

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

NGUYỄN NGỌC DOÃN

Hiện tượng kháng sinh trong sinh vật học được biết từ lâu. Nhưng các thuốc kháng sinh dùng trong i học mới xuất hiện từ năm 1935 với Prontoxin của Domagk và từ năm 1941 với Penixilin (sau khi Fleming phát hiện Penixilin năm 1929). Từ đó, có rất nhiều loại kháng sinh mới ra đời. Có rất nhiều công trình nghiên cứu về tác dụng của kháng sinh trên các men chuyển hóa, về tác dụng kìm khuẩn, diệt khuẩn. Những năm gần đây, nhờ các công trình về tổng hợp protein, các khâu tác động của kháng sinh được xác định thêm.

I. SƠ BỘ VỀ CẤU TRÚC VI KHUẦN

Vi khuẩn là một vi sinh vật đơn bào có đủ yếu tố để sống và phát triển. Nó khác các loại rong, nấm hoặc vật đơn bào khác, bởi tổ chức của nó rất thô sơ, và bởi vài cấu trúc đặc biệt của nó : nguyên sinh chất, nhân, màng nguyên sinh chất, thành vi khuẩn.

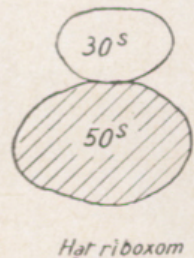
Sự tổng hợp protein của vi khuẩn cũng không có gì khác thường : ADN của nhân mang tất cả các mật mã thông tin di truyền và chỉ huy mọi hoạt động của tổng hợp protein. Mật mã thông tin được đưa đến riboxom nhờ ARN thông tin (mARN). mARN gắn một đầu vào phần 30^s của riboxom và lần lượt chuyển qua từng bộ ba mật mã. Các aminoaxit đều ở dạng hòa tan và tự do trong nguyên sinh chất; muốn trở thành aminoaxit có hoạt tính để tham gia vào tổng hợp protein, phải cần có ATP (adenoxin triphotphoric); nó được đưa đến phần 50^s của riboxom để sắp xếp theo mật mã thông tin là nhờ một ARN hòa tan hay ARN chuyển vận (tARN).

1. Nguyên sinh chất :

Dưới kính hiển vi điện tử, nguyên sinh

chất có những hạt rải rác trên một chất cơ bản hòa tan, đó là những hạt riboxom. Riboxom hình cầu, đường kính khoảng 200 Å. Thực ra nó gồm hai phần : phần lớn đo bằng siêu li tâm là 50^s (S = đơn vị Svedberg), phần nhỏ là 30^s.

Hai phần đó dính vào nhau nhờ có Mg^{++} . Thiếu Mg^{++} , thì nó tách khỏi nhau. Riboxom được cấu tạo bằng protein và axit ribonucleic và là nơi tổng hợp protein; khác với các sinh vật lớp trên, vi khuẩn không có ti thể.



2. Nhân :

Dưới kính hiển vi ta không thấy nhân, vì nó bị che lấp bởi màu kiềm của nguyên sinh chất giàu ARN. Nhưng các công trình đã xác minh là vi khuẩn có nhân. Nó là một phần tử ADN, dài hơn 1mm, nhưng được gấp đi gấp lại nhiều lần. Hạt nhân tương đương với một nhiễm sắc thể. Nó không có màng và không phân chia như trong tế bào của sinh vật lớp trên.

3. Màng nguyên sinh chất :

Màng này kiểm soát sự trao đổi giữa nguyên sinh chất và môi trường bên ngoài. Ở màng này, có các men hô hấp (ở sinh vật lớp trên, thì men có trong ti thể). Vài chỗ màng này lõm vào trong, đó là những mesoxom, có thể đó là nơi tụ tập chọn lọc men của vi khuẩn.

4. Thành vi khuẩn :

Ngoài màng nguyên sinh chất, là một thành cứng, cấu tạo chủ yếu bởi mucopeptit, gồm

những chuỗi polysaccharit (tạo bằng những phân tử N—axetin glucosamin và axit axetin muramic nối tiếp nhau) nối với nhau bằng những cầu peptit gồm một số axit amin.

Thành này làm cho vi khuẩn có thể chống đỡ với những thay đổi về áp lực thẩm thấu. Nếu ta hủy thành này (ví dụ bằng lysozym) thì vi khuẩn biến dạng thành hình cầu.



Vi khuẩn

- 1 - Nguyên sinh chất
- 2 - Nhân
- 3 - Màng nguyên sinh chất
- 4 - Thành
- 5 - Riboxom
- 6 - Mesoxom



Vi khuẩn trở thành hình cầu (do lysozym thủy phân muropeptit)

II. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA KHÁNG SINH

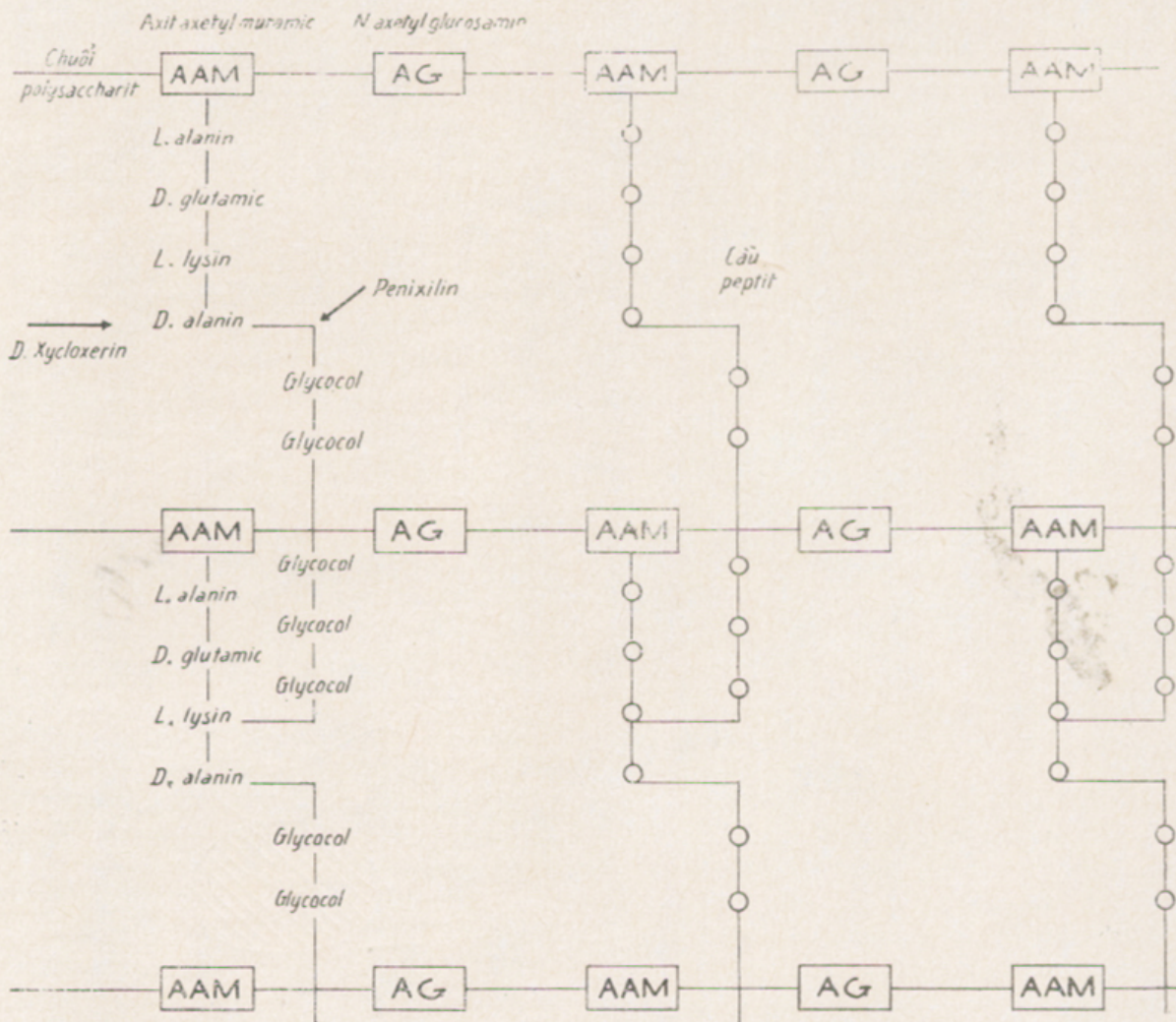
Dựa vào cấu trúc của vi khuẩn và sự tổng hợp protein, ta có thể cắt nghĩa cơ chế kim khuẩn hay sát khuẩn của kháng sinh trên khâu nào. Để đơn giản vấn đề, có thể chia làm ba khâu chính:

- Thành vi khuẩn
- Màng nguyên sinh chất
- Nguyên sinh chất và tổng hợp protein, axit nucleic.

1. Thành vi khuẩn:

Penixilin có tác dụng trên khuẩn gram +, lậu cầu, màng não cầu, xoắn khuẩn, khuẩn hoại thư sinh hơi, nấm actinomyces, trực khuẩn than, bạch cầu, perfringen, uốn ván, và không có hiệu quả đối với virut.

Người ta đã chứng minh là penixilin tác động trên thành các khuẩn như sau: cấy khuẩn trong môi trường có penixilin với nồng độ dưới nồng độ sát khuẩn, thì khuẩn gram + hoặc gram — đều biến thành hình cầu (do



Thành muropeptit của cầu khuẩn *Staphylococcus aureus*
(Hai mũi tên chỉ khâu tác động của xyclozerin và penexilin)

thành bị phá vỡ). Muốn nuôi các khuẩn hình cầu, phải dùng môi trường ưu trương (nhiều muối và có 10% saccharoza).

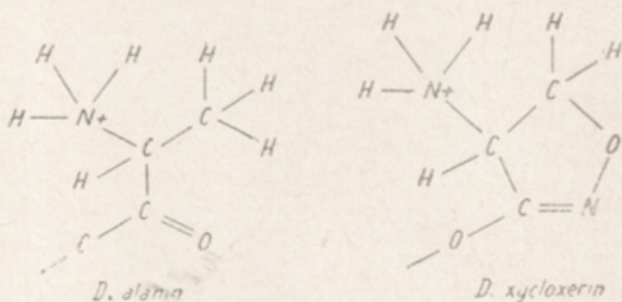
Trong môi trường này và cả trong nguyên sinh chất của khuẩn có nhiều nucleotit uridin (gồm axit photphoric, uracil, riboza, axit N. axetin muramic và pentapeptit). Chất nucleotit uridin là tiền thân của mucopeptit, nó tăng vì không được dùng đến, do penixilin kìm hãm tổng hợp thành vi khuẩn. Nhưng, tại sao tổng hợp lại ngừng lại? Các công trình mới chứng minh là penixilin khóa men transpeptidaza bằng cách kết hợp với men này, nên các cầu peptit nối các chuỗi polysaccharit bị phá. Penixilin khóa được men transpeptidaza vì công thức của penixilin gần giống như công thức dipeptit alanin.

D. xycloxaerin lấy ở nấm *streptomyces orchidaceus*, hay ở nấm *streptomyces garyphalus* được dùng trong lâm sàng để chống trực khuẩn lao.

Nó làm cho *D. alanin* không thể nhập vào cầu peptit của thành vi khuẩn. Muốn nhập vào cầu peptit, cần có hai phản ứng:

- chuyển L. alanin sang D. alanin
- hình thành dipeptit alanin

D. xycloxaerin làm cản trở cả hai phản ứng trên, có thể nhờ về công thức hóa học của *D. xycloxaerin* trong không gian gần giống như alanin.



Alanin diêm C_{14} không nhập được vào thành *Escherichiacoli*, nếu môi trường có *D. xycloxaerin*.

2. Màng nguyên sinh chất:

Chi tiết về cấu trúc màng nguyên sinh chất chưa được biết rõ, nhưng người ta biết là nó rất phức tạp và gồm photpholipit, những protein đặc hiệu (như pemmeaza), glucit, khi màng này bị tổn thương thì vi khuẩn chết.

Gramicidin S: (có tác dụng cản khuẩn và sát khuẩn với hầu hết các loại khuẩn, nhưng rất độc), *Polymyxin* (tác dụng trên khuẩn gram —) và *Colistin* (tác dụng chủ yếu trên khuẩn

gram —, trực khuẩn mủ xanh, *Aerobacter aerogenes*, cầu khuẩn vàng) có một hoạt năng trên bề mặt; do đó khi thuốc ngấm đến màng nguyên sinh chất, thì nó làm cho các phần tử nhỏ trong tế bào thoát ra ngoài.

Ngoài ra, polymyxin còn làm cho thành vi khuẩn dễ cảm ứng với lysozym.

Các kháng sinh chống nấm (như *Nystatin* hay *Mycostatin*) lấy ở *streptomyces noursei*, cũng cùng cơ chế tác dụng. Có điểm khác là nó không cản khuẩn, vì màng vi khuẩn không có hợp chất xterot..

3. Nguyên sinh chất và tổng hợp protein, axit nucleic:

a) Cản trở tổng hợp ADN.

Mitomycin (có tác dụng chống vi khuẩn và tế bào ung thư) khi được gắn vào ADN, thì làm cho hai chuỗi xoắn (theo sơ đồ ADN của Watson và Crick) không thể tách rời ra được trong tổng hợp protein.

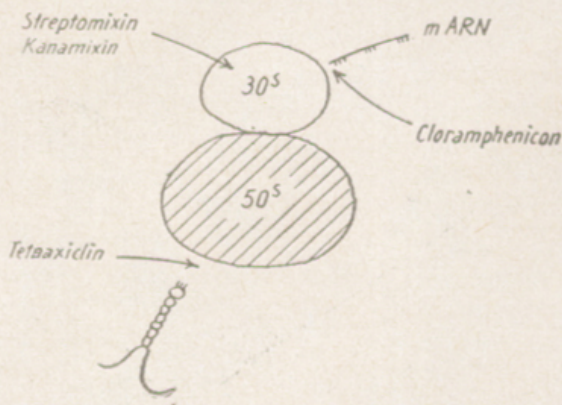
Griseofulvin (kháng sinh chống nấm) cản trở tổng hợp ADN bằng cách ngăn một số axitamin không thể nhập vào được. Chúng ta đã biết, baza của ADN có adenin, guanin, xytosin, thymin; còn baza của ARN gồm adenin, guanin xytosin, xytosin).

Dùng *Escherichia coli* trong nuôi cấy và diêm thymin bằng C_{14} thì ta thấy thymin không thể nhập vào được.

b) Cản trở thông tin mật mã.

Chloramphenicol được dùng trong lâm sàng để chữa thương hàn, lỵ trực khuẩn, lỵ amíp, bệnh sốt phát ban, ho gà, mắt hột, viêm phổi. Cơ chế tác dụng là chloramphenicol làm cho mARN không gắn được vào riboxom.

Nhóm *Tetracyclin* (có tác dụng cản được nhiều loại khuẩn gram dương và âm, và đặc biệt trên virus phân tử lớn) làm cho tARN không gắn được vào riboxom, ngoài ra thuốc này có tác dụng « bao » ion Mg^{++} và làm cho hai phần 30^S và 50^S của riboxom tách khỏi nhau



(Xem tiếp trang 38)

lãng phí, do đó, A.N. Còxughin nêu ra trong báo cáo đọc tại Đại hội lần thứ 24 của Đảng Cộng sản Liên-xô khiến chúng ta phải lo ngại. Chính tiến bộ khoa học — kĩ thuật đã nâng cao giá trị thời gian lên gấp nhiều lần: năm 1970 cứ một phút Liên-xô sản xuất được một khối lượng số hơi đốt nhiều hơn số hơi đốt mà nước Nga Sa hoàng sản xuất được trong 10 ngày; mỗi phút Liên-xô sản xuất được 1 200 tấn than, 600 tấn dầu mỏ, 1 280 đôi giày.

Hiện tượng bỏ phí giờ lao động, thái độ thiếu trách nhiệm bảo quản của cải vật chất v.v... gây những tổn thất lớn cho sản xuất.

Làm thế nào giảm được những tổn thất đó? G.Xmianôp, chủ tịch Hội những người phát minh và hợp lí hóa toàn xô-viết của xưởng ô tô Likhasep (trong mục góp ý của tạp chí «Khoa học và đời sống» số 6 năm 1970), kể lại: «Ở nhà máy ô tô Likhasep, từ những gam nguyên liệu và nhiên liệu, những phút làm

việc, những oat/giờ điện năng sản sinh ra những chiếc ô tô vượt kế hoạch. Người ta «tìm thấy» những chiếc ô tô đó ở ngay dưới chân mình. Đối với những sự tìm kiếm đó chỉ đòi hỏi một điều kiện: phải là người làm chủ cần mẫn, phải có thái độ bảo quản đối với của cải của nhân dân, đối với từng chiếc máy, từng bộ máy, từng gam nguyên liệu, nhiên liệu, từng phút lao động». Điều mà những người công nhân tiên tiến của xí nghiệp này đang làm là con đường thực tế để nâng cao trình độ lao động và năng suất lao động.

Như kinh nghiệm của những công nhân nhà máy ô tô Maxkva cho thấy vấn đề trình độ lao động phần lớn là vấn đề quan tâm tới «những hiện tượng nhỏ nhất», tới ý thức vì mô của những người công nhân lao động.

LƯƠNG HỒNG

dịch từ tạp chí «Tin tức Viện hàn lâm Khoa học Liên-xô» số 9-1971

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

(Tiếp theo trang 30)

Neomycin, *Streptomycin*, *Kanamycin* (kháng sinh chủ yếu được dùng ở lâm sàng để chữa lao, và trực khuẩn gram —) thâm nhập vào phần 30^s của riboxom, và làm cho sự lựa chọn và sắp xếp các aminoaxit không theo như mật mã, sự sai lệch này có thể làm cho tế bào chết.

Nhưng nếu dùng các thuốc trên trong môi trường khuẩn đã kháng với nó, thì sự thông tin mật mã không bị cản trở, sai lệch.

..

Trên đây là một số hiểu biết về cơ chế tác dụng của kháng sinh. Nhưng còn rất ít so với vấn đề rất phức tạp giữa kháng sinh và vi khuẩn.

Tại sao cùng tác động trên một khâu, mà kháng sinh này chỉ có hiệu quả đối với một số khuẩn, còn kháng sinh khác lại tác động trên một số khuẩn khác?

Trong lâm sàng, lại còn thêm vai trò của con người, của thể trạng người bệnh, của chuyển hóa thuốc trong cơ thể.

Đó là những vấn đề mà dần dần khoa học phải làm sáng tỏ thêm.