

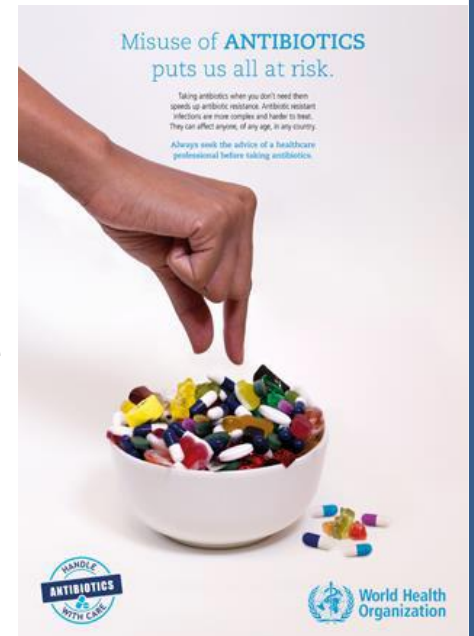
بسم الله الرحمن الرحيم
نكسب الصلاة عالنبي ونبدأ التفريغ
(اللهم صل وسلم وبارك على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه وسلم)

Antibacterial drugs resistance

Pharmaceutical Microbiology

Dr. Rawan Abudalo

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Hashemite University



نحكي عن اول اشي وهو عملية الاستبعاد (كيف بعض
الادوية يتم استبعادها من قبل البكتيريا ومقاومتها)

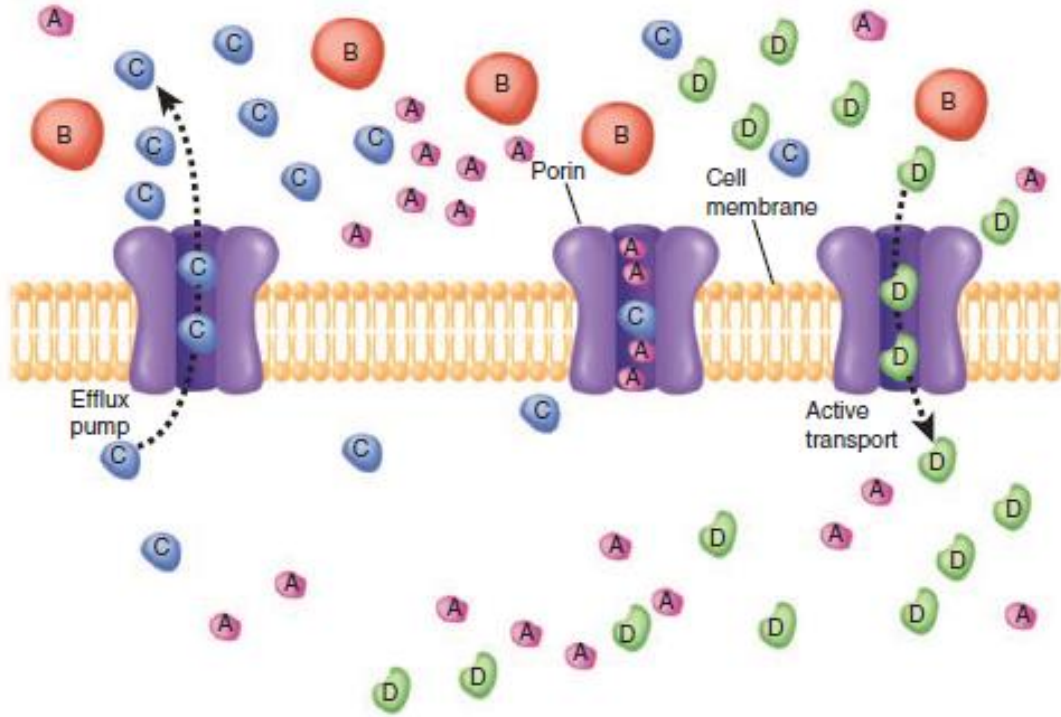
1. *Exclusion*

- The cell wall, particularly the outer membrane, of gram-negative bacteria presents a formidable barrier for access to the interior of the cell. Inability to traverse the outer membrane is the primary reason most β -lactams are less active against gram-negative than gram-positive bacteria.
بمثل جدار الخلية (وخاصة الغشاء الخارجي) للبكتيريا سالبة الجرام حاجز لوصول الدواء لداخل الخلية،
والسبب انه ما بقدر الدواء يتجاوز جدار الخلية بسبب عوامل بتأثر مثل حجم الدواء او سهولة خروجه
- This is a major reason for inherent resistance to antimicrobial agents, but these transport characteristics may change even in typically susceptible species due to mutations in the porin proteins

وهاي الاسباب بتساعد البكتيريا حتى انها تقاوم الدواء الي المفروض يكون فعال
ضدها بسهولة (والي ممكن يسبلي طفرات في بروتينات البكتيريا)

1. Exclusion

جزيئات A و B و C و D خارجية لجدار الخلية ممكن يكون إما الغشاء الخارجي (-G) أو الغشاء السيتوبلازمي. بتمر جزيئات الدوا A وبتضل جوا الخلية ،



Exclusion barrier resistance. A, B, C, and D molecules are external to the cell wall here shown as what could be either the outer membrane (gram negatives) or the cytoplasmic membrane. A molecules pass through and remain inside the cell, B molecules are unable to pass due to their size, C molecules pass through but are transported back out by an efflux pump, and D molecules must be pulled through by an active process.

وجزيئات B غير قادرة على المرور بسبب حجمها ، وبتمر جزيئات الدوا C بس بترجع تطلع بسبب المضخة الموجودة، اما جزيئات الدوا D بتحتاج لنقل نشط.

2. *Altered Target*

- Antimicrobials act by binding and inactivating their target, which is typically a crucial enzyme or ribosomal site. If the target is altered in a way that decreases its affinity for the antimicrobial, the inhibitory effect will be proportionately decreased.

الهدف المتغير

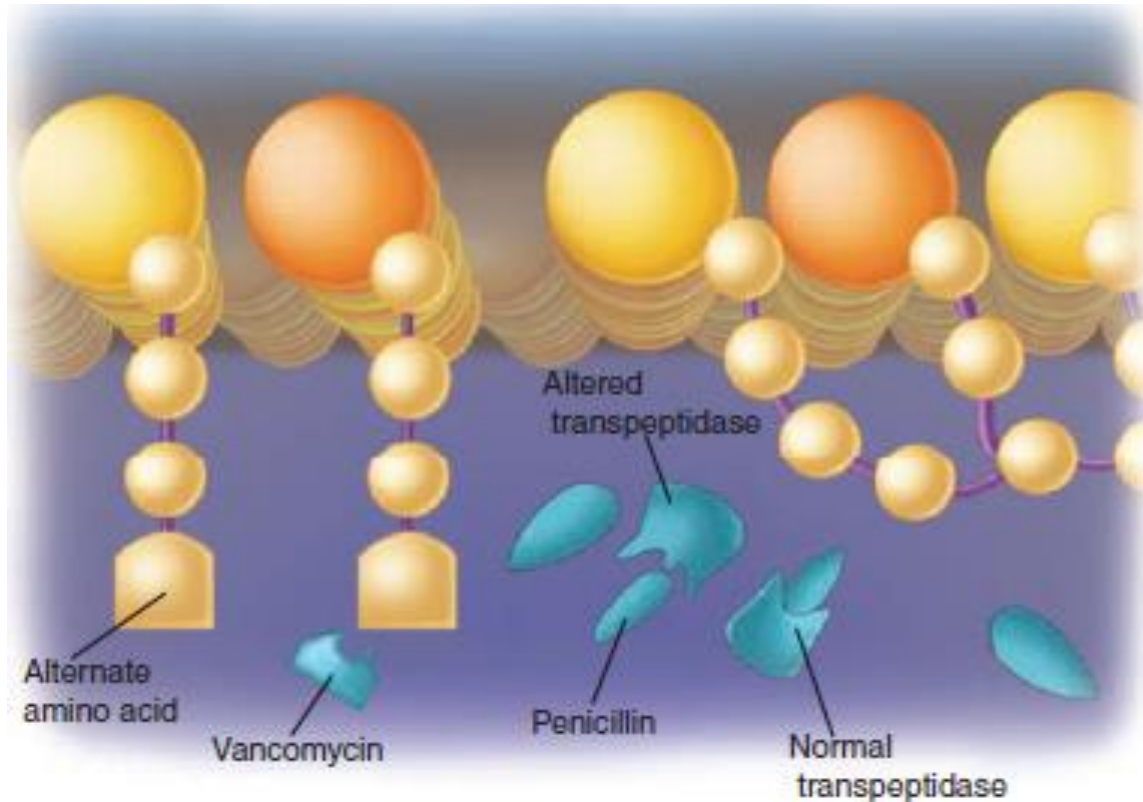
تعمل مضادات الميكروبات عن طريق ربط هدفها (الي ممكن يكون جدار خلية البكتيريا او بروتيناتها) وتعطيله ، واللي يكون عادة موقع إنزيم أو ريبوسوم . إذا تغير الهدف بطريقة معينة ، رح يقل التأثير المثبط.

- One of the most important examples of altered target involves the β -lactam family and the peptidoglycan transpeptidase penicillin-binding proteins (PBPs) on which they act. Changes in one or more of these proteins correlate with decreased susceptibility to multiple β -lactams.

أهم الأمثلة على الهدف المتغير يشمل عائلة β -lactam وبروتينات ربط (PBPs) التي بتشتغل عليها ترتبط التغيرات في وحدة أو أكثر من هاي البروتينات عن كريق خفض القابلية للإصابة بعدة انواع من β -lactams.

2. Altered Target

يتم تعطيل (PBP) بواسطة البنسلين ، بس البنسلين بطل يرتبط بـ PBP مع مواقع الربط المتغيرة. فبضل ال PBP قادر على تنفيذ وظيفة التشابك الخاصة فيه ، فببطل β -lactam فعال



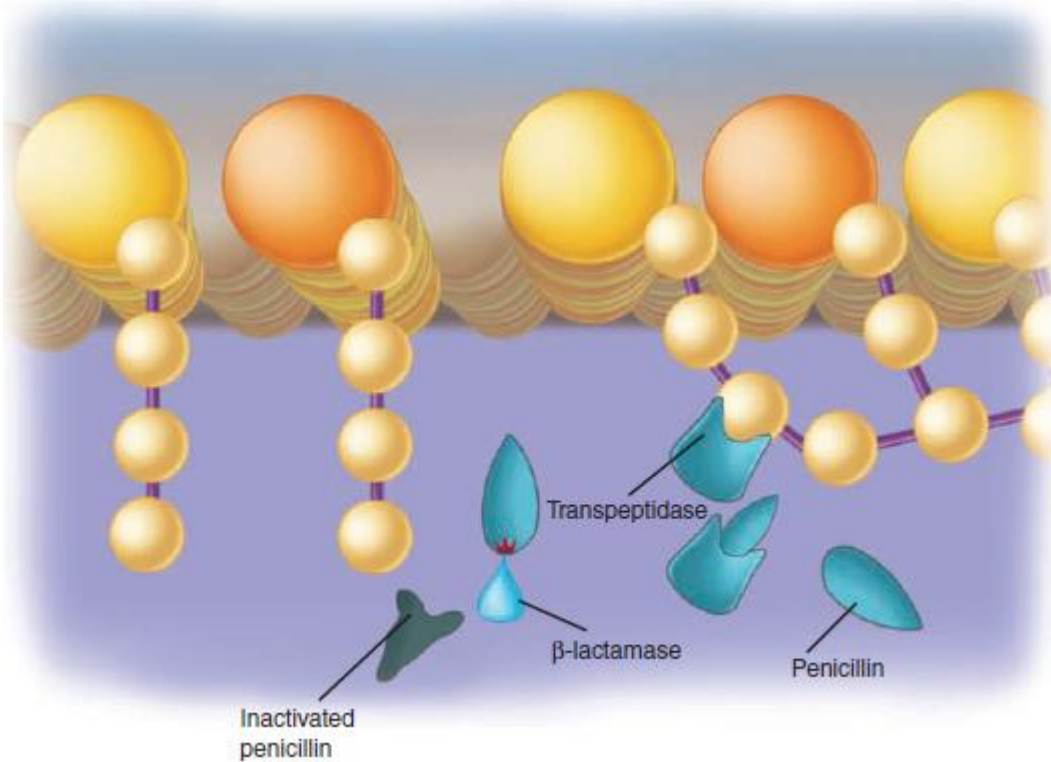
A normal transpeptidase or penicillin-binding protein (PBP) is inactivated by penicillin, but penicillin no longer binds to the PBP with altered binding sites. This PBP is still able to carry out its cross-linking function so the β -lactam is no longer effective. Also shown is a terminal amino acid substitution which will no longer bind vancomycin

3. *Enzymatic Inactivation*

- Enzymatic inactivation of antimicrobial agents is the most powerful and robust resistance mechanism.
يعتبر عملية تثبيط الانزيم اقوى انواع المقاومة
- β -Lactamases. β -Lactamase is a general term referring to any one of many bacterial enzymes able to break open the β -lactam ring and inactivate various members of the β -lactam group.
هو مصطلح عام يشير إلى أي واحد من العديد من الإنزيمات البكتيرية القادرة على فتح حلقة β -lactam وتعطيل أعضاء مختلفين من مجموعة β -lactam.
- Some β -lactamases are bound by the *β -lactamase inhibitor clavulanic acid*, while others are not.
(هاي الترجمة 😊 بشكل أبسط ال β lactamase بحلل ال β lactam نفسه وبضعفه)

3. Enzymatic Inactivation

تنتج البكتيريا إنزيم β -lactamase ، الذي يدمر البنسلين عن طريق كسر حلقة β -lactam . إذا وصل البنسلين السليم إلى PBP ، فبفضل قادر على ربطه وتعطيله ؛ وكلما زاد إنتاج إنزيم β -lactamase ، ارتفع مستوى المقاومة.



The bacterium is producing a β -lactamase enzyme, which destroys penicillin by breaking open the β -lactam ring. If intact penicillin reaches a PBP, it can still bind and inactivate it; the more β -lactamase produced, the higher the level of resistance.

4-Modifying Enzymes تعديل الانزيمات

- Chemically modifying the antimicrobial molecule by bacterial enzyme to be inactive.

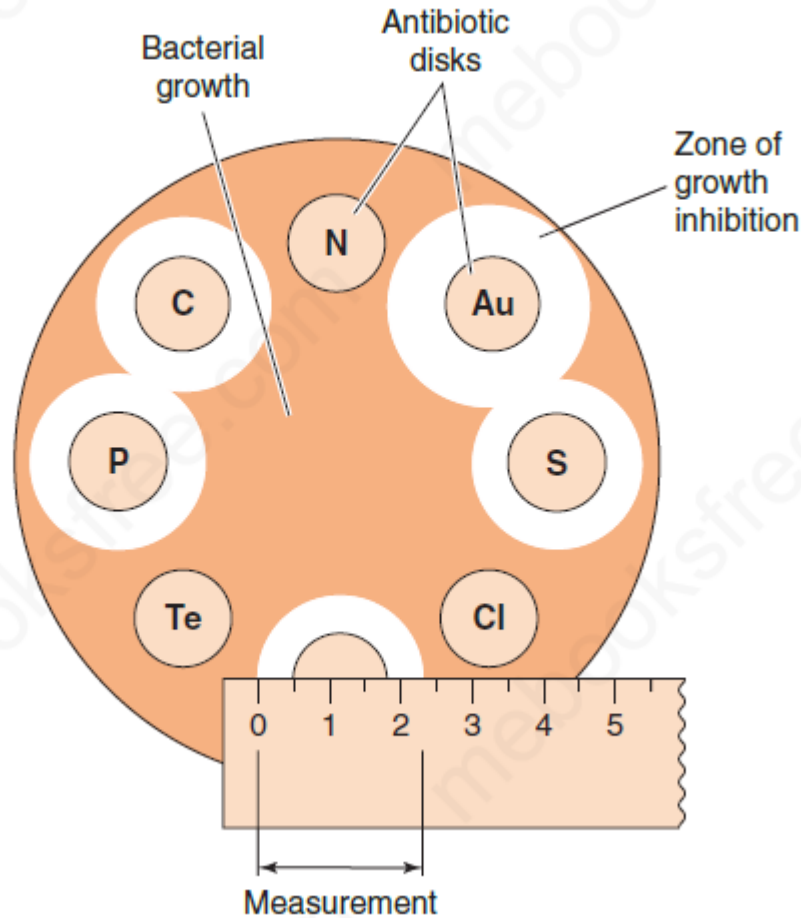
بصير عندي تعديل لجزيء مضاد الميكروبات بواسطة إنزيم بكتيري حتى يصير غير نشط.

- The modifications take place in the cytosol or in close association with the cytoplasmic membrane .

تحدث التعديلات في الخلية (المواد المكونة لها) أو بالغشاء السيتوبلازمي.

- E.g different enzymes that acetylate, adenylate, or phosphorylate hydroxyl or amino groups on the aminoglycoside molecule. This chemically modified aminoglycoside no longer binds to the ribosome

Antibiotic sensitivity testing



ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

الاستجابة المنسقة لمنع مقاومة المضادات الحيوية "الإشراف على مضادات
الميكروبات" (هيكل اسمها). شغلها الإشراف على مكونات الأدوية ودراسة المقاومة للبكتيريا
وهكذا.

The coordinated response to prevent antibiotic resistance is called “antimicrobial stewardship.” Many hospitals now have formal stewardship programs, closely integrated with infection prevention teams

Cell Wall
β-lactams
Vancomycin

DNA/RNA Synthesis
Fluoroquinolones
Rifamycins

Folate Synthesis
Trimethoprim
Sulfonamides

Cell Membrane
Daptomycin

Protein Synthesis
Linezolid
Tetracyclines
Macrolides
Aminoglycosides

Chemical structure of Trimethoprim-Sulfamethoxazole complex:

Cc1nc2c(nc(=O)[nH]1)nc(=O)[nH]2C3=CC=CC=C3NCC4=CC=CC=C4C(=O)N[C@@H](C(=O)O)CC(=O)O

The diagram illustrates a bacterial cell with its cell wall and membrane. A purple efflux pump is shown on the cell wall. A chemical structure of a tetracycline derivative is shown, with arrows pointing to the 30S and 50S ribosomal subunits. A DNA double helix is shown in the center. Three protein structures are shown: one on the cell wall, one on the 30S subunit, and one on the 50S subunit. Arrows point from these structures to the lists of antibiotics that are affected by each mechanism.

Antibiotic Resistance

Efflux

- Fluoroquinolones
- Aminoglycosides
- Tetracyclines
- β -lactams
- Macrolides

Immunity & Bypass

- Tetracyclines
- Trimethoprim
- Sulfonamides
- Vancomycin

Target Modification

- Fluoroquinolones
- Rifamycins
- Vancomycin
- Penicillins
- Macrolides
- Aminoglycosides

Inactivating Enzymes

- β -lactams
- Aminoglycosides
- Macrolides
- Rifamycins

Summary

- A. Bacteria can become resistant to a drug by excluding it from the cell, pumping the drug out of the cell, enzymatically altering it, modifying the target enzyme or organelle to make it less drug sensitive, as examples.

يمكن أن تصبح البكتيريا مقاومة لدواء معين عن طريق استبعادها من الخلية ، أو ضخ الدواء خارج الخلية ، أو تعديله إنزيميًا ، أو تعديل الإنزيم لمستهدف لجعله أقل حساسية للدواء

- B. The genes for drug resistance may be found on the bacterial chromosome or other genetic elements such as transposons

يمكن اوجد عناصر المقاومة في البكتيريا في مادتها الوراثية او الكروموسوم

- C. Chemotherapeutic agent misuse fosters the increase and spread of drug resistance, and may lead to superinfections

يؤدي إساءة استخدام الادوية إلى زيادة مقاومتها وانتشارها ، ويمكن يسبب عدوى إضافية.

زميلتكم أنغام صلاحات



Artery Academy