



Pharmacology of Protein Synthesis inhibitors

Dr. Nashwa Aborayah

Associate professor of clinical and experimental pharmacology

Mu'tah University- Faculty of Medicine

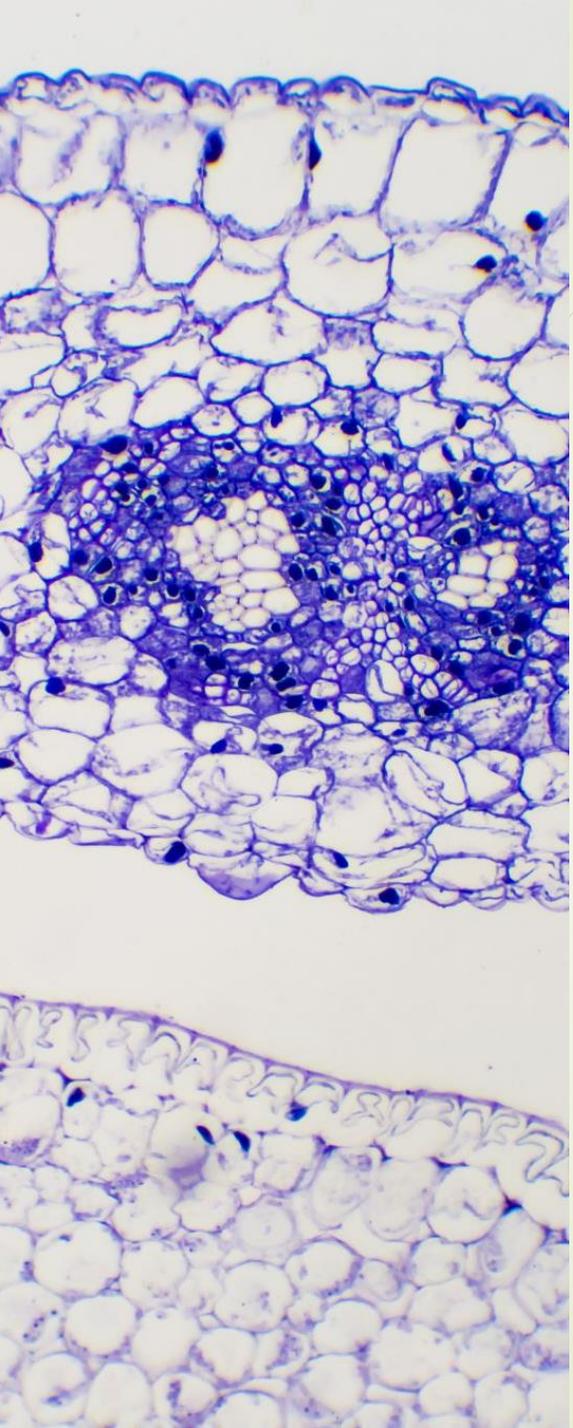
2023/2024





Objectives

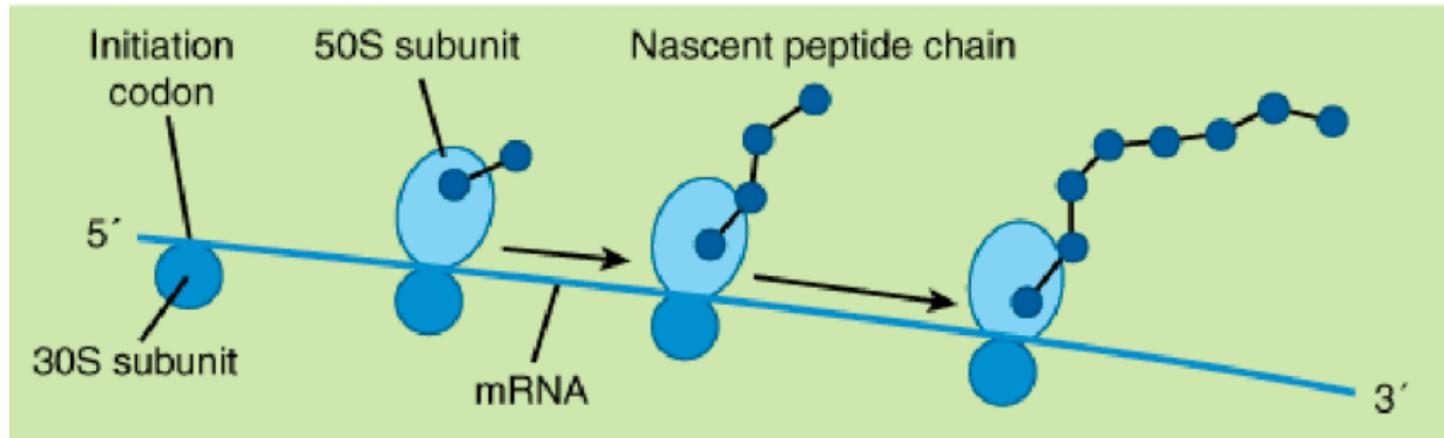
- 1- Protein synthesis in bacterial ribosomes
- 2- Mechanism of action of protein synthesis inhibitors antibiotics
- 3- Classification of protein synthesis inhibitors
- 4- Aminoglycosides
- 5- Macrolides
- 6- Tetracyclines
- 7- Chloramphenicol
- 8- Clindamycin



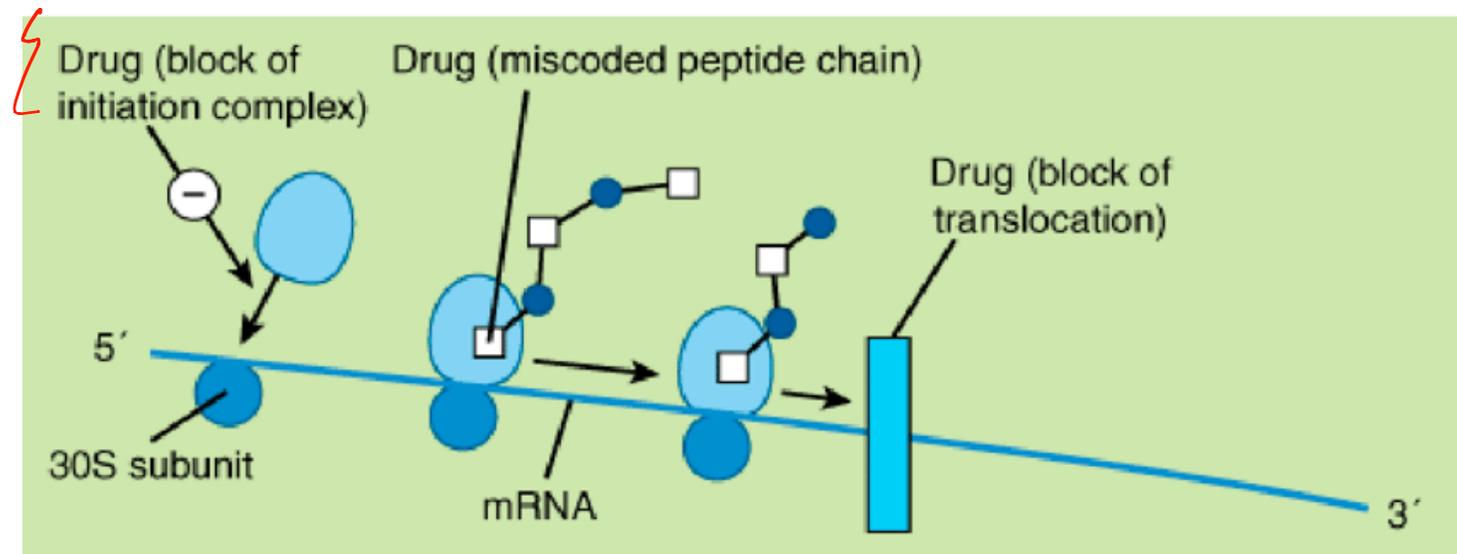
30s ←
70s ← } bacterial cell

Ribosomes: site of protein synthesis

- ▶ Prokaryotic ribosomes are 70S;
 - ▶ Large subunit: 50 S
 - ▶ 33 polypeptides
 - ▶ Small subunit: 30 S
 - ▶ 21 polypeptides
- ▶ Eukaryotic are 80S



Aminoglycoside-treated bacterial cell



PROTEIN SYNTHESIS INHIBITORS



TETRACYCLINES

Demeclocycline
Doxycycline
Minocycline
Tetracycline



AMINOGLYCOSIDES

→ mycin, micin

*Amikacin
Gentamicin
Neomycin
Netilmicin
Streptomycin
Tobramycin



MACROLIDES/KETOLIDES

Azithromycin
Clarithromycin
Erythromycin
Telithromycin

{ Spiramycin }
هائي شادو



CHLORAMPHENICOL



CLINDAMYCIN

QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN

LINEZOLID

(according to Lippincott's Pharmacology)

toxic (r) ٣
broad spectrum ٤
٤ ٤ ٤ ٤ ٤
Side effect
- خطر

Note (1) : ليس بسأل عنه BBB من أعرف أنا ال Antibiotic يعالج ال Meningitis ولا ؟

Note (2) : دائماً لم الأدوية تؤخذ Oral بسأله سؤال مباشرة وراها ؟ هل هذه الأدوية affected by food ولا ؟

Note (3) : ال Biological half life غير ال plasma half life

هو الوقت الي ينزل فيه تركيز الدواء
إلى النصف

موجود في الأنسجة
وشغال حمله وتر عليه
plasma half life

هذه الخاتمة لـ
Macrolides

• ممكن يكون في plasma 3hr ، وفي ال tissue (biological) 24 hr

Note (4) : أي دوا في الجاي تفلت excretion ← enterohepatic circulation

عندك فائدة ، وعندك عيب

الدواء يرجع تاني لـ liver وال Concentration تده
بجانبه يترسب في هذا يحطيف Side effect
كالـ liver ← Adverse effect on liver

الدواء لما يرجع تاني لـ enterohepatic circulation
الدورة الدموية المعوية
في ترجع تاني للدم في : أنت طولت
Duration of action

Chloramphenicol

Note (5) : ال إنزيم تبع glucuronidation الي هو : glucuronyl transferase
مش موجود في الأطفال ← بالتالي لو أعطيه Chloramphenicol
مش يرجع Active ، ورج يهسرله
toxicity شديدة جداً .
بيسبب انوماغنيو الانزيم .

Note (6) : ال tetracyclin عنده هوارية انها بتعيب تسلك في ال Metals وال Minerals

الي هي ال Ca (الكالسيوم) في
منتجات الألبان . وبتترسبوا

أر لو أنت بتؤخذ كبسولات كالسيوم أو بتؤخذ في ال anemia
بتؤخذ (Iron) ، أو مضادات الحوضة الي فيها Mg ، Al

كل هاي الأمليات بتعمل Compound مع tetracyclin وتقلد Complex
presepitate
ولا يترسب

Note (7) : لو أنا عندي واحد عنده renal impairment (مش عاين في إنكلي)
مش في أقدر أعطيه tetracyclin ← عنده حته 80% الي خزنه
في Urine

	Aminoglycosides (cidal)	Macrolides (static) * Chloramphenicol (Static)	Clindamycin (static)	* Tetracyclines (static)	
Spectrum	<ul style="list-style-type: none"> G-ve Some G+ve <u>Mycobacterium tuberculosis</u> 	<ul style="list-style-type: none"> G+ve: pneumonia: staph aureus, strep. Peumoneae, strep. pyogenes IC organisms atypical: <ul style="list-style-type: none"> <u>chlamydia</u>, → eye infection + genital infection <u>Mycoplasma</u>, → atypical pneumonia <u>Legionella</u>, → legionerze disease <u>Toxoplasma</u> → protozoa <p><i>Handwritten notes:</i> intraCellular → erythromycin → typical Bacteria (obligatory intraCellular) → Call my leg → chlamydia, mycoplasma, legionella pneumonia → الالتهاب الرئوي التي تعيش في الكبد (طيرة عارة) → من بكتيريا →</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>broad-spectrum</u> Limited use because of <u>toxicity</u> 	<ul style="list-style-type: none"> restricted: <u>G+ve aerobic:</u> staph, strep, pneumococci (as macrolides) → شبيهة بـ gram +ve aerobic <u>G-ve anerobic</u> bacteria 	<ul style="list-style-type: none"> <u>broad- spectrum</u> <u>G +VE, -VE</u> ^{pseudomonas} ^{protus} <u>Anerobic: except clostridium</u> → تسمى ال pseudomonas Colitis <u>difficilli</u> <u>Atypical bacteria</u> <u>BRC: borrelia</u>, → مرض ال Lyme disease <u>rickettsia</u>, → مرض ال typhus <u>Coxiella</u> → مرض ال Q fever <u>Protozoa: ameba, malaria, toxoplasma</u>
Resistance	<ul style="list-style-type: none"> <u>Common:</u> <p><i>Handwritten note:</i> Common resistance</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>Common: rapidly developing within 10 days</u> <u>Duration of administration not more than 10 days</u> <p><i>Handwritten note:</i> يعني وصفة الدواء لازم تكونه كذا تقريبا 10 أيام.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <u>Common, easy developed</u> <u>1- R factor:</u> <u>inactivation of drug: acetyltransferase: CAT</u> → chloramphenicol <u>2- inability to penetrate bacterial cells</u> 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Common:</u> <u>if developed to macrolides?</u> <u>the same binding site on 50s.</u> resistance لو طلع عنك resistance → erythromycin ما تستعملوا Clindamycin لأنو مكانه 2 يعني resistance 	

Note (1) : سهل جدًا يحل resistance chloramphenicol

كيف؟ البكتيريا بقل enzyme acetyl
عنايت يمسره. (CAT) ←
chloramphenicol → acetyl-transferase.

	Aminoglycosides (cidal)	Macrolides (static)	Chloramphenicol (Static)	Clindamycin (static)	Tetracyclines (static)
Indications	<p>1- <u>UTIs</u></p> <p>2- <u>G-ve: septicemia, meningococcal meningitis? gentamicin</u> <small>→ intra thecal الأيثر استحقاقاً</small></p> <p>3- <u>T.B. streptomycin among 1st line drugs of T.B.</u></p> <p>4- <u>Plague: 1st line</u> <small>absorbed صا مش strepptomycin. → يفرس كانت</small></p> <p>5- <u>neomycin (toxic): local: oral for gut decontamination, hepatic coma</u></p> <p>6- <u>gentamicin: combined with other antibiotics:</u></p> <p><u>Infective endocarditis with vancomycin</u> <small>+ve العصير كبت التاريخي مع العصيرة</small></p> <p>Peritonitis with <u>penicillin and metronidazole</u> <small>mixed infection gram +ve -ve anerobic →</small></p> <p>7- <u>tobramycin: eye drops</u></p>	<p>1- <u>G+ve infections: 2nd choice</u> after penicillins and cephalosporins</p> <p>2- <u>atypical infections: eye and genital infections of chlamydia, atypical pneumonia, legionnaire's disease</u> <small>1st choice</small></p> <p>3- <u>clarithromycin: eradication of H.pylori in peptic ulcer: 10 days</u> <small>ما يفر عنه 10 أيام عشادة resistance.</small></p> <p>4- <u>toxoplasmosis</u></p> <p>5- <u>ENT infections</u></p> <p>6- <u>syphilis, gonorrhoea: 2nd choice</u> after penicillin and cephalosporins <small>gram -ve بسي</small></p>	<p><u>2ND, EVEN 3RD CHOICE DUE TO TOXICITY</u></p> <p>1- <u>atypical microorganisms: after macrolides and doxycycline</u> <small>→ 2nd Chloramphenicol 3rd choice 1st</small></p> <p>2- <u>meningitis: after penicillins, cephalosporins</u> <small>1st</small></p> <p>3- <u>cholera: ampicillin, 3rd generation cephalosporins, floroquinolones</u> <small>→ ما يفرع بعد هذه الأشياء تأخذ chloramphenicol</small></p> <p>4- <u>eye infections: eye drpos</u></p>	<p>1- <u>dental infections</u> <small>(Anerobic)</small></p> <p>2- <u>bone, joint infection:</u></p> <p><u>osteomyelitis</u> <small>* protein synthesis inhibition منع إنتاج بروتين الذي ضروري للإنتاج والترجمة منه طريق CMB ولكن أنتيك مليانية بمساعدة الإنزيم</small></p> <p>3- <u>toxic shock syndrome : or gentamicin (penicillin?)</u> <small>gram -ve من فترة بكتيريا عنه طريق CMB ولكن أنتيك مليانية بمساعدة الإنزيم</small></p> <p>4- <u>anerobic infection: e.g. clostridium</u></p> <p>5- <u>topical : acne</u> <small>• المراهم المستعملة في حب الشباب.</small></p>	<p>1- <u>calm my leg: 2nd choice after macrolides</u></p> <p>2- <u>BRC: 1st choice, 2nd choice: macrolides:</u></p> <p><u>borrelia: tick-born spirochetes: Lyme disease: doxycycline 100mg twice daily for 14 days</u> <small>اسم المرض</small></p> <p><u>Rickettsia: rocky mountain fever: 100mg doxycycline twice daily for 7-10 days</u></p> <p><u>Coxiella: Q fever : 100mg doxycycline twice daily for 14 days</u></p> <p>3- <u>cholera: 300 mg doxycycline single oral dose</u> <small>(2) أتراد مع راحة</small></p> <p>4- <u>acne: doxycycline oral with topical clindamycin</u></p> <p>5- <u>SIADH : DEMECLOCYCLINE</u> <small>عنا الهرمونه زلجيت فانولانرا ايب Syndrome of inappropriate Antidiuretic hormone Secretion له فهو ال syndrom نفع نسبة البرول بشكل كبير (ماني Urination) في kidney of Antidiuretic hormone receptor → Blockت عنف القدرة tetacyclin.</small></p>
Adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> <u>Nephrotoxicity (old age, cephalosporins)</u> <small>من حزام لتقوم Aminoglycoside في السعر</small> <u>Nerve toxicity: 8th cranial nerve: ototoxicity: reversible if early</u> <u>Neuromuscular blocking: ≠ myasthenia graves, muscle weakness treated by Ca gluconate</u> <small>خطيرانا انعطى لشخم عنه حسكر في العظام * myasthenia graves → الوهن العضلي الوبيل.</small> 	<ul style="list-style-type: none"> GIT upset: common Cholestatic Hepatitis Enzyme inhibitor: hepatic cytochrome enzyme: aggravates myopathy induced by statins Prolongation of QT interval: sudden cardiac death 	<p>Toxic: 2 type of anemia: 1+2</p> <p>① <u>fatal anemia: rare (immunological): not dose-dependent, irreversible, after stopping the drug</u> <small>ممكن يصعب</small></p> <p>② <u>bone marrow depression?: reversible, mild, dose-dependent, during treatment</u></p> <p>3- hepatic enzyme inhibitor</p> <p>4- teratogenic</p> <p>5- <u>Gray baby syndrome</u></p> <p><u>Contraindications: blood diseases, pregnancy, lactation, children less than 2 y.</u> <small>← ما يفرع اعطى chloramphenicol لهذه الناس.</small></p>	<p><u>pseudomembranous colitis:</u> <small>نسبة حدوثها</small></p> <p>2-20% most serious may be fatal by clostridium</p> <p>Treatment: oral <u>metronidazole</u> for 7-10 days or oral <u>vancomycin</u></p>	<p>1- <u>teeth, bone: Discoloration and deformity in growing teeth and bones (contraindicated in pregnancy, lactation and in children < 8 years)</u></p> <p>• Renal impairment (should be also avoided in renal disease)</p> <p>2- <u>GIT upset: ≠ peptic ulcer</u></p> <p>3- <u>superinfection</u> with clostridium and candida</p> <p>4- <u>liver: liver cell failure, cholestatic jaundice</u></p> <p>5- <u>kidney: nephrogenic DI, Fanconi syndrome (outdated tetracyclines)</u></p> <p>6- <u>photosensitivity</u> <small>مشبهية الاصفرية</small></p>

Note: الناس الي عندهم hepatic Coma ← سببها الأمونيا الي يتطلع منه البكتيريا
التي في ال Gut قد منه مصحات
أنتيل هذه البكتيريا عشانه أعالي ال hepatic Coma

Local Action
يؤثر على المكان الموجود فيه

Note: ال Aminoglycoside ما يتخلل مع أي دوار/خلوله في نفس السربفة ← لأنواعه
تأثيره positive Charge
في أنت لوحظته هو أي
دواء ← ال positive مع
ال negative يجعل Complex
ويزيد يخرّب ال درائيس .

Note: Nephrotoxicity: خطيرة جداً، لكن في الأول لو أنت فحصتها واكتشفتها فافتركتها
بكونه irreversible .
لو عثا عليها فترة راحة تكونه irreversible .

في old age بكونه Aminoglycoside ، لأنو راح يخالل ال nephrotoxicity
عنه الكال ← irreversible

ENT: طبيب الأنف والأذن والحنجرة
↓ ↓ ↓
ear nose throat

Note: ال macrolide ← enzyme inhibitor ، يعني ال macrolide يعمل inhibition
لـ Cytochrome enzyme ال وولة عن ال metabolism للأدوية

وهي بتقضي clinically مع Drugs اسمها Statins: هي مجموعة من
الأدوية الي
أستعملها لعلاج

Note: nephrogenic DI ← أنا بسقتم أصلاً ال tetracycline لمرض SIADH

لما أعطيه لفترة طويلة (حيات كبيرة) ممكن يروح

يقفل Antidiuretic hormone receptor ويضع Action تبعه

ويجعله polyuric ← فيما يعرف بـ

nephrogenic DI

* Fanconi Syndrome : انتفاخ الكلى (outlet) جبر ال tetracyclin

= more toxic بتروج ع الكلى (Kidney) قدياً PCT وتفقد القترح
على reabsorption.

* photosensitivity => لو في patient فاخذ جرعة من tetracyclin وخرج في ضوء

الشمس ، يتعرض لحرق (نوع من الحساسية للضوء) نتيجة انو. يتخذ
tetracyclin



Lyme disease

← طفح جلدي .
← دائرة كبيرة حمراء
دائرة أصغر.



Rocky mountain spotted fever

في نزيح حَمَّ الجهد

- Chloramphenicol

Adverse effects

- Gray baby syndrome: in neonates if the dosage is not adjusted.
- Low capacity to glucuronylate chloramphenicol and underdeveloped renal function \Rightarrow a decreased ability to excrete the drug \Rightarrow ATB accumulates to levels that interfere with the function of mitochondrial ribosomes \gggg poor feeding, depressed breathing, cardiovascular collapse, cyanosis (\Rightarrow "gray baby") and death.

Gray baby Syndrome = يخلو نتيجة انه *

glucuronyl transferase enzyme. neonates ما بيكون عنده

المسؤولة عن metabolism \Leftarrow النتيجة ان chloramphenicol يتراكم في الجسم ويدخل

الى Mitochondria ويجعل

inhibition \rightarrow protein Synthesis

وهذا الخلل يُصاب بـ gray baby Syndrome



Thank you