بسم الله الرحمن الرحيم

المضادات الحيوية

طرق العمل، المصادر، المقاومة

ANTIBIOTICS

Actions, Origins, Resistance

تأليف

كريستوفر والش

Christopher Walsh

كلية الطب جامعة هارفارد - بوسطن - مساتشوسيتس

ترجمة

أ.د. حنان أحمد حبيب الله باباي

استشارية الأحياء الطبية الدقيقة

مستشفى الملك خالد الجامعي - كلية الطب

جامعة الملك سعود

النشر العلمي والمطابع - جامعة الملك سعود

ص.ب ٦٨٩٥٣ - الرياض ١١٥٣٧ - المملكة العربية السعودية

ح جامعة الملك سعود، ١٤٣٣هـ (٢٠١٢م)

هذه ترجمة عربية مصرح بها من مركز الترجمة بالجامعة لكتاب:

ANTIBIOTICS, ACTIONS, ORIGINS, RESISTANCE
By: Christopher Walsh
© 2003 ASM Press

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

والش، كريستوفر

المضادات الحيوية: طرق العمل، المصادر، المقاومة./ كريستوفر والش؛ حنان أحمد حبيب باباي.- الرياض، ١٤٣٣هـ

٣٩٦ ص ٢١×٢٨سم

ردمك: ٤-٩٣٨-٥٥-٩٩٦٠-٩٧٨

١- المضادات الحيوية ٢- الجراثيم أ. باباي، حنان أحمد حبيب (مترجم) ب. العنوان

ديوي ٥٧٤,١٩٢٤٦ ١٤٣٣/٤٠

رقم الإيداع: ١٤٣٣/٤٠

ردمك: ٤-٩٣٨-٥٥-٩٩٦٠-٩٧٨

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة شكلها المجلس العلمي بالجامعة وقد وافق على نشره، بعد اطلاعه على تقارير المحكمين وذلك في اجتماعه العشرون للعام الدراسي ١٤٣١/ ١٤٣٢هـ المعقود بتاريخ ٢٤/ ٧/ ١٤٣٢هـ الموافق ٢٦/ ٦/ ٢٠١١م

النشر العلمي والمطابع، ١٤٣٣هـ

مقدمة المترجم

الحمد لله الذي جعل أول تنزيله الكريم قوله تعالى ﴿ ٱقۡرَأۡ ... ١ ﴾ العلق: الآية (١). آمراً بالعلم والتعلم، والصلاة والسلام على أفضل خلقه أجمعين محمد رسول الله الأمين وعلى آله وصحبه أجمعين. أما بعد فهذه ترجمة لكتاب "المضادات الحيوية، طرق العمل، مصادرها والمقاومة" التي تُوخي فيها الدقة في الترجمة لنقل كل ما رغب فيه المؤلف في نقله إلى قارئ الكتاب من الحقائق العلمية مهما كانت صغيرة.

ويعتبر هذا الكتاب مرجعاً مبسطاً يرجع إليه طلبة كليات الطب والصيدلة والكليات الصحية المهتمين بالمضادات الحيوية التي تستعمل في معالجة مختلف الأمراض المعدية التي تصيب الإنسان وطرق نشوء المقاومة لها. وللكتاب أيضاً أهمية لأعضاء هيئة التدريس والأطباء المختصين بمجال الصيدلة والأحياء الطبية الدقيقة حين الرجوع إلى المعلومات المكثفة والمختصرة الخاصة بمجال المضادات الحيوية ولاسيما بعد الازدياد الهائل في نشوء وتعدد المقاومة للمضادات الحيوية.

ولقد اعتمدنا بعد الله سبحانه وتعالى في ترجمة المفردات العلمية على المعجم الطبي الموحد الصادر من منظمة الصحة العالمية – المكتب الإقليمي لشرق المتوسط – الطبعة الرابعة.

وسنلاحظ كذلك بأن لبعض المفردات الإنجليزية أكثر من ترجمة. وفي هذه الحالة وضعنا كل ألفاظ الترجمات أولاً ثم بعد ذلك في سياق السرد رجعنا لأي من هذه الألفاظ، مثال ذلك كلمة (biosynthesis) والتي تترجم البناء الحيوي أو التكوين الحيوي، كلمة (pathways) وتترجم الطرق أو المسارات وكلمة (approach) تترجم أسلوب أو منهج. أما في الحالات النادرة والتي لم نجد فيها ترجمة المفردات العلمية والكيميائية أو اللغوية فقد رجعنا إلى المعاجم الأخرى مثل المورد لمنير البعلبكي الصادر عام ٢٠٠٢م أو قاموس حِتِي الطبي لعام ٢٠٠٠م. أما بعض المفردات وأسماء الإنزيمات والعمليات الكيميائية التي لم نجد لها ترجمة نهائياً في هذه المصادر فقد تمت كتابتها كما هي باللغة العربية والإنجليزية مثال كلمة (lantibiotic) فكتبت كما هي بالعربية (لانتيبيوتيك).

وإننا نود أن يكون هذا الكتاب بداية محفزة لإثراء المكتبة العربية بكتب مترجمة لهذا العلم الأساسي في مجال التعليم الطبي والممارسة السريرية، إذ إن عدد الكتب المعربة في مجال المضادات الحيوية والمقاومة لها لا زالت محدودة.

وفي الختام أود أن أتقدم بالشكر الجزيل والامتنان الخالص لزوجي الذي كان لدعمه الأثر البالغ في تحفيز وإنجاز هذا العمل، وكذلك والدتي وأبنائي لتهيئة البيئة المساعدة أثناء القيام بالعمل، وإلى كل من قام بتقديم النصح والمشورة الفنية.

ومن الله أرجو دوام التوفيق والسداد.

المترجمة

مقدمة المؤلف
PREFACE

لقد تطور هذا الكتاب نتيجة لأربعة اهتمامات متقاربة ومستمرة لفريقي البحثي: المثبطات الإنزيمية، وطرق التكوين الحيوي لجدار الخلية البكتيري، وآلية عمل المضادات الحيوية، وتطوير آليات المقاومة والتكوين الحيوي للبوليكيتيد، ومنتجات البيبتيد الطبيعية غير الريبوسومية (polyketide and nonribosomal peptide natural products).

الافتراض الرئيسي للمنهجية المتبعة هو القدرة على فهم وتصنيف طريقة عمل المضاد الحيوي تاريخياً ومستقبلياً بواسطة تحليل كيفية التدخل الانتقائي لهذه الجزيئات الصغيرة في عملية واحدة أو أكثر من العملية المركزية لبقاء الخلايا البكتيرية. وغالبية التركيز في هذا الكتاب على المنتجات الطبيعية ذات النشاط كالمضاد الحيوي التي تنتجها المكروبات لتعمل كأسلحة كيميائية على البكتيريا المجاورة، وفُحصت كذلك المواد الكيميائية المُصنعة ذات النشاط كالمضادات الحيوية. توجد تقارير عن الآلاف من الجزيئات ذات النشاط كالمضاد الحيوي ولكن القليل فقط من الأصناف التركيبية لها تأثير على الأمراض المعدية البشرية. ويركز هذا الكتاب على هذه الأصناف من المضادات الحيوية.

إن هذا الكتاب لا يُعنى بأن يكون موسوعياً، ولا كتاب معلومات صيدلانية، ولا لدراسة العوامل الميكروبيولوجية المسببة للأمراض وكيفية معالجتها. توجد نصوص وكتب مرجعية تهتم بالجوانب الخاصة بالعوامل المضادة للمكروبات.

تعمل الأصناف الرئيسة الحالية من المضادات الحيوية على مجموعة أهداف فرعية: التكوين الحيوي لجدار الخلية البكتيري، تكوين البروتين البكتيري، وتكرار وإصلاح دنا (DNA)، التكوين الحيوي للثيميدين بواسطة مسار الفوليت المعتمد على الإنزيم المساعد. ويفحص الباب الأول من الكتاب كيفية عرقلة المضادات الحيوية للبروتينات المعينة التي تعمل في هذه العمليات البكتيرية الأساسية وكيف يساعد التركيب الجزيئي للأدوية صغيرة – الجزيئات على نشاطها المضاد الحيوي.

يهتم الباب الثاني للكتاب بتطور المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية، بدءاً بالمنطق الجزيئي بأن المكروبات المنتجة للمضادات الحيوية تستعمل طرق معيَّنة للحماية الذاتية. الطرق الثلاث الرئيسة للمقاومة في منتجات

المضادات الحيوية هي تدمير المضادات الحيوية، الإخراج النشط للمضادات الحيوية بواسطة مضخات – خلال الأغشية، وتعديل تراكيب الهدف مما يؤدي إلى عدم الاستجابة للمضادات الحيوية. هذه الطرق تعتبر آليات رئيسة للمقاومة في البكتيريا المسببة للأمراض.

ويهتم الباب الثالث من النص بالمنطق الجزيئي للتكوين الحيوي، بدءاً بالشبكات المنظمة التي تتحكم في نسخة الجين للاستقلاب الثانوي في المتسلسلات (streptomycetes)، التي تنتج المضادات الحيوية. تُصنع مضادات البوليكيتيد والمضادات الحيوية غير الريبوسومية على "خطوط تجميع متعددة الجزيئات" مشابهة لماكينة الإنزيم المصنع للأحماض الدهنية (acid synthase machinery fatty). وتُمكن إستراتيجية خط التجميع المثالية من التباين الواسع في تركيب هذه الأصناف من العوامل المضادة للبكتيريا وكذلك توفر فرصة التكوين الحيوي الاندماجي الموجَه.

يبحث الباب الأخير من الكتاب آفاق توسيع قاعدة الأهداف البكتيرية وكذلك المضادات الحيوية الجديدة المرجح بروزها إلى الوجود. لقد نقل تسلسل المجين البكتيري البحوث الخاصة بالمضادات البكتيرية من عصر الفقر – في الهدف إلى عصر الغنى – في الهدف. ومن المحتمل أن تظهر مضادات حيوية جديدة من كل من الجهود الكيميائية الاصطناعية، وربما عن طريق الجهود الكيميائية الاندماجية، وأيضا من المنتجات الطبيعية بواسطة مغايرات التكوين الحيوي الاندماجية.

أنا ممتن إلى العديد من أعضاء فريقي البحثي، وبالأخص خلال السنوات الخمس الماضية، للكثير من المناقشات والأفكار الخاصة بعمل المضادات الحيوية، والتكوين الحيوي المقاومة.

أشكر جون تروجر (John Trauger) لتصميم وإنجاز العمل الفني على الأهداف في الخلايا البكتيرية التي أدت إلى فن غلاف الكتاب والرسومات في مقدمة الفصول. وأشكر غاري مارشال (Gary Marshall)، وريموند تشين (Raymond Chen)، وهيتين باتيل (Hiten Patel)، وستيف برونر (Steve Bruner)، ومايك بوركارت (Mike Burkart)، وسوزان كلوجستون (Susan Clugston)، ورائول كوهلي (Rahul Kohli)، وهيذر لوسي (Heather Losey)، ولوسونج لو (Lusong Luo) لإسهاماتهم العديدة في إنشاء الأعمال الفنية وتصميمها وتنفيذها وكذلك لتصحيح العديد من التناقضات والأخطاء طوال فترة العمل. أقر مساعدة ومساهمة تانيا شنيدر (Tanya Schneider)، وسارة أوكونور (Sarah O'Connor)، وبالأخص لوسونج لو (Lusong Luo) على المجهود المبذولة لمقتبسات الأدب. وأتوجه بالشكر الخاص إلى غاري مارشال للاجتهاد الهائل والاهتمام بالنص وخاصة الجزء الأكبر من الأعمال الفنية النهائية للكتاب.

كريستوفر والش

يناير ٢٠٠٣

المحتويات
Contents

مقدمة المترجم ..... هـ
مقدمة المؤلف ..... ز
الباب الأول: مقدمة إلى المضادات الحيوية ١
الفصل الأول: المضادات الحيوية: المفاهيم الأولية ٣
الباب الثاني: الأهداف المُثْبَتة والأصناف الرئيسة من المضادّات الحيوية ١١
الفصل الثاني: مقدمة للأصناف الرئيسة للمضادات الحيوية وطرق العمل ١٣
الفصل الثالث: المضادات الحيوية التي تعمل على البناء الحيوي لجدار الخلية ٢٣
الفصل الرابع: المضادات الحيوية التي تعرقل البناء الحيوي البكتيري للبروتين ٥٥
الفصل الخامس: المضادات الحيوية التي تعرقل تكرار وترميم الحمض النووي دنا: الكوينولونات ٧٥
الفصل السادس: أهداف أخرى للأدوية المضادة للبكتيريا ٨٣
الباب الثالث: المقاومة للمضاد الحيوي ٩٥
الفصل السابع: المناعة الطبيعية والمنتجة مقابل المقاومة المكتسبة ٩٧
الفصل الثامن: التدمير الإنزيمي أو تعديل المضاد الحيوي بواسطة البكتيريا المقاومة ١١٥
الفصل التاسع: مقاومة المضادات الحيوية بواسطة مضخات التدفق ١٣٥
الفصل العاشر: مقاومة المضاد الحيوي بواسطة تبديل أو تعديل هدف المضاد الحيوي ١٥٣
الباب الرابع: البناء الحيوي للمضاد الحيوي ١٦٧
الفصل الحادي عشر: تنظيم البناء الحيوي للمضاد الحيوي في الكائنات المنتجة ١٦٩
الفصل الثاني عشر: البناء الحيوي لمضادات بوليكيتيد (متعدد الكيتيد) الحيوية: مبحث إنزيمات خط- التجميع ... ١٨٧
الفصل الثالث عشر: خطوط التجميع الإنزيمية لمضادات الببتيد الحيوية غير الريبوسومية ٢٠٩
الفصل الرابع عشر: البناء الحيوي لأصناف المضادات الحيوية الأخرى ٢٣٥

الباب الخامس: الإستراتيجيات الجديدة لإيجاد مضادات حيوية جديدة وإطالة عمرها الزمني ٢٤٩
الفصل الخامس عشر: نظرات جديدة على الأهداف ٢٥١
الفصل السادس عشر: الجزيئات الجديدة ٢٩١
الفصل السابع عشر: السياقات والتحديات لاستعمال المضادات الحيوية الجديدة ٣٠٥
المراجع ٣١٩
ثبت المصطلحات ٣٥١
أولاً: عربي – إنجليزي ٣٥١
ثانياً: إنجليزي – عربي ٣٦٥
كشاف الموضوعات ٣٧٩

الباب الأول

مقدمة إلى المضادّات الحيوية
INTRODUCTION TO ANTIBIOTICS

في هذا الباب التمهيدي حُدِّد مجال وهدف الكتاب، مع التركيز على المضادّات الحيوية من المصادر الطبيعية والاصطناعية التي لها دور كبير في معالجة الأمراض البكتيرية التي تصيب الإنسان. أُوضِحت مصادر المضادّات الحيوية الطبيعية جنباً إلى جنب مع إستراتيجيات الوقاية الذاتية في الكائنات المُنتِجة وتَطَور المقاومة في البكتيريا التي سبق وكانت حساسة. إن التَطوُّر المحتوم للبكتيريا التي تعرضت للمضادّات الحيوية لتصبح مقاَومة يضمن الحاجة لدورات مستمرة من الاكتشاف وتطوير مضادّات حيوية جديدة.