Djelovanje antibakterijskih lijekova

Šimundić, Ivona

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:226:300839

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of University Department of Marine Studies

SVEUČILIŠTE U SPLITU

SVEUČILIŠNI ODJEL ZA STUDIJE MORA

PREDDIPLOMSKI STUDIJ BIOLOGIJA I EKOLOGIJA MORA

Ivona Šimundić

DJELOVANJE ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA

Završni rad

Split, rujan 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

SVEUČILIŠNI ODJEL ZA STUDIJE MORA

PREDDIPLOMSKI STUDIJ BIOLOGIJA I EKOLOGIJA MORA

DJELOVANJE ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA

Završni rad

Predmet: Opća mikrobiologija

Mentor:

Doc. dr. sc. Marin Ordulj

Student:

Ivona Šimundić

Split, rujan 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel za studije mora
Preddiplomski studij Biologija i ekologija mora

Završni rad

DJELOVANJE ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA

Ivona Šimundić

Sažetak

Kada normalna obrana tijela ne može spriječiti ili nadvladati bakterijske infekcije, često se koriste antimikrobni lijekovi. Oni djeluju na način da ubijaju mikroorganizme ili ometaju njihov rast, a pritom moraju djelovati bez štetnog učinka na domaćina. Antibiotici su jedno od najvažnijih otkrića suvremene medicine. Uvođenje penicilina te drugih antimikrobnih lijekova, rezultiralo je liječenjem do tada neizlječivih bolesti. U radu je ukratko obrađen način djelovanja pojedinih skupina antibiotika na bakterijske stanice. Današnjem napretku kojeg su omogućili antimikrobni lijekovi, prijeti razvoj rezistencije bakterija na određene antibiotike upravo kao posljedica prekomjernog i nepravilnog korištenja antibiotika. U radu su također navedeni i opisani mehanizmi koje su bakterije razvile kako bi stekle otpornost na antibiotike.

(20 stranica, 19 slika, 1 tablica, 15 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Ključne riječi: antimikrobni lijekovi, bakterije, domaćin, rezistencija

Mentor: Doc. dr. sc. Marin Ordulj

Ocjenjivači: 1. Doc. dr. sc. Zvjezdana Popović Perković
2. Doc. dr. sc. Marin Ordulj
3. Dr. sc. Slaven Jozić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Split
Department of Marine Studies
Undergraduate study Marine Biology and Ecology

BSc Thesis

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DRUGS

Ivona Šimundić

Abstract

When normal body defence cannot prevent or overcome bacterial infections, antimicrobial drugs are often used. They act to kill or prevent the growth of microorganisms, without negative impact on the host. Antibiotics are one of the most important discoveries of modern medicine. The introduction of penicillin and other antimicrobial drugs resulted in treating incurable diseases. This paper briefly explains ways of action in which certain groups of antibiotics affect bacteria. Today's progress made possible by antimicrobial drugs is threatened by the development of bacterial resistance to certain antibiotics, precisely as a result of excessive and inappropriate use of antibiotics. This paper also outlines and describes the mechanisms developed by the bacteria to gain antibiotic resistance.

(20 pages, 19 figures, 1 table, 15 references, original in: Croatian)

Keywords: antimicrobial drugs, bacteria, host, drug resistance

Supervisor: Marin Ordulj, PhD / Assistant Professor

Reviewers: 1. Zvjezdana Popović Perković, PhD / Associate Professor
2. Marin Ordulj, PhD / Assistant Professor
3. Slaven Jozić, PhD / Research associate

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1. Povijest antimikrobnih lijekova 1

1.2. Upotreba i aktivnost antimikrobnih lijekova 2

2. RAZRADA TEME 4

2.1 Načini djelovanja antimikrobnih lijekova 4

2.2. Inhibicija sinteze stanične stijenke 4

2.2.1. Penicilin 5

2.3. Inhibicija sinteze proteina 6

2.3.1. Kloramfenikol 7

2.3.2. Tetraciklin 8

2.3.3. Eritromicin 8

2.4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina 9

2.5. Oštećenje plazma membrane 10

2.5.1. Lipopeptidni antibiotici 12

2.6. Inhibicija sinteze esencijalnih metabolita 12

2.7. Otpornost mikroba na antibiotike 13

2.7.1. Enzimatsko uništenje ili inaktivacija antibiotika 14

2.7.2. Sprječavanje prodora antibiotika na ciljno mjesto u mikrobu 15

2.7.3. Brzo izbacivanje antibiotika 16

2.7.4. Izmjena ciljnog mjesta antibiotika 16

3. ZAKLJUČAK 18

4. LITERATURA 19

1. UVOD

1.1. Povijest antimikrobnih lijekova

Suvremena kemoterapija je nastala početkom dvadesetog stoljeća, a njeno rođenje se pripisuje njemačkom liječniku i znanstveniku Paulu Ehrlichu. Nagađao je o „magičnom metku", odnosno lijeku koji bi selektivno pronašao i uništio patogene, a da pritom ne bi štetio domaćinu u kojem se patogen nalazi. Ova ideja je bila osnova za razvoj selektivne toksičnosti i kemoterapije. Godine 1928. Alexander Fleming je primijetio da je rast bakterije *Staphylococcus aureus* inhibiran u područjima oko kolonija plijesni koje su se razvile u Petrijevoj zdjelici. Plijesan je identificirana kao *Penicillium notatum*, a njen aktivni spoj koji je kasnije izoliran, penicilin. Slične inhibitorske reakcije obično se opažaju među bakterijskim kolonijama na čvrstim medijima, a mehanizam inhibicije naziva se antibioza (Slika 1). Iz ove riječi dolazi pojam antibiotik, odnosno agens kojeg proizvode mikroorganizmi kako bi inhibirali druge mikroorganizme (Tortora i sur., 2015).



Slika 1. Primjer laboratorijskog proučavanja djelovanja antibiotika na bakterije. Prozirna područja oko kolonija plijesni pokazuju uništenje bakterija u tom području.
(izvor: Tortora i sur., 2015)

1.2. Upotreba i aktivnost antimikrobnih lijekova

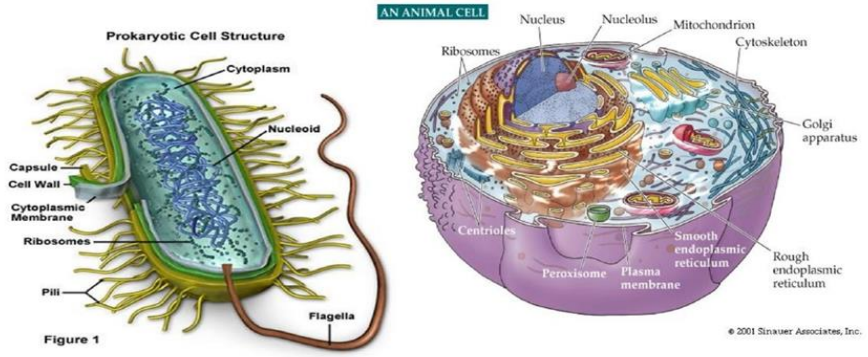
Antibiotike je vrlo lako otkriti, ali malo ih ima određenu komercijalnu i medicinsku vrijednost. Neki se uglavnom koriste komercijalno, pri tom ne kao sredstva za liječenje bolesti već, na primjer, kao dodatak prehrani za životinje (Tortora i sur., 2015). Više od polovice antibiotika se proizvodi od vrste *Streptomyces* spp., vlaknaste bakterije koja uglavnom nastanjuje tlo. Primjeri antibiotika su: streptomicin, kloramfenikol, neomicin, tetraciklin itd (Anonimus, 2018a). Antibiotici se također dobivaju od bakterije koja formira endospore, *Bacillus* spp., a određeni dio iz plijesni rodova *Penicillium* i *Cephalosporium*. Današnja proizvodnja antibiotika ograničena je na usku grupu mikroorganizama koji su navedeni u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz grupa mikroorganizama od kojih se dobivaju antibiotici (izvor: Tortora i sur., 2015).

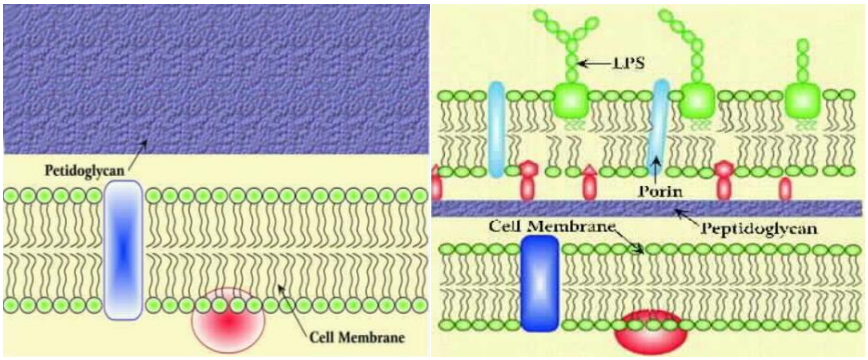
MIKROORGANIZAM	ANTIBIOTIK
Gram-pozitivni	
Bacillus subtilis	Bacitracin
Paenibacillus polymyxa	Polimiksin
Aktinomiceti	
Streptomyces nodosus	Amfotericin B
Streptomycems venezuelae	Kloramfenikol
Streptomyces aureofaciens	Klorotetraciklin i tetraciklin
Saccharopolyspora erythraea	Eritromicin
Streptomyces fradiae	Neomicin
Streptomyces griseus	Streptomicin
Micromonospora purpurea	Gentamicin
Gljivice	
Cephalosporium spp.	Cefalotin
Penicillium griseofulvum	Griseofulvin
Penicillium chrysogenum	Penicilin

Relativno je lako pronaći i razviti lijek koji će imati djelovanje protiv prokariotske stanice, a da pritom ne oštećuje eukariotske stanice domaćina. Ova dva tipa stanica se bitno razlikuju u svojoj strukturi, na primjer prokarioti posjeduju staničnu stijenku koju eukarioti nemaju, eukariotska stanica sadrži organele te jezgru, različita im je građa ribosoma, različit metabolizam itd. (Slika 2). Problem pri korištenju lijeka nastaje kada je patogen eukariot, kao na primjer gljivica ili neki predstavnik protozoa. Na staničnoj razini, ti organizmi više sliče ljudskoj stanici nego bakterijskoj, stoga lijek može uništavati i ljudske stanice.

Antibiotike možemo svrstati u dvije skupine, antibiotike uskog i širokog spektra antimikrobnog djelovanja. Na primjer, penicilin G usko djeluje na gram-pozitivne, ali na vrlo mali broj vrsta gram-negativnih bakterija. Penicilin G sprječava stvaranje peptidoglikanskog lanca prekidajući vezu tetrapeptidnog lanca. Kako gram pozitivne bakterije imaju debeli sloj peptidoglikana koji ih štiti od utjecaja okoline i osigurava im čvrstoću, njegovim uništavanjem se onemogućava normalan rast bakterije (Slika 3). Gram-negativne bakterije posjeduju tanak sloj peptidoglikana smješten između dva lipidna dvosloja što onemogućava jako djelovanje penicilina G (Šalković-Petrišić i Bradamante, 2010). Lijekovi koji djeluju na širok spektar i gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija su lijekovi širokog spektra djelovanja kao na primjer tetraciklini te cefalosporini. Primarni čimbenik uključen u selektivnu toksičnost antibakterijskog djelovanja leži u vanjskom sloju lipopolisaharida gram-negativne bakterije i porina koji formiraju kanaliće ispunjene vodom. Lijekovi koji prolaze kroz porine moraju biti vrlo mali te hidrofilni. Lijekovi koji su lipofilni te veći, ne ulaze u gram-negativne bakterije (Tortora i sur., 2015).



Slika 2. Prikaz razlika između prokariotske (lijevo) i eukariotske (desno) stanice (izvor: Tortora i sur., 2015)

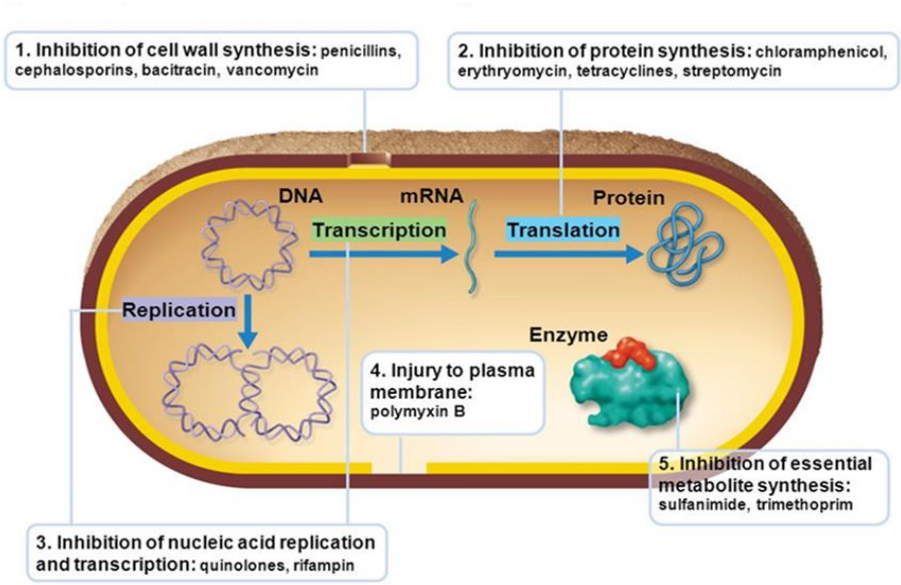


Slika 3. Razlika između stanične stijenke gram-pozitivne (lijevo) i gram-negativne (desno) bakterijske stanice (izvor: Ordulj, 2016)

2. RAZRADA TEME

2.1 Načini djelovanja antimikrobnih lijekova

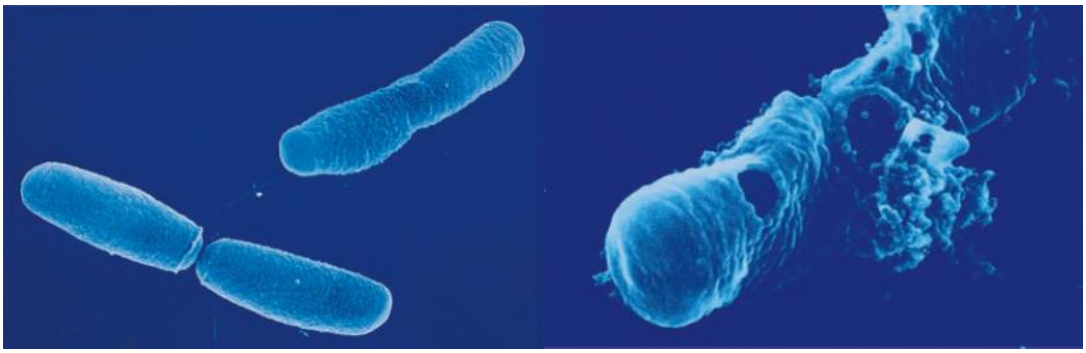
Antimikrobni lijekovi općenito imaju baktericidni učinak, odnosno ubijaju mikroorganizme, i bakteriostatički učinak gdje sprječavaju njihov rast. Nekoliko je mehanizama djelovanja antimikrobnih lijekova: inhibicija sinteze stanične stijenke bakterije, inhibicija sinteze proteina, inhibicija sinteze nukleinskih kiselina, oštećenje plazma membrane i inhibicija sinteze esencijalnih metabolita (Kohanski, 2010) (Slika 4).



Slika 4. Prikaz mehanizama djelovanja antimikrobnih lijekova (izvor: Tortora i sur., 2015)

2.2. Inhibicija sinteze stanične stijenke

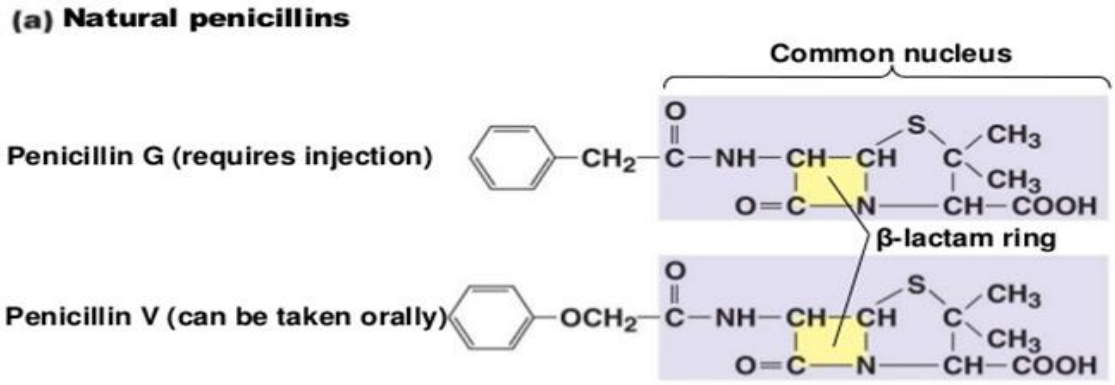
Bakterije posjeduju čvrstu staničnu stijenku koja ih štiti od mehaničkih oštećenja i osmotskog tlaka te im održava oblik i veličinu stanice i omogućava izmjenu tvari s okolinom. Oštećenja stanične stijenke mogu rezultirati lizom stanice uslijed osmotskog tlaka koji je unutar stanice veći nego izvan nje (Slika 5). Stanična stijenka je izgrađena od mreže peptidoglikana na koju je usmjereno djelovanje određenih antibiotika. Primjer lijeka koji inhibira sintezu stanične stijenke je penicilin koji pripada skupini β-laktamskih antibiotika. β-laktamski antibiotici djeluju kao inhibitori sinteze stanične stijenke i aktivni su samo prema bakterijama u stadiju razmnožavanja kada se stijenka aktivno sintetizira (Kalenić i Bedenić, 2013).



Slika 5. Prikaz inhibicije sinteze stanične stijenke penicilinom (izvor: Tortora i sur., 2015).

2.2.1. Penicilin

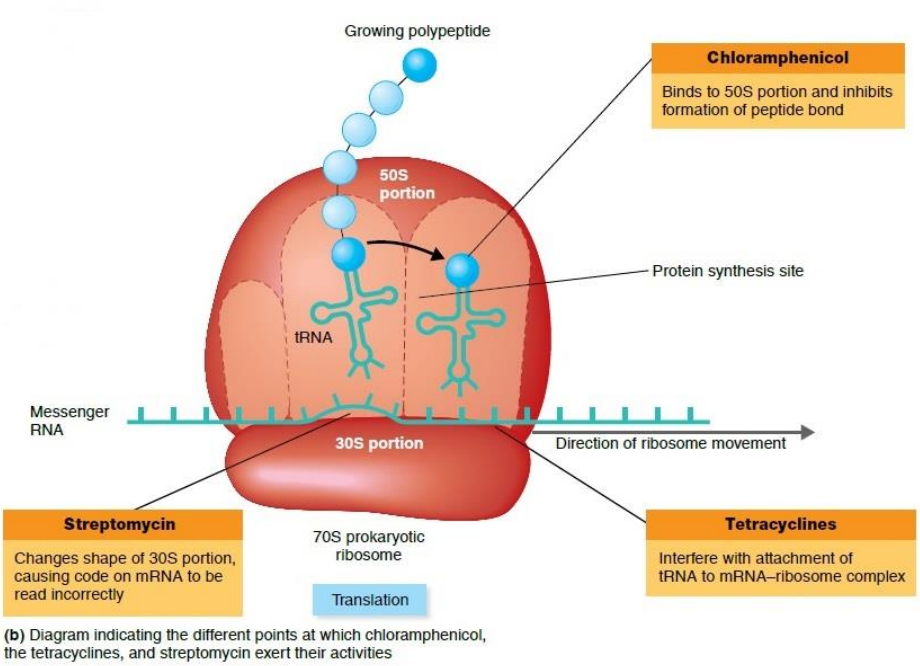
Penicilin danas obuhvaća skupinu od preko 50 kemijski srodnih antibiotika. Svi penicilini imaju jezgru koja sadrži β-laktamski prsten. Tipovi penicilina se razlikuju u kemijskim lancima koji su pričvršćeni na njegovu jezgru (Slika 6). Penicilin djeluje na način da ometa povezivanje peptidoglikana što je bitno za izgradnju stanične stijenke, uglavnom kod gram-pozitivnih bakterija. Prvi korak u njegovom djelovanju je vezanje na receptore penicilina (penicilin binding protein, PBP), na citoplazmatskoj membrani bakterija koji ujedno imaju funkciju transpeptidaza. Nakon što se antibiotik vezao na receptor dolazi do inhibicije transpeptidacijske reakcije i prestanka sinteze peptidoglikana. Sljedeći korak uključuje odstranjenje ili inaktivaciju inhibitora autolitičkih enzima u stijenci bakterije čime se aktiviraju litički enzimi i dolazi do lize bakterija (Slika 5). Ljudske stanice nemaju staničnu stijenku pa penicilin ne djeluje toksično na njih. Penicilini se mogu dobiti prirodno, iz kulture plijesni *Penicillium* spp., ili polusintetički, koji se uglavnom proizvode da bi izbjegli neke nedostatke prirodno dobivenih penicilina (Šalković-Petrišić i Bradamante, 2010).



Slika 6. Struktura penicilina. Žuto je označen β-laktamski prsten koji je zajednički svim penicilinima. Lanac na lijevoj strani je različit kod svake vrste penicilina (izvor: Tortora i sur., 2015).

2.3. Inhibicija sinteze proteina

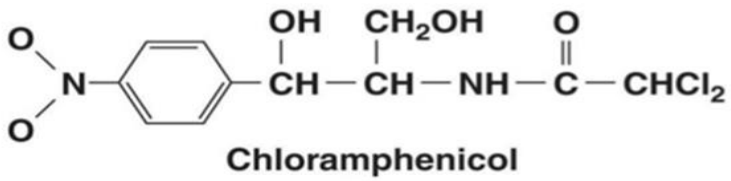
Sinteza proteina je zajednički proces prokariotskim i eukariotskim stanicama. Zbog toga se može činiti da selektivna toksičnost lijekova koji ciljaju sintezu proteina stanica ne može biti djelotvorna. Ipak postoji bitna razlika u građi ribosoma prokariota i eukariota. Eukariotska stanica ima 80S ribosomalne podjedinice, dok su podjedinice prokariotske stanice 70S. Upravo ta razlika u građi ribosoma služi selektivnoj toksičnosti antibiotika koji inhibiraju sintezu proteina (Slika 7). Međutim, mitohondriji eukariotske stanice sadrže 70S ribosomalne podjedinice, slične onima u prokariotskoj stanici, pa antibiotici koji djeluju na takve ribosome mogu imati negativan učinak na stanice domaćina. Među antibioticima koji ometaju proteinsku sintezu su kloramfenikol, eritromicin, streptomicin i tetraciklini (Anonimus, 2018b).



Slika 7. Prikaz antibiotika koji ometaju proteinsku sintezu (izvor: Tortora i sur., 2015)

2.3.1. Kloramfenikol

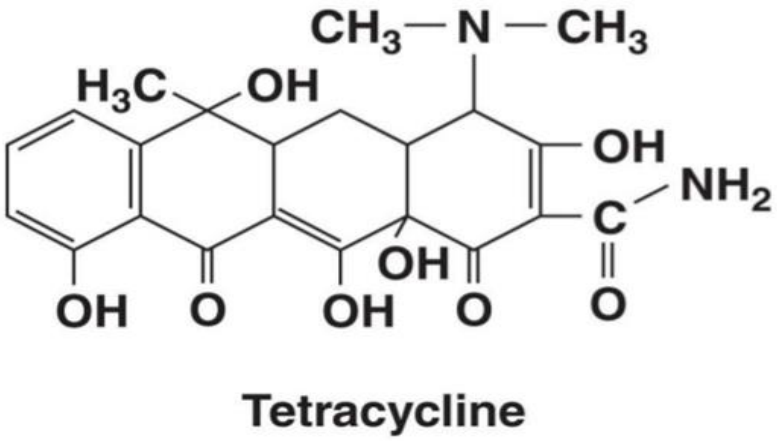
Kloramfenikol inhibira stvaranje peptidne veze u polipeptidnom lancu tako da reagira sa 50S podjedinicom prokariotskog ribosoma. Zbog jednostavne strukture (Slika 8), farmaceutskim tvrtkama je isplativije sintetizirat ga kemijski, nego izolirati iz bakterije *Streptomyces* spp. Zbog svoje male molekulske veličine, difundira u dijelove tijela koji su nedostupni mnogim drugim lijekovima. Međutim, kloramfenikol ima i štetne učinke kao što je supresija aktivnosti koštane srži što negativno utječe na stvaranje krvnih stanica. Ostali antibiotici koji djeluju na način kao kloramfenikol su klindamicin i metronidazol (Tortora i sur., 2015).



Slika 8. Struktura kloramfenikola (izvor: Tortora i sur., 2015)

2.3.2. Tetraciklin

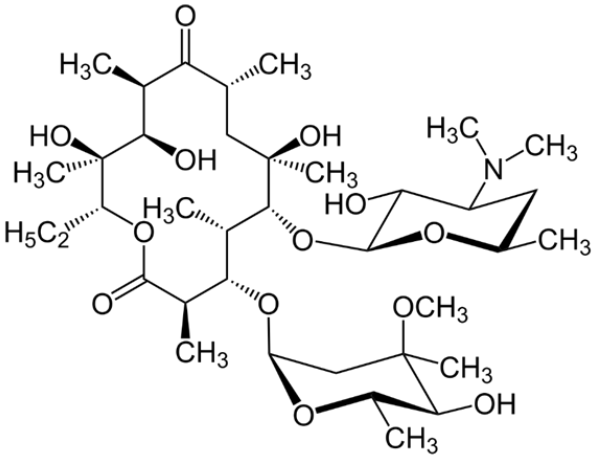
Tetraciklini su skupina antibiotika širokog spektra dobiveni iz bakterije *Streptomyces* spp. Tetraciklini ometaju vezanje tRNA koja nosi aminokiselinu na 30S podjedinicu prokariotskog ribosoma i tako sprječava vezanje aminokiseline na polipeptidni lanac. Ne interferiraju sa ribosomima sisavaca jer ne mogu ući u njihove stanice. Tetraciklini dobro djeluju i na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije. Tri najčešće korištena tetraciklina su oksitetraciklin, klortetraciklin te tetraciklin (Anonimus, 2011).



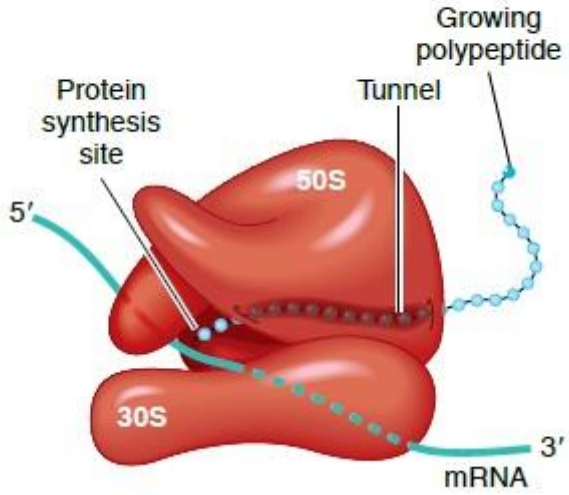
Slika 9. Struktura tetraciklina (izvor: Tortora i sur., 2015)

2.3.3. Eritromicin

Eritromicin pripada skupini makrolida koji su dobili ime po prisutnosti makrocikličkog laktonskog prstena (Slika 10). Njegov način djelovanja je blokiranje tunela na ribosomu (Slika 11). On inhibira sintezu bakterijskih proteina vezanjem na bakterijske 50S ribosomalne podjedinice. Vezanje inhibira aktivnost peptidil transferaze ometa translokaciju aminokiselina tijekom translacije i slaganja proteina (Anonimus, 2005). S obzirom da eritromicin ne može penetrirati stanične stijenke većine gram-negativnih bakterija, slično kao i penicilin G, koristi se za suzbijanje upalnih procesa nastalih djelovanjem Gram pozitivnim bakterijama, posebno pneumokokom i hemolitičkim streptokokom skupine A te stafilokoknim bakterijama (Tortora i sur., 2015).



Slika 10. Struktura eritromicina. (izvor: Anonimus, 2010)

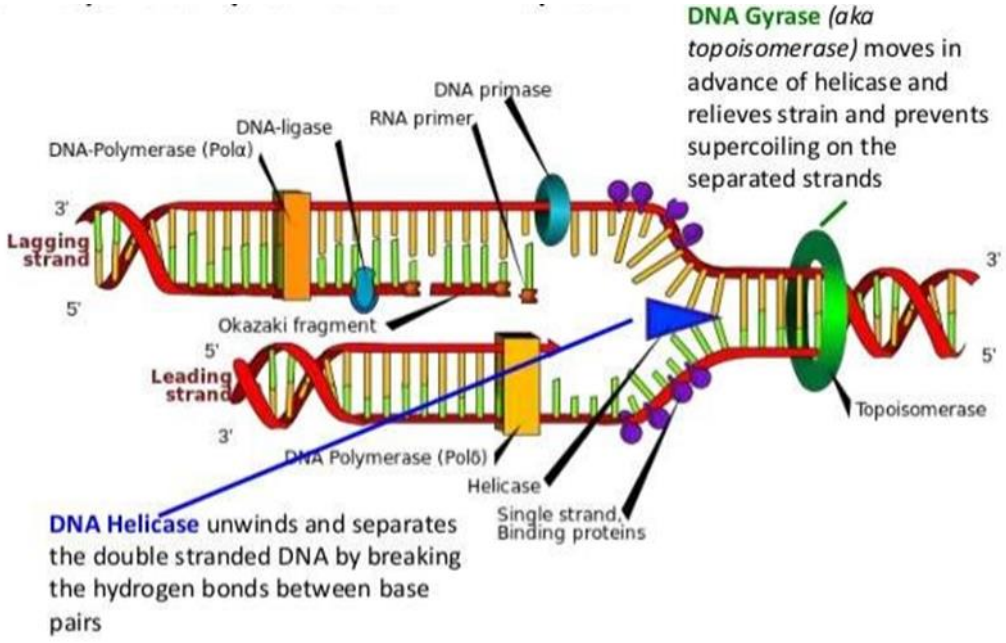


Slika 11. Slika prikazuje 30S i 50S podjedinicu 70S ribosoma.
(izvor: Tortora i sur., 2015)

2.4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

Brojni su antibiotici koji ometaju procese DNA replikacije i transkripcije u mikroorganizmima. Ovakvi lijekovi imaju ograničeno korištenje zbog toga što negativno djeluju na DNA eukariota (Tortora i sur., 2015). Kinoloni su ključna skupina antibiotika koji ometaju sintezu DNA inhibiranjem topoizomeraze, najčešće topoizomeraze II (DNA giraza), enzima koji sudjeluje u replikaciji DNA. DNA giraza otpušta namotanu DNA molekulu, inicira nestalne lomove i spaja fosfodiesterske veze u spiralnim zavojima kružne DNA (Slika 12), a

djelovanjem na nju onemogućava se replikacija DNA lanca. Druga skupina antibiotika koji djeluju na inhibiciju sinteze nukleinskih kiselina su rifampicini. Oni blokiraju inicijaciju sinteze RNA tako da inhibiraju bakterijsku RNA polimerazu. Ne utječu na rad eukariotske stanice te su specifični za gram-pozitivne i neke gram-negativne bakterije (Anonimus, 2006).

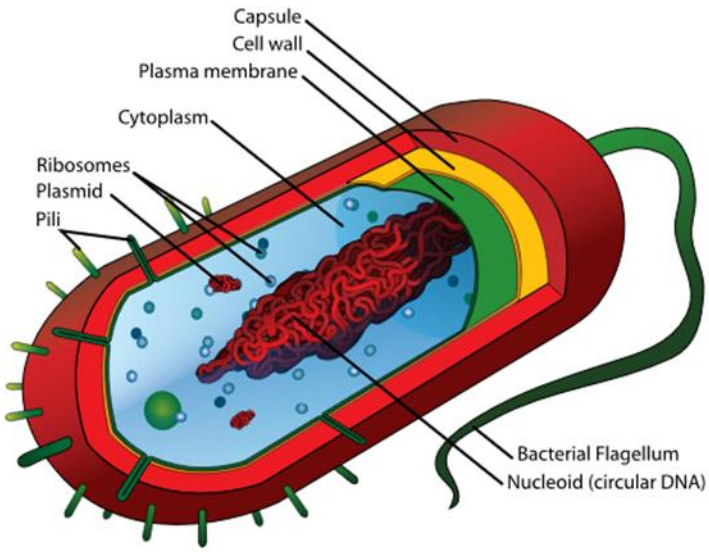


Slika 12. Prikaz enzima koji sudjeluju u DNA replikaciji.
(izvor: Gayathri, 2017)

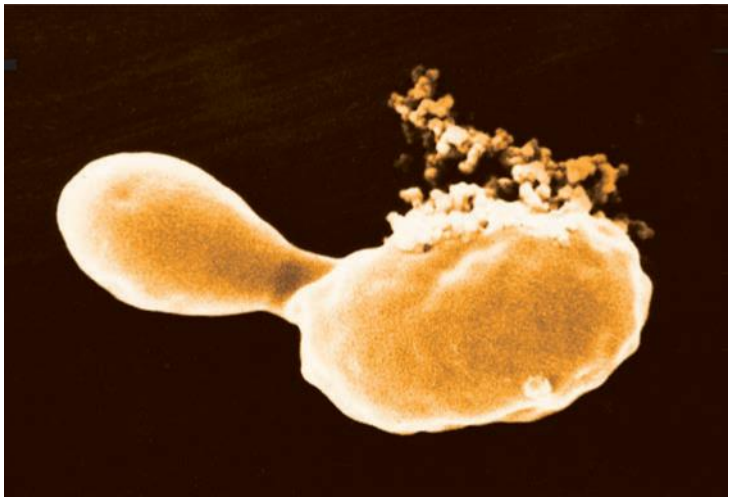
2.5. Oštećenje plazma membrane

Citoplazma bakterija je okružena citoplazmatskom membranom koja služi kao selektivna permeabilna barijera, vrši aktivni transport i kontrolira unutarnji sastav bakterijske stanice (Slika 13). Ukoliko se poremeti funkcionalni integritet ili se ošteti citoplazmatska membrana, makromolekule i ioni će izlaziti iz bakterijske stanice i uslijedit će smrt bakterije. Citoplazmatska membrana bakterija se razlikuje po svom sastavu od citoplazmatske membrane animalnih stanica i može se lakše oštetiti djelovanjem određenih kemijskih agenasa, što predstavlja temelj selektivne toksičnosti. Stanica izbacuje citoplazmatski sadržaj uslijed oštećenja njene membrane (Slika 14). Određeni antibiotici, a osobito polipeptidni antibiotici, uzrokuju promjene u propusnosti plazma membrane, što rezultira gubitkom metabolita iz mikrobne stanice. Primjer takvog mehanizma je djelovanje polimiksina na gram-negativne

bakterije. Također se koriste polieni koji služe za liječenje gljivičnih infekcija. Njihovo djelovanje uključuje vezivanje na sterol koji je prisutan u stanicama gljiva, ali ga nema u bakterijskoj citoplazmatskoj membrani. Iz toga proizlazi da polieni nisu djelotvorni prema bakterijama, a polimiksini nisu djelotvorni prema gljivama (Kalenić i Bedenić, 2013).



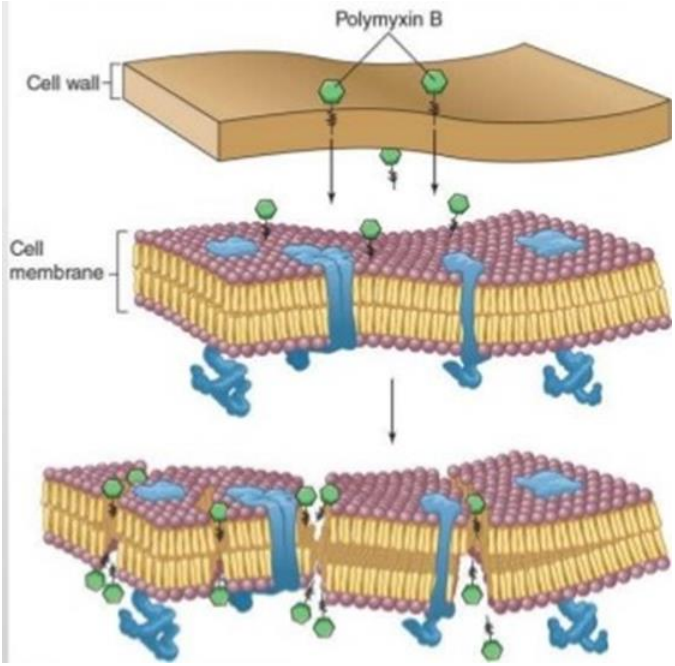
Slika 13. Prikaz građe tipične bakterijske stanice.
(izvor: Anonimus, 2018)



Slika 14. Oštećenje plazmatske membrane djelovanjem određenog antibiotika (izvor: Tortora i sur., 2015)

2.5.1. Lipopeptidni antibiotici

Daptomicin je lipopeptidni antibiotik djelotvoran samo protiv gram-pozitivnih bakterija. Upotrebljava se za određene infekcije kože. Mehanizam djelovanja daptomicina se očituje u oštećenju plazma membrane bakterijske stanice. Nakon što se veže na membranu uzrokuje njenu brzu depolarizaciju, što dovodi do gubitka membranskog potencijala, a posljedično i do inhibicije proteina, sinteze DNA i RNA te na kraju smrti stanice. Ovaj se antibiotik koristi kod infekcija bakterijama koje su uglavnom otporne na mnoge antibiotike (Steenbergen 2005). Polimiksin B je još jedan lipopeptidni baktericidni antibiotik učinkovit protiv gram-negativnih bakterija (Slika 15). Izolira se iz bakterije *Bacillus polymyxa*, a djeluje vezujući se na bakterijsku membranu čineći je više propusnom. Dugo je bio jedan od rijetkih antibiotika koji su se koristili protiv infekcija bakterijom *Pseudomonas* (Tortora i sur., 2015).

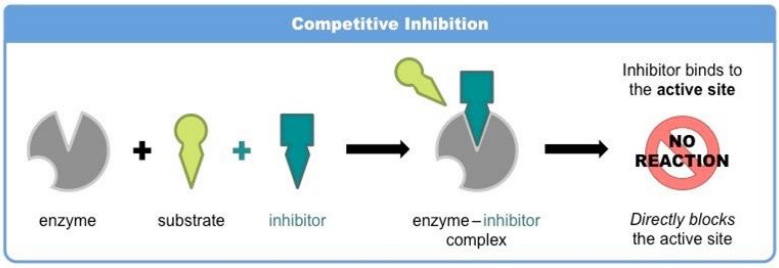


Slika 15. Djelovanje polimiksina B na plazma membranu bakterijske stanice.
(izvor: Elarab WE, 2015)

2.6. Inhibicija sinteze esencijalnih metabolita

Enzimatska aktivnost mikroorganizma može biti inhibirana procesom kompetitivne inhibicije, odnosno određenom supstancom (antimetabolit) koja nalikuje na specifičan supstrat

bakterijskog enzima. Dakle, kompetitivni inhibitor je molekula strukturno slična supstratu te se veže na enzim i pritom sprječava vezivanje supstrata. Primjer kompetitivne inhibicije (Slika 16) je odnos između metabolita sulfanilamida i para-aminobenzojeve kiselina (PABA). PABA je supstrat za enzimatske reakcije koje dovode do sinteze folne kiseline, vitamina koji funkcionira kao koenzim u sintezi purina i pirimidina. Antibiotici koji djeluju kao inhibitori sinteze esencijalnih metabolita spadaju u grupu sulfonamida ili sulfa lijekova. Dakle, folna kiselina je bitan koenzim, potreban za sintezu proteina, DNA i RNA. Sulfa lijekovi su strukturno slični prekursoru folne kiseline, odnosno PABA-i, što im omogućava vezivanje na enzim namijenjen PABA-i i tako blokiraju proizvodnju folne kiseline. Ovi lijekovi su bakteriostatici te ne oštećuju stanice čovjeka, zato što one ne sintetiziraju folnu kiselinu već je uglavnom dobivaju prehranom (Tortora i sur., 2015).



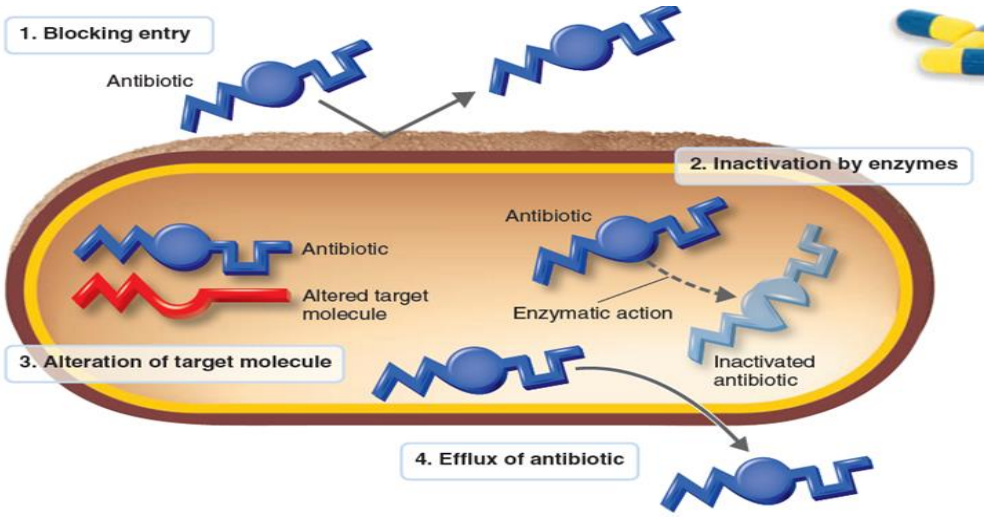
Slika 16. Slika opisuje kompetitivnu inhibiciju.
(izvor: Anonimus, 2008)

2.7. Otpornost mikroba na antibiotike

Jedno od glavnih postignuća moderne medicine je upravo razvoj antibiotika, ali sve veći problem predstavlja otpornost mikroba na njihovo djelovanje. Kada neki mikrob bude prvi put izložen djelovanju nekog antibiotika, njegova osjetljivost na antibiotik je velika, a time i smrtnost. Preživi uglavnom samo nekoliko mikrobnih stanica od njih milijardu. Otpornost na specifični antibiotik može nastati slučajnim mutacijama koje se naknadno mogu prenositi sa stanice na stanicu mehanizmima horizontalnog transfera gena, odnosno konjugacijom, transformacijom i transdukcijom. Plazmidi te mali segmenti DNA, odnosno transpozoni, su najčešće nositelji otpornosti na antibiotike. Ta se mutacija prenosi tijekom reprodukcije sa stanice majke na stanice kćeri pa i one također posjeduju svojstvo otpornosti na antibiotike. Zbog brze reprodukcije bakterija, potrebno je kratko vrijeme da cijela populacija bakterija postane otporna na određeni antibiotik. S druge strane, bakterije mogu upiti homolognu DNA

iz okoline koja nosi otpornost na antibiotik ili biti inficirana bakteriofagom koji je upakirao homolognu DNA s otpornosti na antibiotik.

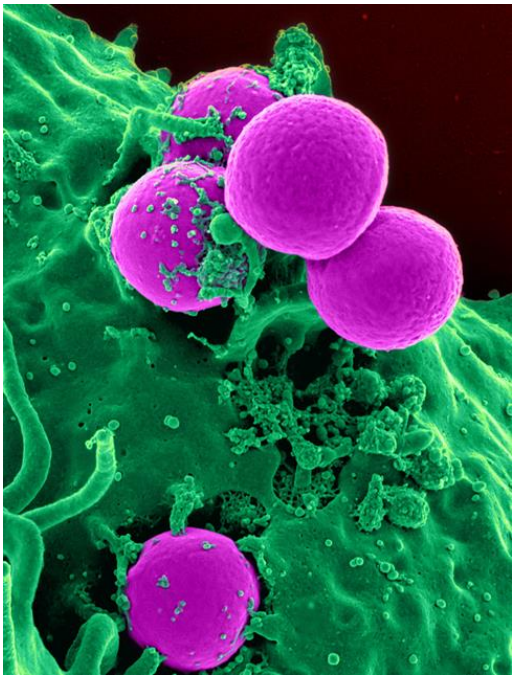
Nekoliko je načina na koji bakterije mogu djelovati protiv antibiotika, na primjer enzimatsko uništenje, sprječavanja prodora antibiotika na ciljno mjesto, brzo izbacivanje antibiotika te izmjena ciljnog mjesta (Munita, 2016) (Slika 17).



Slika 17. Prikaz mehanizama otpornosti bakterija na antibiotike
(izvor: Tortora i sur., 2015)

2.7.1. Enzimatsko uništenje ili inaktivacija antibiotika

Razaranje ili inaktivacija enzimima djelotvorna je bakterijska obrana od prirodno proizvedenih antibiotika poput penicilina i cefalosporina. U svojoj strukturi cefalosporini i penicilini posjeduju β-laktamski prsten, kojeg hidroliziraju enzimi β-laktamaze. Najpoznatiji patogen, koji je otporan na sve antibiotike, ne samo penicilin, je Meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus*, skraćeno MRSA (Slika 18). Uz njega još imamo i *Streptococcus pneumoniae*, koji je također otporan na β-laktam antibiotike (Kapoor, 2017).



Slika 18. Bakterija MRSA pod elektronskim mikroskopom
(izvor: Anonimus, 2018)

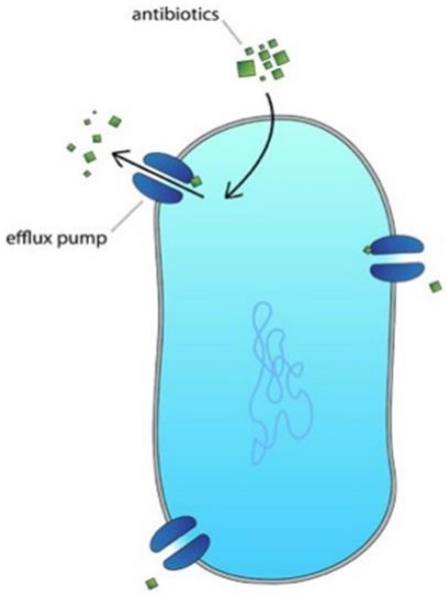
Otpornost uglavnom nastaje stjecanjem stranog gena koji kodira penicilin-vezajući protein (PBP2a) sa smanjenim afinitetom za β-laktame. Ova otpornost omogućuje nastavak biosinteze stanične stijenke, inače mete β-laktama, iako je prisutna dovoljna količina antibiotika (Peacock SJ, Paterson GK, 2015)

2.7.2. Sprječavanje prodora antibiotika na ciljno mjesto u mikrobu

Gram-negativne bakterije su uglavnom otpornije na antibiotike zbog specifične građe njihove stanične stijenke. Naime, zahvaljujući posjedovanju malih otvora, porina, ograničena je apsorpcija određenih molekula. Određene bakterijske vrste mijenjaju otvor porina, tako da je onemogućen prolaz antibiotika u periplazmatski prostor. Također, ako su u periplazmatskom prostoru prisutne β-laktamaze, antibiotik koji uđe u taj prostor razgradi se prije nego što uđe u stanicu (Tortora i sur., 2015).

2.7.3. Brzo izbacivanje antibiotika

Određeni proteini u plazmatskim membranama gram-negativnih bakterija djeluju kao pumpe (Slika 19) koje izbacuju antibiotike van stanice i sprječavaju postizanje učinkovite koncentracije. Te pumpe za izbacivanje su zapravo proteinski transporteri lokalizirani u citoplazmatskoj membrani stanica. Bakterije obično imaju mnogo takvih pumpi na membrani kojima eliminiraju sebi otrovne tvari (Kapoor, 2017).



Slika 19. Pumpe za izbacivanje u citoplazmatskoj membrani
(izvor: Bloom J, 2017)

2.7.4. Izmjena ciljnog mjesta antibiotika

Nekoliko antibiotika, uglavnom iz grupe aminoglikozida, tetraciklina i makrolida, inhibiraju sintezu proteina za vrijeme kretanja ribosoma uzduž lanca mRNA. Ako dođe do manjih modifikacija na tom području, dolazi do neutralizacije djelovanja antibiotika, bez nekog utjecaja na staničnu funkciju. Upravo je tako Meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA) postigao otpornost na antibiotike. Došlo je do modifikacije proteina (PBP) koji ima ulogu u povezivanju peptidoglikana te formiranju stanične stijenke. Onemogućavanjem vezivanja β-Laktamskog antibiotika na sebe, MRSA je stekla otpornost. MRSA pored normalnog PBP proteina posjeduje modificirani PBP. Antibiotik inhibira djelovanje normalnog

PBP-a, ali modificirani PBP preuzima ulogu sinteze stanične stijenke, što je neophodno za preživljavanje bakterije (Munita, 2016).

3. ZAKLJUČAK

Antibiotici su otkriveni 1928. godine, za što je bio zaslužan Alexander Fleming otkrićem činjenice da plijesan *Penicillium notatum* uništava bakterijske kolonije. Ubrzo nakon toga našao je način izolacije aktivne tvari koja je nazvana penicilin. Zahvaljujući tom velikom otkriću omogućeno je liječenje i suzbijanje brojnih bolesti kao i suzbijanje velikog broja zaraznih epidemija strašnih bolesti poput kuge i sifilisa. Upravo su iz tih razloga antibiotici jedno od najvažnijih otkrića suvremene medicine.

Glavna zadaća antibiotika je uništiti bakterijske stanice bez štetnog djelovanja na samog domaćina. Antibiotici mogu djelovati baktericidno, tako da uništavaju bakterijske stanice te bakteriostatski, zaustavljanje rasta i razvoja bakterija.

Zbog sve većeg korištenja antibiotika, bakterije su razvile mehanizme kojima su stekle otpornost na određene antibiotike. Stoga se stalno razvijaju novi antibiotici, premda farmaceutska industrija sve manje radi na istraživanju novih antibiotika zbog skupih i dugotrajnih procesa.

Ako želimo sačuvati antibiotike kao djelotvorne lijekove, potrebno je djelovati u oba smjera, poticanje industrije na razvoj novih antibiotika i racionalizacija potrošnje postojećih.

4. LITERATURA

Anonimus 2005. Erythromycin. Dostupno sa: https://www.drugbank.ca/drugs/DB00199, pristupljeno: svibanj, 2018.

Anonimus 2006. Inhibition of Nucleic Acid Synthesis by Antibiotics. Dostupno sa: https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/inhibition-of-nucleic.html, pristupljeno: svibanj, 2018.

Anonimus 2011. Tetraciklini. Dostupno sa: https://farmaceuti.com/tekstovi/farmakologija-2/tetraciklini/ , pristupljeno: svibanj, 2018

Anonimus 2014. Gram-positive vs. Gram-negative bacteria. Dostupno sa: https://www.diffen.com/difference/Gram-negative_Bacteria_vs_Gram-positive_Bacteria, pristupljeno: svibanj,2018.

Anonimus 2018a. Streptomyces. Dostupno sa: https://en.wikipedia.org/wiki/Streptomyces, pristupljeno: svibanj, 2018.

Anonimus 2018b. Inhibitors of Protein Synthesis: How Antibiotics Target the Bacterial Ribosome. Dostupno sa: https://study.com/academy/lesson/inhibitors-of-protein-synthesis-aminoglycosides-tetracyclines-chloramphenicol-macrolides.html, pristupljeno: srpanj, 2019.

Kalenić S, Bedenić B. 2013. Antibakterijski lijekovi. U: Kalenić S, Medicinska mikrobiologija. Medicinska naklada, Zagreb, stranice(221-227)

Kapoor G. 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. Dostupno sa: http://www.joacp.org/article.asp?issn=0970-9185;year=2017;volume=33;issue=3;spage=300;epage=305;aulast=Kapoor, pristupljeno: srpanj, 2019.

Kohanski MA. 2010. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Dostupno sa: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896384/ , pristupljeno: srpanj, 2019.

Munita JM. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Dostupno sa: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/, pristupljeno: srpanj, 2019.

Ordulj M. 2016. Power point prezentacija iz predmeta Opća mikrobiologija. Sveučilište u Splitu

Peacock SJ, Paterson GK. 2015. Mechanisms of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus. Dostupno sa: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26034890, pristupljeno: svibanj, 2018.

Steenbergen JN. 2005. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. Dostupno sa: https://academic.oup.com/jac/article/55/3/283/758329, pristupljeno: srpanj, 2019.

Šalković-Petrišić M, Bradamante V. 2010. Beta-laktamski antibiotici, Katedra za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Tortora GJ, Funke BR, Case CL. 2015. Antimicrobial drugs. U: Microbiology: an introduction, SAD, stranice(548-579)