

## مکانیسم عمل داروهای ضد سلی و مقاومت دارویی در برابر آنها از دیدگاه مولکولی

دکتر محمد رهبر<sup>۱</sup>، دکتر محمد حسین رحیمی راد<sup>۲</sup>

### چکیده

در سال‌های گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در خصوص مکانیسم‌های عمل داروهای ضد سلی حاصل شده است. شواهد متعددی وجود دارد که داروهای ضد سلی اثرات خود را با تاثیر روی هدف‌های کلاسیک در میکروارگانیسم‌ها از جمله مایکوباکتریوم توبرکولوزیس اعمال می‌کنند از سوی دیگر مکانیسم عمل بعضی از داروهای ضد سلی کاملاً معلوم نشده است. ظهور مجدد بیماری سل در سال‌های اخیر منجر به انجام تحقیقات وسیعی در خصوص ساختمان، خواص بیوشیمیایی و ژنتیک مایکوباکتریوم‌ها شده است. از این پیشرفت‌های تکنیکی می‌توان جهت درک اساس مولکولی اثر داروهای ضد سلی و مقاومت در برابر آنها استفاده کرد.

**کل واژگان:** داروهای ضد سلی - مکانیسم عمل - مقاومت دارویی

مجله پزشکی ارومیه، سال دوازدهم، شماره چهارم، ص ۳۸۳-۳۷۴، زمستان ۱۳۸۰

۱- استادیار گروه میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۲- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

## مقدمه

بیماری سل هنوز هم یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در دنیا محسوب می شود. حدود  $\frac{1}{3}$  از جمعیت دنیا مبتلا به عفونت ناشی از مایکوباکتریوم سلی می باشند. هر سال ۱۰ - ۸ میلیون نفر مبتلا به بیماری سل فعال می گردند و سه میلیون نفر از این بیماری می میرند (۳ و ۲ و ۱). طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی در حال حاضر حدود  $\frac{1}{5}$  میلیون نفر از مبتلایان به عفونت HIV از بیماری سل نیز رنج می برند، عفونت توام HIV و سل میزان مرگ و میر را ۲۵ برابر بیشتر کرده است. از مشکلات جانبی دیگری که چهره بیماری سل را وخیم تر ساخته است بروز مقاومت داروئی چندگانه Multiple Drug Resistance (MDR) میکروب سل در مقابل داروهای ضدسلی می باشد. و اپیدمی های متعددی از بروز سل مقاوم به چندین دارو در سالهای اخیر گزارش شده است (۲۴).

با توجه به مشکلات موجود در درمان بیماری سل مروری کوتاه در خصوص مکانیسم عمل داروهای ضدسلی و مقاومت در مقابل آنها از دیدگاه مولکولی ضروری به نظر می رسد. داروهای مؤثر بر علیه مایکوباکتری ها را می توان به دو دسته طبقه بندی کرد (۴) (جدول ۱).

۱- آنتی بیوتیک های با طیف وسیع که دارای خاصیت ضدباکتریائی بر علیه مایکوباکتریوم ها و سایر گونه های باکتری ها را دارند.

۲- آنتی بیوتیک های با طیف محدود که اثر آنها در وهله اول بر روی مایکوباکتریوم ها و حتی به گونه های خاصی از مایکوباکتریوم ها محدود است (۴).

اساس این طبقه بندی بر این امر استوار است که داروهای دسته اول بر اهداف مولکولی موجود در باکتری ها از جمله مایکوباکتریوم ها تأثیر می گذارند در حالی که داروهای دسته دوم اکثراً بر اهداف مولکولی موجود در مایکوباکتریوم ها مؤثر

## جدول ۱- داروهای مؤثر و یا در حال مطالعه جهت درمان

عفونت های ناشی از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس

آنتی بیوتیک های وسیع الطیف

سیکلوسرین

فلوروکینولون ها

ماکرولیدها

ریفامپین

استرپتومايسين

آنتی بیوتیک های محدود الطیف (ضد مایکوباکتریائی)

کاپرومایسین ایزوکسیل (تیوکارلاید)

اتامبوتول پاراآمینو سالیسیک اسید

اتیونااماید پیرازیناماید

ایزونیازید تیاستازون

می باشند در این مقاله مروری کوتاه بر مکانیسم اثر داروهای ضدسلی و مقاومت در برابر آنها را از دیدگاه مولکولی خواهیم داشت. داروهای مورد بحث شامل داروهای می باشند که نقش آنها در درمان عفونت های مایکوباکتریائی به خصوص سل به اثبات رسیده است و یا اینکه داروهای هستند که در دست بررسی می باشند (۴).

## داروهای وسیع الطیف با فعالیت ضد

## مایکوباکتریائی

## سیکلوسرین Cycloserine:

د- سیکلوسرین: در سال ۱۹۵۵ از *Streptomyces orchida* و *Streptomyces gatyphalus* به دست آمد. سیکلوسرین از لحاظ ساختمانی شباهت زیادی به اسید آمینه د- آلانین داشته و بر علیه بسیاری از باکتری ها از قبیل کلی فرم ها، پروتئوس و از جمله مایکوباکتریوم ها مؤثر است (۲۷). اگر چه از این دارو جهت

DNA gyrase (gyr) و توپوایزومراز IV (par) می‌باشد. در بعضی از باکتریها مثل اشريشياکولی هدف اول فلورکینولون‌ها DNA gyrase و توپوایزومراز هدف دوم می‌باشد DNA gyrase آنزیمی می‌باشد که موجب کاتالیز DNA Supercoiling در موقع همانندسازی DNA می‌گردد فلورکینولون‌ها با تأثیر روی این آنزیم موجب توقف عمل همانندسازی و نسخه‌برداری می‌گردند. توپوایزومراز IV مسوول رزولسیون کروموزم خواهر پس از همانندسازی DNA است مکانیسم عمل فلورکینولون‌ها که در بالا به آنها اشاره شده از مطالعات انجام شده بر روی ارگانیسم‌های غیرمایکوباکتریائی از قبیل اشريشياکولی و استافیلوکوکوس به دست آمده است و به نظر می‌رسد مکانیسم‌های فوق در مورد مایکوباکتریوم‌ها نیز صحت داشته باشند (۱۹ و ۵).

اساس مولکولی مقاومت در برابر فلوروکینولونها پیچیده است موتاسیون در تحت واحد A ژن کد کننده DNA gyrase (gyrA) و ژن توپوایزومراز IV (par) مسئول مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها می‌باشد (۱۹).

#### ماکروئیدها Macrolides :

ماکروئیدها شامل خانواده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌هایی از قبیل اریترومايسين می‌باشند این آنتی‌بیوتیک در سال ۱۹۵۲ از استرپتومایسیس اریتروس *Streptomyces erythrus* استخراج گردید (۲۷). ساختمان کلی این آنتی‌بیوتیک‌ها یک حلقه ماکروسیلیک لاکتون می‌باشد که به دو تا مولکول قند متصل شده است با تغییراتی که در ساختمان اریترومايسين داده شده است. نسل جدیدی از ماکروئیدها به نام‌های کلاریترومایسین، آزیترومایسین، راکسی‌ترومایسین و اسپیرومايسين ساخته شده‌اند. از ماکروئیدها در وهله اول برای درمان عفونت‌های ریوی ناشی از مایکوپلازما، لژیونلا، و

درمان عفونت‌های دستگاه ادراری استفاده می‌شود ولی جزو داروهای خط دوم در درمان چنددارویی سل، زمانی که به داروهای خط اول سل مقاومت وجود داشته باشد استفاده می‌شود. مطالعات انجام شده در گونه‌های غیرمایکوباکتریائی نشان داده است که سیکلوسرین ار سنتز پپتید و گلیکان از طریق مهار رقابتی آنزیم‌های د-آلانین راسماز (alr) و د-آلانیل - د-آلانین سنتتاز (د-آلانین لیگاز) (ddIA) ممانعت می‌کند. در مایکوباکتریوم توپرکولوزیس و مایکوباکتریوم اسمگماتیس سنتز مجموعه مایکولیل آرایینوگالاکتان - پپتیدوگلیکان توسط د-سیکلوسرین به واسطه انباشته شدن یوریدین دی فسفات - گلیکولیل مورامیل تری پپتید مهار می‌شود. آنالیز اخیر ژنتیکی کلونهای نو ترکیب به طور وضوح نشان داده است موتاسیون در ژن alrA جهت ایجاد مقاومت به د-سیکلوسرین کفایت می‌کند آنالیز موتان‌های خودبه خودی نشان داده است که آنزیم‌های alrA تولیدشان بیش از حد می‌شود که واسطه ترانسورسیون G->T در پروموتور alrA می‌باشد (۵ و ۴).

#### فلوروکینولون‌ها Fluoroquinolones :

فلوروکینولون‌ها عوامل شیمی درمانی سنتتیک می‌باشند که دارای اثرات ضدباکتریائی وسیع از جمله بر روی مایکوباکتریوم‌ها می‌باشند. از فلوروکینولون‌ها مثل سیپروفلوکساسین و افلوکساسین در رژیم‌های چند دارویی جهت درمان بیماری سل و عفونت‌های ناشی از سایر مایکوباکتریوم‌ها استفاده شده است. ولی اطلاعات موجود مربوط به موارد بالینی در خصوص آنها محدود می‌باشد. در آینده ممکن است با ایجاد تغییراتی در ساختمان فلوروکینولون‌ها داروهای جدیدی از این گروه سنتز کرد که اثرات بیشتری بر روی مایکوباکتریوم‌ها را داشته باشند (۱ و ۵ و ۴). محل اثر فلوروکینولون‌ها بر روی DNA و از طریق مهار آنزیم

می‌کند. به علاوه این آنتی‌بیوتیک در درمان جذام و سایر عفونت‌های مایکوباکتریائی در بیماران مبتلا به ایدز به کار می‌رود و بر روی کوکسی گرم مثبت هوازی از قبیل استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها نیز مؤثر است استفاده از ریفامپین که بر علیه مایکوباکتریوم توبرکولوزیس در مقایسه با ریفامپسین ده برابر مؤثر است به عنوان یک داروی جدید جهت درمان سل مقاوم به چندین دارو در حال بررسی است. ریفامپین با اتصال به تحت واحد B آنزیم RNA پولیمراز وابسته به DNA از عمل نسخه برداری ممانعت می‌کند (۱۶ و ۱۱ و ۸ و ۴ و ۳).

مقاومت تمامی باکتری‌های مطالعه شده (به عنوان مثال اشریشیاکولی، نیسریا منترتیدیس) در مقابل ریفامپین به واسطه موتاسیون در ژن *rpoB* مقاومت پیدا می‌کنند (۱۶ و ۴).

ریفابیوتین یک مشتقی از ریفامپسین S می‌باشد مکانیسم و محدوده عمل آن شبیه به ریفامپین می‌باشد از این دارو در درمان و پیشگیری از عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم آویوم در بیماران مبتلا به ایدز استفاده می‌شود. سوبه‌هایی از مایکوباکتریوم توبرکولوزیس که به ریفامپین مقاوم شده باشند ممکن است نسبت به ریفابیوتین حساس باشند (۴).

#### استرپتومایسین Streptomycin :

استرپتومایسین در سال ۱۹۴۴ کشف شد و جزو خانواده آمینوگلیکوزیدها می‌باشد آنتی‌بیوتیک نسبتاً وسیع‌الطیفی می‌باشد که بر علیه باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی و مایکوباکتریوم‌ها مؤثر است (۴). این آنتی‌بیوتیک جزو داروهای مهم در درمان چند داروئی سل می‌باشد در آینده رژیم‌های درمانی ساده‌تر بدون استفاده از استرپتومایسین در حال توسعه می‌باشد (۴). مکانیسم دقیق عمل استرپتومایسین به‌طور گسترده در روی مایکوباکتریوم‌ها مطالعه نشده است ولی در باکتری‌های دیگر از جمله اشریشیاکولی بیشترین مطالعه صورت گرفته

گونه‌های کلامیدیا و همچنین عفونت‌های ایجاد شده توسط گونه‌های کمپیلوباکتر و باکتری‌های گرم مثبت در افراد حساس به پنی‌سیلین استفاده می‌شود. تعدادی از ماکرولیدهای نیمه سنتتیک از قبیل آزیترومایسین و کلاریترومایسین در درمان عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم‌ها به‌خصوص مایکوباکتریوم‌های غیرسلی از قبیل مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس استفاده می‌شود (۵ و ۴).

مکانیسم اثر مولکولی ماکرولیدها در گونه‌های غیر مایکوباکتریائی معلوم شده است این آنتی‌بیوتیک‌ها به محل خاصی در ناحیه متصل شونده پپتیدیل tRNA در تحت واحد ۵۰S ریبوزوم وصل می‌شود و موجب گسسته شدن پپتیدیل tRNA از ریبوزوم می‌گردد. در نهایت، از طویل شدن پلی‌پپتید ممانعت می‌کند.

اگر چه اثرات ماکرولیدها بر روند پروتئین‌سازی مایکوباکتریوم‌ها به‌طور مستقیم ارزیابی نشده است ولی دلایلی بر مکانیسم مشابه از طریق تجزیه ژنتیکی مولکولی در سوبه‌های مقاوم به ماکرولیدها در مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم انتراسلولار کمپلکس وجود دارد. به نظر می‌رسد نقش ماکرولیدها در درمان عفونت ناشی از مایکوباکتریوم سلی محدود باشد. مقاومت مایکوباکتریوم‌ها در مقابل ماکرولیدها به‌واسطه جهش نقطه‌ای در RNA ریبوزومی ۲۳S می‌باشد (۵ و ۴).

#### ریفامپین Rifampin :

ریفامپین یک مشتق نیمه سنتتیک ریفامپسین B می‌باشد که اولین بار از استرپتومایسین مدیترانه *Streptomyces mediterranei* به دست آمد (۲۸). این آنتی‌بیوتیک که داروی وسیع‌الطیفی می‌باشد یکی از مهمترین داروهای خط اول ضد سلی می‌باشد که به راحتی از دیواره سلولی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس عبور

جهش‌هایی که منجر به مقاومت در مقابل اتامبوتول شده و واکنش متقابل اتامبوتول با پروتئین emb در حال بررسی و مشخص شدن می‌باشد. طبق بررسی‌های به‌عمل آمده موتاسیون در ژن embB مسوول بیش از ۷۰٪ از موارد مقاومت در مقابل اتامبوتول در سویه‌های جدا شده از بیماران مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است (۴).

### داروهای ضد سلولی با طیف محدود کاپروئومایسین caproeoimycin :

کاپروئومایسین آنتی‌بیوتیکی است که از Streptomyces capreolus به دست آمده است یک پلی‌پپتید ماکروسیلیک می‌باشد که به خصوص بر علیه مایکوباکتریوم توبرکولوزیس موثر است و گاهی در درمان سل مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی نقش آن در درمان عفونت‌های ناشی از سایر مایکوباکتریوم‌ها معلوم نیست (۷).

اطلاعات مستقیمی در خصوص نحوه عمل کاپروئومایسین وجود ندارد از آنجاکه این آنتی‌بیوتیک از لحاظ ساختمانی شباهت به وایومایسین دارد به احتمال مکانیسم هر دو آنتی‌بیوتیک یکسان است این آنتی‌بیوتیک در اشریشیاکولی و مایکوباکتریوم اسمگماتیس مانع از سنتز پروتئین می‌گردد مقاومت در مقابل کاپروئومایسین در سویه‌های ایزوله شده مایکوباکتریوم توبرکولوزیس از نمونه‌های بالینی نادر است. به عنوان مثال در یک مطالعه از ۴۶۶ سویه جدا شده مایکوباکتریوم توبرکولوزیس فقط ۱٪ در مقابل کاپروئومایسین مقاوم بودند مطالعات انجام شده در خصوص مکانیسم مقاومت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس در مقابل کاپروئومایسین خیلی محدود می‌باشد و مکانیسم دقیق آن معلوم نیست (۵).

ایزونیازید و اتیونامید Isoniazid and Ethionamid  
ایزونیازید (ایزونیکوئینیک اسید هیدرازید) قدیمی‌ترین داروی

است این آنتی‌بیوتیک به RNA ریبوزومی (rRNA) ۱۶S در تحت واحد ۳۰S ریبوزوم متصل می‌شود و از طریق غلط خوانده شدن کدهای ژنتیکی ممانعت از آغاز نسخه‌برداری و ترجمه mRNA و در نهایت از سنتز پروتئین ممانعت می‌کند پروتئین S<sub>۱۲</sub> یک تحت واحدی از ریبوزوم ۳۰S می‌باشد و هدف اصلی استرپتومایسین است. اطلاعات ژنتیکی جاری نشان دهنده یک چنین مکانیسم اثری در مایکوباکتریوم توبرکولوزیس نیز است. مقاومت اکتسابی در برابر استرپتومایسین به‌واسطه جهش در ژن کدکننده RNA ریبوزومی ۱۶S (rrs) و ژن کدکننده پروتئین تحت واحد (rpsL) S<sub>۱۲</sub> می‌باشد (۱۶ و ۸ و ۵ و ۴).

### اتامبوتول Ethambutol

اتامبوتول یک داروی اختصاصی و مؤثر می‌باشد که همراه با ایزونیازید در درمان عفونت مایکوباکتریوم توبرکولوزیس استفاده می‌شود (۱۵). از آنجاکه فعالیت ضدباکتریائی اتامبوتول محدود به مایکوباکتریوم‌ها است لذا اطلاعات موجود در مورد مایکوباکتریوم‌ها نیز صادق است. مکانیسم عمل مولکولی اتامبوتول به‌طور دقیق معلوم نمی‌باشد ولی مطالعات تجربی موجب پیدایش فرضیات متعددی در خصوص مکانیسم عمل این آنتی‌بیوتیک شده است. به نظر می‌رسد اتامبوتول از سنتز آرابینوگالاکتان و لیپوآرابینومانان که ترکیبات اصلی دیواره سلولی مایکوباکتریوم‌ها است ممانعت می‌کند (۵ و ۴).

مجموعه‌ای از ژن‌ها به نام‌های embA, embB, embR در مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم اسمگماتیس شناسائی شده‌اند. بیان ژنی بیش از حد این ناحیه در اتامبوتول منجر به مقاومت در مقابل اتامبوتول می‌گردد. شواهد اولیه نشان می‌دهد که ژن‌های emb آنزیم‌های متعددی را سنتز می‌کنند که برای سنتز آرابینان دیواره سلولی لازم هستند محل دقیق

ژن‌های inhA ژن کدکننده انویل ACP ردکتاز وابسته به NADH و ژن Kasa کدکننده بتا - کتوآسیل آسیل کاریر پروتئین که هر دو در سنتز مایکولیک اسید دخالت دارند منجر به مقاومت در مقابل ایزونیازید می‌گردند (۲۵ و ۱۸ و ۱۶ و ۱۵ و ۱۲ و ۱۱ و ۹ و ۷ و ۴ و ۳ و ۲). اتیونامید از لحاظ ساختمانی شباهت به ایزونیازید دارد و احتمال دارد مکانیسم عمل آن نیز ممانعت از سنتز مایکولیک اسید باشد (۲۳). با این‌همه احتمالاً فعال‌سازی اتیونامید مجزا از ایزونیازید می‌باشد سویه‌های مقاوم به ایزونیازید ممکن است به اتیونامید حساس باشند. مطالعات در خصوص مکانیسم مقاومت ماکوباکتريوم توبرکولوزیس در مقابل اتیونامید خیلی محدود می‌باشد (۴).

#### ایزوکسیل (تیوکارلاید) (Isoxyl (Thiocarlide)

تعدادی از دی‌اسیل تیوره‌ها دارای خاصیت ضد مایکوباکتريوم توبرکولوزیسی در عفونت‌های تجربی می‌باشند. یکی از این ترکیبات ۴ و ۴ - دی ایزو آمیلوکسی دی فنیل تیوره (۴ و ۴) دی ایزو آمیلوکسی تیوکاربانیتاید ایزووکسیل تیوکارلاید) می‌باشد که در درمان عفونت‌های بالینی مفید می‌باشند. در تحقیقات انجام شده توسط winder و همکارانش نشان داده شده است که ایزونیازید، اتیونامید و ایزوکسیل به‌طور گسترده از سنتز مایکولیک اسید در مایکوباکتريوم بویس با غلظت ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر در عرض ۶ ساعت ممانعت می‌کنند. این اطلاعات در حال حاضر مورد تأیید قرار گرفته‌اند که سنتز تمامی انواع مایکولیک‌ها اسیدها مانند آلفا - میکولات‌ها، کتومیکولات‌ها و استرهای موم با استفاده از داروهای اشاره شده متوقف گردند.

#### پاراآمینوسالسیلیک اسید P-aminosalicylic acid:

پاراآمینوسالسیلیک اسید (PAS) اگر چه پاراآمینوسالسیلیک

ضدسلی سنتتیک می‌باشد که برای اولین بار در سال ۱۹۱۶ توسط دو دانشمند چکسلواکیایی سنتز شد ولی خاصیت ضدسلی آن در سال ۱۹۵۱ مشخص گردید. این دارو بر علیه مجموعه مایکوباکتريوم سلی (مایکوباکتريوم توبرکولوزیس مایکوباکتريوم بویس و مایکوباکتريوم آفریکانوم) موثر می‌باشد ولی اثر آن بر علیه مایکوباکتريوم‌های غیرسلی کم می‌باشد (۲۸ و ۲۷ و ۴).

مکانیسم عمل ایزونیازید از دیرباز مورد توجه دانشمندان بوده است. در دهه ۱۹۶۰ kruger - Thiemer و Seydes الگوئی را پیشنهاد کردند که طبق آن، ایزونیازید پس از ورود به داخل سلول باکتری توسط سیستم آنزیم - کاتالاز - پراکسیداز فعال می‌شود. ولی بیشترین مطالعات در خصوص مکانیسم اثر ایزونیازید در سال‌های اخیر انجام گرفته است. یکی از دانشمندان اخیراً ۱۳ محل اثر برای ایزونیازید در روی مایکوباکتريوم توبرکولوزیس پیشنهاد کرده است (۵). یکی از نظریه‌های معروف این است که ایزونیازید یک پیش دارویی است که توسط آنزیم کاتالاز - پراکسیداز فعال می‌گردد و از سنتز مایکولیک اسید موجود در دیواره سلولی مایکوباکتريوم توبرکولوزیس ممانعت می‌کند. (۱۰ و ۴ و ۳).

مدت کوتاهی پس از معرفی ایزونیازید در درمان بیماری سل سویه‌های مقاوم به ایزونیازید از بیماران مسلول تحت درمان با ایزونیازید جدا شدند و مشاهده گردید که بعضی از سویه‌های با مقاومت بالا به ایزونیازید فعالیت کاتالازی خود را از دست داده و ویرولانسی آنها در مدل حیوانی خوکیه هندی کاهش می‌یابد (۱۶ و ۱۰).

در سال ۱۹۹۲ ارتباط بین مقاومت به ایزونیازید و از دست دادن فعالیت کاتالازی که توسط ژن KatG کد می‌شود در مایکوباکتريوم توبرکولوزیس معلوم گردید. در سال‌های اخیر معلوم شده است علاوه بر جهش در ژن KatG موتاسیون در

تولید آنزیمی به نام پیرازینامیداز می‌نمایند آنزیمی که پیرازینامید را به پیروزونیک اسید تبدیل می‌کند که فعال و مؤثر این دارو می‌باشد. اضافه کردن پیرازینامید به ایزونیاژید و ریفامپین طول درمان بیماری سل را به ۶ ماه تقلیل داده است و این سه دارو اساس درمان را در سیستم DOTS (Direct observing thrapy short course) تشکیل می‌دهد (۲۴ و ۵ و ۴).

طبق مطالعات انجام شده توسط Scropie & Zhang معلوم شده است که جهش در ژن کدکننده پیرازینامیداز (PncA) مسئول مقاومت بالینی در مقابل پیرازینامید است (۴).

#### تیاستازون Thiacetazone:

تیاستازون یک داروی ضدسلی دیگری می‌باشد که به علت ارزان قیمت بودن در اغلب کشورهای در حال توسعه مورد استفاده قرار می‌گیرد. تیاستازون جزو تیوسمی‌کاربوزون‌ها است و خاصیت ضد میکروبی آن منحصر به مایکوباکتریوم‌ها است (۲۴).

مکانیسم عمل تیاستازون معلوم نمی‌باشد با این همه تعدادی از سویه‌های مقاوم به تیاستازون م.توبرکولوزیس دارای واکنش متقاطع نسبت اتیونامید می‌باشند. به نظر می‌رسد مکانیسم تیاستازون مانند اتیونامید باشد و به احتمال از سنتز مایکولیک اسید ممانعت می‌کند (۵ و ۴).

اسید در قرن گذشته سنتز گردیده است ولی خاصیت ضد مایکوباکتریائی آن تا سال ۱۹۴۶ معلوم نشده بود. پارآمینوسالسیلیک اسید دارای فعالیت بالائی بر علیه مایکوباکتریوم توبرکولوزیس می‌باشد در حالی که سایر گونه‌های مایکوباکتریایی کمتر نسبت به این دارو حساس می‌باشد پارآمینوسالسیلیک اسید بر روی باکتری‌های دیگر مؤثر نمی‌باشد (۲۸ و ۲۷ و ۲۴).

پارآمینوسالسیلیک اسید به عنوان داروی خط دوم در درمان بیماری سل استفاده می‌شود ولی با معرفی رژیم‌های درمانی کوتاه مدت در حال حاضر از این دارو به ندرت استفاده می‌شود. مکانیسم عمل پارآمینوسالسیلیک اسید مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد مکانیسم آن شبیه به سولفانامیدها باشد و از سنتز اسید فولیک ممانعت می‌کند. و در مکانیسم دیگر پارآمینوسالسیلیک اسید از سنتز مایکوبکتین ممانعت کرده و در یافت آهن را متوقف می‌کند و این شاید یکی از علل محدودالطیف بودن این آنتی‌بیوتیک باشد (۴).

#### پیرازینامید Pyrazinamide:

پیرازینامید مشابه نیکوتینیک اسید می‌باشد که به عنوان داروی خط اول در درمان سل از آن استفاده می‌شود (۹). این دارو باسیل‌های خفته و نیمه خفته را در شرایط اسیدی از بین می‌برد. به نظر می‌رسد در شرایط اسیدی فاگوزوم‌ها، باسیل‌های سل

#### References

1. -cabocym ni ecnatsiser gurD :D nosihctiM teria Br Med Bull, 1985, 40: 84-90.
2. Telenti A: Genetics of drug resistance in tuberculosis. Clin chest Med 1997, 18:55-64.
3. Musser J M: Antimicrobial agent resistance in mycobacteria molecular genetic insights. Clin Microbiol, Rev, 1995, 8: 496-514.

4. Brennan CI: Molecular action of antimycobacterial agents. *Tub Lung Dis*, 1998, 78: 89-98.
5. Parsons L, Driscoll J R and et al: Drug resistance in Tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*, 1998, 11: 905-928.
6. Riley L W: Drug - resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 1993, 17: S442-446.
7. Morris S, Bai G H and et al: Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J infect Dis*, 1995, 171: 954-60.
8. Nachamkin I, Kang C, weinstein M P: Detection of resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by molecular methods. *Clin Infect Dis* 1997, 24: 894-900.
9. Bardford W Z, Daley C L: Multiple Drug - resistant tubeculosis. *Infect Dis Clin North Am*, 1998, 12: 157 - 172.
10. Rastogi N H David L: Mode of action of anti-tuberculosis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Res Microbiol*, 1993, 144: 133 - 143.
11. Telenti A, Honore N: Geneotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a Blind study at refence Laboratory level. *J Clin Microbiol*, 1997, 35: 719 - 723.
12. Zhang Y: Catalase - peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*, 1992, 358: 591.
13. Ristow M and et al: New isoniazid/ethionamide resistance gene mutation and screening for multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*, 1995, 346: 502-503.
14. Zhang Y: Genetic basis of isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Res Microbiol*, 1993, 144: 143 - 149.
15. Bradford W Daley C L: Multiple drug - resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*, 1998, 12: 157 - 171,
16. Ramaswamy S, Musser J M: Molecular genetic basis of antimicrobiol agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. update *Tub Lung Dis*, 1998, 79: 3 - 29.
17. Gonzalez N, Torre M J, Aznar J: Molecular analysis of rifampin and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Seville, Spain. *Tub Lung Dis*, 1999, 79: 187 - 190.
18. Heym B, Saint J B, Cole S T: The molecular basis of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tub Lung Dis*, 1999, 79: 267 - 271.
19. Sullivan E A and et al: Emergence of fluoroquinolone-resistant tuberculosis in New York



- city. Lancet, 1995, 345: 1148 - 1150.
20. Brobniewsk F A, Watterson S A, Wilson S M, Harris G S: A clinical, microbiology and economic analysis of a national service for the rapid molecular diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol, 2000, 49: 271-276.
21. Kiepiela P Bishop K S, Smith A N, York D F: Genomic mutations in the *KatG*, *inhA* and *aphC* genes are useful for the predication of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Kwazulu Natal South Africa. Tub Lung Dis, 2000, 80: 47 - 56.
22. Swanson D S, Stark J R: Drug - resistant tuberculosis in pediatrics. Ped Clin North Am, 1995, 42: 553 - 579.
23. Ristow M, Mohlig M and et al: New isoniazid/ ethionamid resistance gene mutation and screening for multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* Strains. Lanct, 1995, 346: 502 - 503.
- ۲۴- رهبر محمد: بررسی مقاومت داروئی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس در استان آذربایجان غربی و ارزیابی نقش مقاومت در سرعت رشد و ویرولانسی باکتری. پایان نامه دکتری. دانشگاه تربیت مدرس ۱۳۷۵.
- ۲۵- رهبر محمد: مقایسه سرعت رشد سویه های حساس و مقام مایکوباکتریوم توبرکولوزیس به ایزونیاژید. مجله پزشکی ارومیه، سال نهم شماره اول و دوم، ۱۳۷۷، ص ۹۷-۱۰۱.
26. Rahbar M: Importance of catalase enzyme in virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. 18th international congress of biochemistry and molecular biology, Abstract book, July 2000, 148.
- ۲۷- ضیا ظریفی ابوالحسن: زیست شناسی و باکتری - شناسی مایکوباکتریومها. چاپ اول. انتشارات ابوریحان سال ۱۳۶۶، ص ۴۸-۶۰.

## MECHANISMS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS ACTION AND RESISTANCE IN MOLECULAR VIEW

*M Rahbar<sup>1</sup>, Ph.D; M H Rahimi-Rad<sup>2</sup>, M.D.*

### **Abstract**

*In the last few years there has been considered progress in our understanding of mechanisms of action of the antituberculosis agents. There is good evidence that broad specterum agents exert their antituberculosis activity by interaction with classical targets occuring in wide rang of organisms including Mycobacterium tuberculosis. On the other hand although the mode of actions of some of agents with antituberculosis activity spectrum is not fully understood. The recent re - emergence of tuberculosis as an important human pathogen has led to improved methods for exploring the structure, biochemistry and genetics of the Mycobacteria. These technical advances can now be used to gain a better understanding of molecular basis of drug action and resistance in Mycobacterium tuberculosis.*

**Key Words :** *Antituberculosis drugs, Mechanism of action, Drug resistance*

**Address :** *Department of Microbiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.*

**Source :** *UMJ 2002; 12(4): 374 - 383 . ISSN: 1027-3727.*

---

*1. Assistant Professor of Microbiology, Urmia University of Medical Sciences.*

*2. Assistant Professor of Microbiology, Urmia University of Medical Sciences.*