بررسی بتالاکتام در شیمی و کاربردهای دارویی

سیده منیژه حیدری بلوکی

1- دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی دارویی دانشگاه واحد شهریار

Email:manijeh.headari@gmail.com

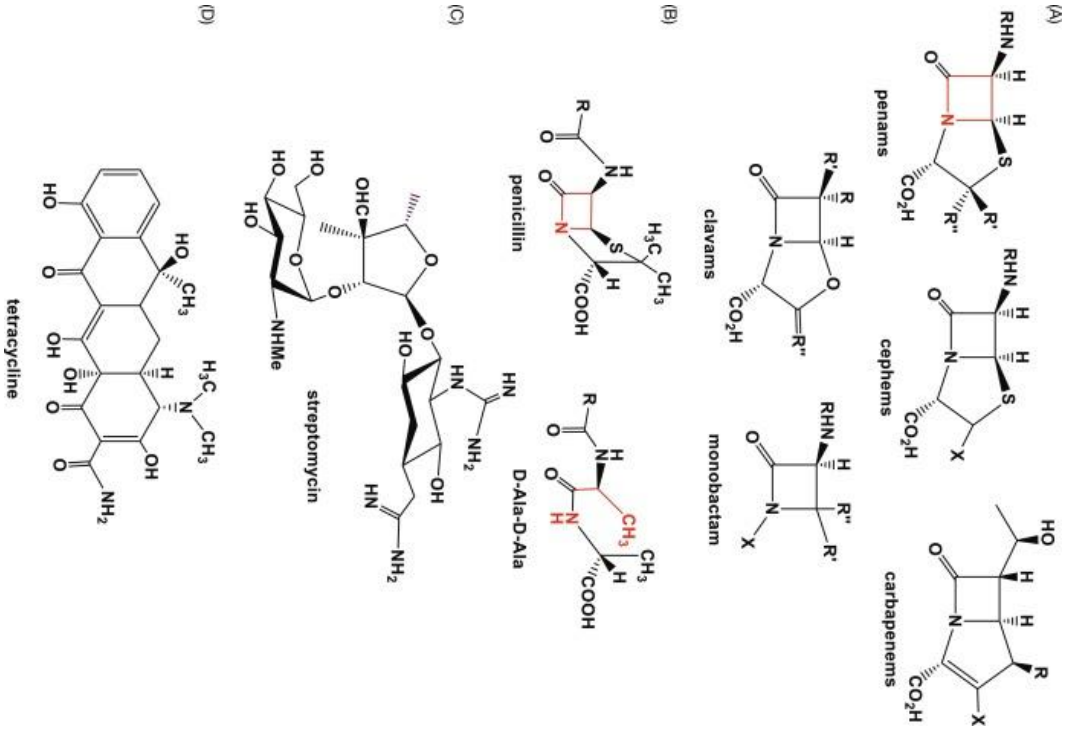
چکیده

آنتی بیوتیک های بتالاکتام بزرگترین خانواده از عوامل ضد میکروبی هستند و بیشترین استفاده را در عمل بالینی فعلی دارند. آنتی بیوتیک های بتالاکتام بر روی آنزیم هایی به نام پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین (PBPs) که مسئول ساختن دیواره سلولی باکتری هستند، عمل می کنند. بنابراین آنها فقط در برابر ارگانیسم‌هایی که به سرعت تکثیر می‌شوند فعال هستند که در آنها اتصال پنی‌سیلین در دیواره سلولی با تولید پپتیدوگلیکان‌های دیواره سلولی تداخل می‌کند و منجر به لیز سلولی در یک محیط هیپوا سموتیک یا هما سمزی می شود. حتی زمانی که آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به طور معمول با استفاده از روش‌های مصنوعی شیمیایی تولید می‌شوند، بیوکاتالیز آنزیمی این آنتی‌بیوتیک‌ها نه تنها به دلیل ملاحظات اقتصادی بلکه به دلیل کاهش شدید ضایعات و تولید آلاینده‌های پساب کمتر خطرناک برای مطابقت با اصول شیمی سبز، به آرامی جایگزین سنتز شیمیایی شده است.

کلمات کلیدی: بتالاکتام، ضد میکروب، آنتی‌بیوتیک، شیمی

1. مقدمه

آنتی بیوتیک های بتالاکتام(تصویر1) در ساختار مولکولی خود یک حلقه بتالاکتام دارند. آنها شامل پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، مونوباکتام ها و کاربا‌پنم ها هستند. همه آنتی بیوتیک های بتالاکتام از یک سیستم حلقه ای 4 عضوی بتالاکتام به عنوان ستون فقرات اسکلت کربنی تشکیل شده و به پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین متصل می شوند. از نظر بالینی، پنج دسته از بتالاکتام ها شامل پنام، سفم، کاربا‌پنم، کلاوام، مونوباکتام مهم هستند. پنام ها، سفم ها و کاربا‌پنم ها به طور کووالانسی به پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین متصل می شوند و از آنزیم ترانس پپتیداز جلوگیری می کنند.



تصویر1.ساختار شیمیایی آنتی بیوتیک ها (الف) کلاس های ساختاری عمده آنتی بیوتیک های بتالاکتام. (ب) ساختار مولکولی پنی سیلین و d-Ala-d-Ala. (C) ساختار استرپتومایسین. (د) ساختار تتراسایکلین.

پنی سیلین ها ترکیبات طبیعی هستند که متعلق به دسته خاصی از ترکیبات، آنتی بیوتیک های بتالاکتام هستند که از نظر بالینی، دارویی و اقتصادی اهمیت زیادی دارند. آنتی بیوتیک های بتالاکتام معمولاً برای درمان طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی استفاده می شوند. بنابراین، در مقایسه با باکتری های گرم منفی، باکتری های گرم مثبت به راحتی توسط آنتی بیوتیک های بتالاکتام غیرفعال می شوند. مقاومت به آنتی بیوتیک های β-لاکتام در حال

حاضر گسترده شده است و عمدتاً از تولید بتالاکتاماز ناشی می شود. بتالاکتامازهای گرم منفی دقیقاً در زیر لایه خارجی لیپوپلی ساکارید قرار دارند که به عنوان مانعی برای نفوذ دارو عمل می کند. باکتری های گرم مثبت بتالاکتامازها را به محیط اطراف خود ترشح می کنند. آنزیم های مختلف بتالاکتاماز زیادی وجود دارند که از نظر ویژگی برای داروهای بتا-لاکتام متفاوت هستند. تعدادی مکانیسم برای توضیح مهار پلاکتی ناشی از آنتی بیوتیک بتالاکتام مورد استفاده قرار گرفته است. برخی از این داروها تجمع و ترشح پلاکت و همچنین چسبیدن پلاکت ها به ساختارهای زیر اندوتلیال و سطوح پوشش داده شده با کلاژن را مهار می کنند.

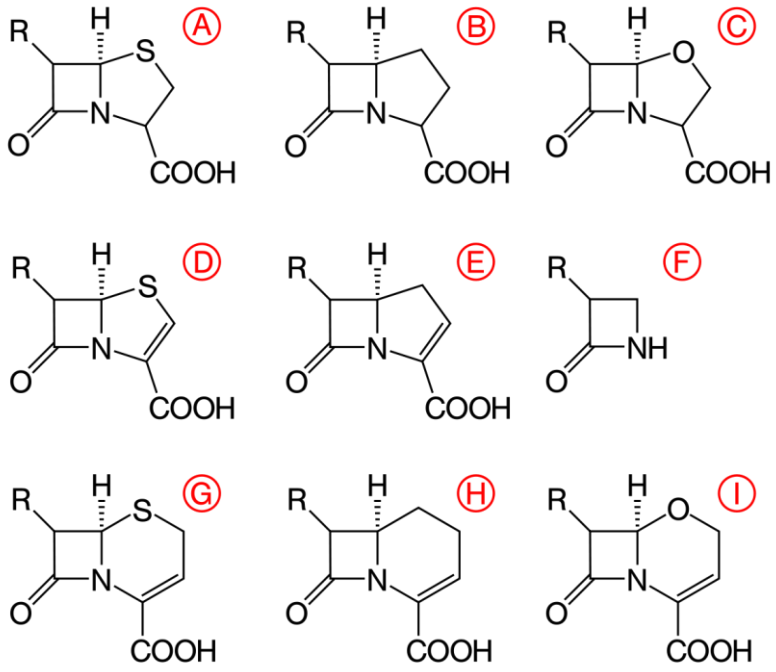
درمان باکتری‌های مولد متالوبتالاکتامازها

ژن‌های کدکننده آنزیم‌های MBL بیشتر روی پلاسمیدها قرار دارند. از باکتری‌هایی که حامل این ژن‌های پلاسمیدی هستند، می‌توان به سودوموناس آئروژینوزا و اسینتو باکتر اشاره کرد و به مقدار کمتر گروه انتروباکتریاسه نیز دارای این ژن‌ها می‌باشند. این باکتری‌ها به علت دارا بودن بتالاکتامازهای وسیع الطیف، به اکثر کلاس-های آنتی-بیوتیکی مقاومت طبیعی پیدا کردند. سویه‌های مولد MBL، به دلیل پیوستگی ژنتیکی، به اکثر خانواده‌های آنتی‌بیوتیکی از جمله سولفانامیدها، کینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها مقاومت نشان می-دهند.کارباپنم‌ها از جمله ایمی‌پنم و مروپنم از مهم‌ترین آنتی-بیوتیک‌های ضدمیکروبی هستند که برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مولد MBL به کار می‌روند. اما به دلیل افزایش مقاومت برخی باکتری‌ها به ایمی‌پنم و مروپنم، امروزه بیشتر از آزترئونام با دوزهای بالا استفاده می‌شود که داروی مؤثری علیه این باکتری‌ها محسوب می‌شود. مهارکننده های متالو آنزیمی که در آزمایشگاه مورد استفاده قرار می‌گیرند در درمان عفونت‌های ناشی از این باکتری‌ها کاربردی ندارند. همچنین برای درمان این عفونت‌ها از پلی-میکسین B و کلسیتین نیز می‌توان استفاده کرد .

مکانیسم عمل آنتی بیوتیک های β–لاکتام

بیوسنتز دیواره سلولی برای تقسیم سلولی باکتری حیاتی است و بیشتر باکتری ها برای بقا به دیواره سلولی نیاز دارند. دیواره های سلولی از پپتیدوگلیکان، پلیمرهای بلند N–استیل گلوکوزامین (NAG) و N–استیل مورامیک اسید (NAM) ساخته شده اند که به ترتیب متناوب توسط پیوندهای گلیکوزیدی 1-β،4 به هم متصل شده اند. هر زیر واحد NAM به یک پنتا پپتید کوتاه متصل است که بین رشته‌های پپتیدوگلیکان به صورت متقابل متصل می‌شود تا ساختار مشبکی ایجاد کند که به دیواره سلولی استحکام می‌دهد. این پیوندها، که بین D–آلانین ماقبل آخر 1 پپتید و لیزین یا دی آمینوپیملیک اسید یک پپتید دیگر رخ می دهد، توسط DD- پپتیدازهای ترانس، معروف به پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین (PBPs) کاتالیز می شوند. آنتی بیوتیک های β–لاکتام(تصویر2) وارد محل فعال ترانس پپتیداز PBP ها می شوند و از نظر استریوشیمیایی باقی مانده های D–آلانین انتهایی پپتید را تقلید می کنند. هنگامی که

سرین محل فعال PBP به جای پیوند پپتیدی به حلقه بتالاکتام حمله می‌کند، یک کمپلکس کووالانسی آنزیم آسیلی تشکیل می‌دهد که بسیار آهسته آسیله می‌شود، PBP را فلج می‌کند و از مرحله نهایی بیوسنتز دیواره سلولی جلوگیری می‌کند. این منجر به چرخه های بالقوه بی پایان سنتز بیهوده و تخریب پپتیدوگلیکان غیرعملکردی، تخلیه ذخایر سلولی پیش سازها و تقویت سمیت سلولی در فرآیند با اجازه ورود آب به سلول می شود.

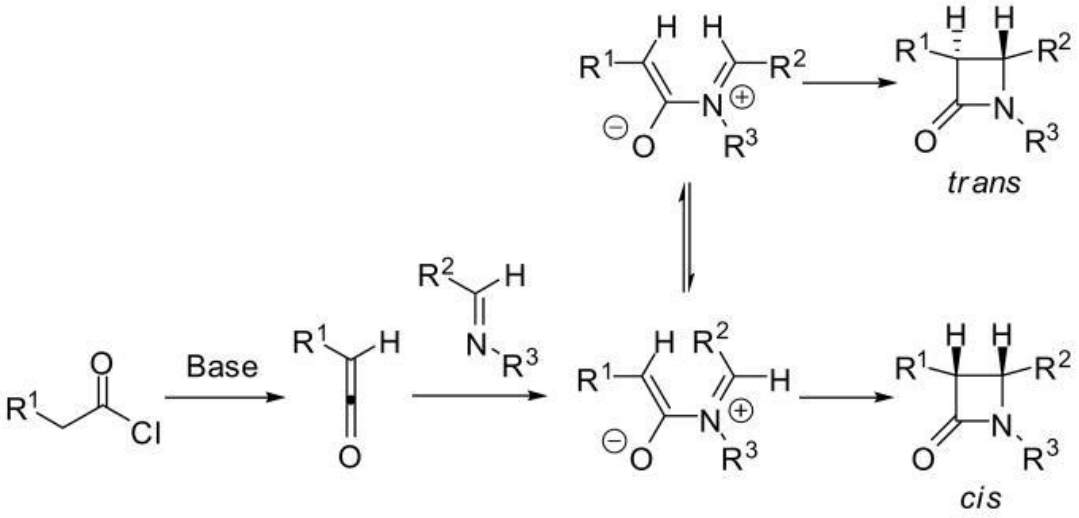


تصویر2.ساختارهای هسته بتا-لاکتام (A) پنام (B) کاربا‌پنام (C) اگزاپنم (D) پنم (E) کاربا‌پنم (F) مونوباکتام (G) سفم (H) کارباسفم (I) اگزاسفم.

سنتز نامتقارن β–لاکتام ها

سیکلودیشن کتن-ایمین [2+2] استودینگر و سیکلو تراکم استر کایرال انولات-ایمین دو روشی هستند که بیشتر برای سنتز بتالاکتام ها با انانتیو خلوص عالی استفاده می شوند. بنابراین، این دو روش مصنوعی در این بخش مورد بحث قرار می گیرند. در سال 1907، مدتها قبل از کشف فعالیت ضد باکتریایی پنی سیلین، استودینگر اولین سنتز یک β-لاکتام، 1،3،3،4-تترافنیلازتیدین-2-one را از طریق سیکلودافزودن [2+2] دی فنیل کتن با پایه شیف مشتق شده از آنیلین و بنزآلدئید. متعاقباً، دامنه این واکنش به آلکیل، آمینو، هالو، آلکوکسی و سیلوکسی کتن ها و همچنین ایمینو استرها گسترش یافته است. به دلیل گستره وسیع آن در ساختارهای بستر و سادگی در روش تجربی، این واکنش

به عنوان یکی از مطمئن ترین راه ها برای بتالاکتام ها در نظر گرفته می شود. با این حال، علیرغم روش متداول در سنتز آزمایشگاهی برای چندین دهه، جزئیات مکانیکی این واکنش از زمان آغاز آن مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. به طور گسترده پذیرفته شده ترین مکانیسم یک فرآیند واکنش دو مرحله ای است که شامل حمله هسته دوست نیتروژن ایمین به کربن مرکزی الکتروفیل یک کتن است که در محل از یک کلرید اسید و یک باز تولید می شود تا یک واسطه زوئیتریونی تشکیل شود و به دنبال آن بسته شدن حلقه چرخشی برای ایجاد سیستم حلقه 4 عضوی.(تصویر3)

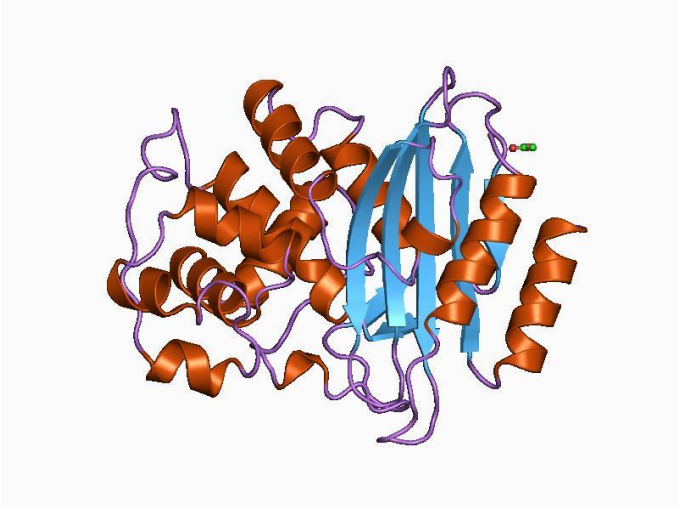


تصویر3.مکانیسم سیکلودیشن استودینگر [2+2] کتن-ایمین

بتالاکتامازها

مکانیسم‌های مقاومت باکتریایی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها، متفاوت بوده و یکی از مهم‌ترین آن‌ها تولید آنزیم‌های بتالاکتاماز(تصویر4) توسط باکتری‌هاست که عامل مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام است. این آنزیم‌ها از طریق هیدرولیز هسته مرکزی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام باعث از بین رفتن اثرات آن‌ها و غیر فعال شدن آن‌ها می‌شوند. متالوبتالاکتامازها، از جمله آنزیم‌های بتالاکتامازی هستند که توسط برخی باکتری‌های مقاوم ترشح شده و باعث مقاومت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام می شود. این آنزیم‌ها به‌طور وسیعی در میان باکتری‌ها توزیع شده‌اند و نقش اصلی را در مقاومت ذاتی و اکتسابی باکتری‌ها ایفا می‌کنند. متالوبتالاکتامازها طیف سوبسترایی وسیعی دارند و قادر به هیدرولیز تمام بتالاکتام‌ها به جز منوباکتام‌ها هستند. این آنزیم‌ها داخل اینتگرون قرار گرفته و می‌توانند در پلاسمید یا کروموزوم ادغام شوند، لذا قابلیت انتقال به سایر سویه‌های سودوموناس و باکتری‌های دیگر از جمله انترو باکتریاسه‌ها را دارند. اما به‌طور برجسته و شاخص ژن این آنزیم در سویه‌هایسودوموناس آئروژینوزا به وفور مشاهده

می‌شود. بتالاکتامازها آنزیم‌های باکتریایی هستند که پیوند بتالاکتام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را هیدرولیز کرده و آنها را غیرعملکردی می‌کنند. بتالاکتامازها بر ا ساس مکانی سم، باقیمانده های حفظ شده و هم سانی توالی به 4 کلاس مولکولی تق سیم می شوند. برای اهداف این برر سی، تغییرات بتالاکتامازهای کلاس A و کلاس C به ترتیب با ا ستفاده از طرح شماره گذاری ا ستاندارد شده آمبلر و همکاران و شماره گذاری مبتنی بر تراز ساختاری بتالاکتامازهای کلاس C مورد بحث قرار می گیرند. مکانیسم پایه ای که توسط بتالاکتامازهای سرین کلاس A و کلاس C استفاده می شود، شامل مراحل اتصال، اسیلاسیون و داسیلاسیون با 2 حالت گذار است. در مرحله اسیلاسیون یک مکانیسم بتالاکتاماز سرین کلاس A یا کلاس C، یک پایه عمومی باقیمانده سرین کاتالیزوری را از پروتونه خارج می کند و اجازه حمله هسته دوستی کربن کربونیل حلقه بتالاکتام را می دهد و یک حالت گذار پر انرژی را تشکیل می دهد که به سرعت انجام می شود. در کمپلکس آ سیل-آنزیم فرو می ریزد. دا سیلا سیون زمانی اتفاق می افتد که یک مولکول آب پروتونه می شود و به طور هسته دوستی به همان اتم کربن حمله می کند و دومین حالت انتقال انرژی بالا ایجاد می کند که برای بازیابی سرین فرو می ریزد و یک β-لاکتام غیرفعال آزاد می کند.



تصویر 4. بتالاکتاماز

مسیرهای سنتز شیمیایی

ساختار اصلی پنی سیلین ها از یک حلقه تیازولیدین تشکیل شده است که به حلقه بتالاکتام متصل شده و به یک زنجیره جانبی متصل است. هسته پنی سیلین اساس ساختاری برای فعالیت بیولوژیکی است. دگرگونی های متابولیک یا تغییرات شیمیایی این قسمت از مولکول منجر به از دست دادن فعالیت ضد باکتریایی می شود. زنجیره جانبی ویژگی های دارویی هر نوع پنی سیلین را تعیین می کند. سفالوسپورین C حاوی یک زنجیره جانبی مشتق شده از اسید d-α-آمینوآدیپیک است که با یک حلقه β-لاکتام و یک حلقه دی هیدروتیازین متراکم شده و اسید 7-آمینوسفالوسپورانیک را تشکیل می دهد. این ترکیب با افزودن زنجیره‌های جانبی مختلف که خانواده کاملی از سفالوسپورین‌ها را تولید می‌کنند، اصلاح شد. ترکیبات حاوی این اسید در اسید رقیق شده نسبتاً پایدار بوده و در برابر پنی سیلیناز بسیار مقاوم

هستند، صرف نظر از ماهیت زنجیره های جانبی آن و تمایل آن به آنزیم. ظاهراً تغییرات در موقعیت 7 حلقه بتالاکتام باعث تغییراتی در فعالیت ضد باکتریایی می شود و جایگزینی در موقعیت 3 حلقه دی هیدروتیازین باعث ایجاد تغییراتی در متابولیسم و خواص فارماکوکینتیک داروها می شود. سفامایسین ها مشابه سفالوسپورین ها هستند، اما دارای یک گروه متوکسی در موقعیت 7 حلقه بتالاکتام هسته اسید 7-آمینوسفالوسپورانیک هستند. کارباپنم‌ها بتالاکتام‌هایی هستند که حاوی یک بتالاکتام ذوب شده و یک سیستم حلقه پنج‌آمریک هستند که با پنی‌سیلین‌ها متفاوت است، زیرا به جای اتم گوگرد در موقعیت 1، یک اتم کربن و یک پیوند غیراشباع بین C2 و C3 در ساختار حلقه پنج عضوی دارند. با توجه به اینکه بازده توسط خواص آنزیم مورد استفاده تعیین می شود، جستجوی شدید برای آنزیم هایی با خواص مناسب تر برای تولید آنتی بیوتیک های مختلف توسعه یافته است. بنابراین، بسیاری از آنزیم های مختلف شناسایی شده اند که هر کدام برای نوع خاصی از آنتی بیوتیک β-لاکتامیک کافی هستند.

2. نتیجه‌گیری

مقاومت باکتریایی به BLA ها یک مشکل بهداشتی جهانی است. قرار گرفتن در معرض دوز ناکافی از عوامل بتالاکتام یا عفونت همزمان چندین باکتری پاتوژن باعث ایجاد مکانیسم های مقاومت در برخی سویه ها می شود که شامل بیان ژن ها یا آنزیم های بتالاکتاماز می شود که کارایی BLA ها را کاهش می دهد. این گزارش چهار وجهی، پیشرفت‌های اخیر در سنتز بتالاکتام‌ها با خلوص انانتیومری بالا، شیمی بتالاکتام‌ها، روش سنتون β-لاکتام و کاربردهای آن در سنتز اسیدهای آمینه غیر پروتئینی، مشتقات و پپتیدهای آن‌ها را خلاصه کرده است. با این حال، بدیهی است که پتانسیل β-لاکتام ها به طور گسترده در وسعت چشمگیر مورد بررسی قرار گرفته است، که زمینه کاملاً جدیدی از تحقیقات شیمیایی و دارویی را ایجاد کرده است. بنابراین، به جرات می توان گفت که این حوزه تحقیقاتی به گسترش و شکوفایی خود ادامه خواهد داد و همچنین ترکیبات طبیعی و غیرطبیعی فعال بیولوژیکی مورد علاقه دارویی. علاوه بر این، کشف و توسعه β-لاکتام های جدید با فعالیت ضد سرطانی، فعالیت مهاری جذب کلسترول و فعالیت CNS با بهره برداری از داربست سفت و سخت و منحصر به فرد β-لاکتام شرح داده شده است. استفاده عاقلانه و آزمایش های آزمایشگاهی گسترده برای جلوگیری از گسترش بیشتر به خصوص با ورود عوامل جدید به تسلیحات مورد نیاز است.

3. مراجع

1. *Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. Proc Natl Acad Sci U S A 1965;54(4):1133–41.*
2. *Banerjee S, Pieper U, Kapadia G, et al. Role of the Ω-loop in the activity, substrate specificity, and structure of class A β-lactamase. Biochemistry 1998; 37(10):3286–96.*

3. *Fraile-Ribot PA, Del Rosario-Quintana C, López-Causapé C, et al. Emergence of resistance to novel β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations due to horizontally acquired AmpC (FOX-4) in Pseudomonas aeruginosa Sequence Type 308. Antimicrob Agents Chemother 2019;64(1). 10.1128/AAC.02112-19.*
4. *Georg GI. The Organic Chemistry of β-Lactams and references cited therein. VCH; New York: 1992.*
5. *Deshmukh AR, Bhawal BM, Krishnaswamy D, Govande VV, Shinkre BA, Jayanthi A. Curr Med Chem. 2004;11:1889–1920.*
6. *Banik BK, Becker FF, Banik I. Bioorg Med Chem. 2004;12:2523–2528.*
7. *Alcaide B, Martin-Cantalejo Y, Rodriguez-Lopez J, Sierra M. J Org Chem. 1993;58:4767–4770.*
8. *Chen J, Kuznetsova L, Ungureanu I, Ojima I. In: Enantioselective Synthesis of Amino Acids. 2. Juaristi E, Soloshonok V, editors. John Wiley; New York: 2005. pp. 447–476.*
9. *Doyle MP, Shanklin MS, Oon SM, Pho HQ, van der Heidet FR, Veal WR. J Org Chem. 1988;53:3384–3386.*
10. *Ojima I, Chen J, Sun L, Borella CP, Wang T, Miller ML, Lin S, Geng X, Kuznetsova L, Qu C, Gallager D, Zhao X, Zanardi I, Xia S, Horwitz SB, Mallen-StClair J, Guerriero JL, Bar-Sagi D, Veith JM, Pera P, Bernacki RJ. J Med Chem. 2008;51:3203–3221.*
11. *Berrazeg M, Jeannot K, Enguéné VYN, et al. Mutations in β-lactamase AmpC increase resistance of Pseudomonas aeruginosa isolates to antipseudomonal cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(10):6248–55.*
12. *Torres A, Zhong N, Pachl J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018; 18(3):285–95.*
13. *Winkler ML, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. Activity of ceftazidime/avibactam against isogenic strains of Escherichia coli containing KPC and SHV β-lactamases with single amino acid substitutions in the Ω-loop. J Antimicrob Chemother 2015;70(8):2279–86.*
14. *Tribollet E, Barberis C, Jard S, Dubois-DAuphin M, Dreifuss JJ. Brain Research. 1988;442:105–118.*
15. *Wu G, Wong YS, Chen X, Ding Z. J Org Chem. 1999;64:3714–3718.*
16. *Cano Á, Guzmán-Puche J, García-Gutiérrez M, et al. Use of carbapenems in the combined treatment of emerging ceftazidime/avibactam-resistant and carbapenem-susceptible KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections: report of a case and review of the literature. J Glob Antimicrob Resist 2019. 10.1016/j.jgar.2019.11.007.*
17. *Ourghanlian C, Soroka D, Arthur M. Inhibition by Avibactam and Clavulanate of the β-Lactamases KPC-2 and CTX-M-15 Harboring the Substitution N132G in the Conserved SDN Motif. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(3). 10.1128/AAC.02510-16.*