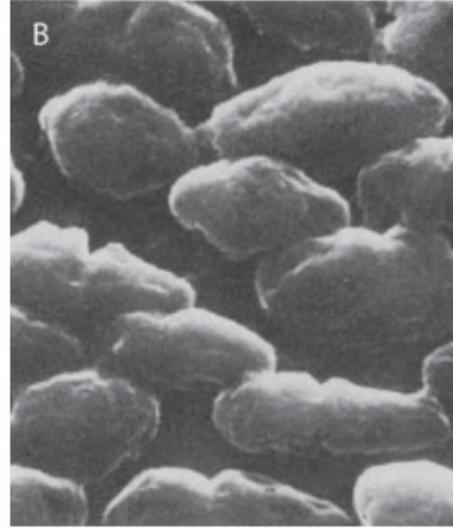
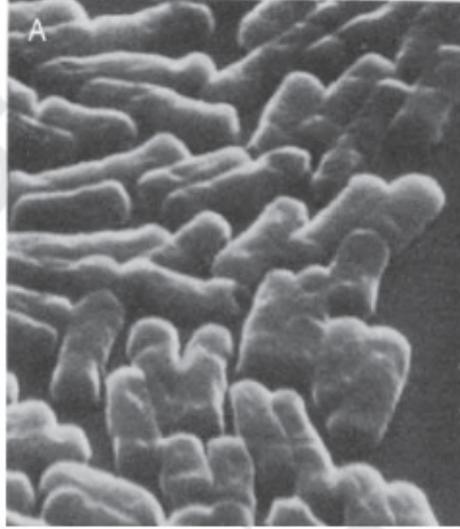


## مقدمة إلى المضادات الحيوية INTRODUCTION TO ANTIBIOTICS

في هذا الباب التمهيدي حُدد مجال وهدف الكتاب، مع التركيز على المضادات الحيوية من المصادر الطبيعية والاصطناعية التي لها دور كبير في معالجة الأمراض البكتيرية التي تصيب الإنسان. أوضحت مصادر المضادات الحيوية الطبيعية جنباً إلى جنب مع إستراتيجيات الوقاية الذاتية في الكائنات المنتجة وتطوّر المقاومة في البكتيريا التي سبق وكانت حساسة. إن التطوّر المحتوم للبكتيريا التي تعرضت للمضادات الحيوية لتصبح مقاومة يضمن الحاجة لدورات مستمرة من الاكتشاف وتطوير مضادات حيوية جديدة.



أثر مضادات البيتاكتام ( $\beta$ -lactam) الحيوية على الخلايا البكتيرية. (A) خلايا الاشريكية القولونية (*Escherichia coli*)  
العصوية الشكل غير المعالجة، (B - D) الخلايا بعد المعالجة بمختلف مضادات البيتاكتام الحيوية، تُظهر حطام  
متحلل، آفات جدار وسطية، والكورات (بكتيريا عديمة الغلاف) (spheroplast). (الأشكال أ-ج مأخوذة بالإذن من  
جرينوود و أوجريدي (1973, Greenwood and O'Grady) والشكل د- من جرينوود و أوجريدي (1969).

## المضادات الحيوية: المفاهيم الأولية ANTIBIOTICS: INITIAL CONCEPTS

ما هي المضادات الحيوية ومن أين أتت؟

المضادات الحيوية هي الجزيئات التي توقف نمو المكروبات سواءً أكانت بكتيريا أم فطريات وتقتلها مباشرة. كما هو موضح في الشكل (١،١)، المضادات الحيوية التي تمنع البكتيريا من النمو هي كايحة للبكتيريا (bacteriostatic)، مثل عقار الكلورامفينيكول (chloramphenicol). المضادات الحيوية التي تسبب موت الخلية البكتيرية هي مبيدة للبكتيريا (bactericidal)، تقلل العدد البكتيري، كما هو الحال في البنسيلين. وقد تُظهر بعض المضادات الحيوية نشاط مثبط للبكتيريا في بعض الظروف ونشاط مبيد للبكتيريا في أخرى حيث يحدث تدمير كافٍ لواحد أو أكثر من تراكيب أو سبل الخلية مما يحفز ناتج استجابة مبيدة للبكتيريا.

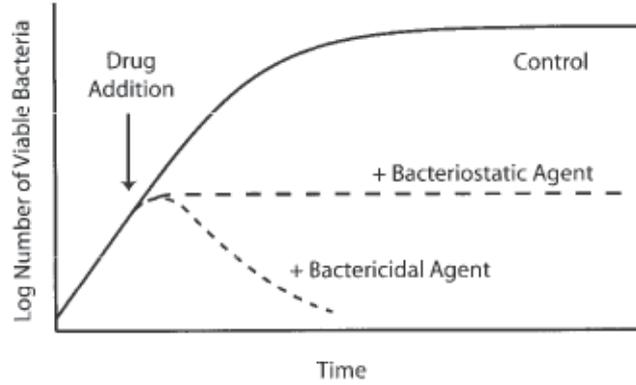
المضادات الحيوية هي عوامل "ضد الحياة" "against life" قد تكون منتجات طبيعية أو من صنع الإنسان من المواد الكيميائية الاصطناعية، صُممت لعرقلة بعض العمليات المهمة بشكل انتقائي في الخلايا الجرثومية. معظم المضادات الحيوية التي أُدخلت للاستعمال السريري للإنسان لعلاج المرض المعدي في السنوات الستين الماضية كانت منتجات طبيعية، وأنتجت بواسطة كائن دقيق واحد في موطن معين وتحت ظروف بيئية معينة وهي تؤثر على المكروبات المجاورة، إما بتنظيم نموها أو بداية القضاء عليها. تُنتج منتجات المضادات الحيوية الطبيعية بواسطة كل من البكتيريا والفطريات، والمجموعة الرئيسة من البكتيريا المنتجة للمضادات الحيوية هي الفطريات الشعبة (Actinomycetes). كما أن الأدوية المضادة للجراثيم يمكن أن تكون مضادة للبكتيريا أو مضادة للفطريات. ولا توجد عوامل علاجية مضادة للبكتيريا ومضادة للفطريات على حد سواء، وذلك بسبب اختلاف الأهداف الجزيئية والخلوية والقضايا المتعلقة باختراق الخلية الجرثومية. وسيكون تركيز هذا الكتاب على العوامل المضادة للبكتيريا فقط، ويرجع ذلك جزئياً إلى العدد الكبير وتنوع الأدوية العلاجية المضادة للبكتيريا، وزيادة معدل

العداوى (الإثانات) البكتيرية المسببة للأمراض، وأخيراً عدم وجود مساحة لتغطية جميع المواضيع على نحو كاف في مجلد واحد.

في حين أن معظم الأصناف العلاجية من المضادات الحيوية المستعملة هي منتجات طبيعية أو مشتقات شبه اصطناعية، كما سنلاحظ في الفصل الثاني، إلا أن هناك ثلاثة أصناف من المضادات الحيوية الاصطناعية في الاستعمال السريري هي من صنع الإنسان. أدخلت عقاقير السلفا (sulfa) في الثلاثينيات، وعقاقير كوينولونات (quinolones) في الستينيات وتمت إجازة أوكسازوليدينون (oxazolidinone) في الولايات المتحدة الأمريكية في عام ٢٠٠٠. وسندرس اكتشافها وتطويرها بالتوازي مع المضادات الحيوية الطبيعية. إن الغرض من مصدر المضادات الحيوية الاصطناعية واضح: فهي تنبع من برامج كيمياء دوائية / مرض عدوائي في مختبرات البحوث في مجال صناعة الأدوية.

الوجود والتطور السريري لكل من منتجات المضادات الحيوية الطبيعية والاصطناعية يعكس التفرع في برامج اكتشاف المضادات الحيوية في القرن العشرين. فمن جانب واحد كان اتجاه الكيمياء الدوائية التي تتبع نهج "الرصاصة السحرية" الكلاسيكي وهو يهدف لصنع مركبات نقية ذات خواص محددة وفائدة علاجية. هذا النهج قد حقق انتصاراً من قبل بإدخال عقاقير السلفا كمضادات للبكتيريا، والتي ما زالت تستعمل بعد ست عقود (أميز، Amyes، 2001). ومن مسار منفصل جاء عزل البنسيلين، المنتج الطبيعي، بوصفه عاملاً فعالاً مضاداً للبكتيريا. وأدى ذلك إلى الاعتراف بأن المكروبات تشن حرباً ضد بعضها بعضاً بالمضادات الحيوية، لتبدأ من ذلك عقود من المسح المكثف للمزارع الجرثومية للبحث عن أصناف جديدة من المضادات الحيوية والتي أدت إلى الاكتشاف والتطور السريري لأنواع البنسيلين (penicillins)، والكيفالوسبورين (cephalosporins)، التتراسيكلين (tetracyclins)، ستربتوميسين (streptomycins) والأجيال الأخيرة من الامينوغليكوسيدات (aminoglycosides)، كلورامفينيكول (chloramphenicol)، ريفاميسينات (rifamycins)، غليكوبيبتيدات (glycopeptides)، ومن مضادات الميكروبيد (macrolide) الحيوية، صنف الإريثروميسين (erythromycin).

أدى اكتشاف النموذجين من المضادات الحيوية، وهما السلفا صناعياً والبنسيلين طبيعياً إلى التقارب مع إدخال الأجيال الأخيرة من المتغيرات الشبه اصطناعية من كل من مضادات البيتا لكتام ( $\beta$ -lactam) وميكروبيد، حيث استخدمت الكيمياء في هندسة بعض الصفات المنشودة، مثل التوافر الحيوي (bioavailability)، الثبات (stability)، النطاق (المدى) الأوسع من النشاط (broader spectrum of activity)، أو الفعالية ضد المكروبات المقاومة.



الشكل (١,١). آثار المضادات الحيوية المثبطة للبكتيريا مقابل المضادات الحيوية المبيدة للبكتيريا على المزرعة البكتيرية ذات النمو اللوغاريتمي (logarithmically). (بالإذن من شولار و برات (Scholar and Pratt) 2000).

### كشفت الأصناف المختلفة من المضادات الحيوية عن أهداف واضحة في البكتيريا

إن توفّر التراكيب المختلفة من أصناف المضادات الحيوية الاصطناعية والطبيعية وشبه الاصطناعية سمح بتحديد الأهداف المثبطة والمبيدة للبكتيريا (انظر جيل 1981، Gale)، رسل وشبرا (Russell and Chopra, 1996)، كما سنتناول في الفصل التالي مزيداً من التفاصيل. وعندما تم الكشف عن جزيء مضاد حيوي جديد في مزرعة أو مرق (broth) ميكروبي أو بالمسح في برنامج الكيمياء الدوائية الاصطناعية، كان من الممكن مقارنته ضد المضادات الحيوية المعيارية ذات آليات العمل المعروفة. وتقترح الآلية الجديدة الهدف الجديد الذي يمكن أن يُرسم من خلال التحليل الكيميائي الحيوي. ومن جانب آخر فإن معرفة الأهداف وآليات العمل للأصناف الرئيسة للأدوية المضادة للمكروبات قد وفّر مجموعة من الفحوص التي من شأنها السماح بتصنيف المضادات الميكروبية المكتشفة حديثاً من جانب آليات العمل، مثال: ضد البناء (التكوين) الحيوي لجدار الخلية أو كمثبطات لبناء البروتين الحيوي.

إن تقييم جزيئات جديدة من المضادات البكتيرية عادة ما يتبع إجراءات رئيسة. أولاً، تُختبر المركبات الجديدة ضد فريق من السلالات البكتيرية، وكثير منها هي من العوامل البكتيرية المسببة للأمراض الناجمة من العزل السريري، وتمتلك العديد من هذه مقاومة مسبقة للأجيال السابقة من المضادات الحيوية. وإذا أظهر المضاد الحيوي الجديد المرشح فعالية كافية ضد السلالات الموسّمة فإنه يمكن تقييم الجزيء في الحيوانات الملقحة للحصول على مستويات عالية من العدوى بسلالات محددة من البكتيريا في أنسجة محددة (مثل: عدوى الدم البكتيرية، أو تجرثم الدم) لمعرفة ما إذا كان المرشح هو جزيء وقائي و/أو علاجي. وبعد ذلك يمكن مقارنة المضاد الحيوي الجديد ضد المضادات الحيوية المعيارية المستخدمة ضد العدوى البكتيرية، مع كل من السلالات من الممرضات الحساسة والمقاومة للمضاد الحيوي. وإذا تم نجاح الجزيء الجديد في هذه الاختبارات، فمن الممكن أن يكون في طريقه كمرشح للتطوير.

## متى تصنع المكروبات المضادات الحيوية وكيف تُدبّر الحماية الذاتية؟

المنتجات الطبيعية ذات نشاط المضاد الحيوي تكاد تكون جميعها منتجات من مسارات الأيض (الاستقلاب) الثانوية، وهي مسارات من الممكن الاستغناء عنها تحت العديد من ظروف النمو وهي منتجات ثانوية للمسارات الأولية المطلوبة للبقاء على قيد الحياة في عندما تكون الكائنات الدقيقة في مراحل النمو النشط. ولكن عندما تدخل المكروبات التي تنتج المضادات الحيوية المرحلة المستقرة (stationary phase) وتواجه المنافسة على المكان و/أو الغذاء لكائنات أخرى، فإنها تُشغّل الجينات التي تشفر جزيء المضاد الحيوي وتستخدمه في تنظيم النمو، أو ربما أو بنشاط أكثر تشن حرباً كيميائية على جيرانها. ثم تكون لمنتجات المضادات الحيوية الأفضلية الانتقائية (selective advantage) من أجل النمو بما في ذلك الحصول على المواد الغذائية من جيرانها المحتضرين، وسيكون لها الضغط الإنتقائي (selective pressure) للحفاظ على السبل (الطرق) المنتجة للمضاد الحيوي وتُشغّلها في أوقات الحاجة. وسوف نفحص الإشارات وآليات الاتصال بين استشعار النصاب (quorum sensing) وداخل البكتيريا (المسارات التنظيمية ذات - الشقين) (two-component regulatory pathways) المعروفة بدورها في تشغيل مسارات المضادات الحيوية.

تحتاج البكتيريا والفطريات التي تصنع المضادات الحيوية إلى الحماية الذاتية أو آليات المناعة الذاتية من الأسلحة الكيميائية القاتلة التي تنتجها فهي تستخدم مجموعة متنوعة من الإستراتيجيات، كما سنلاحظ بالتفصيل في الفصل السابع. والعامل المشترك بينها هو تصدير النظم بالتبادل للمضاد الحيوي الناضج من الخلية المنتجة إلى الوسط الخارجي لإبقاء التراكيز منخفضة في الكائنات المنتجة. بعض المضادات الحيوية مثل الامينوغليكوسيد، سترتوميسين و ميكروليد أولياندوميسين (oleandomycin) يتم تصديرها رغم أنهما لا يزالان غير نشطين وعلى بعد خطوات عديدة من النضج الإنزيمي القاتل، الذي يحدث خارج الخلية. ويغير منتجي المضادات الحيوية الآخرين تركيب جدران الخلية الخاص بهم، كما يعلول عنصر ببتيديل ترانسفيراز (إنزيم ناقل الببتيديل) (peptidyltransferase) المستخدم في آلية تكوين البروتين على الريبوسومات البكتيرية، أو يحدث تطفرات لتقليل الحساسية التركيبية في إنزيمات تكرار الحمض النووي دنا (DNA) لتوفير الحماية ضد التدمير - الذاتي. وهناك جدل بخصوص أن آليات الحماية الذاتية قد تكون ظهرت بالمشاركة مع سبل التكوين الحيوي للمضاد الحيوي، وأن الحماية الذاتية وجينات التكوين الحيوي للمضاد الحيوي تكون في كثير من الأحيان مجتمعة ومنتظمة سوياً.

## كيف تتطوّر المقاومة؟

في مئات الملايين من السنوات التي كانت فيها بعض فروع البكتيريا والفطريات تنتج المضادات الحيوية لتعمل على جيرانها، كان الضغط التطوري يعمل في البكتيريا التي تحت الهجوم لوضع آليات المقاومة للبقاء على قيد الحياة. وفي السبعين عاماً من عصر المضادات الحيوية المستخدمة في علاج الإنسان من الأمراض المعدية، تطوّرت

البكتيريا بشكل مناظر بدون كلل مع اكتسابها مقاومة سريرية مؤثرة للصنف تلو الآخر من المضادات الحيوية (أميز Amyes, 2001 ، ليفي Levy, 1998). ساعد على تَطَوُّر الطفرات (mutants) وجود العدد الكبير من الخلايا البكتيرية في السكان مع الأزمنة القصيرة للتولُّد (short generation times). قد تنتج آلية تكرار الحمض النووي البكتيري دنا (DNA) خطأ واحد في  $10^7$  ، في تكرار المجين  $3 \times 10^6$  bp - الذي يحتوي على 3000 جين، أي 0.3 خطأ في كل جيل. وإذا كان هناك  $10^{11}$  بكتيريا في السكان مثال ذلك في المريض الذي تمت معالجته من العدوى البكتيرية الجهازية المتولدة من الدم، فقد يكون هناك 1000 طفرات متغايرة وإذا كانت الطفرات موزعة بشكل عشوائي خلال المجين البكتيري فإن 1000 جين، واحد من ثلاثة سيكون له طفرة واحدة. وإذا منح واحد من هذه الميزة الانتقائية من أجل البقاء، على سبيل المثال في وجود أحد المضادات الحيوية، فإنه سيتم انتقاء البكتيريا المقاومة لتنمو وتأخذ طريقها في الاستنبات في حين يموت جيرانها. ويمكن أن يحدث ذلك في غضون أيام في المرضى الذين يُعالجون بالمضادات الحيوية. ومن هذا المنطق فإنه من المحتمل جداً أن تتطوّر المقاومة في الجمهرة البكتيرية وكلما اتسع نطاق استعمال المضادات الحيوية، كان احتمال المقاومة أكثر ما لم يكن هناك حاجة لطفرة متعدّدة. كما هو ملاحظ في الجدول (١.١)، فمنذ إدخال مضادات السلفوناميد الحيوية في الثلاثينيات، ومن خلال الكيفالوسبورين والبنسيلين الشبه اصطناعي في الستينيات، تبع ذلك في وقت لاحق من عقد إلى ثلاثة عقود ظهور المقاومة السريرية الخطيرة للمضادات الحيوية. والناس في الولايات المتحدة يملؤون حوالي 80 مليون وصفة للمضادات الحيوية سنويا، والتي تشمل حوالي 12500 طن من الأدوية في السنة. وفي ما يقارب الخمسين عاماً من عصر المضادات الحيوية، تم إنتاج وتوزيع ما يقارب خمسين مليون طن من المضادات الحيوية، ويشمل ذلك للاستخدام الحيواني والزراعي، مما يوحي إلى وجود مستودع مهم لنشوء المقاومة البكتيرية.

المتطلب الثاني وراء احتمال الانتقاء الإحصائي للمقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية هو توافر الآليات. وسنلاحظ في المنتجات الطبيعية من المضادات الحيوية، أن معظم آليات المقاومة المختلفة في البكتيرية المُرَضَة التي تسبب الأمراض في الإنسان يبدو أنها قد اكتسبت من المحددات وآليات المقاومة من البكتيريا - المنتجة للمضادات الحيوية. وقد تم اكتساب أداة الحماية الذاتية لمنتجي المضادات الحيوية من العوامل المسببة للأمراض تحت ضغط أن تتكيف أو أن تموت. وإحدى المميزات الكامنة للمضادات البكتيرية الاصطناعية هو أنها لم تكن بالفعل في المحيط الحيوي وهكذا قد لا يكون هناك مستودعات من آليات المقاومة الداخلية التي يمكن اكتسابها بسرعة بواسطة المُرَضَات المستهدفة. ومع ذلك، فإن الإنزيمات الموجودة قد خضعت لجولات من الطفرة التي تؤدي إلى مقاومة السلفوناميد والترايميثوبريم (trimethoprim) (انظر الفصل السادس). وعلى سبيل المثال، تعتبر آليات التدفق (efflux mechanisms) مهمة في إبطال أدوية الكوينولون (quinolone) المضادة للبكتيريا.

الجدول (١, ١). ظهور المقاومة للمضادات الحيوية.

المضاد الحيوي	سنة الظهور	ملاحظة المقاومة
سلفوناميد Sulfonamides	١٩٣٠s (في الثلاثينيات)	١٩٤٠s (في الأربعينيات)
البنسيلين Penicillin	١٩٤٣	١٩٤٦
ستربتومييسين streptomycin	١٩٤٣	١٩٥٩
كلورامفينيكول Chloramphenicol	١٩٤٧	١٩٥٩
تتراسيكلين Tetracycline	١٩٤٨	١٩٥٣
إريثروميسين Erythromycin	١٩٥٢	١٩٨٨
فانكوميسين Vancomycin	١٩٥٦	١٩٨٨
مئيسيلين Methicillin	١٩٦٠	١٩٦١
امبيسيلين Ampicillin	١٩٦١	١٩٧٣
كيفالوسبورين Cephalosporins	١٩٦٠s (في الستينيات)	١٩٦٠s (أواخر الستينيات)

من بالومبي (Palumbi) (2001)، مع الإذن.

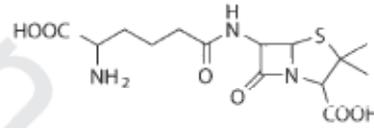
### استمرار الحاجة إلى المضادات الحيوية الجديدة: من أين ستأتي؟

إن تجربة الأمراض المعدية منتصف القرن الماضي هي أن إدخال صنف جديد من المضادات الحيوية، إذا كانت فعالة وآمنة، سيؤدي إلى الاستخدام الواسع النطاق ومن ثم إلى تطوُّر المقاومة للأسباب الجزئية المذكورة أعلاه (شُرحت في الفصل السابع عشر). وللتغلب على مثل هذه المقاومة، استخدم علماء الكيمياء العلاجيون الممرضات المقاومة كأهداف لاختبار التعديلات على المضادات الحيوية الحالية لتوسيع نطاق عمل الجزيئات التي استعادت الفعالية ضد المكروبات المقاومة. ومن بين مضادات بيتالكتام الحيوية، نتجت تكرارات متعدِّدة لتراكيب البنسيلين وإلى أربعة أجيال من الكيفالوسبورين، تمثل كل منها تعديلات كيميائية أُدخلت إما لتوسيع نطاق عملها أو للتغلب على انتشار المقاومة. من بين مضادات ميكروبيد الحيوية، أتبع الإرثروميسين بالعوامل واسعة المدى، أزيثروميسين وكلازيتروميسين وكيثولايدات (azithromycin and clarithromycin and the ketolides)، والعوامل واسعة المدى التي دخلت للسوق حديثاً. هذه الأمثلة هي المنتجات من ترقيع التراكيب الطبيعية للمضادات الحيوية للتغيير التدريجي.

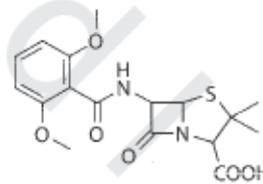
والطريق الثاني لعرض التحدي (بالومبي Palumbi 2001) هو أن ننظر لسيل المضادات الحيوية التي تستخدم لعلاج العدوى المكورانية العنقودية (staphylococcal infections) على مدى نصف القرن الماضي (الشكل ١,٢). فقد كان للبنسيلين فعالية عامة منذ إدخاله عام ١٩٤٦. وبحلول عام ١٩٦١ أُدخل الأمبيسيلين (ampicillin) الشبه اصطناعي للتعامل مع النشاط الإنزيمي للبيتالكتاماز ( $\beta$ -lactamase) في العدوى المكورانية العنقودية. وبالنسبة للمكورات العنقودية المقاومة للمئيسيلين (methicillin resistant Staphylococcus aureus) (إم آر إس إيه MRSA) كان الفانكوميسين

(vancomycin) هو الدواء المختار في عام ١٩٨٦. وتستمر القصة، حيث أدخل في عام ١٩٩٩ أوكسازوليدونون لينيزوليد (زيفوكس) (oxazolidinone linezolid (zyvox)، وأظهر مؤشرات نشاط ضد المكورات العنقودية المتعددة المقاومة. توجد وسيلتان من الوسائل المعاصرة الموازية لتحديد الجزيئات الجديدة النشطة ضد البكتيريا المقاومة والمسببة للأمراض وهي الاستمرار في البحث عن المضادات الحيوية في المرق الجراثومي وتنمية مكتبات اصطناعية كبيرة من الطرق الكيميائية الاندماجية وبعد ستة عقود من الفحص المكثف قد يكون هناك تناقص عائد للفحص التقليدي ولكن من الممكن تحسين ذلك ببذل المزيد من الجهود لإيجاد جينات جديدة للتكوين الحيوي للمضادات الحيوية من الجزء الأكبر من المكروبات التي لم يتم تزييعها وطرق للتكوين الحيوي الاندماجي للمضادات الحيوية للحصول على تراكيب جديدة من المضادات الحيوية الطبيعية. وكلا الطريقتين بنيتا على الملاحظات أن العديد من الجينات التي ترمز (تشفّر) سبل الاستقلاب للمضادات الحيوية تتجمع سوياً، وبذلك يمكن استنساخها ومعالجتها كوحدة متجاورة من الحمض النووي دنا (DNA). وما تزال المكتبات الكيميائية الاصطناعية في التوسع مع الزيادة في المجموعة الوظيفية والتعقيد المعماري، وكما أنه من الممكن أن تصبح المصدر الرئيسي لاكتشاف منصات هيكلية جديدة التي يمكن أن تكون الأمثل.

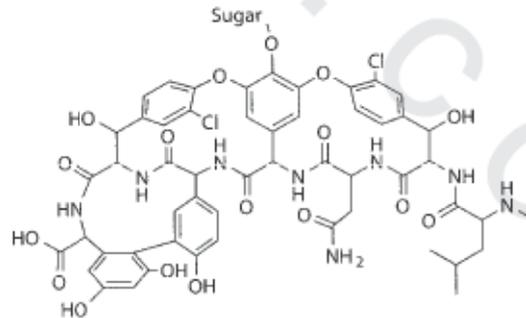
Penicillin 1946



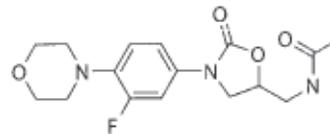
Methicillin 1961



Vancomycin 1986



Zyvox 1999



الشكل (١،٢). التقدم في المضادات الحيوية المطلوبة للكفاءة في العدوى المكوراتية العنقودية (مقتبسة بالإذن من بالومي 2001 Palumbi).

في الباب التالي سوف نراجع الأهداف الرئيسة المثبتة في البكتيريا التي تعمل عليها الأصناف الرئيسة من المضادات الحيوية. وفي القسم الأخير من الكتاب سوف نحدد الجهود المبذولة لإيجاد والتحقق من الأهداف الجديدة من المضادات الحيوية الناجمة من توافر الجينومات (genomes) كاملة التسلسل من ما يقرب من خمسة عشر من الأنواع البكتيرية.

### سبل وتنظيم هذا الكتاب

يعالج هذا الكتاب المسائل المثارة في الأقسام المذكورة أعلاه. وهو يبحث مصادر المضادات الحيوية التي تعتبر النتائج الرئيسة في معالجة الأمراض المعدية التي تصيب الإنسان، وآليات عمل هذه المضادات الحيوية، وطرق تطوُّر المقاومة الرئيسة، وأخيرا الاستراتيجيات للدورات الجديدة للمضادات الحيوية والمستبدلة.

بعد هذا الفصل التمهيدي، يحدد الباب الثاني (الفصول من الثاني إلى السادس) الأصناف الرئيسة من المضادات الحيوية والأهداف القاتلة المثبتة في البكتيريا، وبالأخص البناء الحيوي لجدار الخلية، البناء الحيوي للبروتين، تكرار وإصلاح الحمض النووي دنا، والبناء الحيوي للفوليت والتكوين الحيوي الجيني (biogenesis) للحمض النووي رنا.

يتناول الباب الثالث (الفصول من السابع إلى العاشر) آليات مقاومة المضادات الحيوية. ويبدأ هذا القسم بتحليل آليات الحماية الذاتية للسلاسل المنتجة للمضادات الحيوية ومن ثم فحص استراتيجيات المقاومة الثلاث - وتحطيم المضاد الحيوي، عمل مضخات التدفق (efflux pumps)، وتعديل تراكيب أهداف المضادات الحيوية.

يتناول الباب الرابع (الفصول من الحادي عشر إلى الرابع عشر) المنطق الجزيئي للتكوين الحيوي للمضادات الحيوية. ويشرح الفصل الأول من هذا الباب كل من جزئيات قانون الاستشعار الذي يعمل بين البكتيريا وإثنين من نظم العناصر التنظيمية التي تنقل المعلومات الواردة من الخارج للتنشيط الانتقائي للجين لتحويل مسارات البناء الحيوي للمضاد الحيوي استجابة للإشارات البيئية. ومن ثم يُحدد منطق خط - التجميع (assembly-line logic) لإيجاد مضادات بوليكتيد الحيوية مثل التتراسيكلين والإريثروميسين ويُقارن مع منطق خط - التجميع الموازي لصنع مضادات الببتيد الحيوية غير الريبوسومية مثل البنسيلين، الفانكوميسين والباستراسين (bacitracin). وتعتبر معرفة كيفية عمل خطوط التجميع تمهيداً لهندسة الاستقلاب للجزئيات الجديدة.

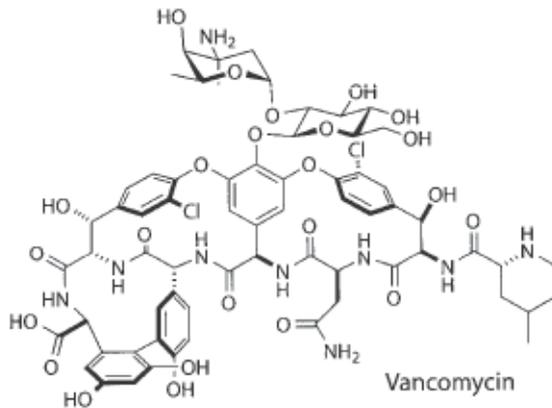
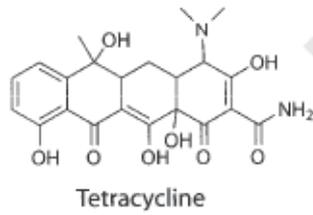
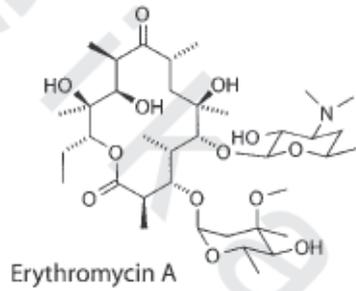
يتيح الباب الخامس (الفصول من الخامس عشر إلى السابع عشر) مناقشة ختامية للاستراتيجيات المعاصرة لإيجاد وإنتاج مضادات حيوية جديدة بواسطة كل من إعادة فحص الأهداف المحددة من قبل وبالجهد الجينية البكتيرية التي أقرت العديد من المنتجات الجينية مثل العوامل المضادة للبكتيريا ويتناول الفصل الأخير الحاجة إلى سياسات لتطويل العمر المفيد للمضادات الحيوية الحالية والجديدة.

### الأهداف المُثبتة والأصناف الرئيسة من المضادات الحيوية VALIDATED TARGETS AND MAJOR ANTIBIOTIC CLASSES

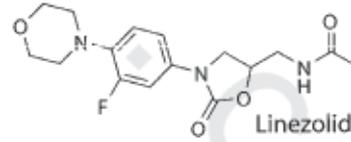
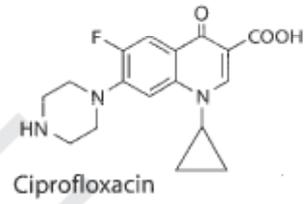
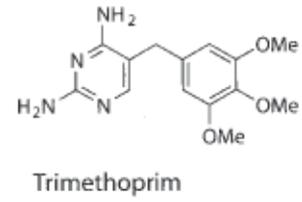
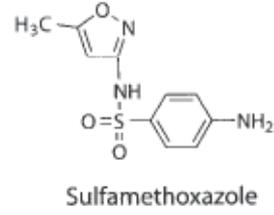
في هذا الباب من الكتاب ، الفصول الثاني إلى السادس ، ندرس الأصناف الرئيسة من الأدوية المضادة للبكتيريا التي أثبتت فائدتها في العلاج السريري للأمراض المعدية للإنسان. وصُنفت المضادات الحيوية إلى فئات وفقاً لأهدافها على سطح الخلية البكتيري أو داخل الخلية. كما فُحصت الأهداف الأربعة: (أ) تثبيط البناء الحيوي لجدار الخلية البكتيري (الفصل الثالث) بواسطة مضادات البيتالكتام والفانكوميسين من صنف الغليكوببتيد (glycopeptides). (ب) المنع الإنتقائي للريبوسومات البكتيرية عند الوحدات الفرعية 30 إس (subunits 50S) بواسطة الأمينوغليكوسيد والتتراسيكلين وعند الوحدات الفرعية 50 إس (50S) من قبل المضادات الحيوية من عائلة الميكروليد (الفصل الرابع). (ج) تعمل الأدوية المضادة للبكتيريا ممثلة بالسiprofloxacin ، على عرقلة تكرار الحمض النووي (دنا) بواسطة عرقلة الوسائط (intermediates) المحفزة في التفاعلات الحفّازة بواسطة إنزيم توبوأيزوميراز دنا ( DNA topoisomerase) (الفصل الخامس). (د) يُثبط سبيل الإنزيم المشارك (coenzyme) للبناء الحيوي للفوليت والضروري لتوفير وحدات موحودات (monomers) لتكوين الحمض النووي دنا بواسطة أدوية السلفا والتريميثوبريم (الفصل السادس) ، في حين تُعطل الببتيدات ذات الأيونات الموجبة سلامة الغشاء.

## Antibacterial Drugs

### Natural Products



### Synthetic Molecules



تراكيب المضادات البكتيرية المستمدة طبيعياً واصطناعياً