

## مکانیسم اثر پنی سیلین

مکانیسم اثر آنتی بیوتیکها هنوز بخوبی شناخته نشده است. فرضیاتی از قبیل وقفه آنزیمی و اثر رقابتی و غیره که توجیه چگونگی اثر بعضی داروهای ضد عفونی از قبیل سولفامیدها بر مبنای آنها میباشد در مورد آنتی بیوتیکها صدق نمیکند.

همچنین مسئله تضاد اختصاصی بین آنتی بیوتیکها و متابولیتهای سلولی نیز در مورد عده معدودی از داروها به ثبوت رسیده است.

طرق مختلفی برای بررسی چگونگی اثر این داروها پیشنهاد شده است. مثلاً سعی کرده اند نشان دهند که آنتی بیوتیک در یک مرحله از متابولیسم میکرب دخالت میکند و مانع تبدیل ماده (الف) به (ب) میشود. در این طریق مقدار ماده (الف) در کشت میکربی که به آن آنتی بیوتیک اضافه کرده اند افزایش پیدا میکند ولی باید توجه کرد که تنها افزایش متابولیت (الف) دلیل بر این نیست که محل اثر آنتی بیوتیک در روی آن متابولیت میباشد زیرا ممکن است دارو باعث وقفه ایجاد آنزیمی شود که ماده (الف) را به ماده (ب) تبدیل میکند.

اما بر فرض اینکه ثابت شود آنتی بیوتیک مورد نظر اثر وقفه ای بر روی سیستم آنزیمی خاصی دارد، در این صورت نیز باید ثابت کرد که اولاً غلظتی از آنتی بیوتیک که این وقفه را ایجاد کرده است معادل غلظتی است که در بدن اثر باکتریواستاتیک یا باکتریسید دارد. ثانیاً اثر وقفه ای در روی میکروبهائی است که به آنتی بیوتیک حساس میباشند. در هر صورت اگر تصور شود که ضایعه بیوشیمیائی اولیه ای وجود دارد باید همزمان با آن ثابت کرد که این ضایعه در سلولهای میزبان ایجاد نمیشود.

پس از آشنائی با کلیات فوق با تاکید اینکه مکانیسم اثر پنی سیلین با سایر آنتی بیوتیکها یکی نمیباشد بشرح چگونگی آن میپردازیم.

از سال ۱۹۴۹ پارک و جانسون در یک کشت استافیلوکوک که با آن پنی سیلین و فسفاتهای معدنی اضافه شده بود سعی کردند متابولیتهائی را که افزایش پیدا میکنند اندازه بگیرند. بدین ترتیب سه نوکلئوتید مجزا کردند که هر سه دارای ثوریدین - ۵- پیروفسفات و یک ماده آمینوشوگاریپتید بوده اند.

اکنون ثابت شده است که ماده اخیر مشتق گلوکز آمین یا اسید سورامیک میباشد :  
همینطور مقداری آلانین و ایزین واسید گلوتامیک پیدا کردند .

این جستجوها باعث شد که تصور کنند پنی سیلین باعث یک مرحله از متابولیسم اسید نوکلئیک میشود نظریه دیگر توسط گیل بیان شده است وی نشان داده است که پنی سیلین مانع ایجاد یک دسته خاصی از اسیدهای آمینه از قبیل اسید گلوتامیک - اسید آسپارتیک و گلیسین میشود و میدانیم که این مواد در ساختن پوسته خارجی میکروب نقش حیاتی دارند . گیل تصور میکرد که حمل مواد از منبع اولیه به پوسته خارجی مختل میشود ولی یک مسئله دیگر باقی است و آن اینکه پنی سیلین چطور مانع حمل این مواد میشود ؟ خود گیل در یک کار دیگر باین سؤال جواب داده است وی نشان داد که پنی سیلین سنتز بعضی از آنزیمهای استافیلوکوک را متوقف میکند . این وقفه خصوصاً در آنزیمی بنام پرمآز که عامل انتقال فعال اسید گلوتامیک به پوسته خارجی است میباشد .

لدربرگ معتقد بود که پنی سیلین از سنتز هر دو قسمت موکوپلی ساکاریدی و لیپوپروتئین سل وال جلوگیری میکند و اشکال کروی با کتریهای گرام منفی که در اثر مجاورت با پنی سیلین ایجاد میشود عاری از سل وال میباشد در صورتیکه فرج اله شفا و سالتون ( ۱۹۵۸ ) ثابت کرده اند اشکال کروی سزبور دارای سل وال میباشد ولی این پوسته از لیپوپروتئین تنها تشکیل یافته است به عبارت دیگر پنی سیلین فقط از سنتز قسمت موکوپلی ساکاریدی سل وال جلوگیری مینماید بهمین جهت غشاء با کتریهای گرام مثبت که پوسته آن ها از موکوپلی ساکارید ساخته شده است در مجاورت پنی سیلین به پرتوپلاست عریان تبدیل میشوند و با کتریها میترکند در صورتیکه با کتریهای گرام منفی که قسمت اعظم پوسته شان از لیپوپروتئین تشکیل یافته است در اثر متوقف شدن ساختمان قسمت پلی ساکاریدی و نرم شدن سل وال کروی میشوند ولی برشد و نمو و تولید مثل خود ادامه میدهند . توضیح اینکه جدار با کتریها از دو قسمت تشکیل شده است یکی پرده سیتوپلاسمی که داخلی است و دیگری سل وال که در با کتریهای گرام مثبت منحصرأ از موکوپولی ساکارید ساخته شده ولی در با کتریهای گرام منفی علاوه بر موکوپولی ساکارید مقدار زیادی هم لیپوپروتئین دارد . قسمت موکوپولی ساکاریدی عامل سختی و استحکام پوسته خارجی است .

اخیرأ مواد دیگری از قبیل اسید تئیکوئیک و عده ای از پروتئین ها را از جدار خارجی بدست آورده اند مثلاً در استافیلوکوک طلائی توانسته اند مواد جدار سلول را جدا کنند و نشان داده اند که . . . / . آن اسید تئیکوئیک میباشد . پارك نیز بوسیله متابولیتهای نشاندار موفق

شد ثابت کند که پنی سیلین باعث وقفه تشکیل پوسته خارجی میشود بدون اینکه سنتز پروتئین ها یا اسید نوکلئیک را مختل کند.

تجربیات هان نظرفوق را تأیید کرد این تجربیات مبنی بر این بود که: در بعضی باکتریها پوسته خارجی را میشود بتوسط آنزیمهائی از قبیل لیزوزیم هضم کرده و از بین برد و در تحت شرایط معینی سلول بدون پوسته خارجی را زنده نگاه داشت. در چنین شرایطی اثر پنی سیلین در سلولهای بدون پوسته خارجی ضعیف تر خواهد بود.

نظریه دیگر که توسط پاره بیان شده اینست که پنی سیلین باعث سنتز یک آنزیم باکتریو لیتیک میشود ولی نظریه اخیر چندان مورد توجه واقع نشده است.

اولین آسیبی که دیده میشود اختلال در قابلیت نفوذ پوسته خارجی است. بتوسط پنی سیلین رادیواکتیو نشان داده اند که دارو یا کاملاً پورده سیتوپلاسمی سلول سپسید و یا بافاصله بسیار کمی در کنار آن قرار میگیرد.

نشان داده شده است که پورده سیتوپلاسمی عامل بیوسنتز پوسته خارجی میباشد و اختلال در این پورده بتوسط پنی سیلین باعث این میشود که مواد لازم برای ایجاد پوسته خارجی باندازه کافی و ترتیب معین تهیه نشده و پوسته خارجی را نسازد. پس در اینجا هم عدم ساختمان پوسته خارجی یک پدیده ثانوی نسبت ب ضایعه اولیه فوق الذکر میباشد.

استرومینگر و پارک نظریه دیگری مطرح کرده اند. آنها تصور میکنند که پنی سیلین مستقیماً بیوسنتز یک یا چند عامل لازم برای ساختن پوسته خارجی را تحت تأثیر قرار میدهند و خصوصاً باعث وقفه اثر گلوکزیداز میشود که در پورده سیتوپلاسمیک وجود دارد و عامل حمل کمپلکس پیپتید - اسید استیل - سورامیک میباشد.

بطور خلاصه هنوز مکانیسم اثر پنی سیلین کاملاً روشن نیست ولی مسلم است که این دارو باعث وقفه تشکیل قسمت سوکوپولی سا کاریدی پوسته خارجی میکروب میشود و این امر معلول وقفه ساخته شدن مواد لازم برای تشکیل جدار میباشد ولی اینکه اولین ضایعه ایجاد شده بتوسط پنی سیلین در کجا و چطور میباشد هنوز مورد بحث است.

## References

- 1 - Gale, E. F., Shepherd, C. J., and Folkes, J. P. Incorporation of amino acids by disrupted staphylococcal cells. *Nature*, 182 : 592-5, 1959.
- 2 - Park, J. T. Inhibition of cell wall synthesis in staphylococcus aureus by penicillins. *Biochem. J.* 70 : 1-13, 1958.
- 3 - Park, J. T., and Strominger, J. L. Mode of action of penicillins. *Science*, 125 : 99-101, 1957.
- 4 - Roger, H. J. The action of the penicillin in : R. Schmizer, and H. Hawking (Eds), *Experimental chemotherapy*, 2 : 56-66, Academic Press. New York, 1964.
- 5 - F. Shafa, and M. R. J. Salton. Some changes in the surface structure of gram negative bacteria induced by penicillin action. *Nature*, 181, 1321, 1958.
- 6 - Strominger, J. L. and Park, J. T. Composition of the cell wall of staphylococcus aureus : its relation to the mechanism of action of penicillin. *J. Biol. Chem.* 234 : 3263-8, 1959.