رتبة الفطور الشعاعية

Actinomycetales

افراد هذه الرتبة تعد حلقة وصل بين الجراثيم و الفطور و تصنف في 3 فصائل هي :

1 – فصيلة الفطور الجرثومية Mycobacteriaceae

2 – فصيلة الفطور الشعاعية Actinomycetaceae

3 – فصيلة الفطور العقدية Streptomycetaceae

و الفصيلة الاخيرة هي الاهم في علم العقاقير و من الناحية الصيدلانية

و يعد افراد هذه الفصيلة مصدرا هاما في الحصول على عدد كبير من المضادات الحيوية التي تحتل مكانا هاما في العلاج . بالاضافة الى دورها الكبير في تحقيق دورة الحياة داخل الطبيعة اذ انها تقوم بتحليل الفضلات العضوية في التربة .

لقد اكتشف العالم Waksman في عام 1940 ان بعض الفطور العقدية تتمتع بخواص مضادة لنمو الجراثيم الممرضة التي تعيش بجانبها . و بالفعل فقد استطاع ان يعزل اول مضاد حيوي منها اسماه Actinomycine الا ان سميته قد حدت من استعماله . و لكن اكتشاف الستريبتوميسين عام 1944 قد فتح آفاقا جديدة امام المعالجة بالمضادات الحيوية التي تنتجها الفطور العقدية .

تصنف المضادات الحيوية التي تنتجها الفطور العقدية حسب البنية الكيميائية الى :

1 – مضادات حيوية ذات بنية غليكوزيدية :

* ستريبتوميسين Streptomycine
* كاناميسين Kanamycine
* نيوميسين Neomycine
* نوفوبيوسين Novobiocine
* اريترومايسين Erythromycine
* روفامايسين Rovamycine

2 – مضادات حيوية ذات بنية رباعية النوى : ( تتراسيكلين )

* اوريومايسين Aureomycine
* تيراميسين Terramycine

3 – ذات بنية مشتقة من الحموض الامينية او من كثيرات الببتيد :

* سيكلوسيرين Cycloserine
* فيومايسين Viomycine

4 – ذات بنية خاصة :

* كلورامفينيكول Chloramphenicol
* ريفاميسين Rifamycin

5 – مضادات حيوية مبيدة للفطور :

* نيستاتين Nystatine
* تريكومايسين Trichomycine
* بيماريسين Pimaricine

6 – مضادات حيوية مبيدة للطفيليات :

* بارومومايسين Paromomycine

**1 – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية ذات بنية غليكوزيدية**

* **الفطور العقدية المنتجة للستريبتومايسين :**

**الفطور العقدية الرمادية *Streptomyces griseus***

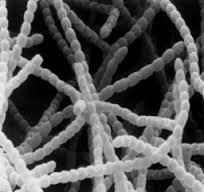
لقد وصف العالم الروسي Krainsky هذه الفطور العقدية الرمادية لاول مرة عام 1914 اما العالم Wakman

و مساعدوه فقد تمكنوا في عام 1944 من ان يعزلوا من رشاحة مزروع هذه الفطور مادة سموها ستريبتومايسين او ستريسين Strycine . و هو اول مضاد حيوي استعمل في المعالجة و لم يمض على اكتشافه مدة من الزمن حتى استعمل على نطاق واسع كعامل دوائي هام في معالجة السل Tuberculeuses

وصف الفطر :

تتالف الفطور العقدية الرمادية من مشيجة كثيفة يتراوح قطر الخيط الفطري فيها اقل من 2 مكرون . تفضل الوسط الهوائي حيث يكون نموها سريعا جدا يؤدي الى تشكل الابواغ , لون المشيجة ابيض في اول مراحل النمو لا يلبث ان يتحول الىاللون الرمادي المخضر بعد ظهور الابواغ .

درجة الحرارة المناسبة 37 درجة مئوية لنمو الفطور و هي غير الدرجة المفضلة لافراز الستريبتومايسين التي تكون بحدود 25-28 درجة مئوية .



الزراعة و انتاج الستريبتومايسين :

يستعمل في انتاج الستريبتومايسين على نطاق صناعي سلالات منتخبة و محفوظة بطريقة التجفيد تعطي هذه السلالات مردودا جيدا من الستريبتومايسين يصل حتى 3غ لكل ليتر من المستنبت .

تجري طرق الزرع الصناعية باتباع نمط الزرع بالاعماق باستعمال اوعية كبيرة اسطوانية الشكل يوضع في داخل الوعاء مقدار معين من المستنبت العقيم و المبرد لدرجة 25 . و تتالف معظم المستنبتات المستعملة من مواد سكرية ضرورية لنمو الفطر لعدم تمكنه من اصطناعها , كذلك تحتوي على طحين الصويا كمصدر للآزوت و كازيئين و املاح النترات و بعض العناصر المعدنية ( P – Ca – Mg – Mn – Fe ) بالاضافة الى مواد مضادة للزبد .

يراقب سير نمو الفطر و افراز الستريبتومايسين باخذ نماذج من المستنبت بفترات تتراوح 4-6 ساعات لمعايرة القدرة المضادة للحياة فيها .

يعد استخلاص الستريبتومايسين من المستنبت من اصعب العمليات التكنولوجية و الذي يتم باحد الطريقتين :

1 – فصل الخيوط الفطرية باستعمال مراشح ضاغطة

* تمرير الرشاحة عبر عمود من الفحم الذي يثبت المضاد الحيوي في شروط PH معينة
* يمرر الميتانول عبر عمود الفحم السابق و الذي يحل الستريبتومايسين اثناء مروره
* تجمع المحاليل الغولية و تبخر فنحصل على الستريبتومايسين الخام الذي يخضع لعمليات تنقية

2 – تمرر رشاحة المزروع عبر عمود من الراتنجيات مبادلات الشوارد الذي يجتذب الستريبتومايسين

* يغسل العمود ببعض المحلات للتخلص من الشوائب
* يمرر خلال العمود محلول حمض الكبريت الممدد الذي يجرف معه الستريبتومايسين
* تجمع السوائل الحامضة و تبخر للحصول على كبريتات الستريبتومايسين

عند اتباع كلا الطريقتين لا بد بعدها من اجراء عدة عمليات تنقية للحصول على مركب نقي و خال من المواد السامة و الرافعة للحرارة Pyrogenes

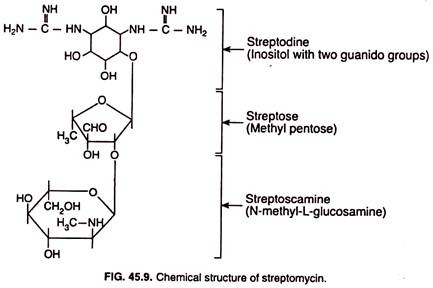
البنية الكيميائية لرشاحة مزروع الفطور العقدية الرمادية :

* عزل الستريبتومايسين الحقيقي Streptomycine A
* كما عزل مركب آخر هو Mannosido-streptomycine ( Streptomycine B )
* مادة مضادة للفطور سميت اكتيديون Actidione
* فيتامين B12

لفصل الستريبتومايسين عن المانوزيدو –ستريبتومايسين فيعتمد على خاصة الستريبتومايسين بتشكيل معقد بللوري مع كلور الكالسيوم دون المركب الثاني .

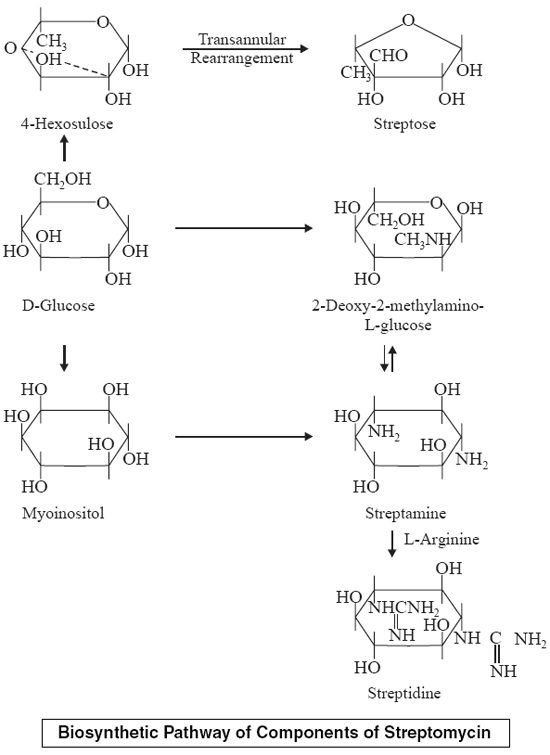
يعد الستريبتومايسين من حيث البنية الكيميائية غلوكوزيد يتكون من :

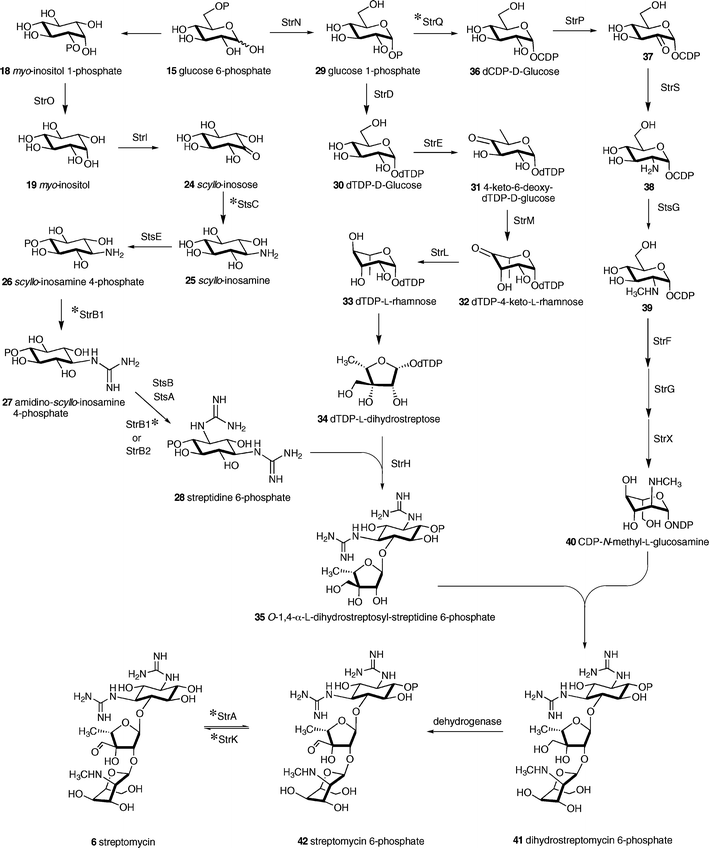
* قسم لا سكري هو اساس يدعى ستريبتيدين Streptidine يشتق كيميائيا من السيكلوهيكزان يحمل 4 مجموعات هيدروكسيلية و مجموعتي غوانيدين
* القسم السكري هو عبارة عن سكر ثنائي يسمى Strepto-biose amin الجزء الاول من هذا السكر هو سكر خاص يسمى Streptose يحمل على الكربون 3 وظيفة الدهيد , و الجزء الثاني هو سكر سداسي اميني يسمى غلوكوزامين Glucose amine يحمل على الكربون 2 وظيفة ميتيل امين .



هدرجة الوظيفة الالدهيدية على الكربون 3 من سكر الستريبتوز يؤدي الى الحصول على مركب جديد يسمى دي هيدرو ستريبتومايسين Dihydrostreptomycine الذي يستعمل بشكل كبير في المداواة .

الاصطناع الحيوي للستريبتومايسين :





الصفات الفيزيائية للستريبتومايسين :

* مسحوق ابيض ينحل في الماء و لا ينحل في الايتر و الكلوروفورم
* ذو تفاعل قلوي ( بسبب وجود الغوانيدين )
* يعطي املاحا عند تفاعله مع الحموض المختلفة و الشكل الدستوري هو كبريتات الستريبتومايسين ( مسحوق ابيض عديم الرائحة , جاذب للرطوبة , ذو طعم مر قليلا , ينحل بشكل كبير في الماء , محلوله في الماء قريب من الاعتدال ) .

ذاتية الستريبتومايسين :

* لوجود الوظيفة الغوانيدية تعطي كبريتات الستريبتومايسين تفاعل سكاغوشي Sakaguchi ( مع الفا نافتول و الصود و تحت كلوريت الصوديوم يتشكل معقد ذو لون احمر )
* تعطي كبريتات الستريبتومايسين مع نتروبروسيات الصوديوم و فيروسيانور البوتاسيوم في وسط قلوي لون احمر ثابت . ( يفيد هذا التفاعل في معايرة الستريبتومايسين بالطرق اللونية )

التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

* يعد الستريبتومايسين قاتلا للجراثيم و بنفس الوقت موقف لنموها
* يؤثر في الجراثيم سلبية الغرام و خاصة عصيات القيح الازرق و العصيات الكولونية و غيرها
* ذو تاثير نوعي في بعض الجراثيم المقاومة للحمض كعصيات كوخ
* يؤثر في الجراثيم ايجابية الغرام الا ان تاثيره فيها اقل من البنسللين
* الستريبتوميسين B ذو فعالية اضعف من الستريبتومايسين الحقيقي A بمقدار 4-5 مرات لذلك قلما يستعمل في المعالجة .
* يستعمل في الامراض السلية الرئوية بالمشاركة مع ادوية اخرى
* يستعمل في الحمى المالطية و في جميع الامراض الناجمة عن الغصيات الكولونية
* تستعمل املاح الستريبتومايسين ( كبريتات و كلوريدرات ) بشكل حقن عضلية او وريدية كذلك يمكن ان يستعمل عن طريق الفم ( لا يتخرب في المعدة ) في معالجة التعفنات المعوية ,كما يمكن ان يستعمل بشكل مراهمفي الآفات الجلدية الناجمة عن السل الجلدي .
* يعد من الادوية السامة لذلك يجب الا يصرف الا بوصفة طبية فاستعمال هذا المركب يسبب اعراض جانبية مثل تاثيره على العصب السمعي و تجنبا لحدوث الاعراض الجانبية هذه فقد تم اصطناع مركب جديد يسمى دي هيدروستريبتومايسين و هو مركب يحضر بهدرجة الستريبتومايسين حيث تتحول الوظيفة الالدهيدية في سكر الستريبتوز الى وظيفة غولية اولية

يستعمل بشكل املاح ( كبريتات – كلوريدرات ) و تكون المحاليل المائية لهذه الاملاح ثابتة في PH بين

3-7 و بدرجة حرارة 5

من ميزات هذا المركب انه :

اثبت تاثيرا و اقوى فعلا من الستريبتومايسين و اقال تاثيرا على العصب السمعي و يستعمل في مواضع استعمال الستريبتومايسين .

**الفطور العقدية المنتجة للكانامايسين Kanamycine**

عزل هذا المضاد الحيوي من مزارع الفطور العقدية *Streptomyces kanamycetus*

من قبل العالم الياباني Umezawa عام 1957

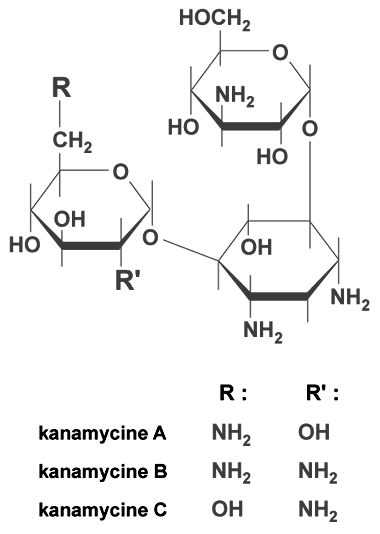


البنية الكيميائية للكاناميسين :

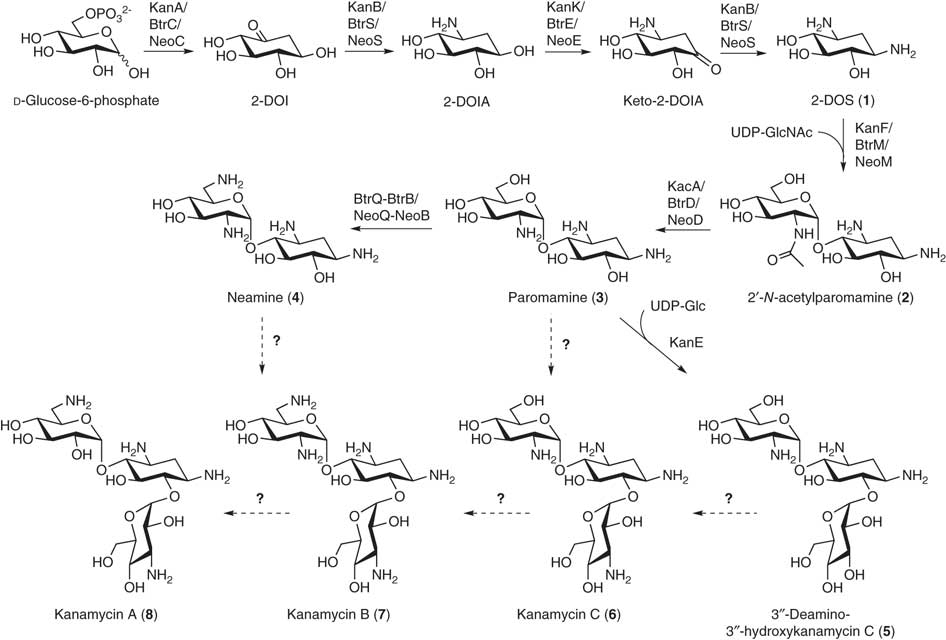
ذو بنية غليكوزيدية يتالف القسم اللاسكري فيه من اساس يسمى Desoxystreptamine

و القسم السكري من جزيئتين سكر سداسي اميني

وهو مزيج من عدة مكونات هي A-B-C



الاصطناع الحيوي للكانامايسين :



التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

* له تاثير مشابه للستريبتومايسين فهو يؤثر في العصيات السلية و الجراثيم سلبية الغرام
* جيد التحمل من قبل الانسان الا ان استعماله لمدة طويلة قد يسبب اذية كلوية خفيفة
* يستعمل بشكل ملح كبريتات الكانامايسين
* يعطى بشكل حقن عضلية

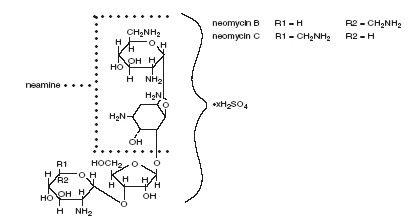
**الفطور العقدية المنتجة للنيومايسين Neomycine**

عزل من مزارع الفطور العقدية *Streptomyces faradiae*

في عام 1949 من قبل العالمان Waksman & Lechavalier



البنية الكيميائية للنيومايسين :



البنية الكيميائية للنيومايسين :

يعد مزيجا من عدة مكونات اساسية التفاعل هي A\_B-C و قد وجد ان النيومايسين B-C يشبه بنية الستريبتومايسين

يتكون النيومايسين B مثلا من سكر ثنائي يدعى Neo-biose amine ( ريبوز + سكر سداسي اميني هو دي امينو هيكسوز Di amino hexose )يمثل الجزء السكري في جزيء الغليكوزيد بالاضافة الى جزيئة سكر سداس اميني في الطرف الآخر .

القسم اللاسكري يتكون من اساس يسمى نيامين Neamine مشتق من السيكلوهيكزان خال من الوظائف الغوانيدية .

التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

* يشبه الى حد كبير الستريبتومايسين
* يعطى عن طريق الفم في الانتانات المعوية خاصة عند المرضى شديدي الحساسية للمضادات الحيوية الاخرى
* مادة قاتلة للجراثيم
* يستعمل كذلك على شكل مراهم عينية و قطرات و مراهم و محاليل خارجية

**الفطور العقدبة المنتجة للنوفوبيوسين Novobiocine**

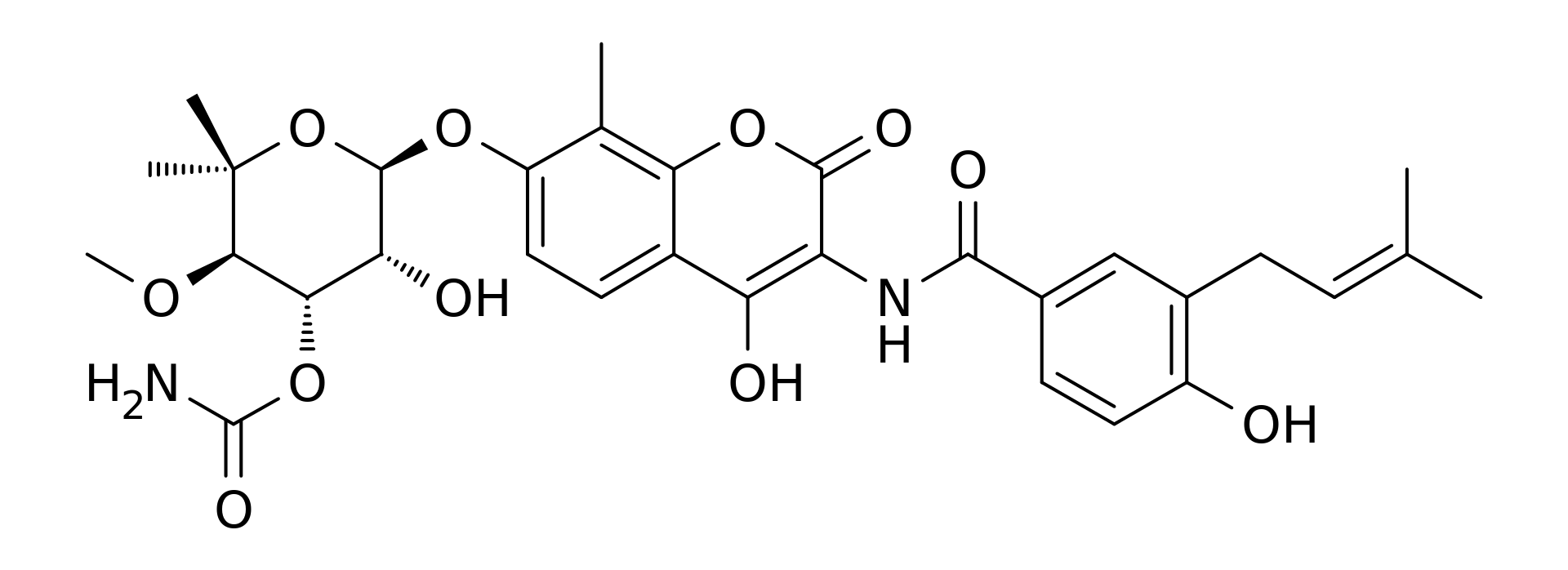
يسمى كذلك albamycine او Strepto-nivicine

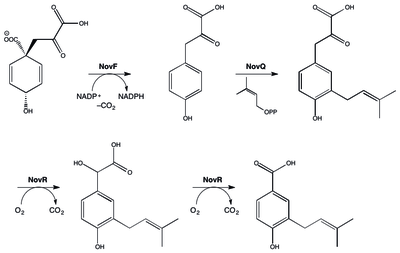
يعزل من مزارع الفطور الغقدية *Streptomyces niveus*

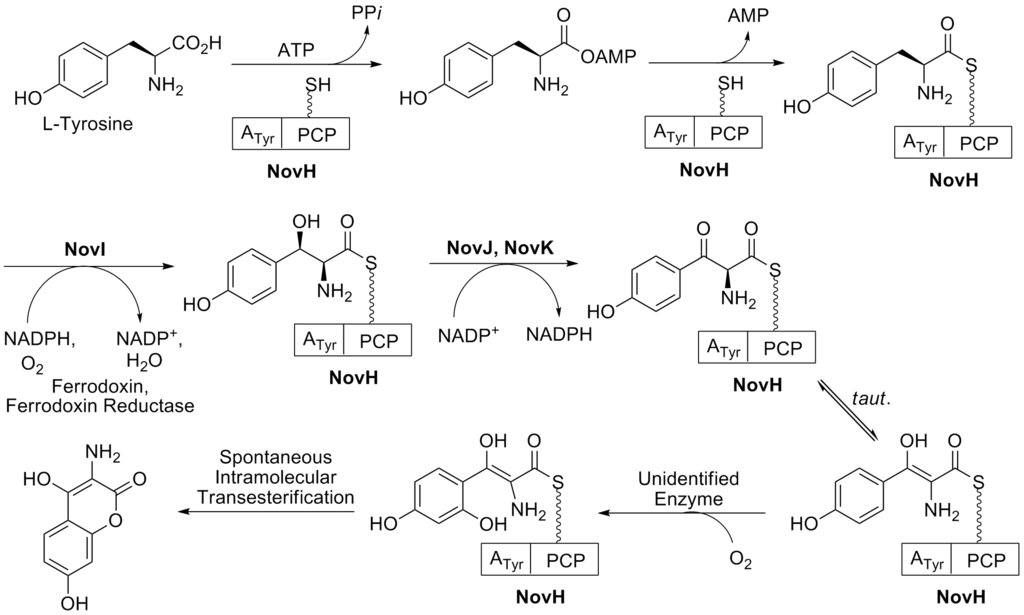
البنية الكيميائية للنوفوبيوسين :

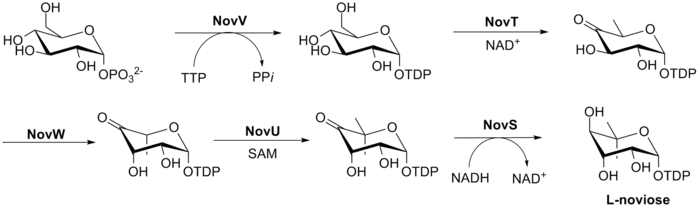
يمكن اعتباره مركب ذو طبيعة غليكوزيدية الا انه ذو تفاعل حامضي بخلاف المركبات السابقة

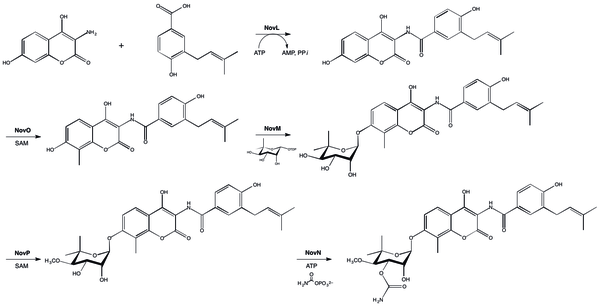
يتالف من جزء لا سكري هو عبارة عن مركب كوماريني اميني مع حمض البنزوئيك و من جزء سكري هو عبارة عن جزيء من سكر خاص يسمى نوفيوز Noviose











التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

* يؤثر فقط على الجراثيم ايجابية الغرام و خاصة المكورات العنقودية
* يتميز بانه مركب قليل السمية
* يمكن تناوله عن طريق الفم حيث يؤخذ على شكل ملح صودي
* يمكن ان يحل محل البنسللين و خاصة في الحالات التي تكون فيها المكورات العنقودية مقاومة على المضادات الحيوية الاخرى .

**الفطور العقدية المنتجة للروفامايسين Rovamycine**

يسمى كذلك سبيرامايسين Spiramycine

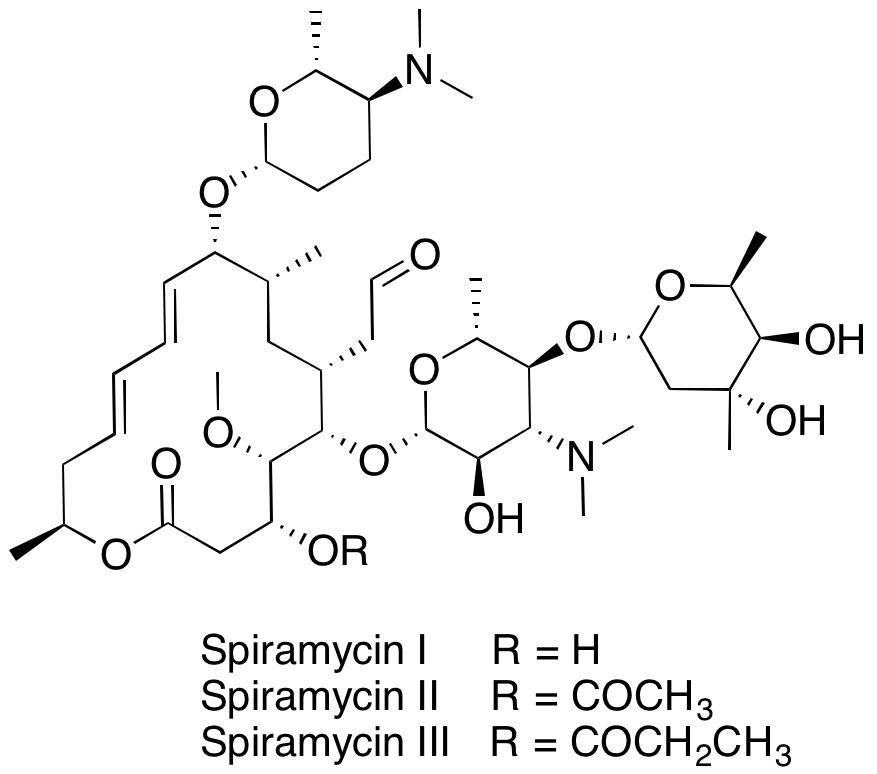
ينتج عن الفطور العقدية المتلونة *Streptomyces ambofaciens*

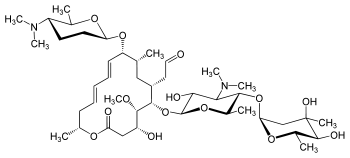


البنية الكيميائية للروفاميسين :

هو مزيج من عدة مركبات بتفاعل قلوي يحتوي على اغليكون ذو بنية لاكتونية ووزن جزيئي مرتفع macrolide

يرتبط بسكرين يسمى الاول ميكاروز mycarose و السكر الثاني ميكامينوز mycaminose





التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

* يمتاز بفعالية شديدة و يضاد بتاثيره المكورات العقدية و العنقودية و الرئوية و الرباعية
* يستعمل على شكل ملح كبريتات الروفامايسين
* يعد المضاد الحيوي الاول الذي يستعمل في خمج اللثة و الاسنان
* دواء سريع الامتصاص و لا يؤثر على مخاطية جهاز الهضم و يحافظ على زمرة الجراثيم المعوية
* دواء جيد التحمل و يمكن اعطاؤه للنساء الحوامل و الاطفال

**الفطور العقدية المنتجة للاريترومايسين Erythromycine**

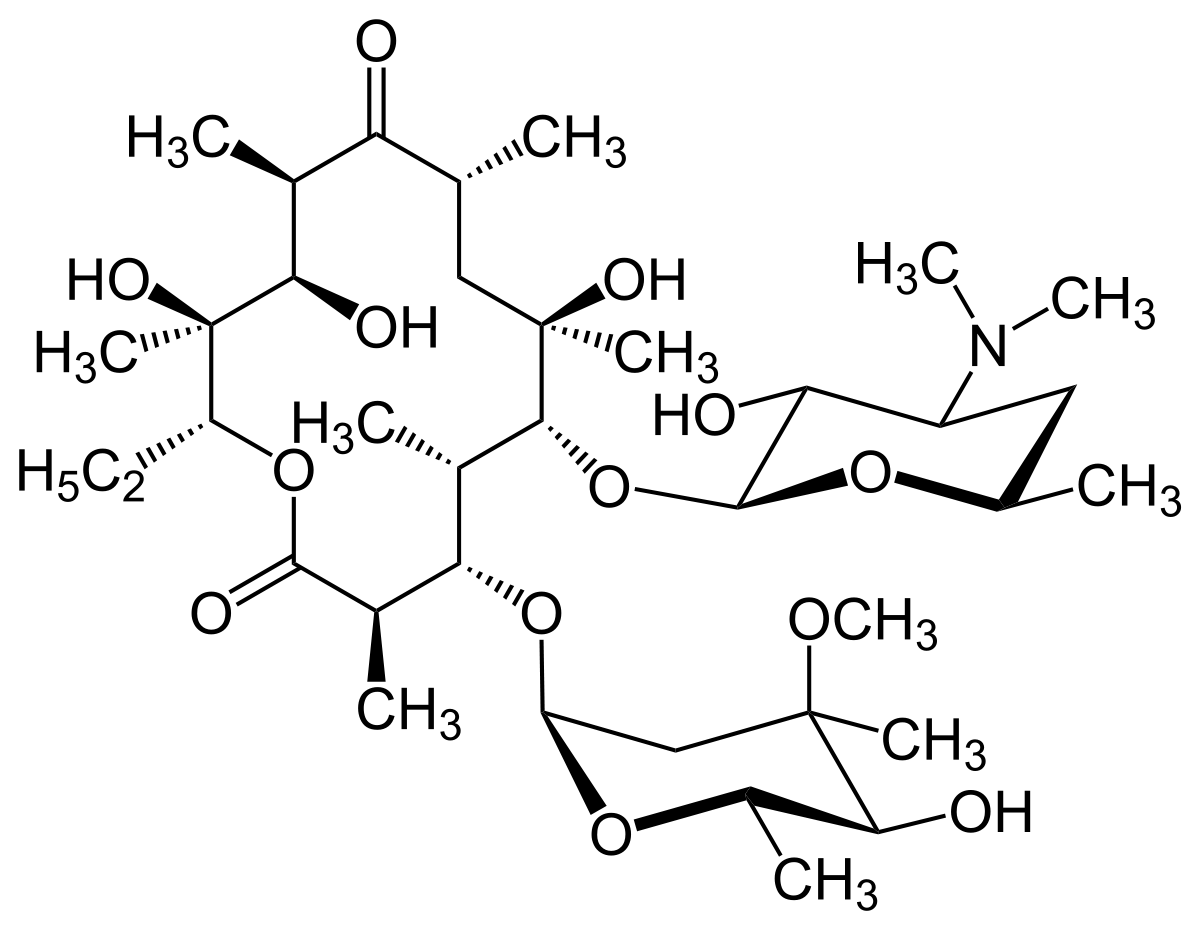
ينتج من الفطور العقدية *Streptomyces erythreus*

و هي فطور ذات لون احمر و هذا سبب تسمية هذا المضاد الحيوي

البنية الكيميائية للاريترومايسين :

هو مزيج من عدة مركبات ذات تفاعل قلوي هي :اريترومايسين A-B-C

يتالف من سكرين الاول يسمى كلادينوز Cladinose و الثاني ديسوسامين desosamine يرتبطان بلاكتون مؤلف من 14 ذرة كربون



التاثير الفيزيولوجي و الاستعمال :

* يؤثر في الجراثيم ايجابية و سلبية الغرام
* يعطى عن طريق الفم على شكل املاح ( ستيرات – ستولات – بروبيونات ..) لا تتاثر بالحموضة المعدية
* جيد التحمل جدا و يعطى في حالات التحسس للبنسللين