین وآزاد شدن یک مولکول D ــ ala به ازاءهرواحددی ــ ساکاریدپپتید (شکل شماره ۳) .



شکل شماره (۲) : a نمایش ساختمانی شیمیائی پپتیدو ــ گلیکن دراستافیلوکوک طلائی

b : نمایش تجسمی ساختمان پپتیدوگلیکن .

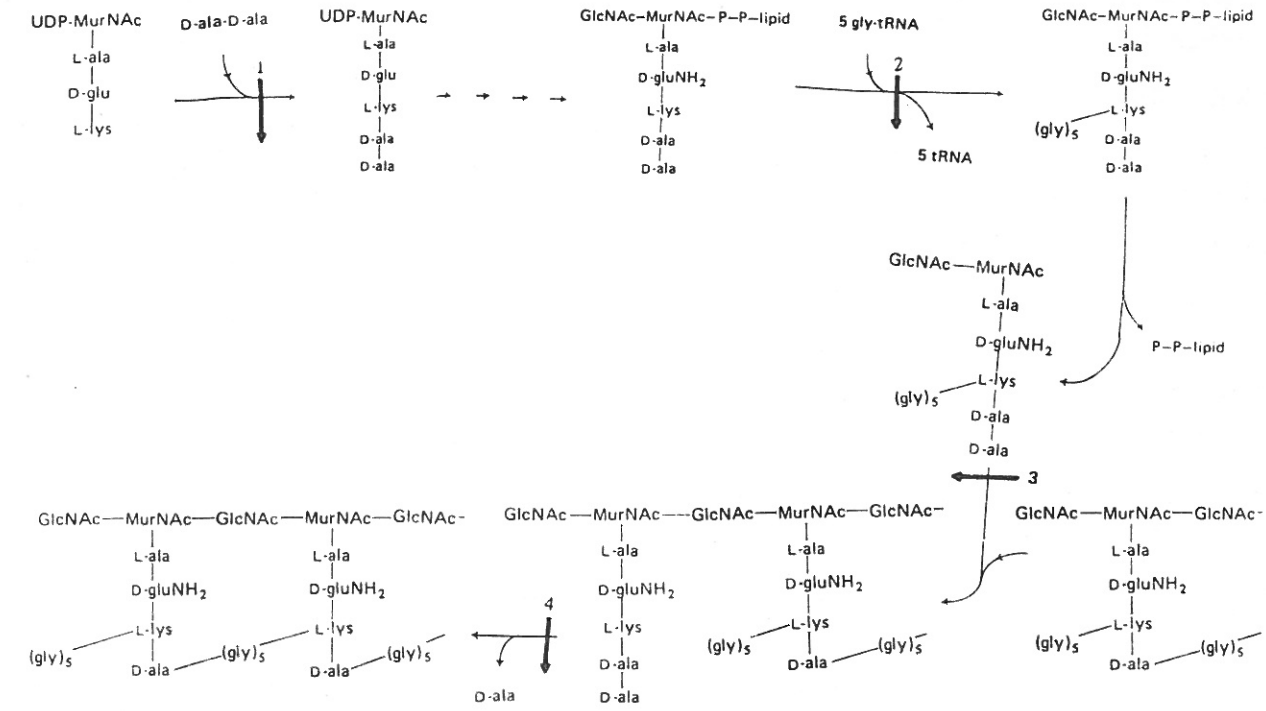
۱ ــ ۱ ــ ۱ : دی سیکلوسرین‌از لحاظ ساختمانی‌شبیه‌آلانین است‌وبعلت‌رقابتی‌که‌با‌آن‌داردبه‌آنزیمهای alanine racemase و alanine ligase متصل و به ترتیب‌مانع‌تولید D-ala و D-ala ــ D-ala میشود (شکل شماره ۴) . این آنتی بیوتیک با مختل کردن تولید D-ala ــ D-ala که از اجزاء ساختمانی دی ــ ساکاریدپنتاپپتیداست‌مرحله شماره ۱ بیوسنتزپپتیدوگلیکن را مطابق شکل ۳ مختل می‌کند (۱ و ۵) .

۲ــ۱ــ۱ : وانکومایسین‌وریستوستین(Ristocetin) مرحله سوم ، یعنی‌انتقال واحد دی‌ساکاریدپپتید ، را به نقاط درحال رشد دیواره سلولی مختل می‌کنند (شکل شماره۳) . بنظرمیرسدکه‌این‌آنتی‌بیوتیکها‌به D-ala-D-ala دی‌ساکاریدپنتاپپتیدمتصل شده و مانع انتقال آنها به نقاط درحال رشد دیواره سلولی می‌شوند (۱) .

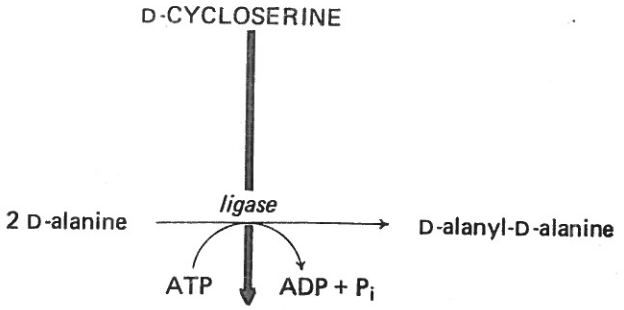
۳ ــ ۱ ــ ۱ : پنیسیلین‌مرحله‌چهارم یعنی‌ایجادپل‌پپتیدی ــ گلیسین رامختل می‌کنند (شکل شماره ۳) . ساختمان‌این آنتی‌بیوتیک نیز شبیه D-ala-D-ala می‌باشدوبراثر اتصال به مکان فعال آنزیم ترانسپپتید ازآنرا اشغال و غیر فعال می‌کند و در نتیجه مانع تشکیل پل پپتیدی گلیسین می‌شود (۱ و ۵ و ۶) .لایه پپتیدوگلیکن‌که فاقدپلهای‌گلیسین باشدناقص، بسیارسست و ضعیف است و لذابراثر فشارداخلی نمی‌تواند مانع ترکیدن باکتریها ، بویژه باکتریهای گرام‌مثبت ،گردد . فشارداخلی‌باکتریهای گرام مثبت و منفی ، به‌ترتیب حدود ۲۵ و ۸ اتمسفرمی‌باشد (۸) .و در نتیجه معلوم می‌شود که‌چراباکتریهای‌گرام‌مثبت نسبت به اثرباکتریسیدی‌پنیسیلین حساستر از باکتریهای گرام منفی می‌باشند .

بنظرمیرسدکه پنیسیلین علاوه‌برترانسپپتیدازدو آنزیم دیگررا نیز در باکتریهای حساس غیرفعال‌می‌کند . یکی‌ازآنها نوعی اندوپپتیداز (endopepdidase)است که پپتیدوگلیکن‌دیواره‌سلولهای‌درحال‌رشدرا درنقاطی هیدرولیز و پاره می‌کند تا واحدهای دی ساکارید پپتید جدید بتوانند به این نقاط‌وارد شده و به دیواره سلولی اضافه‌شوند (۱) . پنیسیلین‌باغیرفعال‌کردن‌این اندوپپتیداز مانع پیدایش‌نقاط رشددیواره سلولی‌شده ودرنتیجه از رشد و طویل‌شدن‌باکتری جلوگیری‌میکند . آنزیم دیگر یک گلیکوسیداز(glyco-sidase) است .که در بیوسنتز زنجیره پلی‌ساکاریدی دیواره‌دخالت می‌کندوغیرفعال شدن آن موجب بروزاختلال در بیوسنتز دیواره سلولی می‌شود (۱) . مکانیزم‌اثر methicillin, Cephalosporins و Oxacillin,nafcillin,ampicillin نیز شبیه به‌پنیسیلین‌می‌باشد (۵) .

آنتی‌بیوتیکهای‌دیگری‌مانند enduracidin moenomycin و Parasinomycin نیز به نحوی مانع بیوسنتز لایه پپتیدوگلیکن دیواره سلولی می‌شوند ، لکن‌مکانیزم عمل آنهاهنوزبخوبی‌روشن‌نشده‌است .



شکل شماره (۳) : قسمتی از مراحل مختلف تشکیل شبکه پپتیدوگلایکن ، محل اثرونکومایسین (مرحله ۳) و پنیسیلین (مرحله ۴) .



شکل شماره (۴) : سنتز D- ala-D-ala و اثر دی سیکلوسرین .

۲ ـ ۱ : آنتی بیوتیکهائی که مانع بیوسنتز پلیمراسیدهای تی‌کوئیک از اجزای دیوارهٔ سلولی باکتریهای گرام مثبت می‌شود وسلول را براثر اتولیز (autolysis) می‌کشد ، مانند نووبیوسین (novobiocin) که با اختلال در بیوسنتز پلیمراسیدهای تی‌کوئیک باعث مرگ باکتریهای گرام مثبت حساس می‌شود (۱) .

۳ ـ ۱ : آنتی‌بیوتیکهائی که بیوسنتز لیپویلی ساکاریدهای دیواره باکتریها را مختل می‌کند که از آنها می‌توان بعنوان نمونه باسیتراسین (bacitracin) رانام‌برد.

این آنتی‌بیوتیک یک نوع آنزیم فسفاتاز راکه فعالیت آن‌برای بیوسنتزلیپوپلی‌ساکاریدهای‌دیواره‌سلولی لازم است غیر ـ فعال‌می‌کند و در نتیجه باکتریهای‌گرام منفی حساس را نابود می‌کند . باسیتراسین‌احتمالا" بیوسنتزغشاء سیتوپلاسمی رانیز مختل‌می‌کند و لذا قادر است که برخلاف پنیسیلین‌پروتو ـ پلاستها را نیز بکشد (۵) .

۲ ـ آنتی‌بیوتیکهائی‌که فعالیتهای طبیعی غشاء سیتوپلاسمی میکروبها را مختل می‌کنند :

۱ ـ ۲ ـ پلی‌میکسین‌ها (polymixins) از آنتی ـ بیوتیکهای‌پپتیدی هستندکه در میان لایه های غشاء سیتو ـ پلاسمی باکتریهای گرام منفی قرار می‌گیرند و از این راه به ساختمان غشاء سیتوپلاسمی آسیب می‌رسانند (۴و ۵) .

این آسیب باعث میشود که قابلیت نفوذ غشاء سیتوپلاسمی نسبت‌به مواد ، تغییریابد . بنحوی که معمولا" سلول‌مواددرون

خود را از دست داده و از بین می‌رود . پلی میکسین B اغلب بصورت تلفیق با نئومایسین و باسیتراسین در تهیه کرمها ، پمادها ، قطره ها و محلولهای ضدعفونی کننده عفونتهای جلدی مورد استفاده قرار میگیرد (۴ و ۵) .

۲ ـ ۲ : گرامیسیدین (gramicidin) از آنتی ـ بیوتیکهای غیرسیستمیک است که به نحوی باعث تخریب غشاء سیتوپلاسمی باکتریها می‌شود . از این آنتی بیوتیک نیز برای معالجه عفونتهای جلدی استفاده می‌شود (۴ و ۵) .

۳ ـ ۲ : آنتی بیوتیکهای Valinomycin و anta-manide بترتیب قابلیت نفوذ غشای سیتوپلاسمی را نسبت به K^+ و Na^+ تغییر میدهند و موجب بروز اختلال در اعمال حیاتی سلول می‌شوند (۷ ـ ۶ ـ ۲) .

۴ ـ ۲ : آنتی بیوتیکهای پلی ین (Polyene) مانند آمفوتریسین ـ ب (amphotericin B) از آنتی ـ بیوتیکهای ضدقارچ است که با اختلال در قدرت اسمزی سلولها ، آنها را از بین میبرد (۸ ـ ۵ ـ ۴) .

این ماده به یکی از استرولهای غشاء سیتوپلاسمی قارچها (ergosterol) متصل می‌شود و از این طریق قابلیت نفوذ غشاء سلولها را مختل می‌کند (۵) .

آمفوتریسین ـ ب تمایل زیادی به کلسترول و استرول غشاء سلولهای انسان ندارد و درنتیجه اثر سمی کمی در سلولهای انسان ایجاد می‌کند . آنتی بیوتیک‌های ناتامایسین و نیستاتین نیز به استرول غشاء سیتوپلاسمی قارچها متصل می‌شوند و قابلیت نفوذ غشاء سلول را مختل می‌کنند (۵) . دو ماده اخیر با کلسترول پیوند نمی‌یابند و لذا برای انسان اثر سمی ندارند .

ایمیدازول (imidazole) و مشتقات آن مانند میکونازول (miconazole) نیز به نحوی بر دیواره سیتوپلاسمی سلول قارچها اثر می‌گذارند و قابلیت نفوذ پذیری سلولی را مختل می‌کنند و به این وسیله سلول را می‌کشند (۵) .

۵ ـ ۲ : amantadine از آنتی بیوتیکهائی است که مانع تکثیر RNA ویروسها می‌شود و ممکن است پیشگیری شیمیائی آنفلوآنزا ـ A (Influenza-A) مفید واقع شود . آمانتادین ویروس را نمی‌کشد و حتی از اتصال آن به سلول نیز جلوگیری نمی‌کند ، بلکه بنظر میرسد که با اتصال به دیواره سلول میزبان مانع ورود ویروس به درون سلول می‌شود . درنتیجه آمانتادین یک آنتی ویروس است که بر غشاء سیتو ـ پلاسمی سلولهای میزبان اثر می‌گذارد .

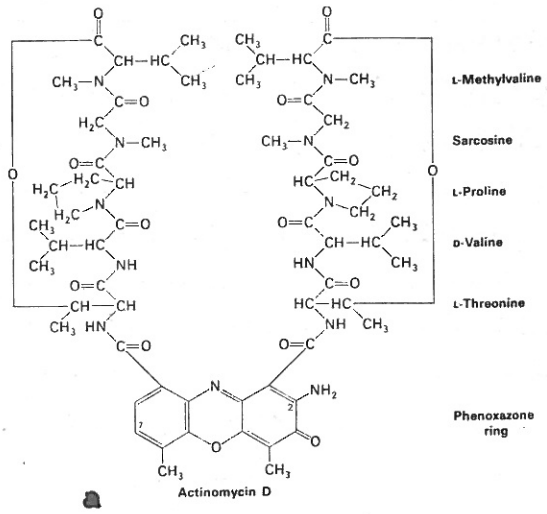
۳ ـ آنتی بیوتیکهائی که بیوسنتز RNA را مختل می‌کنند :

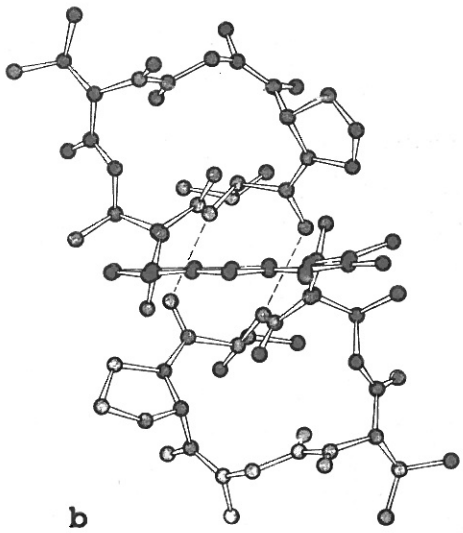
این آنتی بیوتیکها بیوسنتز هر نوع RNA (rRNA ـ tRNA و mRNA) را مختل و به این وسیله سلول را نابود می‌کند . بیوسنتز RNA در باکتریها بوسیله آنزیم RNA پلیمراز ـ که از واحدهای ساختمانی متفاوتی ($\alpha\alpha\beta\beta\omega\sigma$) تشکیل شده است ـ انجام می‌گیرد . در سلولهای عالی سه نوع RNA پلیمراز وجود دارد (RNA Polymerase I,II,III) که از جهاتی با RNA پلیمراز باکتریها فرق دارند و بهمین دلیل ترکیباتی که RNA پلیمراز باکتریها را غیر فعال می‌کند بر RNA سازی سلولهای حیوانی اثر چندانی ندارد . دراین قسمت به مکانیزم اثر آنتی بیوتیکهای ریفامایسین (rifamycin) ، استرپتولیدیگین (Strep-tolydigin) و آکتینومایسین ـ د اشاره می‌شود :

۱ ـ ۳ : ریفامایسین و همچنین ریفامپیسین به آنزیم پلیمراز (واحد ساختمانی β باکتریهای حساس متصل می‌شود و در حالیکه مانع اتصال این آنزیم به DNA الگو نمی‌شود ، از تشکیل اولین پیوند فسفودی استری زنجیره RNA جلوگیری می‌کند . این آنتی بیوتیکها بر آنزیمی که مشغول بیوسنتز RNA است اثر ندارد (۹ ـ ۶ ـ ۵ ـ ۲) ، بعبارت دیگر ، ریفامایسین مانع شروع بیوسنتز RNA می‌شود و اثری در طولانی شدن آن ندارد . واحد ساختمانی β در باکتریهای مقاوم به ریفامایسین (rif-r) از جهاتی با واحد ساختمانی β در باکتریهای حساس فرق دارد . مثلا "خصوصیات الکتروفورزی واحد β در بعضی از باکتریهای مقاوم و باکتریهای حساس به ریفامایسین باهم فرق دارند . مطالعات ژنتیکی و بیوشیمیائی متعدد نشان داده است که مقاومت باکتریها به آنتی بیوتیک بر اثر وقوع یک موتاسیون در ژن واحد ساختمانی β آنزیم RNA پلیمراز بوجود می‌آید . ریفامایسین با دوز زیاد برای سلولهای انسان نیز به مقدار کمی سمی می‌باشد .

۲ ـ ۳ : استرپتولیدیگین نیز مانند ریفامایسین به واحد β در RNA پلیمراز متصل می شود ولی نه تنها مانع شروع RNA سازی می‌شود بلکه از طویل شدن رشته های RNA درحال رشد نیز جلوگیری می‌کند (۷) .

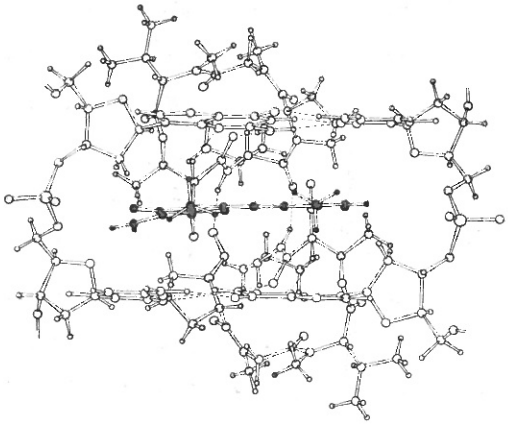
۳ ـ ۳ : آکتینومایسین ـ د (actinomycin-D) که ساختمان آن در شکل شماره (۵) نشان داده شده است از یک حلقه فنوکسازون (Phenoxazon) و دو پنتاپپتید حلقوی ـ که یکی در بالا و دیگری در پائین حلقه فنوکسازون





شکل شماره (۵) : ساختمان اکتینومایسین D ، b ساختمان تجسمی اکتینومایسین D .

و عمود برآن قرار دارند ــ تشکیل یافته است .
آکتینومایسین ــ د بنحوی در لابلای جفت بازهای G-C مولکول DNA واقع می‌شودکه حلقه‌فنوکسازون‌درمیان‌بازهای مجاور و حلقه های پپتیدی عمود برآن و در امتداد ستون فقرات‌مولکول DNA قرارمی‌گیرد وهمچنین هرپپتیدحلقوی باگوانین‌مجاورخودایجاد چندین پیوند هیدروژنی می‌نماید (شکل شماره ۶) . درنتیجه دو رشته مولکول DNA درمحل



شکل شماره (۶) : چگونگی استقرار اکتینومایسین D بین جفت بازهای GC دردپلکس DNA

استقراراکتینومایسین ــ د محکمتر بهم پیوند می‌یابند .
این‌پیوندآنقدرمحکم است که آنزیم RNA پلیمرازباکتریها قادربه جداکردن‌رشته‌های DNA از یکدیگرو تک رشته‌ای نمودن آنها ــ که لازمهٔ RNA سازی است ــ نمی‌باشد .
درنتیجه هرگاه RNA پلیمراز در موقع بیوسنتز RNA به یک کمپلکس‌گوانین ــ آکتینومایسین ــ د برخورد کند ،ازکار باز می‌ایستد و عمل RNA سازی متوقف می‌شود (۱۰ ــ ۷ ــ ۶ ــ ۲) .این‌آنتی بیوتیک مانع طویل شدن‌رشته RNA می‌شود . البته در دوزهای بالا اکتینومایسین ــ د می‌تواند بیوسنتز DNA رانیز مختل کند .
آکتینومایسین ــ د علاوه براثرباکتریسیدی، ضدسرطان نیز میباشد . اما چون برای انسان سمی است در پزشکی مصرف چندانی‌ندارد .امید است در آینده ترکیبی‌مصنوعی شبیه آکتینومایسین ــ د تهیه شود که به RNA دورشته ای ویروسها حمله کند و مانع بیوسنتز mRNA ازاین‌ویروسهاو یا همانندسازی‌آنهاشود .وبه این‌وسیله یک‌داروی‌ضدویروس تهیه‌گردد که بعلت‌عدم‌وجود RNA دو رشته ای دراوکا ــ ریوتها برای انسان سمی نخواهد بود .

۴ ــ آنتی‌بیوتیکهائی‌که بیوسنتز DNA رامختل می‌کنند :

این‌آنتی‌بیوتیکها ، یابصورت‌سیستمیک‌درشیمی‌درمانی سرطان و یا بصورت استعمال خارجی درمعالجه عفونتهای جلدی ویروسی و قارچی استفاده می‌شود .
۱ ــ ۴ : ایدوکسیوریدین (Idoxouridin) که

آنالوگ تیمیدین است بر اثر رقابت با تیمیدین بیوسنتز DNA را در سلولهای انسان و ویروس مختل می‌کند و برای سلولهائی که رشد سریعی دارند بسیار سمی می‌باشد. از این دارو در معالجه عفونتهای جلدی ویروسی مانند عفونتهای ناشی از ویروسهای گروه هرپس Herpes استفاده می‌شود (۵).

۲ ـ ۴ ـ سیتارابین (Cytarabine) مانع احیای سیتیدین به دی‌اکسی سیتیدین می‌شود و به این وسیله بیوسنتز DNA را مختل می‌کند. اغلب ویروسهای گروه هرپس و همچنین ویروس آبله به این دارو حساس می‌باشند (۵).

۳ ـ ۴ : آدنین آرابینوزید (Adenine Arabinoside) که آنالوگ پورین می‌باشد با غیرفعال کردن آنزیم DNA پلیمراز از تکثیر DNA ویروسها جلوگیری می‌کند. این آنتی بیوتیک بصورت استعمال خارجی در التهاب قرنیه (Keratitis) و بصورت سیستمیک (داخل وریدی) در درمان آنسفالیت (Encephalitis) ناشی از ویروسهای گروه هرپس بکار می‌رود (۵).

۴ ـ ۴ : گریزئوفولوین (Griseofulvin) بیوسنتز DNA در قارچها را مختل می‌سازد و از این راه مانع تقسیم سلولی می‌شود (۵).

۵ ـ آنتی بیوتیکهائی که بیوسنتز پروتئین را مختل می‌کنند:

تعداد زیادی از موثرترین آنتی بیوتیکها، بیوسنتز پروتئین در میکروبها را مختل می‌کند ولی اثری بر پروتئین سازی سلولهای عالی ندارند. برای درک مکانیزم اثر آنها آشنائی با روند پروتئین سازی ضروری است و لذا در اینجا بطور اختصار به بعضی نکات در باره پروتئین سازی اشاره می‌شود:

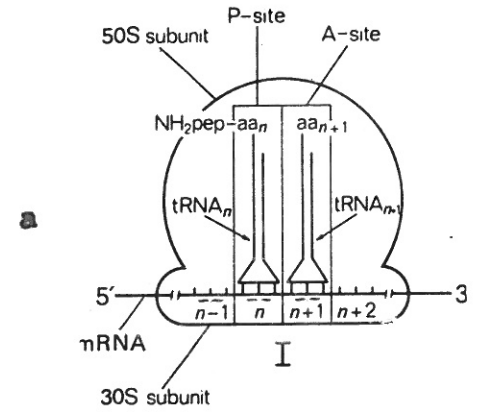
اطلاعات و پیامهای ژنتیکی و بیولوژیکی موجود در DNA ابتداء طی روند بیوسنتز (transcription) RNA به مولکولهای mRNA منتقل می‌شود و سپس این اطلاعات طی روند بیوسنتز پروتئین (translation) به پلی پپتیدها منتقل می‌گردد (۱۰ ـ ۶ ـ ۱).

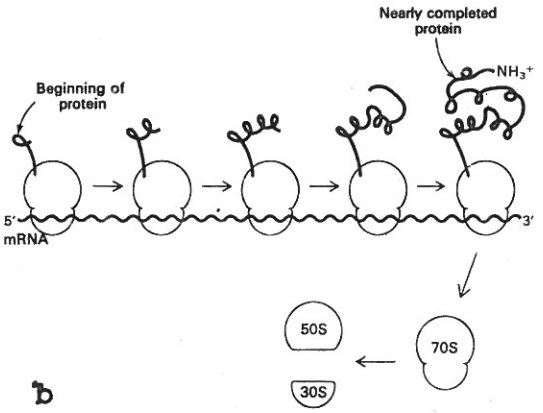
بیوسنتز پروتئین پدیده ای بسیار دقیق و پیچیده است که اجزاء گوناگونی، از جمله ریبوزومها، در آن شرکت دارند.

ریبوزوم باکتریها از ریبوزوم سلولهای عالی کوچکتر است و به‌ترتیب دارای ضریب رسوب S ۷۰ و S ۸۰ میباشند. ریبوزوم باکتریها دارای یک جزء بزرگ S ۵۰ و یک جزء کوچک S ۳۰ میباشد ولی ریبوزوم سلولهای عالی دارای یک جزء بزرگ S ۶۰ و یک جزء کوچک S ۴۰ میباشد (۱۰ ـ ۱).

برای بیوسنتز پروتئین، ریبوزومهای S ۷۰ و S ۸۰ روی mRNA می‌نشینند و آنرا در میان می‌گیرند و سپس tRNAها، اسیدهای آمینه را متناسب با کدونهای mRNA به ریبوزومها می‌آورند، تا در آنجا بوسیله فعالیت آنزیمی پپتیدیل ترانسفراز (Peptidyltransfrase) به‌ترتیب ورود بهم پیوند یابند و رشته پلی ـ پپتیدی مورد نظر بوجود آید.

جزء بزرگ ریبوزومها S ۵۰ و S ۶۰ دارای یک محل برای استقرار tRNAهای شارژ شده tRNA+ اسیدآمینه میباشد که سایت اسیدآمینه یا سایت A نامیده می‌شود و دارای یک محل برای استقرار انتهای درحال رشد پلی پپتید که سایت P نامیده می‌شود (شکل شماره a ← ۷). در میان این دو





شکل شماره (۷): a اجزاء گوناگون ریبوزوم S ۷۰ باکتری (b) نمایش بیوسنتز پروتئین.

محل فعالیت آنزیمی پپتیدیل ترانسفراز (P.t.) وجود دارد که اسید آمینه سایت A را به اسید آمینه سایت P، که آخرین اسیدآمینهٔ پلی پپتید در حال رشد است، با یک پیوند پپتیدی متصل می‌کند و زنجیره پلی پپتید به اندازه یک اسیدآمینه طویلتر می‌شود. پس از این مرحله و به‌کمک عوامل انتقال، ریبوزوم باندازه یک کدون بر روی mRNA حرکت می‌کندوسایت A درمقابل‌کدون‌جدیدی‌قرارمی‌گیرد. سپس اسید آمینه مربوط به این کدون سوار بر tRNA خود وارد سایت A می‌شود تا بوسیله آنزیم پپتیدیل ترانسفراز به زنجیرهٔ پلی‌پپتیدمتصل‌گردد (۱ – ۶ – ۱۰). این‌اعمال تاترجمه کامل mRNA و تولید یک ملکول پلی‌پپتیدادامه خواهد یافت (شکل شماره b – ۷).

بااینکه مکانیزم اساسی بیوسنتز پروتئین در باکتریها و سلولهای انسان مشابه می‌باشند اما خوشبختانه تفاوتهای کافی‌بین‌روندهای‌متابولیکی‌آنهاوجود داردکه اجازه میدهد بعضی از آنتی‌بیوتیکها، فقط برای باکتریها سمی باشند. دراین‌قسمت به مکانیزم عمل تعدادی از این آنتی بیوتیکها اشاره می‌شود:

۱–۵: استرپتومایسین (Streptomycin) به‌ریبوزوم ۳۰S متصل میشودولی‌تمایلی‌به ریبوزوم ۴۰S ندارد و به چندطریق بیوسنتزپروتئین‌را در باکتریهای حساس‌مختل می‌کند (۱۰ – ۹ – ۶ – ۵ – ۲):

۱ – سبب بروز اشتباه در خواندن کدونها – بویژه باز اول آنها و خطای در ترجمه – می‌گردد و در نتیجه پروتئینهای ساخته شده غیر فعال می‌باشند که با حیات سلول ناهماهنگ است.

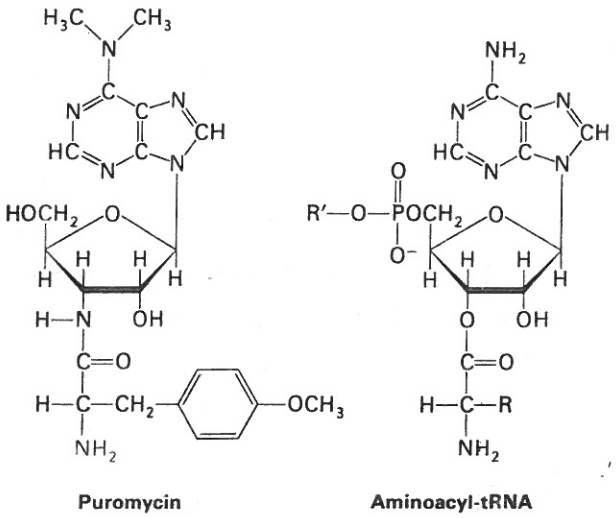
۲ – سرعت حرکت ریبوزوم بر روی mRNA و درنتیجه پروتئین سازی را کاهش میدهد.

آنتی‌بیوتیکهای‌اسپکتینومایسین(Spectinomycin) نئومایسین، کانامایسین، سیسومایسین، جنتامایسین، توبرا – مایسین‌وپارومومایسین‌نیز به ریبوزوم ۳۰S متصل‌می‌شوند و پروتئین سازی باکتریهای حساس‌رامختل می‌کنند (۵).

۲ – ۵: کاسوگامایسین (Kasugamycin) با اتصال به ریبوزوم ۳۰S مانع اتصال اولین اسیدآمینه (fmet – tRNA) به ریبوزوم و در نتیجه مانع شروع پروتئین سازی می‌شود (۷). احتمالا" محل‌اثراین‌آنتی‌بیوتیک rRNA ریبوزوم ۳۰S میباشدکه بااختلال‌درکارآن شروع پروتئین سازی را مختل می‌کند.

۳ – ۵: تتراسیکلین (tetracycline) با اتصال‌به ریبوزوم ۳۰S مانع ورود tRNA شارژ شده به سایت A ریبوزوم می‌شود وازاین طریق پروتئین‌سازی را مختل‌می‌کند. این‌آنتی‌بیوتیک‌در دوزبالابمقدار کمی پروتئین‌سازی انسان را کاهش می‌دهد (۱۰ – ۶ – ۵).

۴ – ۵: پیورومایسین (Puromycin) ساختمانی شبیه انتهای 3' در tRNA شارژشده – مخصوصا" tyrosol tRNA – دارد شکل شماره (۸) /



شکل‌شماره (۸): مقایسه‌ساختمان‌انتهای tRNA tyr 3 وپیورومایسین.

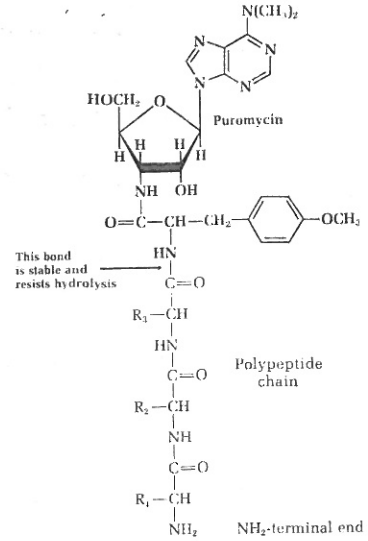
این‌آنتی بیوتیک وارد سایت A ریبوزوم ۵۰S می‌شود وبه سه‌طریق‌مانع ادامه‌پروتئین‌سازی‌می‌شود (۱۰–۶–۵–۲).

۱ – پس از استقرار در سایت A مانع ورود tRNA های شارژ شده به این سایت می‌شود.

۲ – گروه‌آمین‌پیوروومایسین‌بوسیله آنزیم پپتیدیل‌ترانسفراز به گروه کربوکسیل آخرین اسیدآمینه رشته پلی‌پپتید موجود درسایت P بطور کووالانتی متصل می‌شود و ایجاد مجموعه پلی پپتید – پیورومایسین می‌نماید (شکل شماره ۹).

پس‌ازتشکیل این‌مجموعه، ریبوزوم ۷۰S به‌اندازه‌یک کدون بر روی mRNA انتقال می‌یابد، لکن، چون پیورو – مایسین نمی تواند مانند tRNA در سایت P مستقر شود درنتیجه همراه پلی‌پپتیدمتصل‌به آن‌از ریبوزوم‌کنده میشود و به این وسیله باعث سقط‌زودرس پلی پپتید می‌گردد.

۳ – حتی‌اگربعلت‌کوچکی‌پپتیدانتقال‌یافته‌به پیورومایسین،



شکل شماره (۹) : اتصال پیورومایسین به زنجیره پلی‌پپتیدی موجود درسایت P ریبوزوم S . V وتشکیل مجموعه پلی ـ پپتید ـ پیرومایسین .

این مجموعه ،از ریبوزوم کنده نشود ، چون پیورومایسین فاقد گروه کربوکسیل است ، درنتیجه امکان اتصال اسید آمینه ای که درسایت A قرار می‌گیرد به این مجموعه وجود ندارد و پروتئین سازی متوقف می‌گردد .

۵ ـ ۵ : کلرامفنیکل (Chloramphenicol) ، به ریبوزوم S ۵۰ متصل می‌شود و آنزیم پپتیدیل ترانسفراز را غیر فعال می‌کند و در نتیجه مانع ایجاد پیوند پپتیدی بین اسیدهای آمینه موجود در سایت A و P می‌شود و باین وسیله پروتئین‌سازی را متوقف می‌کند . کلرامفنیکل تا حدی بیوسنتز پروتئین در میتوکندریها را نیز مختل می‌کند و در نتیجه استفاده طولانی آن برای میزبان نیز اثر سمی خواهد داشت . (۱۰ ـ ۶ ـ ۵ ـ ۴) .

مکانیزم عمل آنتی بیوتیکهای لینکومایسین (linco-mycin) ، اسپارسومایسین (Sparsomycin) وکلیندامایسین (Clindamycin) نیزمانند مکانیزم عمل کلرامفنیکل است (۵) .

۶ ـ ۵ : اریترومایسین (erythromycin) به ریبوزوم ۵۰S متصل می‌شود و مانع انتقال و حرکت (trans-location) ریبوزوم S ۷۰ برروی mRNA میشود . اسپیرومایسین نیز مانند اریترومایسین عمل می‌کند (۱۰ ـ ۶ ـ ۵ ـ ۴) .

۷ ـ ۵ : اسیدفیوسیدیک (Fusidic acid) به یکی از عوامل انتقال (EFG) متصل و آنرا غیر فعال می‌کند و در نتیجه مانع حرکت ریبوزوم S ۷۰ برروی mRNA میشود و لذا موجب خاتمه یافتن پروتئین سازی می‌شود (۵ ـ ۴) .

۸ ـ ۵ : متی سازون (methisazone) ، بیو سنتز پروتئین را درویروسها مختل و ازتکمیل و بلوغ آنها درداخل سلولهای میزبان جلوگیری می‌کند و به این وسیله مانع حمله و گسترش ویروسها به سلولهای مجاور می‌شود . (۵ ـ ۴) .

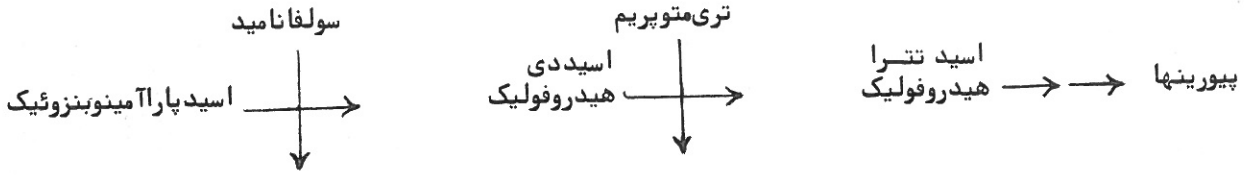
۶ ـ آنتی بیوتیکهائی که بصورت آنتی متابولیت عمل می‌کنند :

متابولیتها به مواد وترکیبات محلولی مانند اسیدهای آمینه ، اسیدهای چرب ، ویتامینها ، پورینها و پیریمیدینها گفته می‌شود . متابولیتها علاوه براینکه واحد ساختمانی ماکرومولکولها ، مانند پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک ، می‌باشند ممکن است که سلول برحسب نیاز خود آنها را بوسیله آنزیمهائی به مواد دیگر نیز تبدیل کند . جلوگیری از فعالیت این آنزیمها موجب بروز اختلال در فعالیتهای حیاتی سلول شده و در نتیجه ممکن است باعث مرگ آن شود . فعالیت این آنزیمها ، که متابولیتها سوبسترای آنها می‌باشند ، را می‌توان بوسیله موادی که ساختمانی شبیه متابولیتها دارند مختل نمود . این مواد برای اتصال به آنزیمهای مربوطه با متابولیتها رقابت می‌کنند و به آنها آنتی متابولیت گفته می‌شود .

۱ ـ ۶ : از آنتی متابولیتهائی که اثر آنتی بیوتیکی دارند میتوان از سولفونامیدها (Sulfonamides) ـ که ساختمانی شبیه Para-aminobenzoic acid دارند و با آن در اتصال به آنزیم اسید دی هیدروفولیک سنتتاز رقابت می‌کنند ـ نام برد . باکتریها نمی‌توانند اسید فولیک مورد نیاز خود را از محیط جذب کنند و لذا بایستی آنرا از اسید پارا آمینوبنزوئیک که یک فاکتور رشد و یک متابولیت است در جسم خود تهیه کنند ، ولی سلولهای انسان اسیدفولیک مورد نیاز خود را از غذا جذب می‌کنند . باتوجه به این مطلب ـ درصورت حمله میکروبها به انسان ـ میتوان از اختلاف موجود بین سلولهای انسان و میکروبها استفاده نمود و با تزریق سولفونامیدها به بیمار ، مانع تولید اسید دی هیدروفولیک درباکتریها شد ، که درنتیجه رشد و تکثیر آنها متوقف می‌شود . سولفونامیدها به آنزیم اسید دی هیدروفولیک سنتتاز متصل می‌شوند و مانع تبدیل اسیدپارا آمینوبنزوئیک

به اسید دی‌هیدروفولیک می‌شود (شکل‌شماره ۱۰) و درنتیجه رشدباکتریهای‌حساس رامختل‌می‌کندوازاین راه‌اثرباکتریو ـ استاتیکی خودرا می‌گذارد .آنتی‌بیوتیک اسیدپارا آمینو ـ سالیسیلیک (Para-aminosalicilic acid) نیز که در درمان سل بکار میرود مانند سولفونامیدهـااثر می‌کند (۷ ـ ۵ ـ ۴ ـ ۲) .

۲ ـ ۶ : تری‌متوپریم (trimethoprim) با اتصال به‌آنزیم‌اسیددی‌هیدروفولیک‌ردوکتازباکتریها ،آنراغیرفعال و از تبدیل اسیددی هیدروفولیک به اسیدتتراهیدروفولیک جلوگیری‌می‌کندواز این‌طریق مانند سولفونامیدها مرحله ای ازمتابولیزم‌اسیدهای‌نوکلئیک در باکتریهای حساس‌رامختل می‌کند (شکل‌شماره ۱۰) . تری متوپریم ، اسیددی هیدرو ـ فولیک‌ردوکتازانسان‌رانیز ،به میزان‌جزئی ،غیرفعال‌می‌کند ، ولی حساسیت باکتریها حـدود ۱۰/۰۰۰ بـرابـرحساسیت سلولهای‌انسان‌می‌باشد . ضمنا "مکانیزم اثرضدمالاریائی‌این آنتی‌بیوتیک نیزبصورت‌فوق است و حساسیت آنزیم‌اسید ـ دی هیدروفولیک ردوکتاز پارازیت مالاریا حدود ۲۰۰۰ بار بیشتر از حساسیت آنزیم انسان می‌باشد (۵ ـ ۴) .



شکل شماره (۱۰) : نمایش قسمتی از مراحل مختلف تبدیل اسیدپاراآمینوبنزوئیک به پیورینها و محل اثرسولفامیدها و تری متوپریم .

۳ـ۶ : ۵ـفلوئوروسیتوزین(5-fluorocytosine) یک آنتی‌بیوتیک ضد قـارچ است و در داخـل سلـول بـه 5-fluorouracil تبدیل می‌شود . ماده اخیر آنالوگ‌پیریمیدین است که بیوسنتز پیریمیدین و در نـهایت بیوسنتز اسیدهای نوکلئیک را مختل‌می‌کند (۵) .

۴ ـ ۶ : idouradine با تیمین رقابت می کندو DNAسازی را ـ بویژه در قارچها ـ مختل می‌کند (۵) .

۵ ـ ۶ : Cytaradine آنالوگ پیریمیدین است وباجلوگیری از تبدیل اسیدسیتیدیلیک به اسیددی‌اکسی ـ سیتیدیلیک ، DNA سازی را ـ بویژه در قارچها ـ مختل می‌کند (۵) .

خلاصـه :

ازسال ۱۹۴۰ تا بحال ،استفاده از آنتی‌بیوتیکها ، در پزشکی ، در مورد کنترل و درمان بیماریهای عفونی کمکهای شایانی‌نموده است . درعین‌حال‌مشکلاتی نیز مانند پیدایش گونه های مقاوم‌باکتری وآنتاگونیزم بروز کرده است. عوامل متعددی‌درپیدایش‌این‌مشکلات‌موثربوده‌اندکه‌ازمهمترین‌آنها میتوان‌به‌استفاده‌بی‌رویه‌وغیرعلمی‌ازآنتی‌بیوتیکهااشاره‌نمود. پزشکان ، برای‌استفاده بجا وموثرآنتی‌بیوتیکها ، میبایست به مکانیزم اثر این داروها آشناباشند . داروهای میکروب‌کش، درحالیکه به سلولهای ایوکاریوت زیان‌چندانی نمی‌زنند ، باکتریهای حساس را با مکانیزمهای‌متفاوت نابود می‌کنند . بعضی آنتی‌بیوتیکها بارقابت‌بامتابولیتهای سلولی ، بعضی

باجلوگیری‌ازبیوسنتز RNA ، DNA وپروتئین‌وبعضی با
اختلال درساختمان‌واعمال اعضاء سلولی ، مانند دیـــواره
سلولی‌وغشاء سیتوپلاسمی ، میکروبهای‌حساس‌راازبین‌میبرند.

Summary

The use of antibiotics has immensely helped the medical profession in controling and treatment of infectious disease since 1940 However, there has been problems and disappointments along the way;i.e.wide-spread rise of resistant bacteria from previously sensitive ones & antibiotic antagonism.Many factors have helped to precipitate these problems,which the preventable, missuse of antibiotics being an important one.

To use antibiotics properly and effectively, doctors need to know the modes of action of these widely used drugs. Antibacterial drugs, while almost harmless to eucaryotic cells, kill sensitive bacteria with different mechanisms. Some antibiotics kill the sensitive microbes by competing with cellular metabolits, some inhibit biosynthesis of DNA, RNA and proteins, and some interfere with the structure and function of cellular organs, such as cell wall and cytoplasmic memberane.

REFERENCES

1- Bull,A.T.;Lagnado, J.R.;Thomas,J.O.;Tipton,K.F.;Companion to Biochemistry.Longman .U.K.1974.

2- Devlin ,T.M.;Textbook of Biochemistry with clinical correlations.Wiley & Sons.NewYork. 1982.

3- Harold,C.N,Changing patterns of Bacterial infections and Antibiotic therapy. Excerpta medica SanFrancisco 1971.

4- Hughes,W.H.Concise Antibiotic Treatment Butterworths. London. Second edition.1973.

5- Kucers,A.& Bennett,N.M.,The Use of Antibiotics. William Heinemann Medical Book LTD.London second edition, 1975.

6- Lehninger, A.L.,Principles of Biochemistry. Worth Publishers, Inc. New York 1982.

7- Metzler, D.E.;Biochemistry, the chemical reactions of living-cells. Academic press Inc New York 1977.

8- Stanier,R.Y.;Adelberg,E.A.: Ingraham J.L.; The Microbiol world. Prentice Hall Inc.NewJersey.Fourth edition,1976.

9- Stent, Molecular Genetics, 1970.

10-Stryer,L.;Biochemistry.W.H.Freenan & company SanFrancisco, 1981.