الفصل السادس

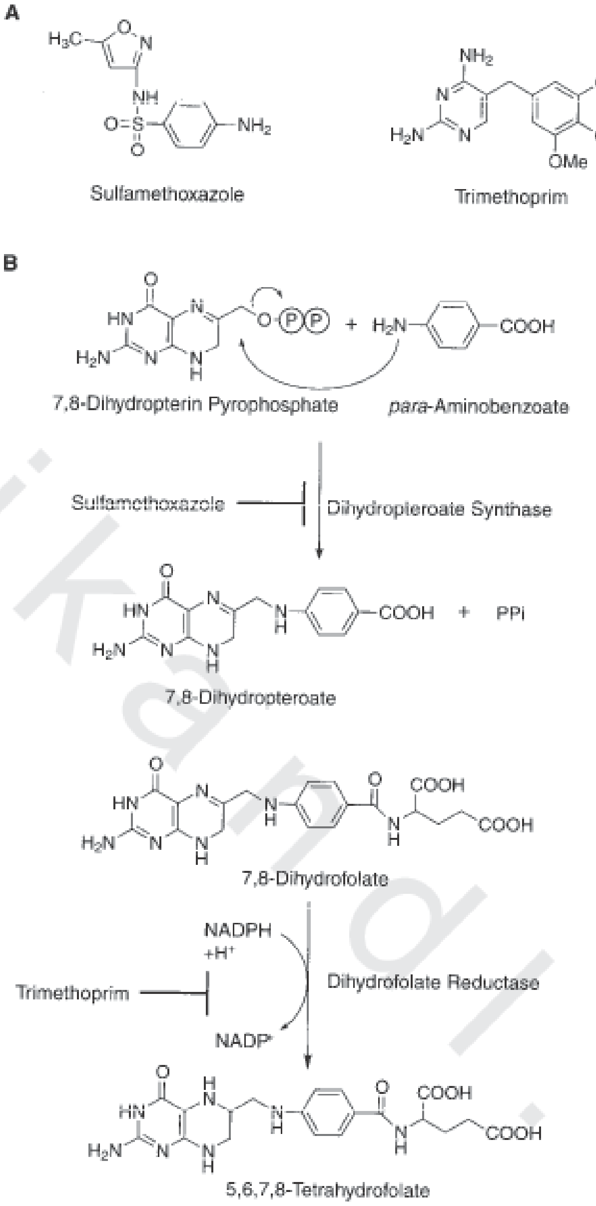
أهداف أخرى للأدوية المضادة للبكتيريا
OTHER TARGETS OF ANTIBACTERIAL DRUGS

الشكل في مقدمة الفصل يعتبر الرابع من هذه الرسومات، وهي موجودة في كل من الفصول الثالث إلى السادس، والتي تسلط الضوء على المجموعات الأساسية للمضادّات الحيوية. ويشمل ذلك الأدوية التي تعرقل البناء الحيوي لطليعة (precursor) الأحماض النووية إضافة إلى المضادّات الحيوية التي تعمل على تعطيل جانب واحد أو أكثر من وظائف الغشاء البكتيري.

أيض حامض الفوليك: الهدف لسلفاميوكسازول – ترايميثوبريم
(sulfamethoxazole-trimethoprim)

تعدُّ أدوية السلفا من صنف الكيميائيات المصنَعة والمستعملة لفترات زمنية طويلة كمضادّات بكتيرية فعالة، واختبرت بداية في الثلاثينيات كجزيئات قاتلة -للبكتيريا. والجيل الحالي من أدوية السلفا هو سلفاميثوكسازول، والذي يستعمل كتوليفة مع ترايميثوبريم (الشكل ٦،١ A) لمعالجة المرضى المصابين بعداوى الجهاز البولي وكذلك لمرضى الإيدز المصابين بعداوى المتكيسة الرئوية الجؤوجؤية (*Pneumocystis carinii*) (تشولار وبرات Scholar and Pratt, 2000). وهذا الدواء الزوج يصادق كذلك على أن توليفة المعالجة الكيميائية بالإمكان أن تكون إستراتيجية فعالة في معالجة العداوى البكتيرية. وكل من جزيئات الدواء تعرقل خطوة في أيض حامض الفوليك. فالسلفاميثوكسازول يعرقل إنزيم دايهيدروبيتيروات سينثاز (dihydropteroate synthase) في مسار البناء الحيوي للفوليت وبينما يثبط ترايميثوبريم ثنائي هيدروفوليت ريدكتاز (dihydrofolate reductase) (DHFR)، الذي يعتبر الإنزيم الأساسي الذي يوفر الاحتياج من بيريديم ثيميديليت (pyridime thymidylate) للبناء الحيوي للـ دنا (الشكل ٦،١ B). وهكذا فالمنطق وراء التوليفة هو العرقلة التآزرية (synergistic blockade) لخطوتين مختلفتين في الكيمياء الحيوية لهذا الإنزيم الأساسي المشارك (coenzyme). ويتوجب على البكتيريا أن تصنع هيكل فوليت من جديد، بينما تستطيع سويات النواة أن تبحث عن الفوليت من المصادر الغذائية وتنقلها داخل الخلايا. إن هدف ثنائي هيدروبيتيروات سينثاز (dihydropteroate synthase) (غائب بالكامل في الإنسان بينما DHFR يملك فروقات تركيبية كافية من خلالها يمكن تحقيق التثبيط الانتقائي.

obeikandi.com

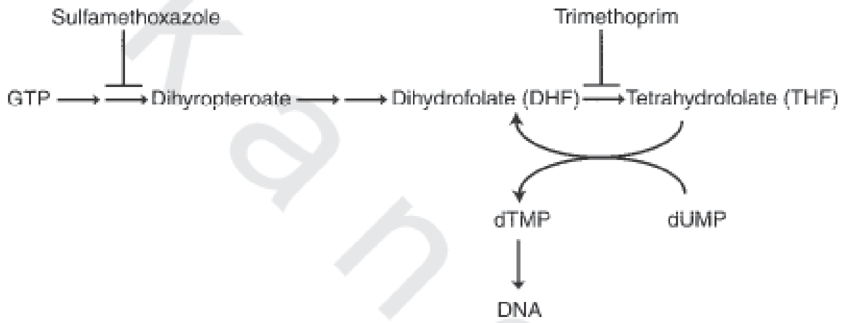


الشكل (٦,١). (A) توليفة سلفاميثوكسازول–ترايميثوبريم، (B) التفاعلات الحفّازة بواسطة الإنزيمات المستهدفة، ثنائي هيدروتيروات سينثاز وثنائي هيدروفولات ردكتاز (dihydropteroate synthase وdihydrofolate reductase).

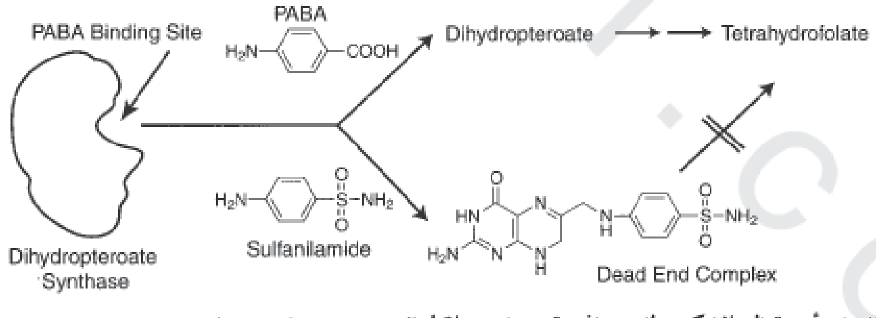
يُحشد dihydropteroate إنزيمياً من طليعة ٧,٨–دايهيدروبيترين بيروفوسفات (7,8-dihydropterin pyrophosphate precursor)، والذي ينبثق بحد ذاته من نيوكليوتيد GTP الشائع والمادة المشاركة ب– أمينوبنزوات (*p*-aminobenzoate (PABA)). إن التحول الكيميائي غير عادي، وبناء رابطة أمين CH_2-NH amine bond بواسطة استبدال الأكسجين الكحولي (alcoholate oxygen). وفي هذه الحالة يتم تحويل الأكسجين إلى مجموعة مغادرة منخفضة– الطاقة بواسطة الاشتقاق (derivatization) المسبق كشطر بيروفوسفات. ولاحقا يتم غلوتميليت (glutamylated) الناتج دايهيدروبيترويت إنزيمياً لإكمال

obeikandi.com

البناء الإنزيمي لهيكل الفوليت (الشكل ٦،٢). عندما لوحظ ان السلفوناميدات التي تحتوي على أمينات الأريل (aryl amines) هي مضادّات بكتيرية، تتبعت الآلية أخيراً على أنها تقليد لـ PABA في هذا التفاعل الإنزيمي. فالسلفوناميد على سبيل المثال (الشكل ٦،٣) هي تقليد بسيط جداً، بينما للسلفاميثوكسازول حلقة غير متجانسة على نيتروجين السلفوناميد. وهذه مثبطات تنافسية للـ PABA الموقع النشط لـ ديهيدروبتيروات سينثاز dihydropteroate synthase وتستطيع أن تعمل كمادة بديلة أيضاً. وعند حدوث ذلك التدفق يتم جر البترين (pterin) إلى نهاية أيض ميتة حيث إن هذه المقربات نحو المركز (adducts) لا تعد مواد بترويلغلوتاميلترانسفيرازات (pteroylglutamyltransferases). لقد تم تحديد تركيب أشعة–إكس لإنزيم الإشريكية القولونية المعقد مع dihydropterin pyrophosphate وسلفانيلميد (sulfanilamide) (أكاري وآخرون Achari *et al*., 1997)، مما أثبت آلية التثبيط.



الشكل (٦،٢). سبيل البناء الحيوي البكتيري من GTP إلى بيترويل – بوليغلوتامات (فوليت) (petroyl-polyglutamate) (folate).

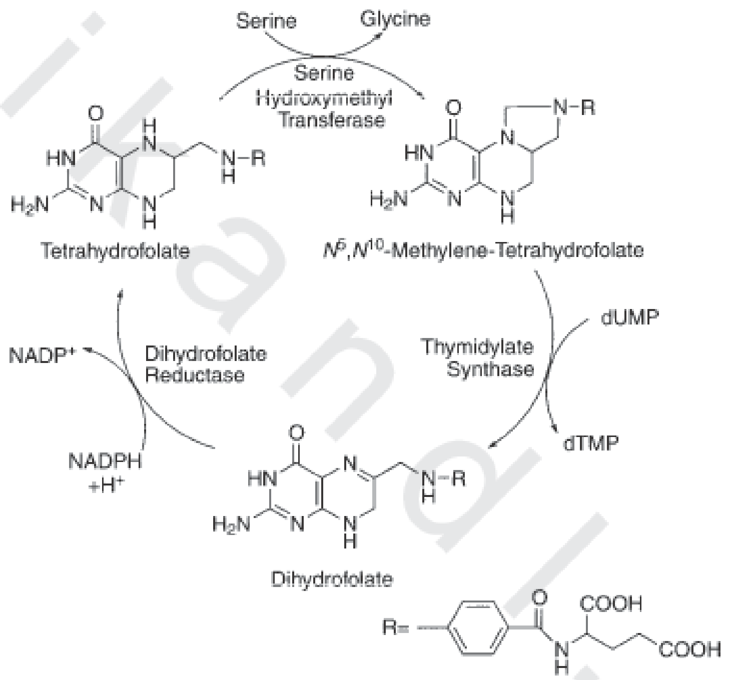


الشكل (٦،٣). أدوية السلفا كمثبطات تنافسية ومواد بديلة لثنائي هيدروتيروات سينثاز (dihydropteroate synthase).

يعرقل التراميثوبريم إعادة التدوير الإنزيمية للإنزيمات المشاركة للفوليت من (7,8-dihydrofolate DHF) إلى (5,6,7,8-tetrahydrofolate THF) حالة الأكسدة بواسطة DHFR. وDHFR هو جزء من ثلاثة إنزيمات من دورة الأيض (الشكل ٦،٤)، التي تحول مجموعة CH_2OH للحامض الأميني سيرين (serine) نحو مجموعة الميثيل C_5-CH_3 لـ2´-dUMP (=dTMP) (thmidylate) بواسطة العمل التعاقبي لسيرين ترانسهيدروكسيميثيلاز (serine

obeikandi.com

(transhydroxymethylase)، ثيميديليت سينثاز (thymidylate synthase) و DHFR (والش Walsh, 1979). وحيث أن dTMP هو مصدر واحد من أربعة من النيوكليوتيدات، فيتطلب dTTP لتكرار الـ دنا، فيتوقف نمو الخلية عندما ينقطع وجوده. يعتبر تفاعل ثيميديليت سينثاز (thymidylate synthase) مركز هذه الدورة، مستعملاً $5,10\text{-}CH_2\text{-}THF$ كمادة مشاركة مع dUMP ليضيف إختزالياً (reductively install) CH_2 كمجموعة C_5-methyle (CH_3)، على حساب أكسدة هيكل THF إلى DHF. ولا يمكن إعادة الدورة ثانية إلى أن يتم إختزال DHF إلى THF؛ بسبب أنه فقط في حالة أكسدة الهيدروجين الرباعي (tetrahydro oxidation state) يستطيع نيتروجين N_5 أن يهاجم ويمسك $CH_2{=}O$ المنطلق من السيرين.



الشكل (٦،٤). ثلاثة – إنزيمات لدورة الفوليت والمشتملة في تحويل dUMP إلى dTMP للبناء الحيوي للـــ دنا.

يعدُّ DHFR أساسي لجميع الخلايا. وتثبيطه انتقائياً بواسطة ترايميثوبريم في البكتيريا ينتج دواء مضاد بكتيري، وعمل سيكلوغوانيل (cycloguanil's action) في طفيليات الملاريا يعطي عامل مضاد للملاريا، وعمل ميثوتركسيت (methotrexate's action) في خلايا الإنسان يؤدي إلى استعماله الواسع في نظام المعالجة الكيميائية للسرطان. ويبلغ K_i لـ DHFRs البكتيري الآزم لتثبيط اختزال DHF بواسطة ترايميثوبريم حوالي ٥ إلى ١٥ nM، قوي جداً بالفعل بينما يبلغ ٥٠٪ التركيز الأدنى المثبط لـDHFR في الإنسان حوالي ٣٠٠,٠٠٠ nM (تشولار وبرات Scholar, and Pratt, 2000)، انتقائية لـDHFRs البكتيري أعلى من ذلك الفقاريات بحوالي ٦٠,٠٠٠– طية. وتوجد تراكيب أشعة –إكس لكلا النوعين من إنزيمات DHFR لتساعد الجهود المستمرة لزيادة الانتقائية لأعلى مستوى.

إن تقييم جدارة مثبط ثنائي هيدروبتيروات سينثاز (dihydropteroate synthase) ومثبط DHFR المستعملة كتوليفة يقترح أنه بينما السلفوناميدات تغلق البناء الجديد للفوليت، فمستويات الفوليت المتجمعة ستأخذ عدة أجيال لتتناقص، عاملةً على آلية قتل بطيئة. إن إضافة ترايميثوبريم يحبس جزيئات إنزيم الفوليت المشارك في الشكل DHF غير المفيد بعد كل دورة من بناء dUMP، مؤدياً إلى النقص السريع لشكل THF من الإنزيم المشارك. وفيما يخص البكتيريا الحساسة في عداوى الجهاز البولي، يستطيع الترايميثوبريم إظهار ١٠٠– طية تآزر مع دواء السلفا (تشولار وبرات Scholar, and Pratt, 2000، الجدول ٧.٥).

إن إختيار توليفة ثابتة من السلفاميثوكسازول وترايميثوبريم (انظر تشولار وبرات Scholar and Pratt, 2000) يماثل كذلك أعمارهم النصفية في جسم الإنسان من ٩–١٢ ساعة، وبهذه المستويات لكلا الدوائين تكون فعالة خلال فترة الجرعة. ولقد تَطوّرت المقاومة لكل من السلفوناميدات والتريميثوبريم (الفصل السابع عشر) بعد سنوات من الاستعمال السريري، مما يثير الجدل حول الحاجة للإستبدالات التركيبية للأدوية لهذه الإنزيمات المستهدفة.

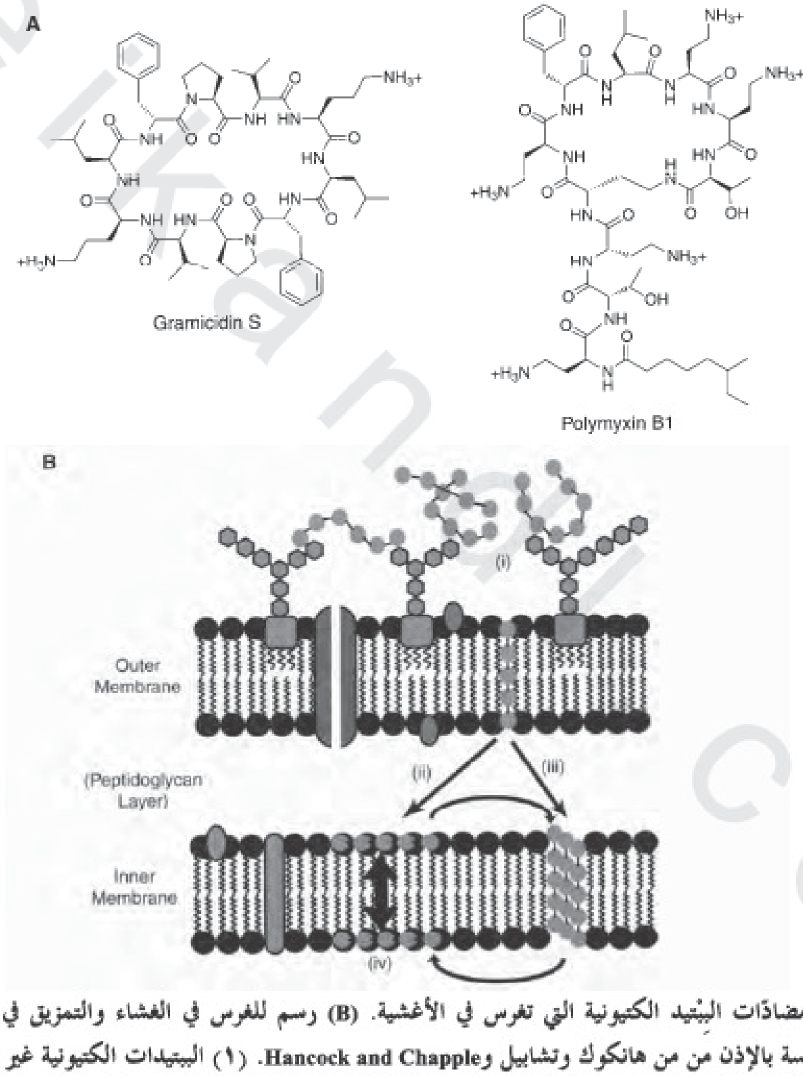
مضادّات البِبْتيد (Peptide antibiotics)

تصنع البكتيريا، الفطريات، النباتات، سويات النواة العليا وحتى الإنسان مضادّات البِبْتيد المضادة للمكروبات، وتشمل مجينينات (imagainins) من الضفادع وديفنسينات (defensins) من الإنسان (هانكوك وتشابلي Hancock and Chapple, 1999). لقد لاحظنا في الفصول السابقة الببتيدات غير المشتقة من الريبوسومات (nonribosomally derived peptides) والتي تعطي مضادّات البيتالاكتام الحيوية، مضادّات الغليكوببتيد (البِبْتيد السكري) من صنف فانكوميسن، وليبوغليكوبِبْتيدات (الببتيدات السكرية الدهنية) راموبلانين (ramoplanin) وتيكوبلانين (teicoplanin) وتوليفة كوينوبريستين– دالفوبريستين (quinupristin-dalfopristin) سينيرسيد (Synercid). هذه وكما سنلاحظ لاحقاً في الفصل الثالث عشر، تدمج مكونات حامض أميني غير اعتيادية، هي عالية التعديل ضد تكسر إنزيم البروتياز (protease)، وهي غالباً ما تكون محصورة التركيب البنيوي في بناء هندسي محافظ الذي يبطن تمييز بيولوجي (حيوي) ووظيفة معينة. وبشكل مماثل، للبِبْتيد الريبوسومي الإنتاج ميكروسين B17 (microcin B17) ١٤ من ٤٣ روابط البِبْتيد لهيكله معدلة إلى ٨ دورات متغايرة ذات ٥– حلقة عضوية (5-membered ring heterocycles) قبل أن تَظهر نشاطها ضد إنزيم دنا غيراز (DNA gyrase) (الفصلان الرابع عشر والخامس عشر).

بعض الببتيدات غير الريبوسومية البكتيرية، وتشمل باستراسين (bacitracin)، جراميسيدين S (gramicidin S) وبوليميكسين B (polymyxin B) (الشكل ٦.٥)، بينما تكون حلقية (cyclized) لتحصر التركيب البنيوي ولتنتظم مسبقاً (جراميسيدين S هو صفحة (لويحة) –بيتا حلقية)، ربما تعمل بشكل غير نوعي كبِبْتيدات كتيونية غير أليفة الماء–غارسة للغشاء (membrane-inserting cationic hydrophobic peptides). وللباستراسين كذلك خاصية نوعية لتثبيط إعادة دوران C_{55} أنديكابرينول بيروفوسفيت (C_{55} undecaprenol pyrophosphate) في الأغشية البكتيرية بواسطة

obeikandi.com

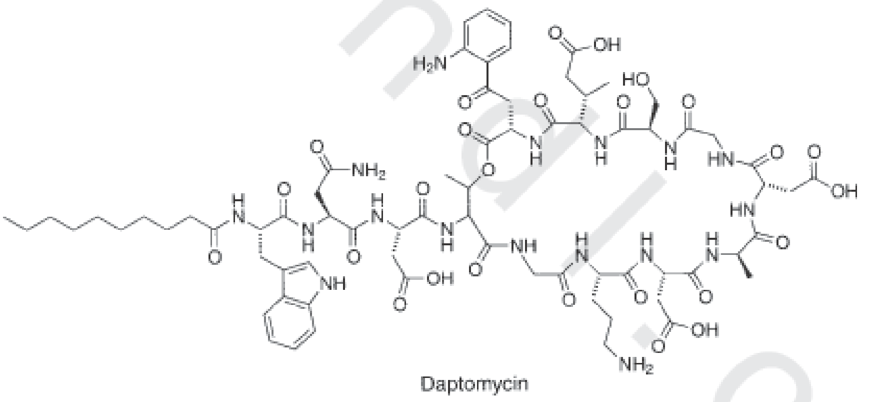
التعقيد المعتمد على الكتيون (cation –dependent complexation) مع الدهن بدلاً من الإنزيم. وهذه الخواص —قاصدة الغشاء تُكسب قابليات سامة وجميع هذه الببتيدات الثلاثة تعد سامة جداً بواسطة خاصية تمزيق الغشاء في خلايا الفقاريات، ولا يمكن استعمالها مجموعياً. كما أن لها مكانة محددة جيداً في صياغات المضادّات الحيوية الموضعية (غير مسمى Anonymous, 1999، غير مسمى Anonymous, 2001). الببتيدات الحلقية ذات ستة إلى ثمانية بقايا (residues) مع مراكز -D و -L والتي تم الإبلاغ أنها تتكدس داخل أنابيب- بيتا الصغيرة (*β*-tubules)، وتغرس داخل الغشية البكتيرية، وتزيد النفوذية كعوامل مضادة بكتيرية (فرنانديز–لوبيز وآخرون Fernandez- Lopez *et al.*, 2001).



الشكل (٦,٥). (A) مضادّات البِبْتيد الكتيونية التي تغرس في الأغشية. (B) رسم للغرس في الغشاء والتمزيق في البكتيريا السالبة–لغرام (مقتبسة بالإذن من من هانكوك وتشابيل وHancock and Chapple. (١) الببتيدات الكتيونية غير المطوية مصاحبة للشحنة السالبة على الغشاء أو ترتبط بمواقع الربط الكتيوني على الدهن عديد السكريد، لتعبر إلى الغشاء الخارجي. (٢) ومن ثم ترتبط مع الشحنة السالبة على سطح الغشاء السيتوبلازمي ويَغرس لبِبْتيد amphipathic المطوي داخل الغشاء في السطح الفاصل، (٣) والتجمع بشكل معقدات بشكل مذيلة (جسم مكهرب شبه غروي) أو (٤) تتقلب عبر الغشاء. بعض الببتيدات تستطيع بعد ذلك أن يتفكك من الغشاء إلى داخل السيتوبلازم.

obeikandl.com

للبوليمكسين (polymyxin) مجموع شحنة +٥ ويصل لكل من الأغشية الخارجية والأغشية الداخلية للبكتيريا السالبة لغرام. توجد طفرات في الجينات المتورطة في أيض عديد السكريد الدهني (lipopolysaccharide) للغشاء الخارجي الذي يزيد المقاومة للبوليمكسين بواسطة دمج أشطر ٤- أمينوأرابينوز (4-aminoarabinose moieties) على الدهن A (lipid A) الأنيوني لإنقاص مجموع شحنته والإنجذاب للكهرباء الساكنة (electrostatic attraction) نحو البوليمكسين (بالتز Baltz, 1997). آلية العمل المقترحة للبِبْتيدات الكتيونية مع الأغشية البكتيرية السالبة -لغرام موضحة في الشكل (٦,٥). ومن المحتمل أن لجميع مضادّات البِبْتيد الدهنية (lipopeptide) بعض مكونات النفوذ للغشاء وتمزيق الغشاء مع فعاليتها الحيوية . فعلى سبيل المثال، فاليبوبِبْتيدولاكتون دابتوميسين (lipopeptidolactone daptomycin) (الشكل ٦,٦)، التي تكون معقد مع أيونات الكالسيوم Ca^{2+}، قد تُظهر جزء من فعاليتها المضادة للبكتيريا من خلال خاصية البحث- عن الغشاء، والسلوك النشط - على السطح (surface-active behavior). والجزء الآخر من عمل دابتوميسين قد يكون بالتحديد عرقلة البناء الحيوي لمكونات حامض تيكويك الدهني (lipoteichoic acid) للأغشية الخارجية للبكتيريا الموجبة - لغرام (بالتز Baltz, 1997). والدابتوميسين هو في المرحلة الثالثة من التطوير السريري لمعالجة العداوى الخطيرة الموجبة - لغرام (تالي ودي برون Tally and DeBruin, 2000).

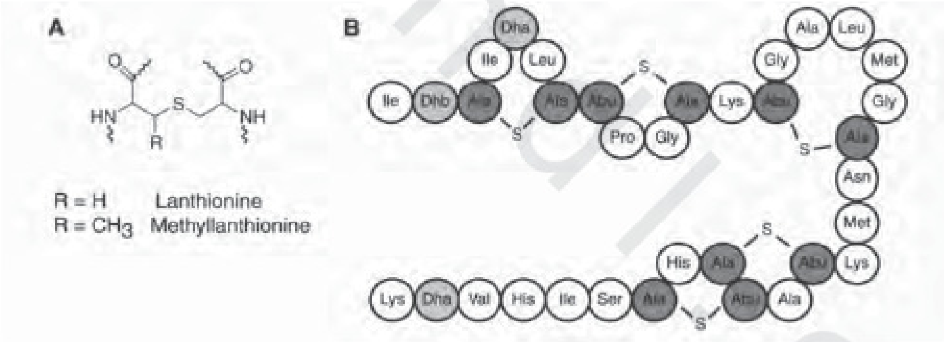


الشكل (٦,٦). تركيب مضاد ليبوديبسيبِبْتيد (lipodepsipeptide) دابتوميسين (daptomycin).

وبالإضافة إلى مضادّات البيبتبد التي تنتجها المكروبات، يوجد حوالي ٥٠٠ ببتيد معروف منتج بواسطة الكائنات المتعدِّدة الخلايا (انظر زاسلوف Zalsloff للمراجعة) لتعمل كعوامل مضادة مكروبية واسعة - المدى. وهذه تنزع لأن تكون بِبْتيدات خطية (linear peptides) والتي تنشا بواسطة العمل الحال لطلائع البروتين (proteolytic) وتستطيع أن تكون كبِبْتيدات قاصدة- للغشاء، مأيونة من كلا الجانبين (amphipathic) بواسطة تقديم لويحات من السلاسل الجانبية غير- الأليفة للماء (hydrophobic) موجبة الشحنة لغرسها في الأغشية المكروبية عند تراكيز جزيئية دقيقة. وقد يكون تَطوُّر المقاومة بطيء جداً ؛ بسبب آلية الغرس في الغشاء، بينما قد تظهر بعض الانتقائية ؛ بسبب

أن للأغشية البكتيريا الخارجية مكونات جزيئية أنيونية أكثر من تلك التي في أغشية الخلايا الحيوانية. والأنسجة الظهارية والخلايا هنالك قد تطلق (كوكتيل) خليط من تلك الببتيدات والتي بإمكانها أن تكون مهمة لآليات المناعة الفطرية. ويظل المطلوب معرفته ما إذا كانت الببتيدات الكتيونية الخطية لعائلات المجنين (magainin) والدفنسين (defensin) ستكون آمنة وفعالة بشكل كاف لتستحق التطوير أبعد من الاستعمال الموضعي (حيث السمية الجهازية تخفف بواسطة طريقة الإعطاء).

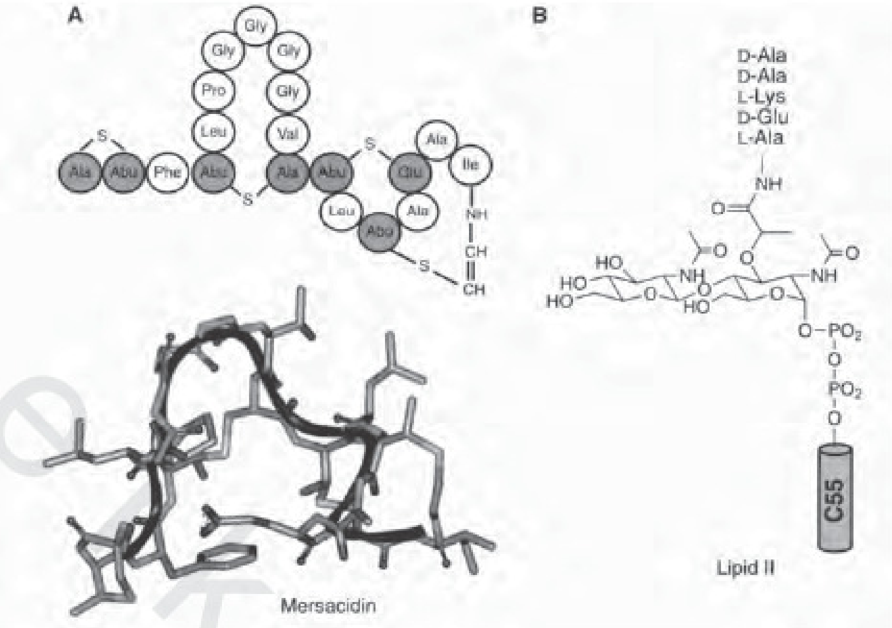
أنتجت المجموعة الثانية من الببتيدات ذات فعاليّة المضاد الحيوي بواسطة البكتيريا الموجبة –لغرام وتم تصنيفها بلانتيبيوتيكس (lantibiotics)؛ لأن جميعها تحتوي على ثيوإيثر غير اعتيادي – مزدوج الرأس – يحتوي على حامض أميني لانثيونين (double-headed thioether-containing amino acid lanthionine) (الشكل ٦,٧ A) أو بيتا–ميثيل لانثيونين المماثل (*β*-methyle lanthionine). وهذه ببتيدات منتجة بواسطة الريبوسوم والمعدلة بعد الإنتساخ لإدخال جسور ثيوإيثر–العابرة (thioether cross-bridges) (الشكل ٦,٧ B)، ومن ثم تنفلق لتزيل إشارة تعاقب N-terminal (انظر هانسن Hansen, 1997، للمراجع، جاك وآخرون Jack *et al.*, 1995) (انظر الفصل الرابع عشر للبناء الحيوي للانتيبيوتك).



الشكل (٦,٧). (A) لانثيونين وميثيل لانثيونين، المكونات الأساسية لبِبْتيدات لانتيبيوتك، (B) خمس روابط – عابرة في نيسين لانتيبيوتك.

تعتبر مضادّات لانتيبيوتك A (type A lantibiotics) بِبْتيدات كتيونية ذات تركيب هندسي لولبي، مطول من كلا الجانبين، amphiphilic، الذي يغرس داخل الأغشية ويعمل كعوامل نازعة للاستقطاب (depolarizing agents) كالبِبْتيدات غير الريبوسومية التي تم ذكرها أعلاه. وعلى العكس، تعتبر أنواع B لانتيبيوتك (type B lantibiotics) بِبْتيدات كرويّة متضامة (compact,globular peptides) (انظر الشكل ٦,٨ لتركيب ميرساسيدين، mersacidin). وتم الإخبار أن كل من ميرساسيدين ونيسين Z (mersacidin and nisin Z) يكوّن معقد مع الدهن II (الفصل الثالث)، بالرغم من أن تفاصيل ذلك التفاعل لم يتم معرفتها. وبالمثل ففضالة (بقية) ١٩ اكتيجارد (19 residue actigardin) تعرقل البناء الحيوي لجدار الخلية ربما عند مراحل الدهن I / II.

obeikandl.com



الشكل (٦,٨). (A) التركيب الأولي وثلاثي الأبعاد لميرساسيدين (من شنيدر وآخرون، (٢٠٠٠) و (B) الدهن II الجزئ الهدف.

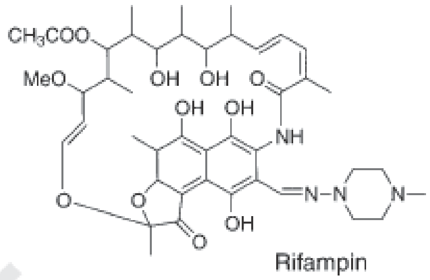
مجموعة من مضادّات البِبْتيد المكروبية الغنية بالبرولين، التي عزلت أساساً من الحشرات يعتقد أن تكون قد أُخذت بواسطة مضخات ناقلة ببتيد المصدرة إلى داخل السيتوبلازم البكتيري وتتفاعل مع أهدافها النهائية داخل الخلايا البكتيرية. أحد هذه الببتيدات، بيرهوكوريسين (pyrrhocoricin) (كراجول وآخرون Kragol *et al.*, 2001)، هو٢٠- فضالة البِبْتيد الخطي (20-residue linear peptide) تم إضافة السكريات له (glycosylated) على ثريونين واحد (threonine) بواسطة الحشرات المنتجة. ولا يتطلب وجود السكر للفعاليّة المضادة للمكروبات وقد تبين أن ٢٠-فضالة البِبْتيد يرتبط مع 70-kDa بروتين الصدمة الحرارية البكتيري شابيرون DnaK (70-kDa bacterial heat shock chaperone protein DnaK) للاشريكية القولونية ويعرقل فعاليّة إنزيم ATPase. وهذا يقطع طية وفعاليّة شابيرون لـ DnaK. ولقد إفترض كراجول وآخرون Kragol *et al.*, 2001، أن بيرهوكوريسين والبِبْتيدات الغنية بالبرولين ذات العلاقة مثل دروسوسين (drosocin) وأبيداسن (abidaecin) تقتل البكتيريا بواسطة عرقلة فتح وإغلاق الغطاء الحلزوني لجيب DnaK المرتبط، الضروري لطي البروتينات في جيب شابيرون الرابط. وهناك جدل حول تصميم الببتيدات المضادة للمكروبات النوعية السلالة والبِبْتيدات المشابهة معتمداً على التعاقبات المختلفة لـ DnaK في المُمْرضات المستهدفة.

الريفاميسينات (Rifamycins) في الدرن (السل)

الريفامبين (ويعرف كذلك بالريفامبيسين) هو نسخة شبه مصنعة للريفاميسين B (rifamycin B) (الشكل ٦,٩)، المنتج الطبيعي لصنف المضاد الحيوي أنساميسين (ansamycin)، المعزول أساساً من الشعية المعروفة المتسلسلة المتوسطية

obeikandi.com

(Streptomyces mediterranei) والتي صنفت مؤخراً بالنوكارديا المتوسطية *(Nocardia mediterraniae)* (لانسينسي Lancini, 1983). ويعني اسم أنسا (ansa) (مقبض) (handle) مشيراً إلى سلسلة دهنية (aliphatic chain) التي تشتغل بين مراكز التوصيل غير المتجاورة على هيكل نفثالين (naphthalene) المُستبدل.

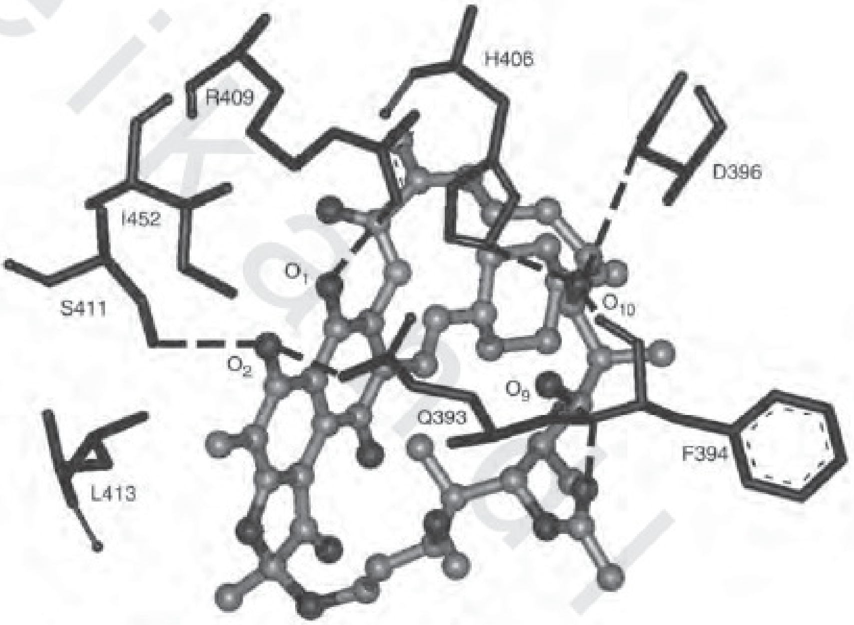


الشكل (٦،٩). تركيب دواء الريفامبين من عائلة ريفاميسين المضاد للدرن.

ويُستعمل الريفامبيسين سريرياً فقط كجزء من توليفة النظم لقتل المُمْرضة المتفطرة السلية *(Mycobacterium tuberculosis)* بطيئة – النمو. والدواء يعتبر مثبط لأنزيم رنا بوليميراز (RNA polymerase)، الوحيد في الاستعمال السريري لعرقلة الإنتساخ البكتيري (bacterial transcription). ولحافز البلمرة رنا البكتيري لب رباعي (core tetramer) من الوحدات الفرعية $\alpha\,\beta\beta'\gamma$ والوحدة σ الفرعية القابلة للتفكك التي توجه لب البوليميرازلينتسخ صنف معين من الجينات. وبإمكان عوامل σ المختلفة أن تظهر في البكتيريا تحت ظروف نمو مختلفة كآلية واحدة لاستهداف حافز البلمرة اللب لإنتساخ وحدات فرعية متميزة من الجينات. ويرتبط الريفامبين بالوحدة الفرعية β لإنزيم رنا حافز البلمرة عند الموقع التجسمي المتباين (allosteric site) وليس عند الموقع النشط (كامبل وآخرون Campbell *et al.*, 2001) كما حُدد بواسطة الطفرات المقاومة في العزل السريري للمتفطرة السلية والمتفطرة الجذامية *(M.leprae)* (سبرات Spratt, 1994، توني وآخرون Toney *et al.*, 1998). ومؤخراً تم تحديد تركيب أشعة–إكس لثيرمس المائية *(Thermus aquaticus) (Taq)* لب حافز البلمرة رنا، معقد $400\text{-kDa}\ \alpha_2\ \beta\beta'\omega$، مع الريفاميسين المرتبط (كامبل وآخرون Campbell *et al.*, 2001) (الشكل ٦،١٠) وتمت المصادقة على أن الريفاميسين يثبط مباشرة سلسلة رنا المطولة بواسطة الإرتباط في نفق دنا / رنا DNA / RNA للوحدة الفرعية β، بحوالي ١٢Å بعيداً من موقع البلمرة للريبونيوكليوسيد ثلاثي الفوسفيت (ribonucleosides triphosphate) الوارد. ويرتبط الريفاميسين بواسطة تفاعلات السلسلة الجانبية رهابية الماء (hydrophobic side chain) نحو فضالات الوحدة الفرعية β وبواسطة روابط الهيدروجين نحو مجموعات OH– الأساسية عند المواضع ١و٢، ٩ و ١٠ للمضاد الحيوي. ويُظهر الشكل كيف أن تثبيط تطويل RNA بواسطة الارتباط مع الريفاميسين يثبط انتقائياً التطويا عند مرحلة ثنائي أو ثلاثي نيوكليوتيد (di- or trinucleotide stage). للعزل السريري

obeikandl.com

من المتفطرة السلية المقاومة للريفاميسين طفرات عند فضالات الوحدة الفرعية β التي تميز الريفاميسين، بحوالي ثلاثة أرباع المقاومة الناشئة من الطفرات في السلاسل الجانبية للفضالات ٤٠٦ و ٤١١ (سبرات Spratt, 1994). يعتبر تَطوُّر المقاومة سريع نسبياً إذا استعمل الريفامبين كعامل معالجة وفرد (هييب وآخرون Heep *et al.*, 2000)، مما يفسر أحد أسباب ت المعالجة التوليفية المستعملة للدرن (انظر الفصل الحادي عشر لتشولار وبرات Scholar and Pratt, 2000). إن ٥٠٪ التركيز المثبط (50% inhibitory concentration) ضد حافز البلمرة رنا المتفطري هو في حدود 0.005 إلى 0.1 ميكروجرام / مل كما أن حوافز بلمرة رنا لسويات النواة تبلغ على الأقل ١٠٠- طية أقل حساسية.



الشكل (٦,١٠). موقع الربط للريفاميسين على البروتين المستهدف، الوحدة الفرعية β لحافز بلمرة رنا. (من كامبل وآخرون Campbell, 2001).

obeikandl.com