المضادات الحيوية ـ محاضرة ٣ و ٤

مصادر المضادات الحيوية
Sources of Antibiotics

يمكن تقسيم المضادات الحيوية تبعاً لمصدرها إلى:

أ. مضادات طبيعية Natural Antibiotics

و هي تضم الأحياء المجهرية و تقسم بدورها إلى:

1. البكتيريا Bacteria

- **بكتيريا *Bacillus polymyxa* تنتج المضاد الحيوي بوليميكسين بي Polymyxin B من مجموعة عديدات الببتيد، و هو يؤثر على البكتيريا السالبة لصبغة جرام.**
- **بكتيريا *Bacillus subtilis* تنتج كل من المضاد الباستيراسين و الباكترين و كلاهما يعملان ضد البكتيريا الموجبة لجرام.**

بكتيريا *Pseudomonas acidophila* و أنواع *Gluconobacter* تنتج مضادات حيوية Monobactams

2. البكتيريا الخيطية (Actinomycetes)

مثل

- **بكتيريا Streptomyces التي ينتج منها مضادات مثل كانامايسين** و ريفامبسين و فانكوميسين و تتراسايكلين و أرثرومايسين و ستربتومايسين و كلورمفنكول
- **بكتيريا *Streptomyces aureofaciens* تنتج المضاد الحيوي تتراسايكلين Tetracycline و هي مؤثره على الركتسيا Rickettsia ، نفس الكائن قادر على انتاج كلوروتتراسيكلين Chlorotetracycline الذي يعمل ضد البكتيريا السالبة لجرام.**
- **بكتيريا *Streptomyces remosus* تنتج المضاد الحيوي أوكسي تتراسيكلين Oxytetracycline الذي يعمل ضد البكتيريا الموجبة لجرام.**
- **بكتيريا *Streptomyces griseus* تنتج المضاد الحيوي الاستريبتومايسين Streptomycin و هو يتبع مجموعة الجليكوسيدات الأمينية Aminoglycoside و هو يعمل ضد البكتيريا السالبة و الموجبة لجرام، إضافة للبكتيريا المقاومة للأحماض.**

بكتيريا *Micromonospora purpurea* ينتج منها المضاد الحيوي الجنتاميسين.

بكتيريا *Streptomyces fradiae* تنتج المضاد الحيوي نيومايسين Neomycin ، وبكتريا *Streptomyces kanamyceticus* تنتج المضاد كانامايسين Kanamycin و كلاهما يعمل ضد البكتيريا السالبة و الموجبة لجرام، إضافة للبكتيريا المقاومة للأحماض.

بكتيريا *Streptomyces erythreus* تنتج المضاد الحيوي الإريثرومايسين Erythromycin و هو يتبع مجموعة الماكروليدز، و هذا المضاد يعمل ضد البكتيريا الموجبة لصبغة جرام.

بكتيريا *Streptomyces halstedii* تنتج المضاد الحيوي الكاربوميسين Carpomycin الذي يعمل ضد البكتيريا الموجبة لصبغة جرام.

بكتيريا *Streptomyces nodosus* تنتج المضاد امفوتريسين ب Amphotericin B و هو يتبع مجموعة البوليينات.

بكتيريا *Streptomyces nouresii* تنتج المضاد نياستاتين Nystatin

بكتيريا *Streptomyces venezuelae* تنتج المضاد كلورامفنيكول. Chloramphenicol

3 -الفطريات Fungi

*** يعتبر فطر *Penicillium chrysogenum* منتج للمضاد الحيوي Penicilin الذي يعتبر أحد أهم مجموعة مضادات البيتا لاكتام Beta lactam ، و هذا المضاد يستطيع التأثير على البكتيريا الموجبة لجرام، في حين أن الفطر ذاته ينتج المضاد الحيوي أمبسلين Ampicilin الذي يستطيع التأثير على البكتيريا السالبة لجرام.**

*** بعض أنواع فطر *Cephalosoporium* sp. تنتج المضاد الحيوي سيفالوسبورين Cephalosoprin و هو من مجموعة البيتالاكتام و يؤثر على البكتيريا الموجبة لجرام.**

فطر *Aspergillus fumigatus* ينتج المضاد فيوماجيلين.

و يمكن تلخيص كلما سبق في الجدول الآتي...

Microorganism	Genus	Antibiotic	Against		
			G+	G-	Other
Bacteria	*Bacillus polymyxa*	Polymyxin B		+	
	Bacillus subtilis	Bacitracin, Bacterin	+		
	Pseudomonas acidophila	Monobactams		+	
Actinomycetes	*Micromonospora purpurea*	Gentamicin	+	+	
	Streptomyces aureofaciens	Tetracycline Chlorotetracycline		 +	Rickettsia
	Streptomyces remosus	Oxytetracycline	+		
	Streptomyces griseus	Streptomycin	+	+	Acid-fast bacteria
	Streptomyces fradiae	Neomycin	+	+	
	Streptomyces kanamyceticus	Kanamycin	+	+	
	Streptomyces erythreus	Erythromycin	+		
	Streptomyces halstedii	Carpomycin	+		
	Streptomyces nodosus	Amphotericin B			Antifungal
	Streptomyces nouresii	Nystatin (Fungicidin)			Antifungal(Candida)
	Streptomyces venezuelae	Chloramphenicol	+	+	
Fungi	*Penicillium chrysogenum*	Penicilin Ampicilin	+	 +	
	Cephalosoporium sp.	Cephalosoprin	+		
	Aspergillus fumigatus	Fumagillin	+		Amebicide

ب . مضادات مصنعه Synthesis Antibiotics

تنتج بعض المضادات بعملية تصنيعية مثل مضاد الكلورمفنيكول.

ج . مضادات نصف مصنعه Semi Synthesis Antibiotics

و تعني أن جزءاً من مكونات المضاد ينتج بعملية التخمير من الأحياء المجهرية ثم يحوّر الناتج بعملية كيميائية، تنتج بعض البنسلينات و السيفالوسبورينات بهذه الطريقة.

متى تصنع الأحياء الدقيقة المضادات الحيوية، و كيف تدبِّر الحماية الذاتية..؟

المنتجات الطبيعية ذات نشاط المضاد الحيوي – أي القادرة على انتاج المضاد الحيوي – تكاد تكون جميعها منتجات من مسارات الأيض(الاستقلاب) الثانوية، و هي مسارات من الممكن الاستغناء عنها تحت العديد من ظروف النمو النشط .و لكن عندما تدخل الأحياء الدقيقة التي تنتج المضادات الحيوية المرحلة المستقرة, Stationary phase و تواجه المنافسة على المكان و/أو الغذاء لكائنات أخرى، فإنها تشغل الجينات التي تشفّر جزيء تكوين المضاد الحيوي و تستخدمه في تنظيم النمو، أو ربما بنشاط أكثر تشن حرباً كيميائياً على جيرانها .ثم تكون لمنتجي المضادات الحيوية الأفضلية الانتقائية Selective advantage من أجل النمو بما في ذلك الحصول على المواد الغذائية من جيرانها من المجاميع الميكروبية، و سيكون لها الضغط الإنتقائي Selective pressure للحفاظ على الطرق المنتجة للمضاد الحيوي وتشغّلها في أوقات الحاجة.

تحتاج البكتيريا و الفطريات التي تصنّع المضادات الحيوية إلى الحماية الذاتية أو آليات المناعة الذاتية من الأسلحة الكيميائية القاتلة التي تنتجها فهي تستخدم مجموعة متنوعة من الإستراتيجيات .و العامل 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 الأمينوجليكوسيد Aminoglycoside ، ستربتوميسين Streptomycin ، ميكروليد Macrolides، و أولياندوميسين Oleandomycin ، يتم تصديرها رغم أنها لاتزال غير نشطة و على بعد خطوات عديدة من النضج الإنزيمي القاتل، الذي يحدث خارج الخلية .و يغير منتجي المضادات الحيوية الآخرين تركيب جدران الخلية الخاص بهم، كما يعدل عنصر إنزيم Peptidyl transferase المستخدم في آلية تكوين البروتين على الريبوسومات البكتيرية ,أو يحدث تطفرات لتقليل الحساسية التركيبية في إنزيمات تكرار الحمض النووي DNA لتوفير الحماية ضد التدمير الذاتي.

من خصائص المضادات الحيوية:

تزيد من حموضة أو قلوية البيئة المحيطة بها نتيجة لزيادة تجمعها تصبح البيئة عالية الحموضة أو القلوية بدرجة لا تسمح بنمو منافسيها.

تزيد من الضغط الأسموزي أو التوتر السطحي للبيئة بدرجة لا تسمح لغيرها بالنمو.

بعض المضادات حيوية تتداخل في التحولات الإيضية للكائن المنافس والتي تؤدي إلى منع نموه أو قتله.

طور انتاج المضادات الحيوية من مراحل النمو البكتيري

يمر الكائن الحي الدقيق بعدد من أطوار النمو و هي بالترتيب:

1.طور الركود Lag phase

لا تزداد أعداد الخلايا في هذا الطور ولكن تبقى ثابتة مؤقتا ولكنها ليست في حالة سبات لكونها في حالة من الاستعداد للنمو والعمل على تخليق الأحماض النووية والإنزيمات و مرافقات الإنزيم حيث لا يرافقه زيادة في عدد الخلايا.

2.طور النمو اللوغارتمي Logarithmic phase

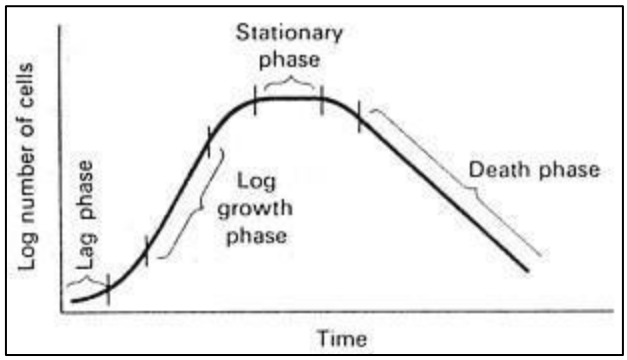
يزداد عدد الخلايا زيادة كبيرة و بمعدل عال تحت الظروف المثالية من درجة الحرارة و توفر الغذاء و تكون الخلايا في هذا الطور متماثلة من حيث التركيب الكيميائي و الفعالية الحيوية. لذا يستخدم هذا الطور لإجراء الاختبارات المعملية.

3.طور النمو الثابتStationary phase

يتباطأ معدل تكاثر الخلايا في هذا الطور إلا أن خط النمو يبقى مستقيماً و ليس هناك زيادة في معدل النمو و يرجع ذلك إلى قرب نفاذ المادة الغذائية و احتمالية انتاج مواد أيضية ثانوية سامة نتيجة النمو فيتوقف الإنقسام
نتيجة لما سبق ويتساوى معدل الموت مع معدل النمو ، تنتج المضادات الحيوية في هذا الطور .

4. طور الموتDeath phase

في هذا الطور يكون معدل موت الخلايا أعلى من معدل انتاج خلايا جديدة و هذه الحالة تعود إلى نفاذ المواد الغذائية الأساسية من الوسط و تراكم المواد السامة المثبطة للنمو، و في نهاية هذا الطور يقل معدل موت الخلايا و سبب ذلك يعود إلى قلة أعداد الخلايا الحية المتبقية مما يجعل باقي المواد الغذائية في الوسط يكفي لاستمرار نشاطها و تصبح الخلايا الميتة في الوسط مصدر اً غذائي اً جديد اً للخلايا الحية.



العوامل المؤثرة على انتاج المضادات الحيوية

1.المصدر الكربوني Carbon source

2.المصدر النتروجيني Nitrogen source

4.الاملاح المعدنية Mineral salts

3.التهوية Aeration

5.درجة الحرارة Temperature

6.الاس الهيدروجيني pH.