



# INTRODUCTION OF ANTIBIOTICS

By: **Dr. A. Mohammadi**

Department of Biology,  
Faculty of science,  
University of Alzahra

**Dr A.MOHAMMADI**

## دیاچه

- داروهای ضد میکروبی همانند ضد عفونی کننده ها موجب کشتن میکروارگانیسم ها شده یا اینکه مانع رشد آن ها می شوند. با این وجود، داروهای ضد میکروبی برخلاف ضد عفونی کننده ها بایستی بدون آسیب رساندن به بدن میزبان، عمل نمایند. این اصل مهم **سمیت انتخابی** محسوب می شود.
- برخی از مواد شیمیایی به صورت طبیعی توسط باکتری ها و قارچ ها تولید شده و علیه سایر میکروارگانیسم ها عمل می نمایند که «**آنتی بیوتیک**» نام دارند.

## THE HISTORY OF CHEMOTHERAPY



- **Paul Ehrlich** (“Magic bullets”) and Sahachiro Hata developed **Salvarsan** (Arsphenamine) against syphilis in 1910: The concept of chemotherapy to treat microbial diseases was born.
- Sulfa drugs (**sulfanilamide**) discovered in 1932 → against Gram+ bacteria

Dr A.MOHAMMADI

3

## Dr A.MOHAMMADI

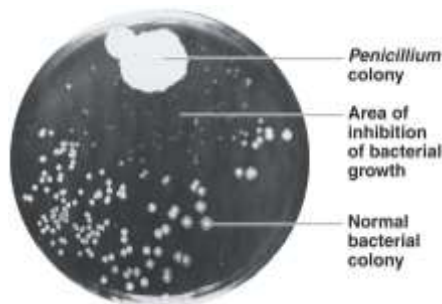
### ANTIMICROBIAL DRUGS

- **1928:** Fleming discovered penicillin, produced by *Penicillium*
- **1940:** Howard Florey and Ernst Chain performed first clinical trials of penicillin



A pioneer in the discovery of antibiotics. A Scottish physician, Sir Alexander Fleming, accidentally discovered penicillin in a culture plate contaminated with mold. From this mold he extracted the antibiotic, setting the scene for the development of the drug 10 years later.

Dr A.MOHAMMADI



4

ure 1.5

## DRUG DISCOVERY

- کلنی کپک
- زمینه باکتریهای مختلف

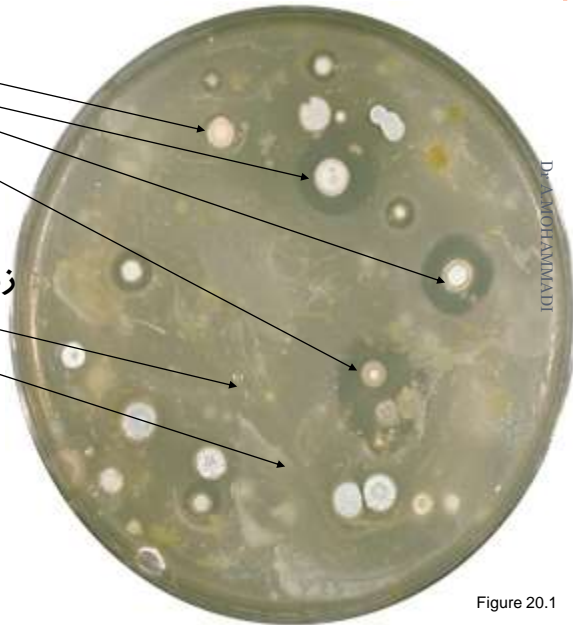


Figure 20.1

**Dr A.MOHAMMADI**

## ANTIBIOTIC EFFECT OF THE MOLD

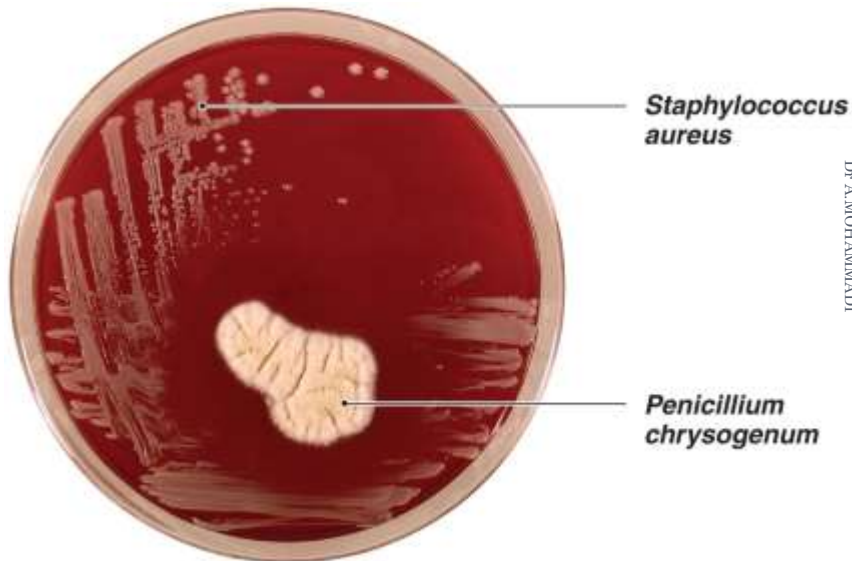


Figure 10.1

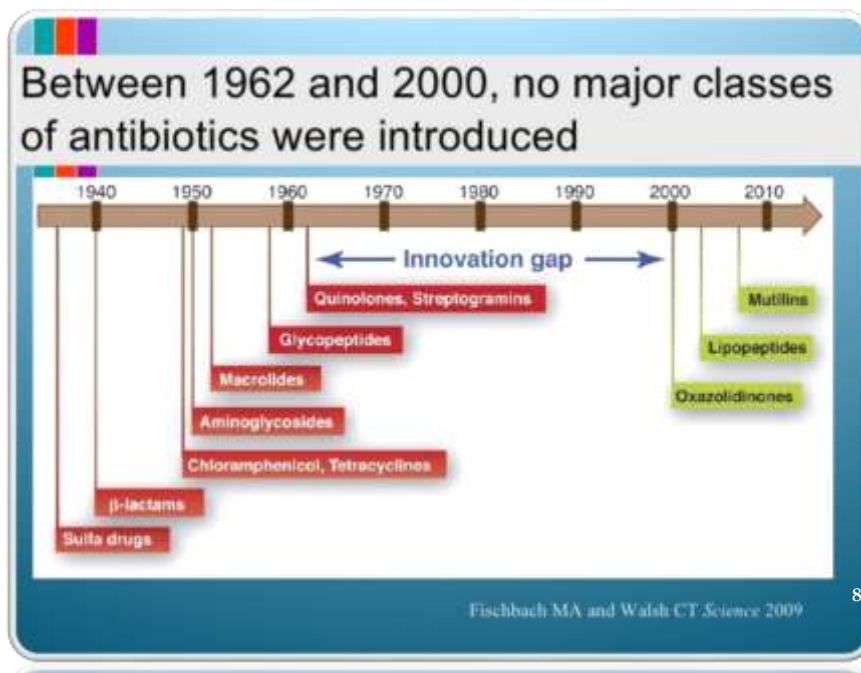
## تاریخچه

- ۱۹۴۴ - ارتش آمریکا پنی سیلین را وارد میدان جنگ می کند و بسیاری از نیروهایش را که زمین گیر شده بودند، نجات می دهد.
- ۱۹۴۵ - باکتریهای مقاوم به پنی سیلین بتدریج شروع به جدا شدن می کنند!!
- ۱۹۶۰ - متنی سیلین معرفی می شود.
- ۱۹۹۱ - ۲۹٪ از سویه های *S. aureus* از خود مقاومت نشان می دهند. (البته اول به خود پنی سیلین و بعد به متی سیلین)!
- ۲۰۰۱ - درصد فوق به ۶۲٪ می رسد یعنی ۶۲٪ از استافیلوکوک های طلایی مقاوم می شوند!
- از اواخر دهه ۹۰ داروهای ضد ویروس مثل آسیکلو و گانسیکلویر و ... بتدریج کشف و پیدا می شوند. همانطور که می دانید این داروها خاصیت selective toxicity ندارند. و تفاوتی بین DNA انسانی و ویروس قائل نمی شوند.

Dr A.MOHAMMADI

7

## Dr A.MOHAMMADI



Dr A.MOHAMMADI

8

## تعاریف

- با وجود این واقعیت که واژه "آنتی‌بیوتیک" پیش از کشف پنی‌سیلین مورد استفاده قرار میگرفت اما آن تا قبل از سال ۱۹۴۲ میلادی به طور جدی مطرح نشد.
- در این سال، سلمان واکسمن پیشنهاد تعریف مناسبی از آنتی‌بیوتیک را به این صورت مطرح کرد؛ "یک ماده شیمیایی به دست آمده از میکروارگانیسم‌های خاص که در غلظت‌های کم قادر به مهار رشد یا از بین بردن میکروارگانیسم‌های دیگر است."
- البته در منابع جدیدتر، اصطلاح "محصولات آلی طبیعی با وزن مولکولی کم" جایگزین "مواد شیمیایی" بکار رفته توسط واکسمن شده است.

9

Dr A.MOHAMMADI

## تعاریف

- **آنتی بیوتیک** : این کلمه از نام یک پدیده تحت عنوان Antibiosis بدست می‌آید و یعنی این که یک میکروارگانیسم ماده ای می‌سازد که بر روی میکروارگانیسم دیگر اثر کشندگی و یا ممانعت از رشد دارد.
- داروهای کاملاً ساختگی همچون داروهای سولفا یا همان گوگردی ، آنتی‌بیوتیک محسوب نمی‌شوند

TABLE 12.3 Terminology of Chemotherapy	
Chemotherapeutic drug	Any chemical used in the treatment, relief, or prophylaxis of a disease
Prophylaxis*	Use of a drug to prevent potential for infection of a person at risk
Antimicrobial chemotherapy*	The use of chemotherapeutic drugs to control infection
Antimicrobials	All-inclusive term for any antimicrobial drug, regardless of its origin
Antibiotics*	Substances produced by the natural metabolic processes of some microorganisms that can inhibit or destroy other microorganisms
Semisynthetic drugs	Drugs that are chemically modified in the laboratory after being isolated from natural sources
Synthetic drugs	Antimicrobial compounds synthesized in the laboratory through chemical reactions
Narrow spectrum (limited spectrum)	Antimicrobials effective against a limited array of microbial types; for example, a drug effective mainly on gram-positive bacteria
Broad spectrum (extended spectrum)	Antimicrobials effective against a wide variety of microbial types; for example, a drug effective against both gram-positive and gram-negative bacteria

\*prophylaxis (proh'-fil-ah'-sis) Gr. prophylaxis, to keep guard before; A process that prevents infection or disease in a person at risk.

\*chemotherapy (kee'-toh-thee'-ah-pee) Gr. chemia, chemistry, and therapeia, service to the sick; Use of drugs to treat disease.

\*antibiotic (an-tee'-by-ah'-tik) Gr. anti, against, and bios, life.

## Selective toxicity

- مهمترین خاصیت یک آنتی بیوتیک است ، یعنی دارو باید فقط بر روی باکتری مربوطه اثر کرده و آنرا بکشد(ویاموقتاً بیحرکت نماید) و بر روی سلولهای میزبان اثر سوئی نداشته باشد.

10

## تاریخچه

مفهوم آنتی بیوتیک‌های **وسیع الطیف** برای اولین بار پس از کشف کلرآمفنیکل در سال ۱۹۴۷ و کلرا تتراسایکلین در سال ۱۹۴۸ مطرح شد.

این اصطلاح برای آنتی بیوتیک‌هایی بکار برده می‌شود که علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی و همچنین ریکتسیاها، ویروس‌های بزرگ و پروتوزوئرها خاصیت کاملاً مؤثر باشند.

این زمان با کشف دیگر اعضای تتراسایکلین دنبال شد.

کشف آنتی بیوتیک‌های بعدی در حدود ۲۵ سال پس از تولید تجاری پنی‌سیلین در سال ۱۹۴۱، از جمله "آمینوگلیکوزید" و "تتراسایکلین"، به دلیل افزایش قابل توجه طیف ضد میکروبی تأثیرات بسزایی در درمان بیماری‌های عفونی داشته است که در ادامه اجماًلاً به آن‌ها می‌پردازیم.

11

## Dr A.MOHAMMADI

## آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها گروهی از آنتی بیوتیک‌ها هستند که در آن قندهای آمینه توسط پیوندهای گلیکوزیدی به یکدیگر مرتبط شده‌اند.

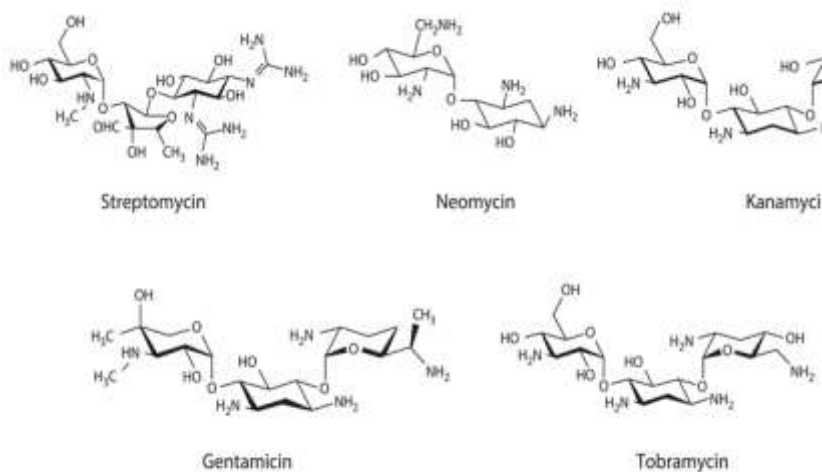
آمینوگلیکوزیدهای طبیعی همچون استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین با **مهار سنتز پروتئین** می‌توانند به عنوان عوامل **باکتری کش (باکتریسیدال)** عمل کنند.

این آنتی بیوتیک‌ها در برابر هر دو دسته باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر هستند اما عمدتاً بر باکتری‌های گرم منفی عمل می‌کنند.

آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، مانند استرپتومایسین و جنتامایسین، با تغییر شکل زیر واحد 30S ریبوزوم 70S پروکاریوتی، در مراحل اولیه سنتز پروتئین مداخله می‌کنند. این تداخل باعث می‌شود تا کد ژنتیکی mRNA به اشتباه خوانده شود.

به دلیل **سمیت کلیوی و سمیت شنوایی** آمینوگلیکوزیدها، در طول درمان با آن‌ها بایستی اقدامات احتیاطی قابل توجهی صورت پذیرد.

12



Dr A.MOHAMMADI

تاکنون حدود ۱۵۰ آنتی بیوتیک آمینوگلیکوزیدی از گونه‌های مختلف *Micromonospora* کشف شده است که شناخته شده ترین آن جنتامایسین بوده و توسط *M. echinospora* تولید می شود.

13

## Dr A.MOHAMMADI

### تتراسیکلین

تتراسیکلین ها (تتراسیکلین هیدروکلراید، داکسی سیکلین و مینوسیکلین) توسط **استرپتومایسس ها** تولید می شوند.

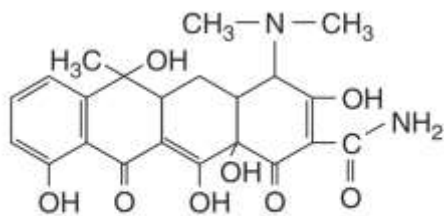
آنها آنتی بیوتیک های باکتریواستاتیکی هستند که از طریق اتصال به زیر واحد ریبوزومی ۳۰S باکتریایی و نتیجتاً مهار ترجمه پروتئین، اثر ضد میکروبی خود را نشان می دهند.

این عوامل از طیف وسیع ضد میکروبی در برابر فعالیت باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، ریکتسیاها، و بعضی از انگل ها برخوردارند.

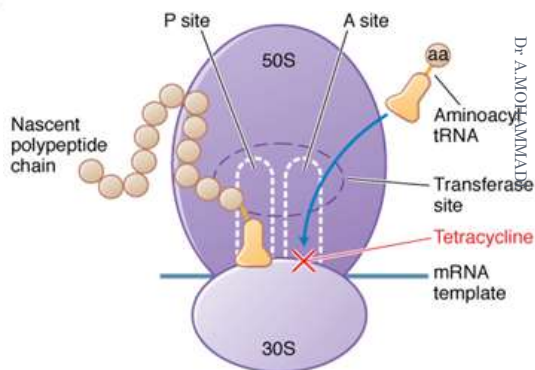
آنها بر روی ریبوزوم های پستانداران اثر نمی کنند چرا که آنها نمی توانند به خوبی به سلول های سالم پستانداران نفوذ کنند. با این حال تا حد کمی قادرند وارد سلول میزبانی گردند؛ این مطلب از این واقعیت آشکار می شود که پاتوژن های درون سلولی همانند ریکتسیا و کلامیدیا به تتراسیکلین حساس می باشند.

14

Dr A.MOHAMMADI

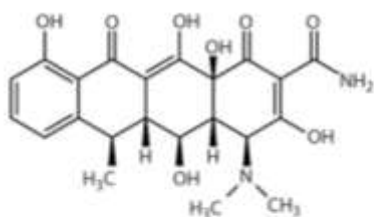


Tetracycline

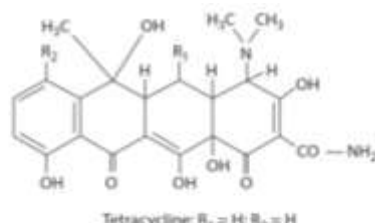


15

Dr A.MOHAMMADI

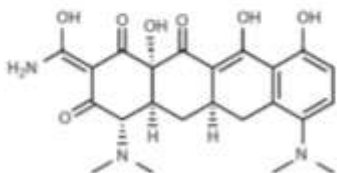


Doxycycline

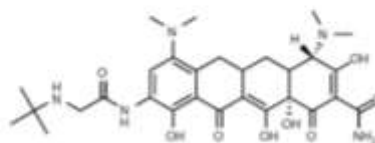


Tetracycline:  $R_1 = H; R_2 = H$   
 Chlortetracycline:  $R_1 = H; R_2 = Cl$   
 Oxytetracycline:  $R_1 = OH; R_2 = H$

Tetracyclines



Minocycline



Tigecycline

16



## تتراسیکلین

سه تتراسیکلینی که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارت‌اند از: اُکسی تتراسیکلین (ترامایسین)، کلر تتراسیکلین (ارئومایسین) و خود تتراسیکلین.

برخی از تتراسیکلین‌های نیمه مصنوعی: داکسی سیکلین و ماینوسیکلین. مزیت آن‌ها این است که به مدت طولانی‌تری در بدن باقی می‌مانند.

نوع جدیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها، گلاسیل سیکلین‌ها نام دارند که از ماینوسیکلین، مشتق شده و دارای طیف فعالیت گسترده‌ای می‌باشند.

تایگسیکلین نخستین نوع این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد که در پاسخ به MRSA ساخته شده است. نام دیگر این دارو، تایگسیل می‌باشد.

تتراسیکلین‌ها از جمله آنتی‌بیوتیک‌هایی است که به صورت رایج به غذای حیوانات افزوده می‌شود چرا که موجب اضافه وزن بسیار سریع‌تری می‌شود؛ البته در این میان ممکن است سلامت انسان‌ها با خطر مواجه شود.

17

## Dr A.MOHAMMADI

## ماکروئیدها

گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که علت نام‌گذاری‌شان، وجود یک حلقه لاکتون ماکروسیکلیک در آن‌ها می‌باشد که گروه‌های کتو و هیدروکسیل آن به یک یا چند قند متصل شده‌اند.

آن‌ها کاربردهای فراوانی دارند از جمله در درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی شناخته‌شده‌ترین ماکروئید، اریترومایسین (مهار سنتز پروتئین) است.

اریترومایسین قادر به نفوذ در دیواره سلولی بسیاری از باسیل‌های گرم منفی نیست؛ بنابراین طیف فعالیت آن مشابه پنی‌سیلین G بوده و اغلب یک داروی جایگزین پنی‌سیلین می‌باشد.

از آنجا که این دارو به صورت خوراکی تجویز می‌شود، برای درمان عفونت‌های استرپتوکوکی و استافیلوکوکی در کودکان از اریترومایسین طعم دار پرتقالی به عنوان داروی جایگزین پنی‌سیلین استفاده می‌شود.

اریترومایسین داروی انتخابی برای درمان بیماری ناشی از لژیونلا، پنومونی میکوپلاسمایی و تعدادی از عفونت‌های دیگر می‌باشد.

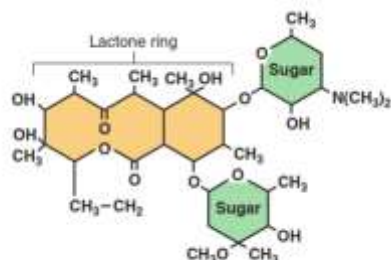
18

## ماکروئیدها

فرم‌های اصلاح شده اریترومايسين : آزیترومايسين ، کلاریترومايسين ، روکسی ترومايسين و کتولیدها .

آن‌ها در مقایسه با اریترومايسين، دارای طیف ضد میکروبی گسترده‌تری بوده و به بافت بهتر نفوذ می‌نمایند این امر به ویژه در درمان شرایط ایجاد شده توسط باکتری‌های داخل سلولی همانند کلامیدیا (عامل عفونت منتقل شونده جنسی) بسیار سودمند می‌باشد.

این اشکال اصلاح شده در برابر استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم در برابر پنی‌سیلین و اریترومايسين، هموفیلوس آنفلوانزا، گروه A استرپتوکوک‌ها، گونه‌های لژیونلا، کلامیدیا و مایکوپلاسما پنومونیه مؤثر هستند.



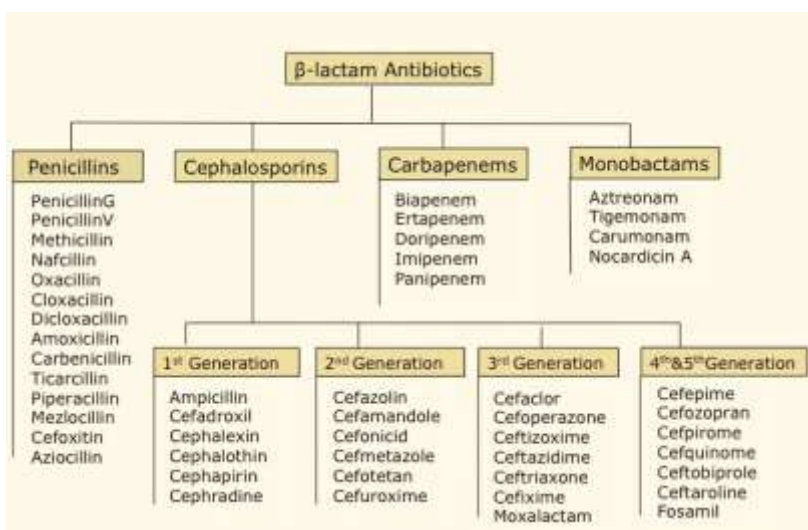
(c) Erythromycin

19

Dr A.MOHAMMADI

## بتالاکتام‌ها

بتالاکتام‌ها مهم‌ترین گروه آنتی‌بیوتیک‌ها در کاربردهای بالینی هستند



20

## ۱- پنی سیلین های طبیعی

پنی سیلین طبیعی : پنی سیلین استخراج شده از محیط کشت کپک پنی سیلیوم نمونه اولیه تمام پنی سیلین ها، **پنی سیلین G** است که دارای طیف عملکردی محدود اما مفید است.

تزریق عضلانی پنی سیلین G: دفع سریع و به مدت ۳ الی ۶ ساعت.  
پنی سیلین پروکائین که ترکیبی از داروهای پروکائین و پنی سیلین G می باشد، غلظت خود را تا ۲۴ ساعت حفظ می کند.

**پنی سیلین V** که در اسیدهای معده پایدار بوده و می تواند به صورت خوراکی مصرف شود.

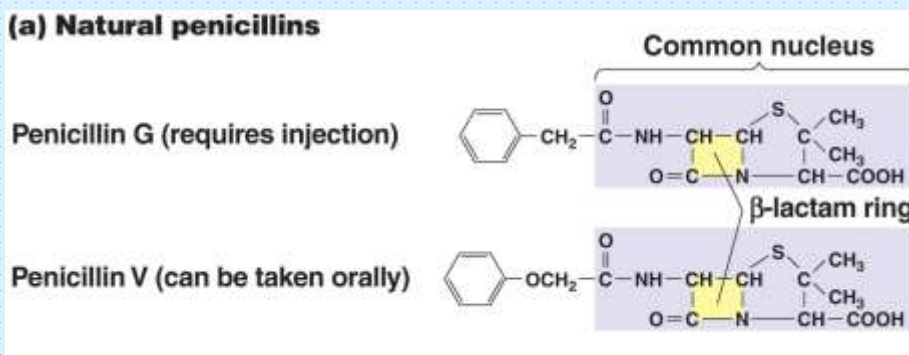
پنی سیلین های طبیعی، معایبی نیز دارند که مهم ترین آن، طیف محدود فعالیت و حساسیت آن ها نسبت به آنزیم پنی سیلیناز می باشد.

**پنی سیلیناز**، آنزیم هایی هستند که توسط بسیاری از باکتری ها به خصوص گونه های استافیلوکوکوس تولید شده و قادرند حلقه بتالاکتام مولکول های پنی سیلین را بشکنند به این جهت به آن ها، بتالاکتاماز نیز گفته می شود.

21

**Dr A.MOHAMMADI**

## The Structure of Penicillins



## پنی سیلین های نیمه مصنوعی

تعداد زیادی از پنی سیلین های نیمه مصنوعی به منظور رفع اشکالات پنی سیلین های طبیعی ساخته شده اند

شیوه تولید:

○ نخست، آن ها می توانند سنتز مولکول به وسیله پنی سیلیوم را متوقف کرده و فقط هسته مشترک پنی سیلین را برای استفاده به دست آورند.

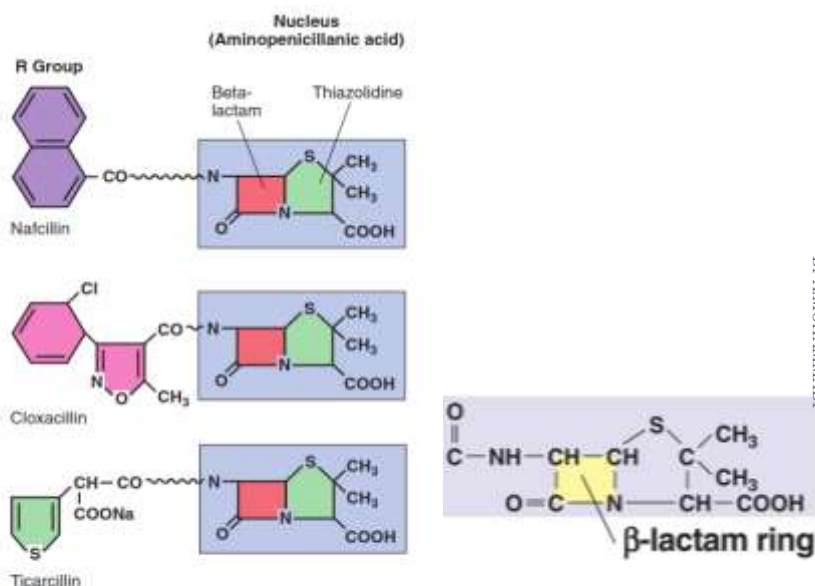
○ دوم، آن ها می توانند زنجیره های جانبی را از مولکول های طبیعی حذف کرده و آنگاه به طریق شیمیایی، زنجیره های جانبی دیگری اضافه نمایند که آن ها را نسبت به پنی سیلیناز، مقاوم تر کرده یا طیف فعالیت آن ها را گسترده نماید؛

اسید ۶-آمینو پنی سیلینیک (6APA) واسط اساسی در تولید پنی سیلین های نیمه مصنوعی می باشد.

تحت شرایط مناسب، قارچ *Penicillium chrysogenum* مقادیر زیادی از 6APA را از طریق بیوسنتز مداخله شده تولید می کند.

23

## Dr A.MOHAMMADI



**Figure 12.7** Chemical structure of penicillins. The basic nucleus of penicillin drugs (blue box) consists of a thiazolidine ring (green) and a beta-lactam ring (red), but specific types differ in the nature of the side chain (R group), which is also responsible for differences in each compound's activity against gram-negative cells.

24

## پنی سیلین های نیمه مصنوعی

. هیدرولیز پنی سیلین G و V را می توان با کمک آنزیمی با عنوان **پنی سیلین آسیلاز** یا **آمیداز** انجام داد.

آسیلازها توسط مخمرها، باکتری ها و همچنین کپک ها تولید می گردند، اما پنی سیلین آسیلاز تجاری احتمالا از کپک ها و باکتری ها ( *E. coli* ) حاصل می شود.

هیدرولیز میکروبی پنی سیلین های طبیعی، در دمای بالا و اسیدیته قلیایی مطلوب می باشد.

**آسیلاز باکتریایی** برای هیدرولیز پنی-سیلین G، خاص تر است.

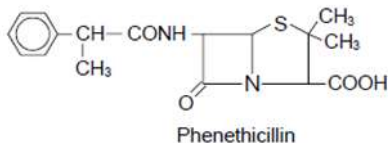
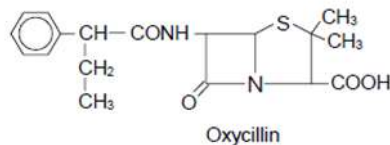
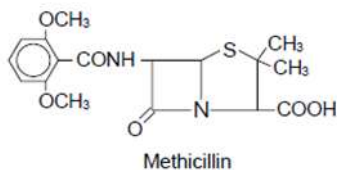
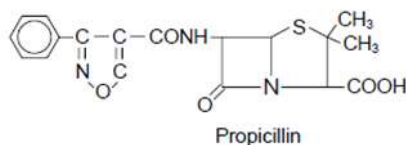
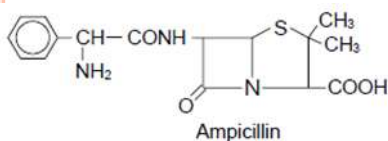
**آسیلاز کپک** مختص پنی سیلین V می باشد.

Dr A.MOHAMMADI

25

## Dr A.MOHAMMADI

## پنی سیلین های نیمه مصنوعی



Dr A.MOHAMMADI

26

## پنی سیلین‌های مقاوم به پنی سیلیناز

. مقاومت عفونت‌های استافیلوکوکی به پنی سیلین به دلیل ژن پلاسمیدی بتالاکتاماز

ساخت آنتی‌بیوتیک‌های نسبتاً مقاوم به این آنزیم همانند پنی سیلین نیمه مصنوعی به نام **متی سیلین**، معرفی شدند

اما مقاومت به آن‌ها نیز به زودی ظاهر گردید؛ لذا آن‌ها، استافیلوکوکوس آرتروس مقاوم به متی سیلین (**MRSA**) نامیده شدند.

مقاومت به متی سیلین به حدی در ایالات متحده متداول گشته که استفاده از این دارو متوقف گردیده است.

27

Dr A.MOHAMMADI

## پنی سیلین‌های وسیع الطیف

. برای غلبه بر مشکل محدود بودن طیف فعالیت پنی سیلین‌های طبیعی،

این پنی سیلین‌های جدید اگر چه نسبت به پنی سیلین‌ها مقاوم نیستند اما با این حال علیه بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر می‌باشند.

از جمله نخستین پنی سیلین‌هایی این چنینی، آمینو پنی سیلین‌هایی چون **آمپی سیلین** و **آموکسی سیلین** بودند.

هنگامی که مقاومت باکتری‌ها نسبت به این داروها شایع‌تر شد، **کربوکسی پنی سیلین‌ها** ساخته شدند. اعضای این گروه، مانند **کاربنی سیلین** و **تیکارسیلین** حتی فعالیت بیشتری علیه باکتری‌های گرم منفی داشته و در مقابل فعالیت سودوموناس آئروژینوزا دارای مزیت ویژه‌ای می‌باشند.

از جمله داروهای جدید خانواده پنی سیلین‌ها : داروهای اورئیدو پنی سیلینی چون **مزلسیلین** و **آزلسیلین** (نوع اصلاح یافته ساختار آمپی سیلین) اشاره کرد.

28

## پنی سیلین های دارای مهار کننده های بتالاکتاماز

رویکردی متفاوت به گسترش پنی سیلینازها عبارت است از ترکیب پنی سیلین ها با یک محصول استرپتومایست ها به نام **کلاؤنات پتاسیم (اسید کلاؤلانیک)**. کلاؤنات پتاسیم یک مهار کننده غیررقابتی پنی سیلینازها بوده که اساساً فاقد هرگونه فعالیت ضد میکروبی خاص می باشد.

این ماده با برخی از پنی سیلین های جدید دارای طیف گسترده تر مانند آموکسی سیلین ترکیب شده است (این ترکیب با نام تجاری **Augmentin** بهتر شناخته شده است).

29

Dr A.MOHAMMADI

## ۲- کرباپنم ها

کرباپنم ها، دسته ای از آنتی بیوتیک های بتالاکتام هستند که در آنها یک اتم کربن جایگزین یک اتم گوگرد شده و همچنین یک پیوند دوگانه به هسته پنی سیلین اضافه شده است.

این آنتی بیوتیک ها که سنتز دیواره سلولی را مهار می کنند، دارای محدوده فعالیت بسیار گسترده ای می باشند. نماینده این گروه **پری ماکسین** می باشد که از ترکیب ایمی پینم و سیلاستاتین ساخته شده است.

سیلاستاتین فاقد هرگونه فعالیت ضد میکروبی بوده اما مانع تخریب این ترکیب در کلیه ها می گردد. آزمایش ها نشان داده اند که پری ماکسین علیه ۹۸٪ تمام موجودات جدا شده از بیماران بیمارستانی مؤثر بوده است.

کرباپنم های طبیعی مانند **تینامیسین** که به بتالاکتاماز مقاوم است، توسط *Streptomyces cattleya*، *Photorhabdus luminescens* گونه های سریشیا و *Erwinia carotovora* زیرگونه *Caratovora* ساخته می شود؛ با این حال، کرباپنم های تجاری مانند ایمی پینم، مروپینم و ارتاپینم به صورت مصنوعی ساخته می شوند.

30

### ۳- مونوباکتام ها

یکی دیگر از روش های جلوگیری از اثرات پنی سیلینازها توسط آزترونام (**Aztreonam**) مهیا می شود که اولین عضو کلاسی جدید از آنتی بیوتیک ها می باشد.

این یک آنتی بیوتیک مصنوعی است که به جای دو حلقه بتالاکتام متداول فقط دارای یک حلقه بوده و بنابراین به عنوان یک مونوباکتام شناخته می شود.

این آنتی بیوتیک که دارای سمیت اندکی می باشد تنها برخی از باکتری های گرم منفی، از جمله سودوموناس و اشرشیا کلی را تحت تأثیر قرار می دهد.

Dr. A. MOHAMMADI

31

### Dr. A. MOHAMMADI



*St. Serva, near the harbor of Cagliari, the site where cephalosporin was discovered.*

### 4-CEPHALOSPORINS

Fungi of genus  
***Cephalosporium***  
⇒ 4 Generations of  
cephalosporins



*Giuseppe Brotzu*

Dr. A. MOHAMMADI

1. First-generation: Narrow spectrum, **gram-positive**
2. Second-generation: Extended spectrum includes **gram-negative**
3. Third-generation: Includes pseudomonads; mostly injected, some oral.
4. Fourth-generation: Most extended spectrum



**TABLE 9-3. CLASSIFICATION OF SOME CEPHALOSPORINS AND CEPHAMYCINS**

First Generation	Second Generation	Third Generation
Cephalothin	Cefamandole	Cefotaxime
Cephapirin	Cefoxitin <sup>b</sup>	Ceftizoxime
Cephalexin <sup>a</sup>	Cefuroxime	Ceftriaxone
Cephradine <sup>a</sup>	Cefaclor <sup>a</sup>	Ceftazidime <sup>c</sup>
Cefazolin	Cefonicid	Cefoperazone <sup>c</sup>
Cefadroxil <sup>a</sup>	Cefotetan <sup>b</sup>	Moxalactam <sup>bd</sup>
	Ceforanide	

<sup>a</sup> Oral agents.

<sup>b</sup> Cephamycin.

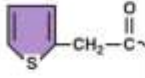
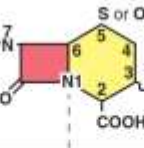
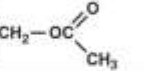
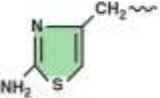
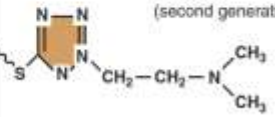
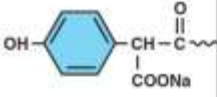
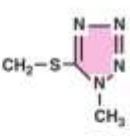
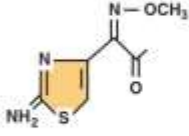
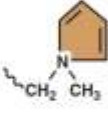
<sup>c</sup> Good activity against *Pseudomonas*.

<sup>d</sup> Not recommended for clinical use because of toxicity.

Dr A.MOHAMMADI

33

**Dr A.MOHAMMADI**

R Group 1	Basic Nucleus	R Group 2
		
	2nd	
	3rd	
	4th	

\*New improved versions of drugs are referred to as new "generations."

Dr A.MOHAMMADI

34

## آنتی بیوتیک های پلی پتیدی

- **باسیتراسین** (نام آن از باسیلوس جدا شده از زخم یک دختر به نام ترسی مشتق شده است)، یک آنتی بیوتیک پلی پتیدی است که در درجه اول بر علیه باکتری های گرم مثبت همانند استافیلوکوک ها و استرپتوکوک ها مؤثر می باشد.
- سنتز دیواره های سلولی را در **مرحله ای زودتر** از پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها مهار می نماید.
- این آنتی بیوتیک در سنتز رشته های خطی پپتیدوگلیکان مداخله می نماید.
- استفاده از آن محدود به کاربرد موضعی برای عفونت های سطحی می باشد.

35

Dr A.MOHAMMADI

## آنتی بیوتیک های پلی پتیدی

- **وانکومایسین** از یک گونه استرپتومایسس موجود در جنگل های بورنتی مشتق می شود.
- در ابتدا، **سمیت** وانکومایسین یک مشکل جدی بود، اما به کارگیری روش های **خالص سازی** پیشرفته در ساخت آن تا حد زیادی این مشکل را اصلاح نمود.
- وانکومایسین هر چند در مهار سنتز دیواره سلولی دارای طیف فعالیت بسیار محدودی است اما در پرداختن به مشکل **MRSA** دارای اهمیت بسیار زیادی می باشد.
- وانکومایسین **آخرین خط** دفاع آنتی بیوتیکی در نظر گرفته شده برای درمان عفونت های مربوط به استافیلوکوکوس اورئوس است که نسبت به دیگر آنتی بیوتیک ها مقاوم می باشد
- استفاده گسترده از وانکومایسین در درمان **MRSA** منجر به ظهور انتروکوکوس های مقاوم به وانکومایسین (**VRE**) شده است.

36

## ویژگی‌های یک آنتی‌بیوتیک مطلوب

- ☐ ○ نسبت به میکروب‌ها، سمی و برای انسان‌ها، غیرسمی باشد؛ به عبارت دیگر، فقط بر روی عامل بیماری اثر داشته باشد بدون اینکه اثرات جانبی قابل‌توجهی در سلول‌های انسانی ایجاد نماید.
- ☐ ○ باکتری‌کش باشد تا مهارگر باکتری (باکتریواستاتیک).
- ☐ ○ در برابر طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها مؤثر باشد.
- ☐ ○ ناپیستی واکنش‌های آلرژیک و حساسیت‌های فوق‌العاده ایجاد کند.
- ☐ ○ بایستی در پلاسما و سایر مایعات بدن فعال باشد.
- ☐ ○ بایستی به سرعت به سطح مورد نظر رسیده و به مدت کافی نیز حفظ گردد

37

**Dr A.MOHAMMADI**

## ویژگی‌های یک آنتی‌بیوتیک مطلوب

- ☐ ○ ناپیستی موجب مقاومت دارویی شود.
- ☐ ○ ارزان باشد.
- ☐ ○ باید به حد کافی پایدار باشد به‌طوری که بتوان آن را از محیط کشت جدا نمود و برای مدت معقولی ذخیره کرد بدون اینکه اثرش کاهش یابد.
- ☐ ○ سرعت دتوکسیفیکاسیون (سم‌زدایی) و دفع دارو از بدن به گونه‌ای باشد که غلظت کافی را برای مدت معینی در خون نگاه داشته و احتیاجی به دوزهای مکرر نباشد.
- ☐ ○ دفع دارو به حد کافی سریع و کامل باشد و پس از قطع مصرف دارو به‌طور کامل دفع گردد.

38

## ویژگی‌های یک آنتی‌بیوتیک مطلوب

- □ در انتخاب یک آنتی‌بیوتیک مناسب بایستی به دو مکانیسم و تاثیر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو در بدن توجه داشت.
- فارماکوکینتیک توصیف‌کننده آن چیزی است که بدن بر روی دارو انجام می‌دهد.
- فارماکودینامیک توصیف‌کننده آن چیزی است که دارو بر روی بدن انجام می‌دهد.
- داده‌های فارماکوکینتیک درباره جذب توزیع، متابولیسم و دفع دارو در بدن می‌باشد. داروهای فارماکودینامیک آثار دارو بر روی سلول‌های مغز و سایر بافت‌های بدن را بررسی می‌کند.

Dr A.MOHAMMADI

39

<http://www.icp.org.nz/>

**Dr A.MOHAMMADI**

## منبع تولید

- در ابتدا، تمام آنتی‌بیوتیک‌ها از متابولیسم‌های میکروبی به دست می‌آمدند.
- بسیاری از آن‌ها همچنان به واسطه تخمیرهای میکروبی تولید می‌شوند و کار انتخاب موتانت‌های پر حاصل‌تر با دست‌کاری‌های تغذیه‌ای و ژنتیکی ادامه دارد.
- تاکنون حداقل ۶۰۰۰ آنتی‌بیوتیک توصیف شده است.
- کشف آنتی‌بیوتیک‌ها نسبتاً راحت است اما فقط تعدادی از آن‌ها دارای ارزش درمانی یا تجاری می‌باشند. برخی از آن‌ها بجای درمان بیماری‌ها، مصارف تجاری دارند. برای مثال به عنوان مواد مکمل در غذای حیوانات بکار برده می‌شوند.



Dr A.MOHAMMADI

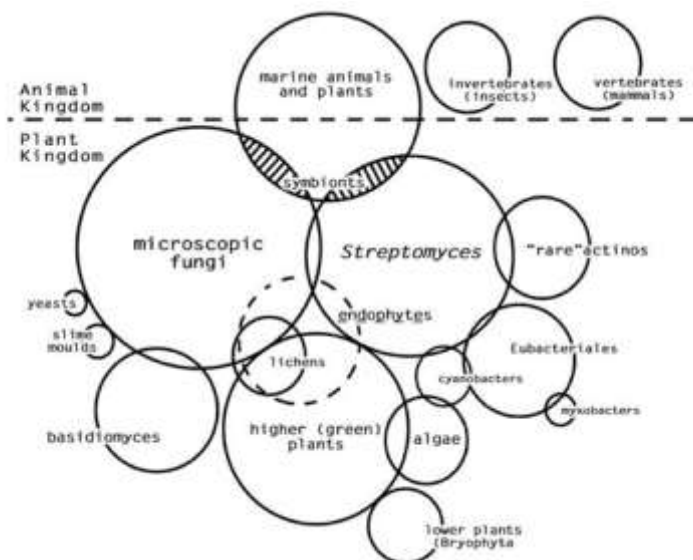
40

## منبع تولید

- بیش از نیمی از آنتی‌بیوتیک‌های ما توسط گونه‌های **استرپتومایسس** تولید می‌شود که یک باکتری رشته‌ای ساکن خاک می‌باشد.
- تعداد کمی از آنتی‌بیوتیک‌ها توسط باکتری‌های تولیدکننده اندوسپور همچون **باسیلوس** و مابقی توسط کپک‌ها به خصوص جنس **پنی‌سیلیوم** و **سفالوسپوریوم** تولید می‌شوند.
- **اکتینومیسیت‌ها** گسترده‌ترین ارگانیزم مورد مطالعه و قادر به تولید تعداد زیادی از آنتی‌بیوتیک‌ها (حدود ۷۵ درصد از کل) هستند که در میان جنس‌های آن، **استرپتومایسس** دارای بزرگ‌ترین سهم (حدود ۷۵ درصد) می‌باشد.
- طبق مطالعات صورت گرفته، گونه‌های خاصی از این جنس همچون *Streptomyces hygroscopicus* و *Streptomyces griseus* قادرند به ترتیب حدود ۲۰۰ و ۴۰ آنتی‌بیوتیک مختلف را تولید نمایند.
- سهم باکتری‌های غیر رشته‌ای، اندک (حدود ۱۲ درصد) است ضمن اینکه قارچ‌های رشته‌ای نیز دارای یک سهم ۲۰ درصدی هستند.

41

## Dr A.MOHAMMADI



42

Producer organisms	Antibiotics	All bioactive	Total known
<b>Actinobacteria</b>	14,500	16,000	20,000–21,000
Streptomyces sp.	11,000	12,400	17,000
Other actinobacteria	3400	3600	4400
<b>Eubacteriales</b>	3500	4700	11,000–12,000
Bacillus sp.			1400
Pseudomonas sp.			950
Myxobacteriales	450	750	1200
Cyanobacteria	400	1800	4500
Other bacteria including proteobacteria, etc.	800	2000	5000
<b>Fungi</b>	10,500	18,000	40,000–45,000
Microscopic fungi	9000	14,000	32,000
Aspergillus			2200
Penicillium			1650
Basidiomycetes	2900	4100	9000
Other fungi including yeasts, slime moulds, etc.	110	340	3000
<b>Total microbial</b>	~28,500	~38,000	75,000–80,000
Higher forms of life			
Higher plant products	15,000–16,000	30,000–32,000	Over 500,000
Lower plants including macroalgae, lichens	1500–2000	10,000–15,000	60,000–70,000
Terrestrial animal products	1000–1500	2500–3000	?
Marine products (plants and animals)	6000–8000	20,000–25,000	?

Dr A.MOHAMMADI

43

Dr A.MOHAMMADI

## منبع تولید

<b>Gram-Positive Rods</b>	
<i>Bacillus subtilis</i>	Bacitracin
<i>Paenibacillus polymyxa</i>	Polymyxin
<b>Actinomycetes</b>	
<i>Streptomyces nodosus</i>	Amphotericin B
<i>Streptomyces venezuelae</i>	Chloramphenicol
<i>Streptomyces aureofaciens</i>	Chlortetracycline and tetracycline
<i>Saccharopolyspora erythraea</i>	Erythromycin
<i>Streptomyces fradiae</i>	Neomycin
<i>Streptomyces griseus</i>	Streptomycin
<i>Micromonospora purpurea</i>	Gentamicin
<b>Fungi</b>	
<i>Cephalosporium</i> spp.	Cephalothin
<i>Penicillium griseofulvum</i>	Griseofulvin
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Penicillin

Dr A.MOHAMMADI

44



**Figure 12.1** Colonies of two prolific producers of antibiotics. The tendency of these microbes to secrete the antibiotic onto their surfaces is an important factor in isolation and production of the drugs. Left: The mold *Penicillium notatum* with yellowish droplets containing penicillin. Right: The bacterium *Streptomyces coelicolor* with dark blue droplets containing actinorhodin, an experimental antibiotic.

45

## Dr A.MOHAMMADI

### تولید و عرضه

- تولید آنتی‌بیوتیک‌ها عمدتاً بر اساس دانش میکروبیولوژیکی و روش‌های بیوشیمیایی است که آن‌ها را از ترکیبات مشابه (ضدمیکروبی) حاصل از سنتز شیمیایی متمایز می‌سازد.
- بهترین روش‌های تولید به صورت پتنت و اختراع ثبت می‌شود با این حال، طرح کلی این روش‌ها نسبتاً شناخته شده است.
- عملی‌ترین روش تولید آنتی‌بیوتیک به کارگیری تخمیر است که در حال حاضر از نظر روند بهینه‌سازی و استخراج و همچنین خالص‌سازی محصول مورد نظر به پیشرفت‌های فوق‌العاده‌ای دست یافته است.
- تخمیر کلاسیک شامل تکثیر (کشت میکروارگانیسم‌ها)، جداسازی / استخراج، خالص‌سازی و بسته‌بندی است.

46

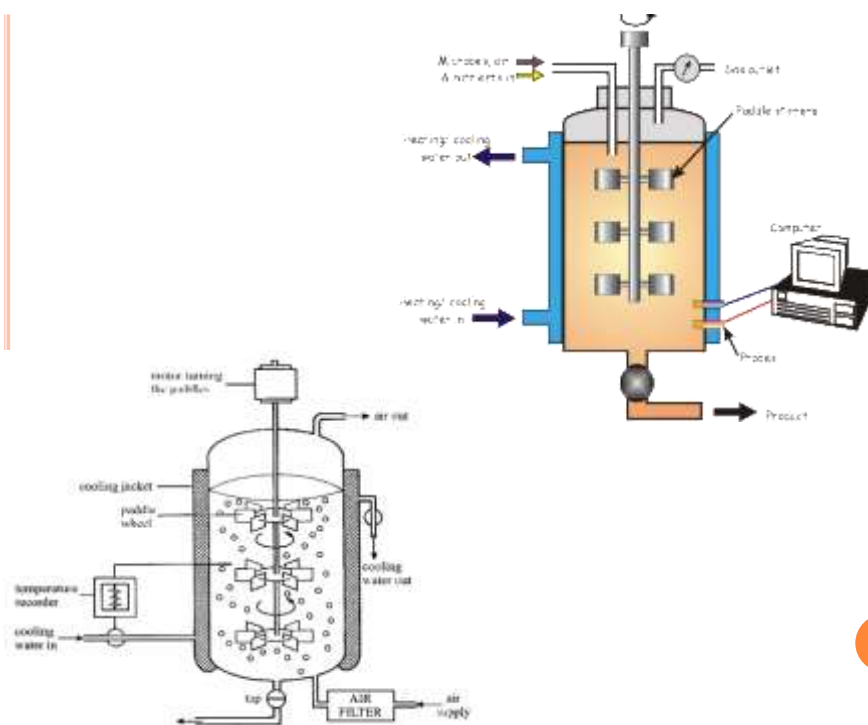
## تولید و عرضه

- تکثیر با آماده‌سازی **مایه تلقیح (اینوکولوم)** از کشت ذخیره (استوک) که معمولاً با توجه به نوع میکروارگانیسم در یک محیط مناسب تهیه شده، آغاز می‌شود.
- پس از آن، مراحل با **کشت دانه‌ای** و سپس رشد در فرماتورها بزرگ دنبال می‌شود که دارای ۱۰۰۰۰۰ الی ۱۵۰،۰۰۰ لیتر محیط مناسب رشد مایع استریل است (شکل).
- محیط تخمیر بایستی منابع **کربن و نیتروژن** (مانند ملاس و یا کنجاله سویا برای رشد میکروارگانیسم‌ها و نمک‌های آمونیوم برای تنظیم چرخه متابولیک) مورد نیاز میکروارگانیسم‌ها را فراهم سازد.
- ضمن اینکه عناصر کمیاب / نمک‌های معدنی (مانند فسفر، گوگرد، منیزیم، روی، آهن و مس) و پیش‌ساز با توجه به نیاز سوبه میکروارگانیسم به محیط افزوده می‌شود.
- هوادهی، همزدن، pH و درجه حرارت از طریق سیستم‌های کامپیوتری / خودکار کنترل می‌شوند و مواد مغذی در تمام مدت زمان فعالیت فرماتور در سطح مطلوبی حفظ می‌شوند.

Dr A.MOHAMMADI

47

## Dr A.MOHAMMADI



Dr A.MOHAMMADI

48



## تولید و عرضه

- برای جلوگیری از کف کردن در طول تخمیر، غلظت مناسبی از عوامل ضدکف مانند اکتادیکانول و سیلیکونها استفاده می‌شود.
- در اغلب موارد، ترکیب محیط‌ها و شرایط فرایند برای مراحل کشت دانه‌ای و تخمیر با توجه به اهداف دو مرحله کمی متفاوت است.
- در پایان دوره تخمیر، فرماتور به مرحله برداشت و استحصال می‌رسد که محتویات آن بایستی جداسازی، استخراج و خالص‌سازی شود تا محصول مورد نظر قابل‌دسترس شود.
- در طول پروسه تولید، نگهداری و حفظ شرایط استریل بسیار مهم است زیرا آلودگی فازی و یا میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌تواند منجر به از دست رفتن کامل تولید شود.
- ارائه و عرضه دارویی آنتی‌بیوتیک‌ها عمدتاً با توجه به استفاده و کاربرد آن‌ها

49

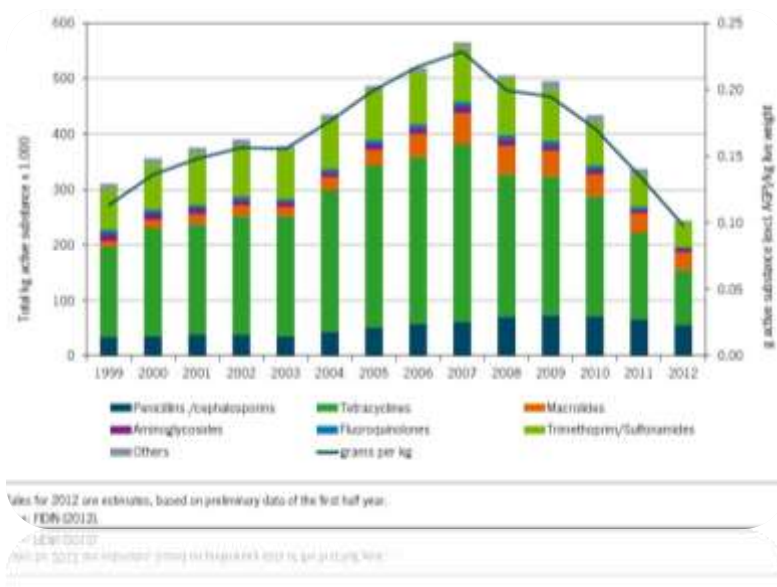
Dr A.MOHAMMADI

## بازار داروهای شیمی‌درمانی

- براساس گزارش CDC در ۱۹۵۴ سالانه حدود ۲ میلیون lbs (Pound) آنتی بیوتیک تولید می‌شد ولی امروزه این رقم به بیش از ۵۰ میلیون lbs رسیده است!
- بر طبق همان گزارش مردم سالانه ۲۳۵ میلیون دوز آنتی بیوتیک مصرف می‌کنند که متأسفانه (۵۰-۲۰)٪ آن غیر ضروری است.
- بازار جهانی داروهای ضد باکتری (شامل طبیعی، نیمه صنعتی و صنعتی) در سال ۲۰۱۲ بیش از ۴۰ میلیارد است که نسبت به سال ۲۰۱۱ حدود ۱ درصد افزایش داشته است.
- در هر دو سال، سفالوسپورین بیش از یک چهارم درآمدهای حاصل از داروهای ضد باکتری را تشکیل داده بود.
- در سال ۲۰۱۲، ایالات متحده بزرگ‌ترین بازار داخلی داروهای ضد باکتری را به خود اختصاص داد که بیش از ۲۵ درصد بازار را در اختیار داشت. با این حال، بازارهای در حال ظهور نیز بخش مهمی از بازار جهانی را تشکیل می‌دهند. سهم بازار چین در سال ۲۰۱۲ بیش از ۱۵ درصد بود.

50

## بازار داروهای شیمی درمانی

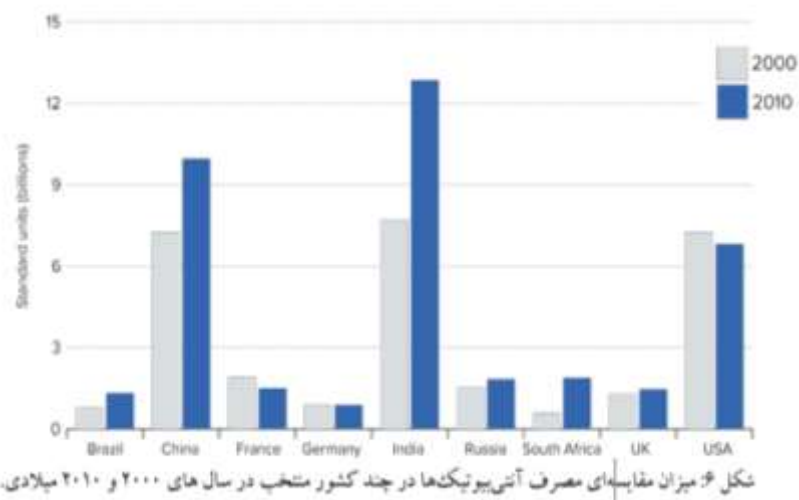


51

Dr A.MOHAMMADI

Dr A.MOHAMMADI

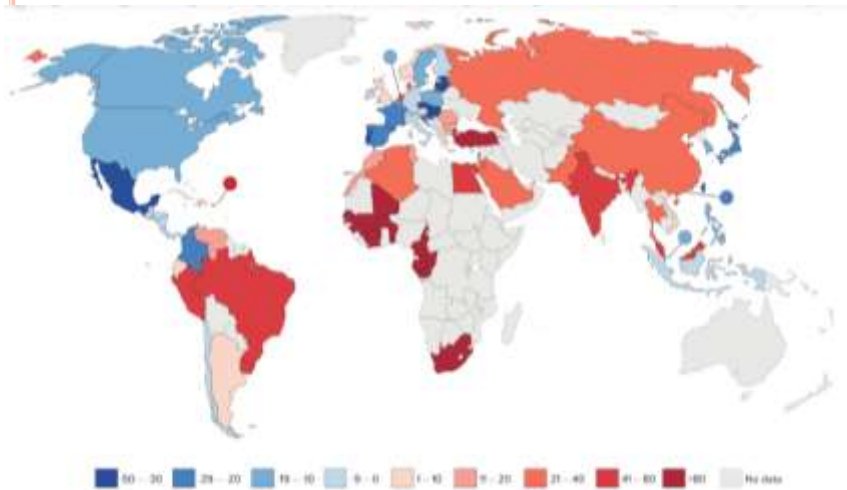
## بازار داروهای شیمی درمانی



52

Dr A.MOHAMMADI

## بازار داروهای شیمی درمانی



شکل ۷: تغییرات مصرف آنتی بیوتیکها در چند کشور منتخب در سال های ۲۰۱۰ و ۲۰۱۰ میلادی برحسب درصد.

53

Dr A.MOHAMMADI

## چالش های موجود

- بسیاری از مواد شیمیایی ضد میکروبی، سمی نیز هستند. آن ها علاوه بر کشتن میکروب های بیماری زا به میزبان های آلوده نیز ضربه می زنند.
- ۱) ارزیابی خطرات کوتاه مدت و بلند مدت (ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ و ...)
- ۲) ارزیابی گستره فعالیت

آنتی بیوتیک	نحوه عمل	اثرات جانبی
<b>پنی سیلین</b>	مهار ترانس پپتیداسیون N- استیل مورامیک اسید، ایجاد ساختار پپتیدوگلیکان ضعیف	مقاومت پنی سیلین؛ حساسیت (واکنش آلرژیک)
<b>استرپتومایسین</b>	گرایش به ریبوزوم های باکتریایی دارد، منجر به خوانش اشتباه کدون ها روی mRNA می شود که به موجب آن در سنتز پروتئین تداخل ایجاد می شود.	ممکن است به عصب شنوایی آسیب برساند و منجر به ناشنوایی می شود.
<b>کلر آمفیکل</b>	به ریبوزوم باکتریایی تمایل دارد. تشکیل باند پپتیدی بین اسیدهای آمینه را در طول سنتز پروتئین مهار می کند.	ممکن است باعث آتمی آپلاستیک شود که به دلیل تخریب بافت های تشکیل دهنده RBC و WBC را تخریب می کند.
<b>تتراسیکلین</b>	به ریبوزوم باکتریایی تمایل دارد. پیوندهای هیدروژنی بین آنتی کدون روی کپسکس tRNA- اسید آمینه و کدون روی mRNA را در طول سنتز پروتئین مهار می کند.	تغییر رنگ دائمی دندان در کودکان
<b>باسیتراسین</b>	سنتز دیواره سلولی را مهار می کند.	اگر وارد بدن شود، نفروتوکسیک است؛ تنها کاربرد موضعی دارد
<b>پلی میکسین</b>	تخریب غشا سلولی	اگر وارد بدن شود، سمی است؛ تنها کاربرد موضعی دارد.
<b>ریتامپین</b>	سنتز RNA را مهار می کند.	ایجاد رنگ نارنجی-قرمز در ادرار، مدفوع، بزاق، عرق و اشک
<b>کوئینولون</b>	سنتز DNA را مهار می کند.	بر توسعه و رشد غضروف اثر می گذارد.

54

## چالش‌های موجود

- ظهور و گسترش سویه‌های جدید میکروارگانیزم است که به آنتی‌بیوتیک‌ها **مقاوم** می‌باشند
- چنین مقاومت‌های دارویی :
  - (۱) به دلیل وقوع تغییرات ژنتیکی در میکروب‌ها
  - (۲) همراه با تولید یکسری آنزیم‌های میکروبی باشد که آنتی‌بیوتیک‌ها را مهار می‌کنند
  - (۳) با ایجاد تغییرات سطحی مانع اتصال آنتی‌بیوتیک شوند
  - (۴) و یا اینکه مانع ورود آنتی‌بیوتیک به داخل خود می‌شوند.
- ظهور سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و انتروکوکوس فکالیس مقاوم به وانکومایسین هشدار برای متخصصین است که برخی از بیماری‌های باکتریایی قابل درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است به زودی توسط آن آنتی‌بیوتیک‌ها **غیرقابل درمان** گردند.
- (۱) یافتن اهداف جدیدتر فعالیت ضد میکروبی
- (۲) تولید آنتی‌بیوتیک‌ها از منابع گیاهی و جانوری.
- (۳) ورود زیست‌فناوری

55

Dr A.MOHAMMADI

## منابع:

- محمدی، علی. **آنتی بیوتیک ها و مکانیسم عمل**. انتشارات دانشگاه الزهرا (س)، چاپ نخست، ۱۳۹۶.
- محمدی، علی. **مقدمه ای بر میکروب شناسی کاربردی**. انتشارات دانشگاه الزهرا (س)، چاپ نخست، ۱۳۹۶.
- محمدی، علی و زمانی، حجت اله. **مرجع کامل میکروب شناسی عمومی**. انتشارات آزاد کتاب، چاپ نخست، ۱۳۹۳.
- محمدی، علی و کریمی، ابراهیم. **اصول میکروب شناسی محیطی و صنعتی**. انتشارات آزاد کتاب، چاپ نخست، ۱۳۹۳.

Dr. A.MOHAMMADI



56