MIRACLE Academy

ميدسينال 2
زميلتكم ريماس الشوابكة

لجان الدفعات

قال تعالى (يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

Antibacterial antibiotics

Dr. Rand Omar Shaheen
Hashemite University

تقديم المحاضرة الاولى
من [شرح الدكتورة اسماء بالمحاضرة
+ شرح الدكتورة رند حفيظوها
الاون لاين]

Antibacterial antibiotics

- A substance is classified as antibiotic if the following conditions are met:

1. It is a product of metabolism even if it was later duplicated by synthesis
2. Synthetic analogues of naturally occurring antibiotics
3. It antagonizes growth or survival of one or more species of microoganisms (Either kills the microbe (microbiocidal) or prevent its growth (microbiostatic)).
4. It is effective at low concentrations

antagonism الفعل
growth للـ
أو الفعل قتل للفعل
cell الـ

Antibacterial agents:

الاكتشافه بالحرب العالمية الثانية = برضه هو من اول اشيا تم الاكتشافه

- The accidental discovery of penicillin is by Fleming in 1928 is the main reason for the initiation of modern antibiotic era.
- Clinically useful antibiotics need to have the following criteria:

1. Combat (infection) or (neoplastic) disease
2. Selective toxicity
3. Stable for a period of time inside the body.
4. Ease of administration by oral or parenteral route
5. Rates of biotransformation and urinary elimination are slow enough to allow convenient dosing schedule and rapid enough to remove the drug and its metabolites after discontinuation

Potential targets for antibacterial agents

① ❑ Protein synthesis
② ❑ Nucleic acid synthesis
③ ❑ Cell metabolism (e.g. folate synthesis)
④ ❑ Cytoplasmic membrane
⑤ ❑ Bacterial cell wall synthesis

Potential targets for antibacterial agents

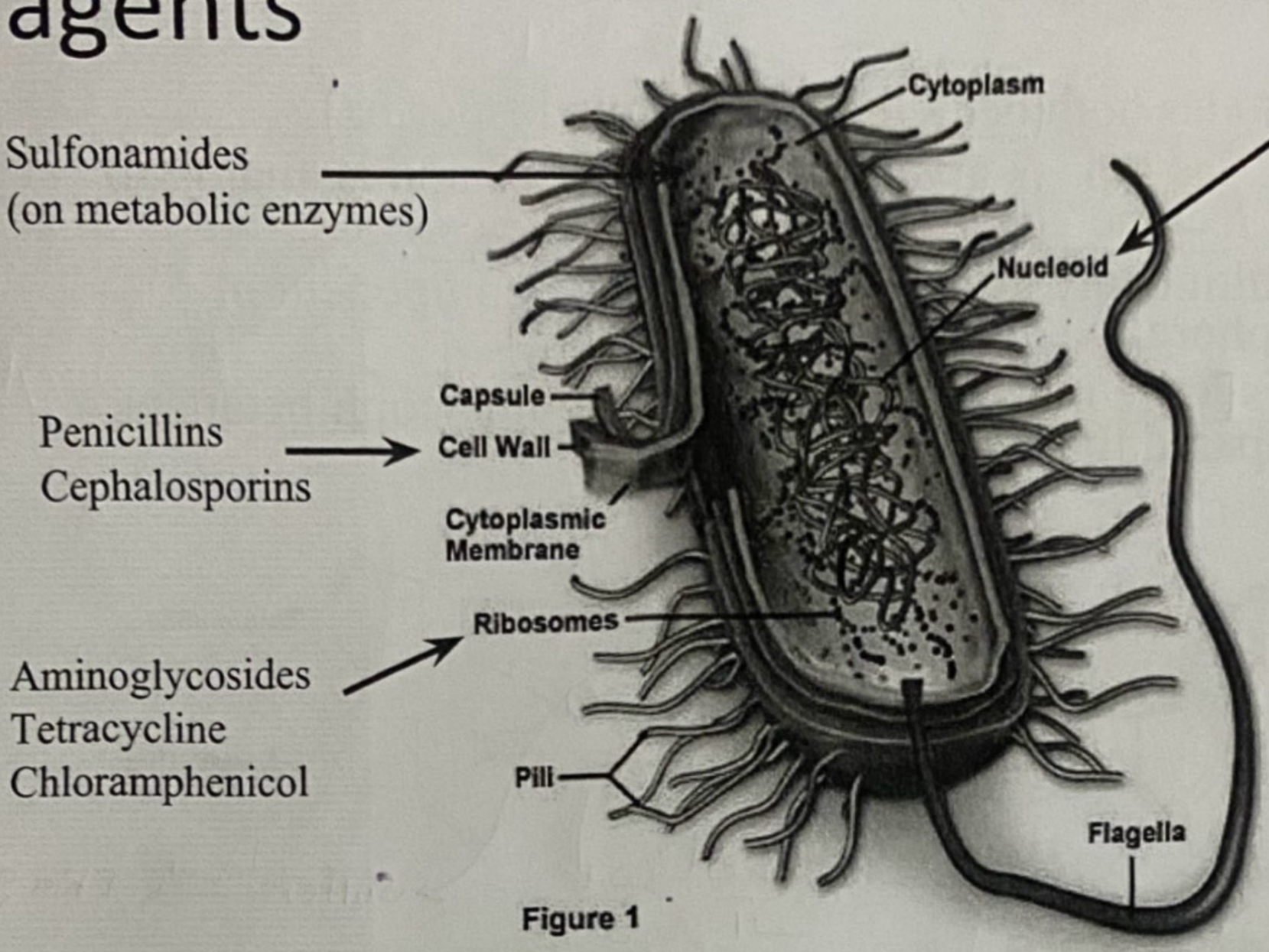


Figure 1

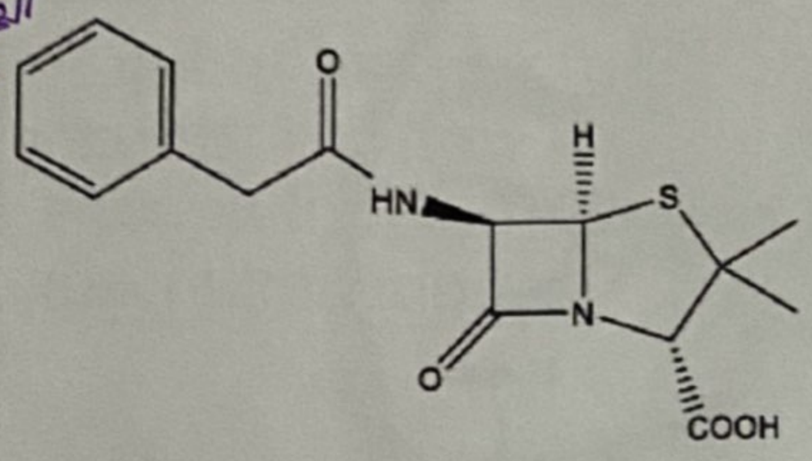
Antibacterial agents acting on the cell wall biosynthesis

Penicillins and Cephalosporins

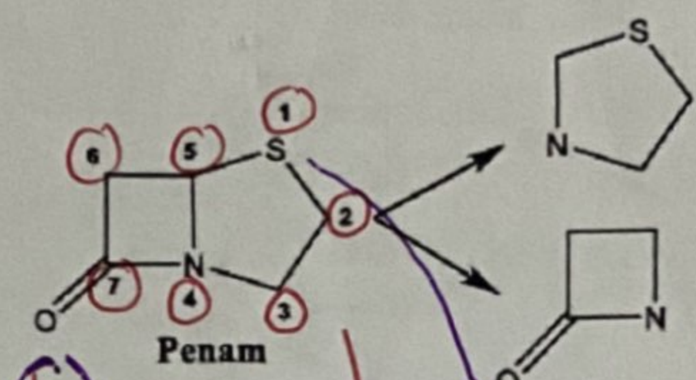
β- Lactam antibiotics

- These includes both penicillins and cephalosporins.
- The name "lactam" is given to cyclic amides and is analog to the name "lactone", which is given to cyclic esters.
- This ring ultimately proven to be the main component of pharmacophore. → lactam ring
- This ring is more reactive and sensitive to nucleophilic attack when compared to normal planar amides.

ممكن تنكسر نتيجة الهجوم الي بصير عليها بواسطه Nucleophilic هاي المضادات الحيوية ماراح تكون كتير (Stable)



Benzylpenicillin (Penicillin G)



هون بالعد (ما) بتبع آلية [Iupac] بتبع طريقة العد USP

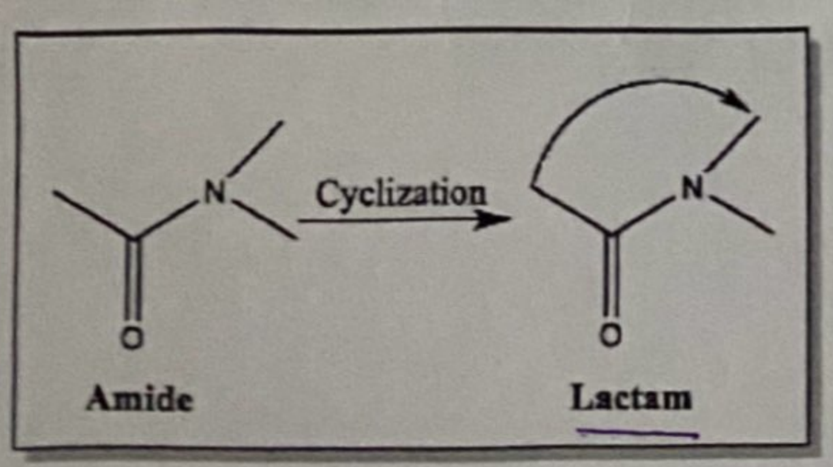
β-Lactam (the cyclic amide)

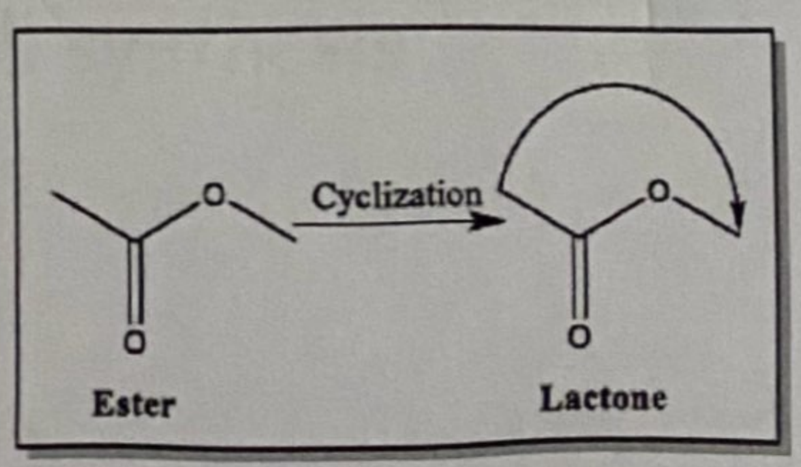
هيني في دلعة بإنجليزي

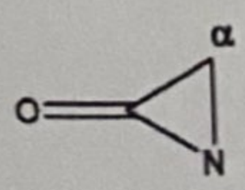
This ring is the result of cyclization of the amide group, as in case of Lactone which is the cyclic structure of ester.

Why it's called β-Lactam?

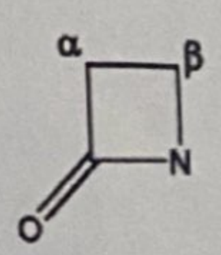
Because the first carbon beside the carbonyl group is α carbon and beside this α carbon is β carbon, so when the nitrogen atom substituting the β carbon we call it Lactam ring (β-Lactam), also there is α-Lactam rings







α-Lactam



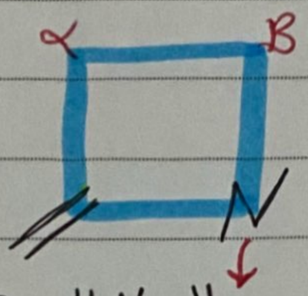
β-Lactam

تفريغ:- ريماس الشوابكة

No. Lecture(1)

أول اشي بدي احكيلكم شو هو الـ (B-lactam)، لاعزم أول اشي بدي احكيلكم بداية فصل موفقة واهوا لطلب العلم ن بكل قوتكم وإن شاء الله فصل خفيف لطيف عليكم، نرجع لموضوعنا شو هو الـ B-lactam ؟؟

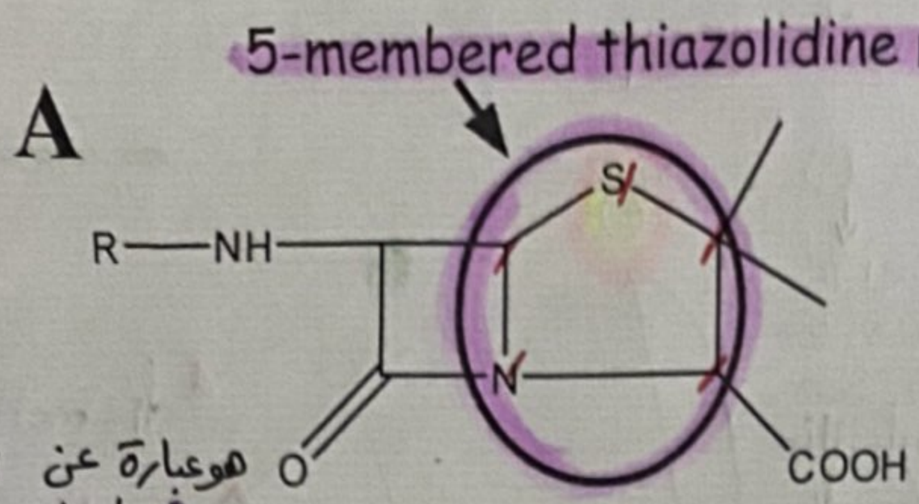
حلقه رباعية يوجد فيها Nitrogen + Cyclic amide.
↓ شو يعني
هاد يعني انه حلقة رباعية وهي بالعادة بتكون "not stable"
↓ احكيلكم ليه not stable !!
↓
لإنه الـ carbon لحتى تكون بوضعية الإستقرار لازم تكون بزاوية (109) وهون ↑ موجودة بزاوية (90) وهاد الإشي بعمل ضغط [يعني بخليها أول ماتقدر انها بتفك رح بخليها تفك مباشرة]



الـ N اللي هون مرتبطه بالـ B لهيك اسمها "Beta"

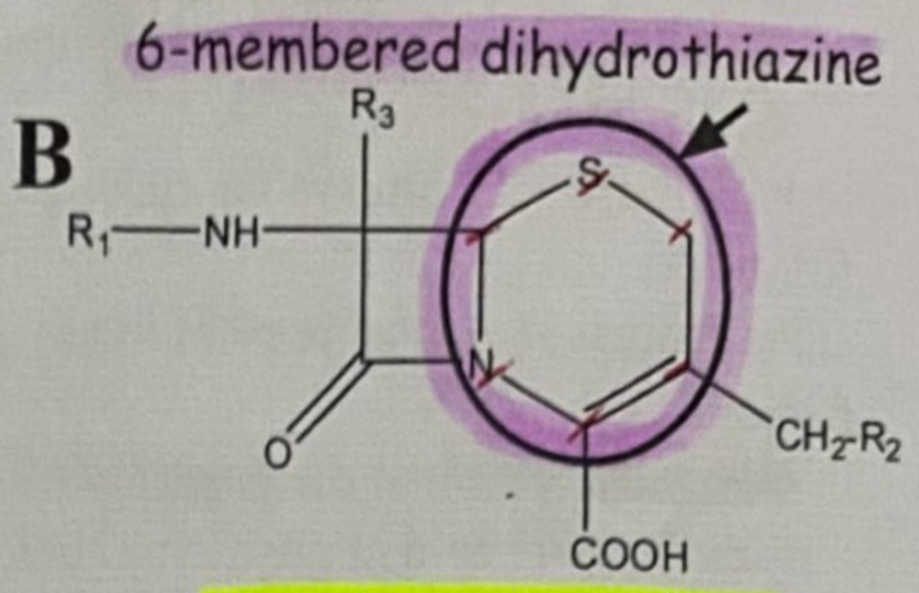
* B-lactam ⟶ * Penicillin
* Monobactam.
* Cephalosporin.
* Carbapenem.

β-lactam antibiotics

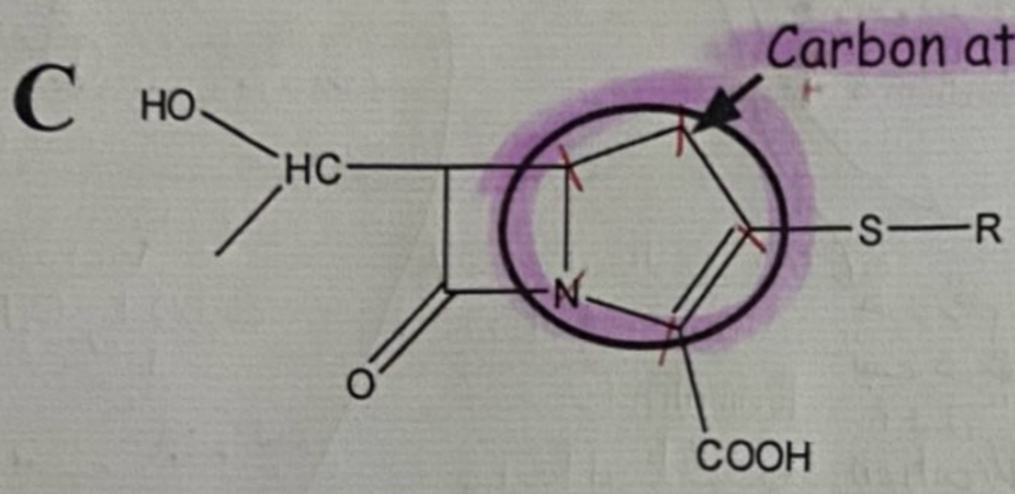


Penam هوعبارة عن مرتبط فيه
mono bactam ring + thiazolidine ring.

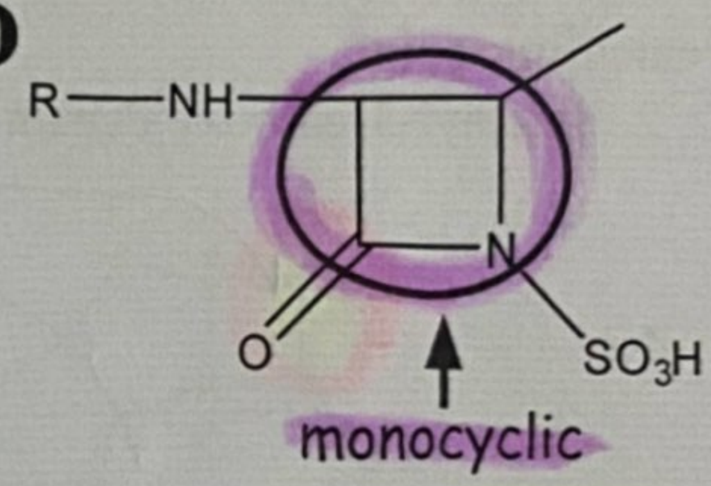
Penicillin nucleus



Cephalosporin nucleus

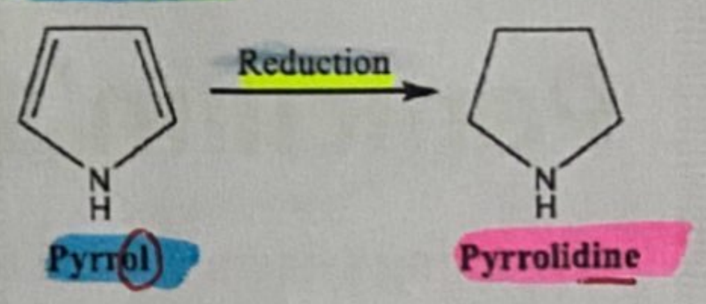


Carbapenem nucleus



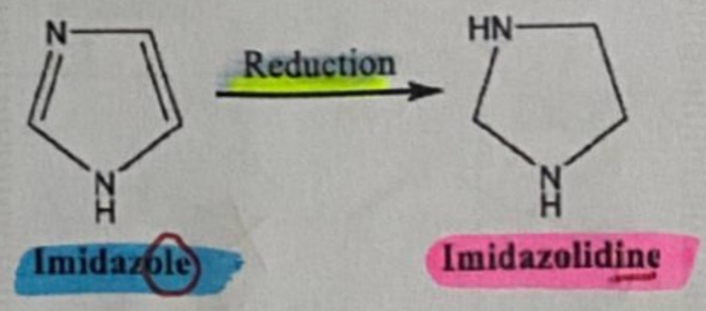
Monobactam nucleus

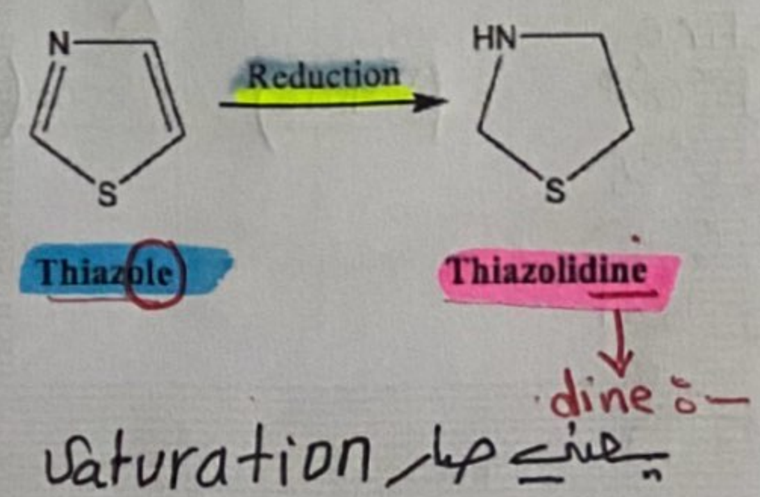
(ole) Heterocyclic (idine)



Thiazolidine ring: (S-containing N-containing reduced heterocyclic ring)

- Any **heterocyclic compound** with **5-membered ring** ends with **"ole",** so we have for examples Pyrrole, Imidazole, and thiazole.
- Upon reduction these compounds will be Pyrrolidine, Imidazolidine, and Thiazolidine (thia=sulphur, aza= nitrogen) respectively.





اذا في amide group ← هاد جزء اسمه 6-aminopenicillanic acid

اذا ما في amide group ← هاد جزء اسمه Penicillinic acid.

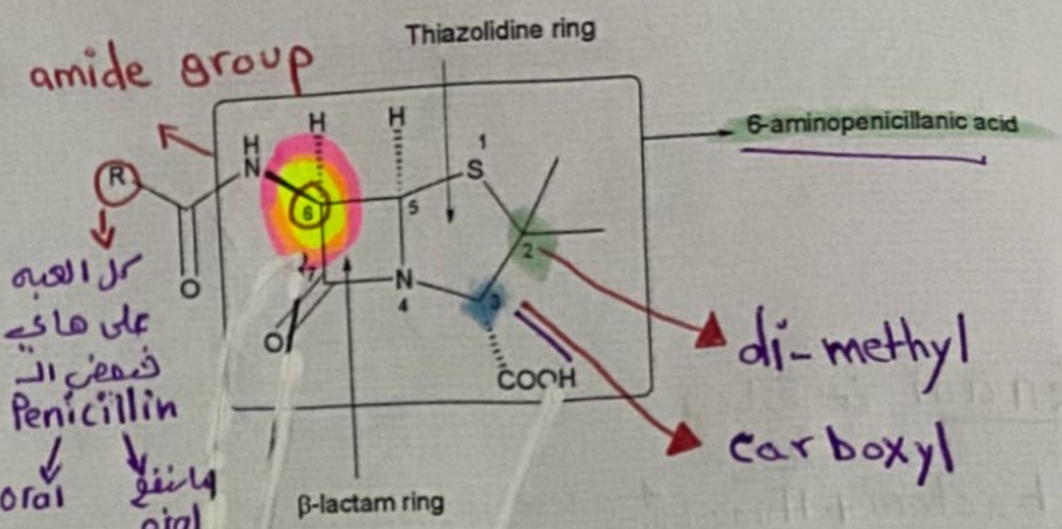
6-aminopenicillinic acid

- To say that our compound is penicillin, firstly you have

to look for the Penam system then the following
substitutions also must present in all penicillins:

- Di-methyl group at the position 2.
- A carboxylic acid at position 3, below the plan, (S) oriented.

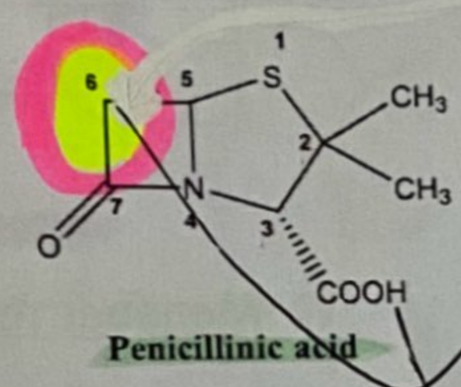
Until now, this compound is called "Penicillinic acid",
a 2, 2-dimethyl-3-carboxy Penam.



كل العبه على هاي ضعف الـ Penicillin

oral

وبنفع oral

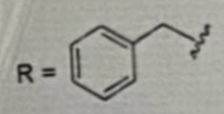


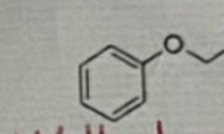
Penicillinic acid

هون رقم 6 بس هو بقدر اعمل Modification فعملت G/V

وبرضه هاي الـ R هي اللي بتتحكم بال Nids spectrum → Nano spectrum →

R =





* هدول الثلاث مشاكل موجودة في Penicillin G واحنا بدنا نحسن هدول،

Penicillin G (benzylpenicillin)

Penicillin V (phenoxymethylpenicillin)

اول اشيا تم اكتشافه وحساس للوسط الحمضي ومش ممكن اخذه oral (بناخذوا IM / IV) ①

موس بيشتغل ② Gram (+)

③ lactamase enzyme والـ اللي بتفرزه البكتيريا لمقاومة البنسلين

فهاي المشاكل حكيتلي أعمل عليه

رح تتحول لـ COO^- وترتبط مع a.a وتتحول الى Positive charge

Penicillin's naming is problematic

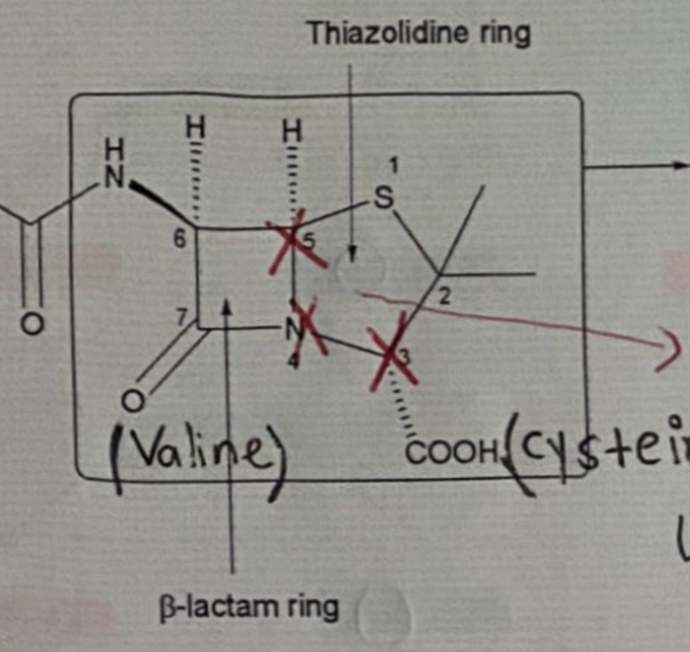
1st naming system related to the chemical abstracts

Fungus synthesizes penicillin using cysteine, valine and some of the fermentation products

Fungus بدي اياه من الـ 6aminopenicillinc acid يصنعلي الـ

عشان اعمل 2a.9 بدي

R احط بنلعب فيها بحيث تخسنها



هدول الـ 3 Chiral Center بخلي جسم اضعه بالمختبر بدي اعتمد بكتيريا بتصنعه

Difficult to synthesize in the lab due to:

1. The unstable highly strained ring system.
2. The three chiral center it has which should be with certain stereochemistry

برضه هون Selective مش كل اشي برضي ياخدوا حسب شو احط هون بكتيريا

R =

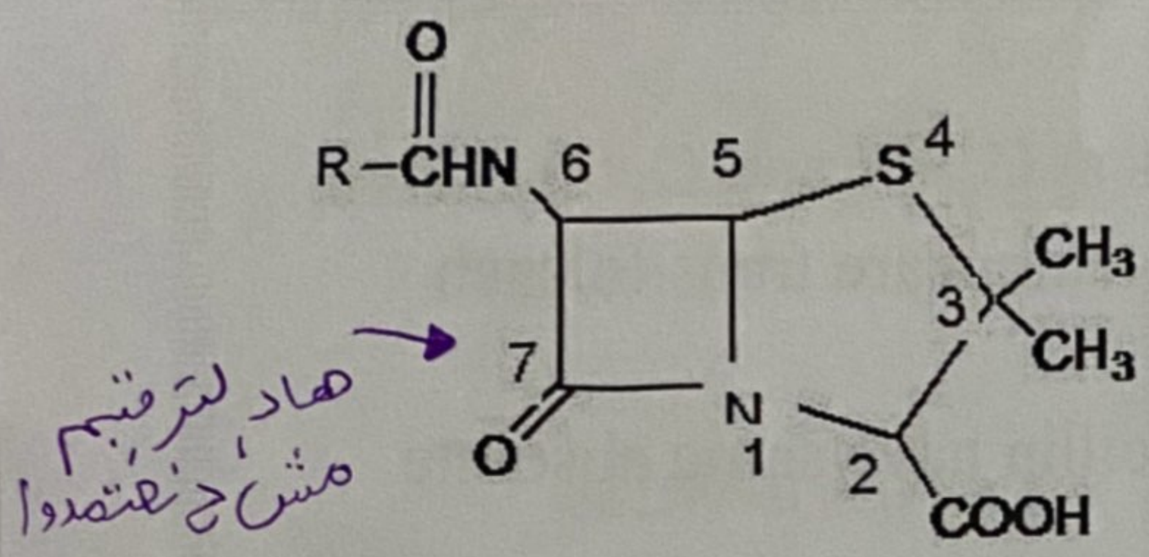
Penicillin G (benzylpenicillin)

Penicillin V (phenoxymethylpenicillin)

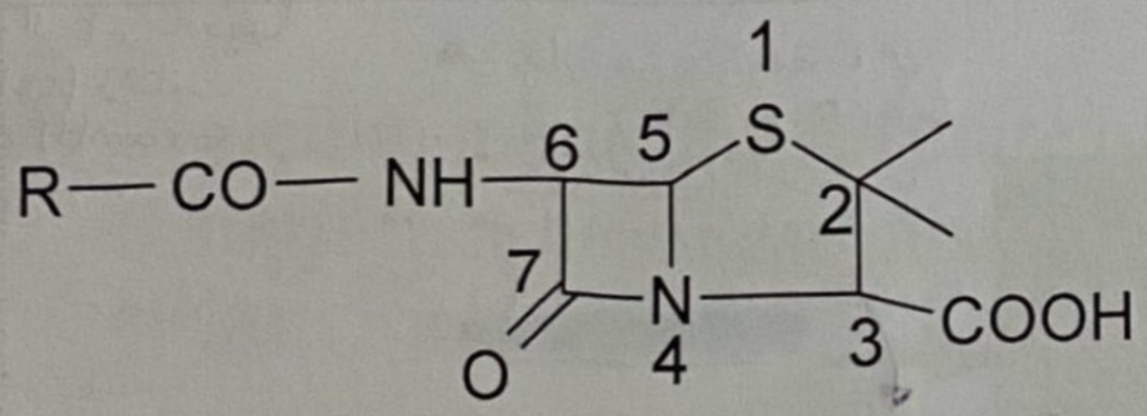
Penicillin's naming is problematic

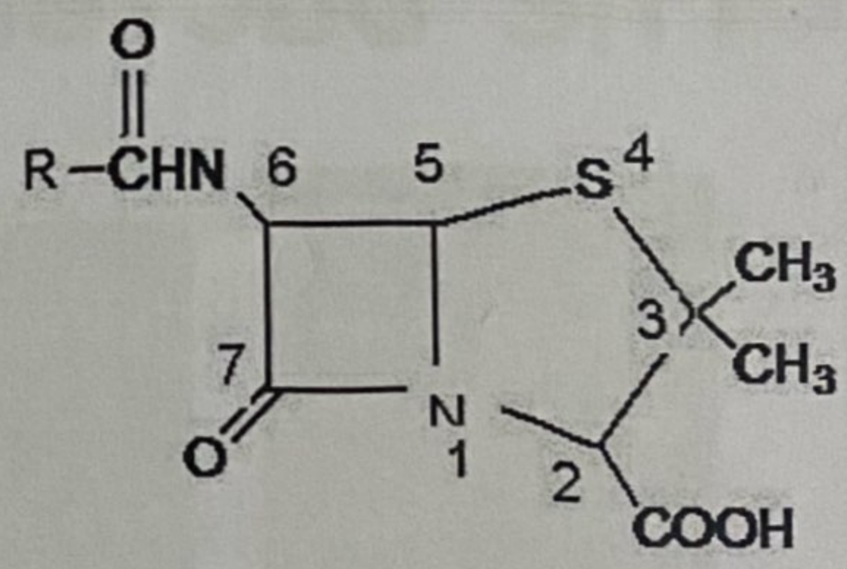
- 1st naming system related to the USP:
- The correct IUPAC name of penicillin is 4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptanes

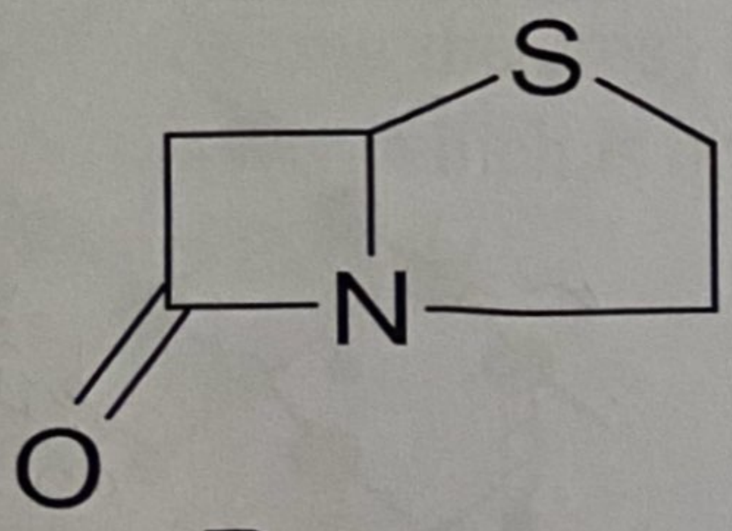
زي ما حكينا بالترقيم بدي امشي على نظام الـ (USP)



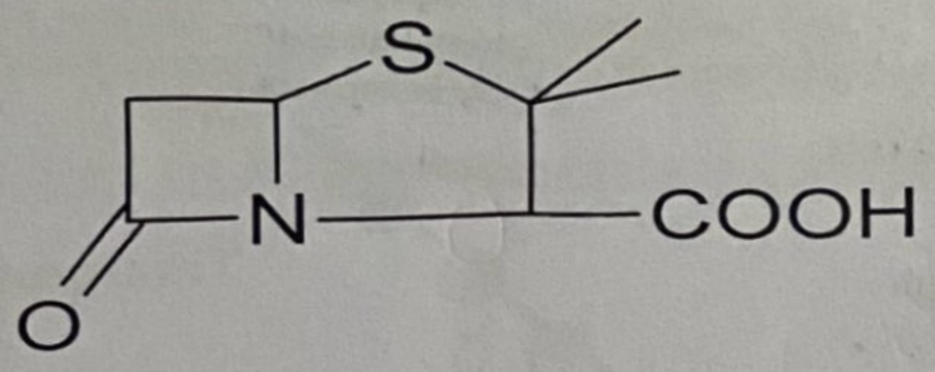
هاد الترقيم مش حنعتمدوا





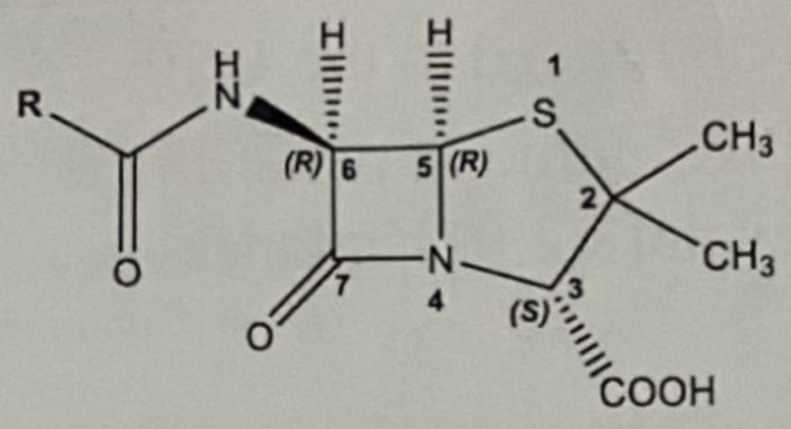


Penam



Penicillanic Acid

Stereochemistry



It contains three chiral carbon atoms at C_3, C_5 and C_6.

C_6-L configuration, C_3 and C_6 chiral centers are trans to each other.

All synthetic and semi synthetic penicillin have same absolute configuration that of natural

3S:5R: 6R

* Wide spectrum → (−)
* nano spectrum → (+)

الضاد كيوي اي ال Gram (−) لكن بغير للازم تكون صفاته hydrophilic

The bacterial cell wall

الإنسان ما عندو (cell wall) هاد يعني انه الـ Penicillin بكون امن على الإنسان بس الخليه البكتيريه فيها (cell wall) وتختلف Gram(+) عن Gram(−)

(porin) هاي لقناه مغطيه بالمي

هي عبارة عن عدة طبقات من الطبقة (50 – 200) ومتشابكه (وبتتكون من ثلاثة انواع من المركبات) عن طريق انزيم اسمه (transpeptidase)

Peptidoglycan

① N-acetylglucosamine (NAG)

② N-acetylmuramic acid (NAM)

③ D-alanine

اذا اتحللت متشابكه الـ Peptidoglycan رح يفلك والصبي هون رح تدخل ولبكتيريا رح تنفجر.

Single layer Peptidoglycan

Gram −

اضعف بالعلاج لانه بغير للازم بغير phosphlipid bilayer عن طريق Porin للمرق ويوصل transpeptidase enzyme.

Only two layers of peptidoglycan

Gram +

اسهل بالعلاج لانه Peptidoglycan موجودين على السطح فبيجي لانزيم ويرتبط وخلص

Consists of 50-200 peptidoglycan layers

Transpeptidase

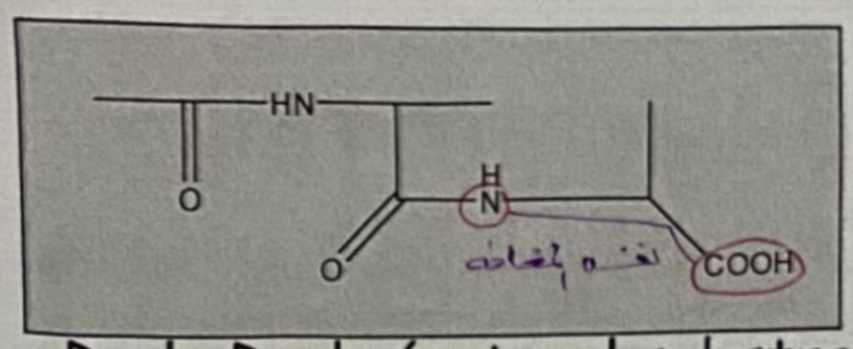
Involved in cross-linking

* مشكلة مهم نعرفه شو بصير بالربط المهم نعرف انه Transpeptidase هو اللي بعمل Crosslinking

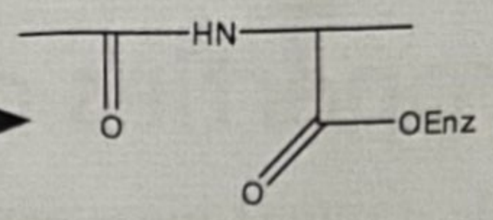
* الـ (Transpeptidase) بفكر الـ Penicillin عبارة عن D-ala-Dala فبروح يربط فيها وبعمل Covelent bond بصير Crossing linkage بتكون هاي الـ transpeptidase بالبكتيريا غير فعال (Irreversible)

فهاد يعني crossing linkel بيطل يصير لانه الـ transpeptidase مربوس ع البعه وهاد الـ Penicillin مع الـ Covelent مشان راح يصير،

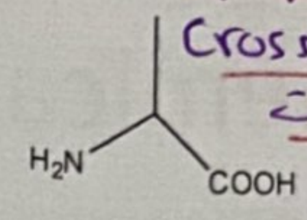
البكتيريا صارت بالنهاية؟ بدون transpeptidase بدون Cross linking وفتحت و دخلت عليها اسمي (ضغط اسموزي) راح- cell lysis.

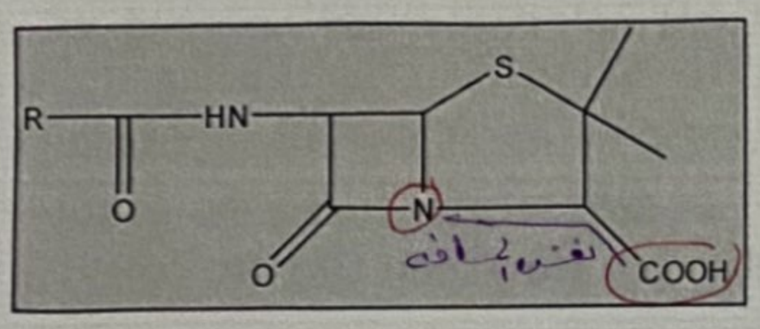


D-ala D-ala (natural substrate)

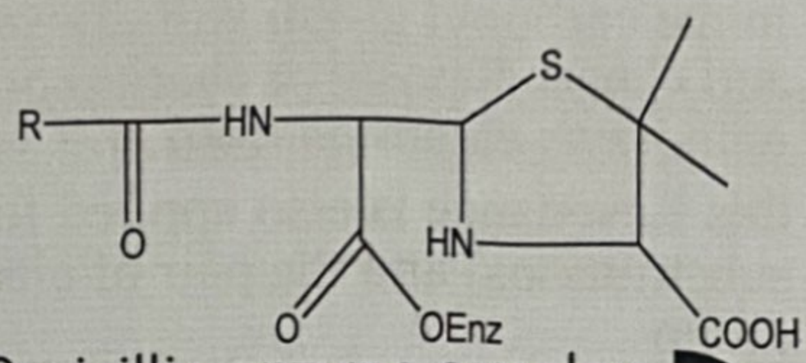


+





Penicillins



Penicillin-enzyme complex

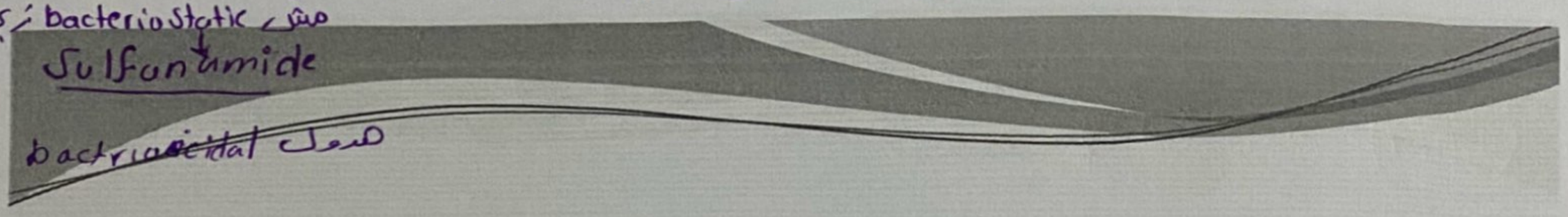
cross-linking inhibited

The wall become fragile and can no longer prevent the cell from swelling and bursting

Bacterial cell lysis

Excellent selective toxicity

هاي Penicillin بتشبه الـ D-ala-D-ala لهيك الـ "(Cell lysis)" بتكون وبتصير عندي اسمي راح بصير



- Penicillin mimic the structure of D-ala-D-ala, because of that the transpeptidase mistakenly bind to it instead of D-ala-D-ala.
- Also this explains the lack of penicillin toxicity, since D-amido acids are not present in human, only the L-amino acids present.
- Also targeting the cross linking in the peptidoglycan biosynthesis which is only present in bacteria explains the selective toxicity.