

Antibiotska rezistencija: prošlost, sadašnjost i buduće strategije

Josić, Janja

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:657092>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

**ANTIBIOTSKA REZISTENCIJA: PROŠLOST, SADAŠNJOST I BUDUĆE
STRATEGIJE**

**ANTIBIOTIC RESISTANCE: THE PAST, THE PRESENT AND FUTURE
STRATEGIES**

Seminarski rad

Janja Josić

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular biology)

Mentor: izv. prof. dr. sc. Martina Šeruga Musić

Zagreb, 2020.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Antibiotici.....	2
2.1 Mehanizmi djelovanja antibiotika.....	3
2.1.1 Inhibicija sinteze stanične stijenke.....	3
2.1.2 Inhibicija funkcije stanične membrane.....	5
2.1.3 Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina.....	5
2.1.4 Inhibicija sinteze proteina.....	5
2.1.5 Inhibicija sinteze važnih metabolita.....	6
3. Antibiotiska rezistencija.....	8
3.1 Sekundarna rezistencija.....	10
3.1.1 Mehanizmi djelovanja sekundarne rezistencije.....	12
4. Najveći problemi današnjice.....	16
5. Buduće strategije.....	18
6. Literatura.....	20
7. Sažetak.....	23
8. Summary.....	24

1. Uvod

Antibiotska rezistencija prirodni je fenomen do kojeg dolazi zbog prilagodbe bakterija na okoliš, a danas ona predstavlja veliki globalni i socio-ekonomski problem o čemu svjedoči i činjenica da je Svjetska zdravstvena organizacija (eng. WHO- **W**orld **H**ealth **O**rganisation) 2019. godine uvrstila antibiotsku rezistenciju među vodeće zdravstvene probleme na svijetu. Iako su bakterije glavni „protagonisti“ ovog fenomena, ljudi su ti koji trpe direktne negativne posljedice: infekcije, koje su relativno učestale u populaciji (gonoreja, pneumonija, tuberkuloza itd.) postaju vrlo zahtjevne, gotovo nemoguće za izliječiti. Upravo zato je važno znati zašto i kako bakterije u današnjem vremenu postaju sve otpornije na antibiotike.

Cilj ovog rada je ukratko prikazati mehanizme bakterijske rezistencije na antibiotike, navesti koji su to čimbenici koji dovode do sve bržeg širenja antibiotske rezistencije u okolišu, a potom ukazati na važnost prepoznavanja ovog, sve opasnijeg problema te predložiti neke strategije pomoću kojih bi se on u budućnosti mogao reducirati.

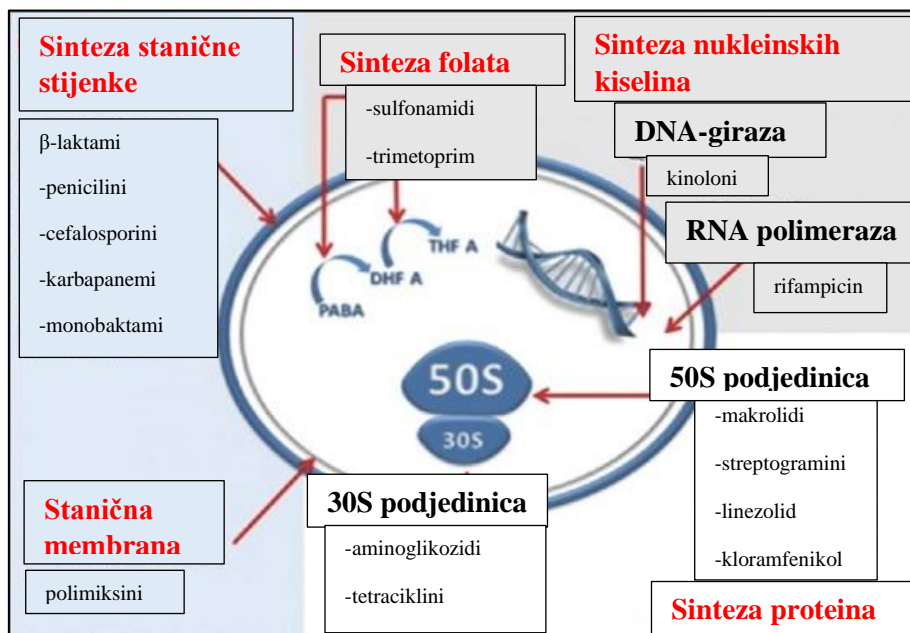
2. Antibiotici

Antibiotici su spojevi koji mogu ubiti bakteriju (baktericidi) ili inhibirati proces rasta i umnožavanja bakterija (bakteriostatici) (Pankey i sur. 2004). Bakteriostatici pri visokim koncentracijama također mogu imati baktericidno djelovanje. Glavna karakteristika antibiotika je selektivna toksičnost što znači da su toksični za bakterije, a jako malo ili nimalo toksični za samog domaćina. Selektivna toksičnost je obično relativna, a ne apsolutna što znači da antibiotik u koncentracijama koje domaćin tolerira može uništiti bakteriju (prema *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*). Antibiotici mogu biti prirodni (spojevi nekih bakterija i gljiva), polusintetski (tvari koje su nastale prirodnim putem, ali su kemijski djelomično izmijenjene) ili sintetski (tvari koje su sintetizirane potpuno umjetnim putem) spojevi (Demain 2009).

Prvi antibiotik otkriven je 1928. godine kada je škotski bakteriolog Alexander Fleming uočio da je Petrijeva zdjelica na kojoj su bile uzgojene kolonije bakterije *Staphylococcus aureus*, kontaminirana plijesni. U području oko plijesni nisu rasle bakterijske kolonije stafilokoka što je navodilo na zaključak da plijesan, koja je identificirana kao *Penicilium notatum*, u medij ispušta određenu tvar koja inhibira rast i razvoj bakterija. Ta tvar antibakterijskog učinka nazvana je penicilin. Sljedeći važni koraci bili su pročistiti penicilin, proizvesti ga u velikim količinama te dokazati njegov potencijal za kliničku primjenu (Lobanovska i sur. 2017) što su u konačnici i postigli znanstvenici Ernst Boris Chain i Howard Walter Florey. Godine 1945. Alexander Fleming, Ernst Boris Chain i Howard Walter Florey osvojili su Nobelovu nagradu za „otkriće penicilina i primjenu njegovih ljekovitih svojstava u različitim infektivnim bolestima (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/>). Do razdoblja Drugog svjetskog rata, penicilin je ušao u široku upotrebu, a u to vrijeme su ga nazivali „čudotvornim lijekom“. Nakon otkrića penicilina, u vremenskom periodu između 1950-ih i 1960-ih, uslijedilo je „zlatno razdoblje“ antibiotika u kojem je otkrivena polovica antibiotika koji su danas u uporabi (Davies 2006).

2.1 Mehanizmi djelovanja antibiotika na bakterije

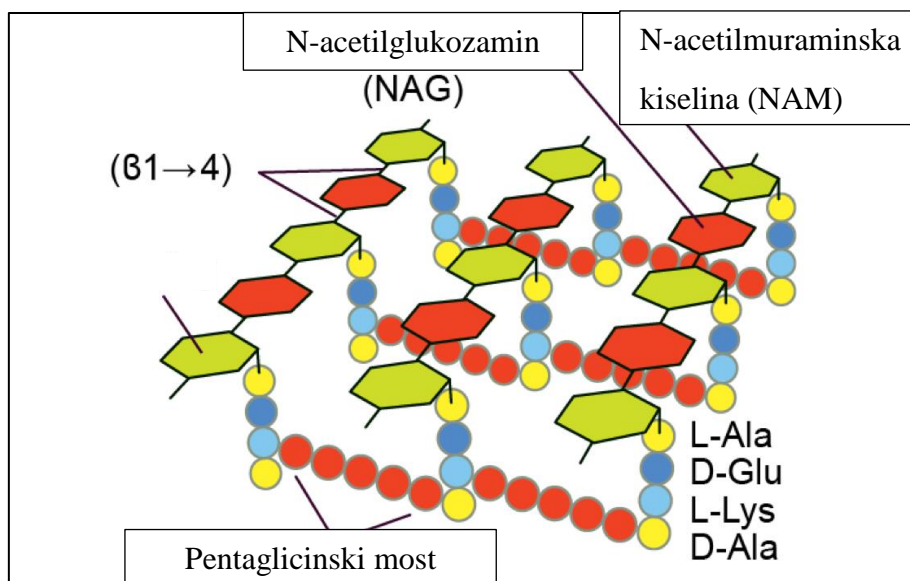
Antibiotici mogu djelovati na različite procese u bakterijskoj stanici (Sl. 1.): mogu utjecati na strukturni integritet bakterijske stanice (inhibicija sinteze stanične stijenke i inhibicija funkcije citoplazmatske membrane) ili mogu prekinuti osnovne metaboličke aktivnosti (inhibicija sinteze nukleinskih kiselina, proteina i bitnih metabolita). Specifična aktivnost antibiotika, kao i njegov način djelovanja, određeni su biološkim svojstvima bakterija (Punda-Polić i sur. 2001).



Slika 1. Mehanizmi djelovanja antibiotika na bakterijsku stanicu (preuzeto i prilagođeno prema Kapoor i sur. 2017)

2.1.1 Inhibicija sinteze stanične stijenke

Stanična stijenka je ovojnica koja okružuje bakterijsku stanicu te joj osigurava stalan oblik i zaštitu od negativnih vanjskih utjecaja poput mehaničkih ozljeda i promjena osmotskog tlaka. Bakterijska stanična stijenka je građena od peptidoglikana, odnosno od linearni polisaharidnih lanaca koji su unakrsno povezani kratkim peptidima (Sl. 2.). Na temelju građe stanične stijenke, bakterije dijelimo na Gram-pozitivne, one koje se oboje bojom kristal violet i sadrže veći udio mureina, i Gram-negativne, one koje se ne oboje bojom kristal violet i sadrže manji udio mureina u sastavu stanične stijenke. Neke bakterije, poput mikoplazmi, nemaju staničnu stijenku.



Slika 2. Strukturni prikaz građe peptidoglikana (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.dsm.com/anh/en/feedtalks/gastrointestinal-functionality/bacterial-peptidoglycans-animal-performance.html>). Šećeri N-acetylmuraminska kiselina (zeleno) i i N-acetilglukozamin (crveno) međusobno su povezani $\beta(1 \rightarrow 4)$ glikozidnom vezom te izgrađuju linearne polisaharidne lance. Amino skupina na kraju pentaglicinskog mosta (crveni krugovi) napada peptidnu vezu između ostataka četvrtog (žuti krug, D-Ala) i petog, strukturno suvišnog, alanina u pentapeptidu druge strukturne jedinice što se naziva transpeptidacija. Važnu ulogu u tom procesu imaju specifični proteini PBP (eng. **P**enicilin **B**inding **P**roteins) koji posjeduju transpeptidaznu, karboksipeptidaznu te endopeptidaznu aktivnost (Punda-Polić i sur. 2001). Nakon procesa transpeptidacije, dolazi do izdvajanja strukturno suvišnog alanina.

Dvije skupine antibiotika koji inhibiraju sintezu bakterijske stanične stijenke su β -laktamski antibiotici i glikopeptidni antibiotici. Beta-laktamski antibiotici se vezuju na proteine koji vežu penicilin (eng. **P**enicilin **B**inding **P**roteins) i na taj način, preko procesa transpeptidacije, inhibiraju sintezu stanične stijenke. β -laktamski antibiotici uključuju peniciline, cefalosporine, monobaktame i karbapeneme (Punda-Polić i sur. 2001). Glikopeptidni antibiotici se vezuju na D-alanil D-alanin u peptidnom lancu prekursora jedinice peptidoglikana. Jedan od najpoznatijih glikopeptidnih antibiotika je vankomicin.

Velika prednost antibiotika koji inhibiraju sintezu stanične stijenke je to što se primjenom ovih antibiotika postiže relativno visoka selektivna toksičnost jer eukariotske stanice ne sadrže peptidoglikan pa antibiotici ciljano djeluju na bakterijske stanice. Upravo se iz tog razloga ova skupina antibiotika vrlo često koristi.

2.1.2 Inhibicija funkcije stanične membrane

Citoplazma bakterijske stanice okružena je staničnom membranom koja služi kao selektivna permeabilna barijera, vrši aktivni transport i regulira unutarnji sastav bakterijske stanice. Antibiotici ove skupine mogu djelovati na različite načine, a samo neki od brojnih su narušavanje funkcionalnog integriteta stanične membrane, promjena permeabilnosti stanične membrane, djelovanje antibiotika na spojeve koji su karakteristični za građu bakterijske stanične membrane (Epanand i sur. 2016).

Najpoznatiji primjer antibiotika iz ove skupine su polimiksini koji dovode do povećane propusnosti stanične membrane što u konačnici može rezultirati oštećenjem ili smrću bakterijske stanice.

Antibiotici koji inhibiraju funkcije membrane bakterijskih stanica pokazuju visoku selektivnu toksičnost koja se temelji na razlici u građi stanične membrane eukariotske i prokariotske stanice.

2.1.3 Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

Nukleinske kiseline su biološke makromolekule, odnosno polimeri nukleotida čija je osnovna funkcija pohrana genetičke informacije te njezina ekspresija. U svim stanicama postoje dva osnovna tipa nukleinskih kiselina: deoksiribonukleinska kiselina (DNA) i ribonukleinska kiselina (RNA). Kinoloni i rifampicin su najpoznatiji antibiotici koji djeluju preko inhibicije sinteze nukleinskih kiselina.

Fluorokinoloni (fluorirani kinoloni) inhibiraju bakterijsku topoizomerazu II (DNA girazu) i topoizomerazu IV. Inhibicijom topoizomeraze II onemogućena je relaksacija pozitivno zavijene DNA što je potrebno za replikaciju i transkripciju, dok se inhibicijom topoizomeraze IV postiže sličan, ali suprotan učinak (Hooper i sur. 2016). Fluorokinoloni mogu pri visokim koncentracijama inhibitorno djelovati na topoizomeraze u ljudskim stanicama (Fief i sur. 2019).

Rifampicin inhibira DNA-ovisnu RNA polimerazu i na taj način sprječava sintezu RNA te dovodi do smrti bakterijske stanice.

2.1.4 Inhibicija sinteze proteina

Proteini su biološke makromolekule, građene od aminokiselina čiji je slijed u proteinu određen slijedom nukleotida u DNA, koje su važne za strukturu, funkciju i regulaciju stanica. Proteini nastaju procesom translacije koji se odvija na ribosomima. Bakterijski ribosomi su izgrađeni od velike, 50S podjedinice i male, 30S podjedinice (za razliku od eukariotskih ribosoma koji

su izgrađeni od velike, 60S i male, 40S podjedinice). Najpoznatiji antibiotici koji djeluju preko inhibicije sinteze proteina su aminoglikozidi, tetraciklini, kloramfenikol, makrolidi, streptogramin i linkozamidi (Sl. 1.).

Aminoglikozidi se vezuju na 30S podjedinicu ribosoma i mogu inhibirati sintezu proteina na više načina: sprječavanjem nastajanja inicijacijskog kompleksa, pogrešnim čitanjem genetičkog koda što u konačnici rezultira sintezom nefunkcionalnih proteina ili nastankom monosoma koji ne mogu vršiti sintezu proteina (Bedenić 2009).

Tetraciklini se vezuju na 30S podjedinicu ribosoma i blokiraju vezanje aminoacil-tRNA te na taj način inhibiraju sintezu proteina.

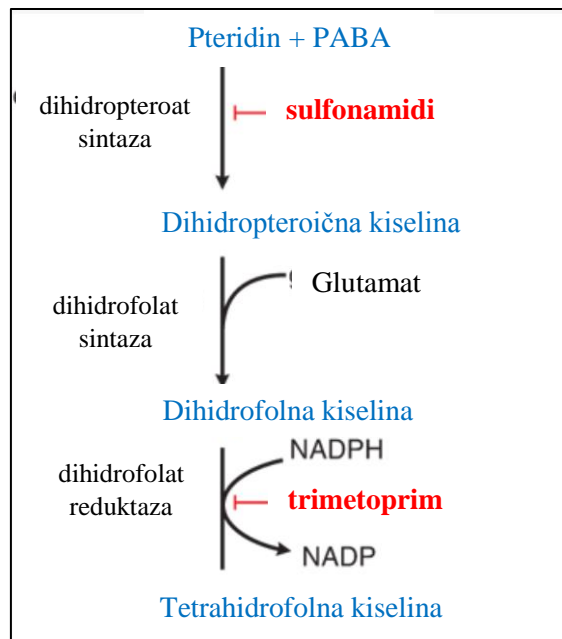
Kloramfenikol se vezuje na 50S podjedinicu ribosoma i inhibira sintezu proteina na način da sprječava peptidil-transferaznu aktivnost ribosoma.

Makrolidi se vezuju na 50S podjedinicu i sprječavaju translokaciju aminoacila. Makrolidi, streptogramini B i linkozamidi imaju sličan mehanizam djelovanja (Munita i sur. 2016).

2.1.5 Inhibicija sinteze važnih metabolita

Dva najpoznatija primjera antibiotika iz ove skupine su sulfonamidi i trimetoprim. Oba antibiotika inhibiraju određene korake u metabolizmu folne kiseline koja je važna za sintezu bakterijskih nukleinskih kiselina (Sl. 4.). Prirodni supstrat za enzim dihidropteroat sintazu je paraaminobenzojeva kiselina, koja je dio metaboličkog puta folne kiseline, ali se sulfonamidi većim afinitetom vežu na enzim i na taj ga način kompetitivno inhibiraju. Trimetoprim inhibira bakterijsku dihidrofolat reduktazu (Munita i sur. 2016).

Istodobna primjena sulfonamida i trimetoprime daje sinergistički učinak, odnosno učinak kombinacije tih dvaju antibiotika nadmašuje aditivni učinak pojedinih komponenti (Punda-Polić i sur. 2001). Animalne stanice ne mogu sintetizirati folnu kiselinu, već je dobivaju iz vanjskih izvora te iz tog razloga nisu ugrožene antimetaboličkim učinkom sulfonamida (Bedenić 2009).



Slika 3. Metabolički put sinteze tetrahidrofolne kiseline (aktivnog oblika folne kiseline) koja je važna za sintezu bakterijskih nukleinskih kiselina. Crveno su prikazani antibiotici koji djeluju na određene korake metaboličkog puta sinteze tetrahidrofolne kiseline i time inhibiraju njezinu sintezu. PABA- para-aminobenzojeva kiselina NADPH- reducirani oblik nikotinamid adenin dinukleotid fosfata NADP- oksidirani oblik nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (preuzeto i prilagođeno prema *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*)

3. Antibiotička rezistencija

Antibiotička rezistencija je otpornost bakterija na djelovanje antibiotika, tj. njihova sposobnost rasta u prisutnosti antibiotika (Reisman i sur. 2019). Drugi mikroorganizmi također mogu razviti otpornost na spojeve koji su prvotno imali negativan utjecaj na njihov rast (npr. virusi mogu razviti otpornost na određene antivirusne spojeve) pa se takva pojava naziva antimikrobna rezistencijom. Prema tome, antimikrobna rezistencija je širi pojam koji, uz antibiotičku rezistenciju, obuhvaća i otpornost koju mogu razvijati i drugi mikroorganizmi poput virusa, gljivica i parazita (<https://www.bcm.edu/departments/molecular-virology-and-microbiology/emerging-infections-and-biodefense/antibiotic-resistance>).

Pojava antibiotičke rezistencije je prvi put zabilježena 1940. godine (dvije godine prije nego što se penicilin počeo upotrebljavati u terapijske svrhe) kada su biokemičari Edward Penley Abraham i Ernst Boris Chain uočili soj bakterije *Escherichia coli* koji je sintetizirao penicilinaze i na taj način inaktivirao penicilin (Lobanovska i sur. 2017). Od tog trenutka nadalje, otkrivao se sve veći broj slučajeva otpornosti na različite skupine antibiotika (Tab. 1) što je u konačnici dovelo do toga da je antibiotička rezistencija smatrana „modernim fenomenom“ koji se javio kao rezultat korištenja antibiotika. No je li doista tako?

Znanstvenici su 2011. godine proveli istraživanje u kojem su analizirali uzorke DNA prikupljenih na području kanadskog Yukona- područja „vječnog leda“ koji potječe iz razdoblja kasnog pleistocena (D'Costa i sur. 2011). Cilj istraživanja bio je ispitati podrijetlo antibiotičke rezistencije, odnosno odrediti je li ona doista „moderni fenomen“ ili je postojala i davno prije samih početaka ljudske upotrebe antibiotika. Sekvenciranjem bakterijskih genoma utvrđeno je da su bakterije, stare približno 30 000 godina, sadržavale gene za otpornost na β -laktame, tetracikline i glikopeptidne antibiotike. Prema tome, te su bakterije bile otporne na mnoge prirodne antibiotike kao i na polusintetičke antibiotike slične strukture. Dakle, antibiotička rezistencija nije „moderni fenomen“ već drevni prirodni fenomen, a geni za otpornost na antibiotike su prethodili ljudskoj upotrebi antibiotika. Razvoj bakterijske otpornosti na antibiotike je klasičan primjer prirodne selekcije (Normark 2002) gdje prisutnost antibiotika predstavlja selektivni pritisak, a samo one bakterije koje posjeduju gene za otpornost na taj antibiotik će preživjeti. Prema tome, možemo definirati antibiotički rezistom kao zajednički naziv za sve gene odgovorne za rezistenciju koje pronalazimo u okolišu, a za očekivati je da će se zastupljenost i tip rezistencije mijenjati ovisno o različitim okolišima (Davies 2010).

Postoje dva tipa rezistencije: primarna (urođena ili intrinzična) te sekundarna (stečena). Primarna (urođena ili intrinzična) rezistencija je prirodno nasljedno svojstvo nepostojanja

ciljnog mjesta za antibiotik u mikroorganizmu (Punda-Polić i sur. 2001). Primjer prirodne rezistencije je otpornost mikoplazmi na β -laktamske antibiotike. Mikoplazme su rod bakterija čija je karakteristika nepostojanje stanične stijenke i to ih svojstvo čini prirodno otpornima na β -laktamske antibiotike. Danas, sekundarna rezistencija, za razliku od primarne rezistencije, predstavlja puno veći problem i u ovom radu naglasak je na sekundarnoj rezistenciji.

Tablica 1. Kronološki prikaz početka primjene pojedinih antibiotika (kronološki redoslijed) te identifikacija bakterija otpornih na određene antibiotike

(Prilagođeno prema <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>).

Antibiotik	Početak primjene antibiotika	Bakterija otporna na antibiotik	Identifikacija bakterije otporne na antibiotik
Penicilin	1941.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1942. 1967. 1976.
Vankomicin	1958.	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	1988. 2002.
Meticilin	1960.	<i>Staphylococcus aureus</i>	1960.
Treća generacija cefalosporina	1980. (cefotaksim)	<i>Escherichia coli</i>	1983.
Azitromicin	1980.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2011.
Imipenem	1985.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1996.
Ciprofloksacin	1987.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2007.
Daptomicin	2003.	<i>Staphylococcus aureus</i>	2004.
Ceftazimid/ avibaktam	2015.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2015.

3.1 Sekundarna rezistencija

Sekundarna (stečena) rezistencija se javlja kada bakterija koja je bila osjetljiva na antibiotik postane otporna. Sekundarna rezistencija se može razviti kao posljedica: mutacije bakterijskog genoma ili horizontalnog prijenosa gena (transformacija, transdukcija i konjugacija).

a) Mutacija bakterijskog genoma

Mutacija je promjena slijeda nukleotida u molekuli DNA koja može biti inducirana raznim egzogenim, mutagenim čimbenicima ili se može razviti spontano. Spontane mutacije se javljaju na svakih 10^6 do 10^9 bakterijskih dioba (Punda-Polić i sur. 2001) kao rezultat pogreški koje se događaju tijekom replikacije DNA (Martinez i sur. 2000).

Mutacije mogu dovesti do fenotipskih promjena koje se u bakterijskim stanicama ispoljavaju lako jer je njihov broj kromosoma haploidan. Kada dođe do pojave otpornog mutanta, antibiotik će ukloniti osjetljive bakterije i na taj način dovesti do dominacije otpornih bakterija u populaciji (Munita i sur. 2016). Međutim, ono što je važno naglasiti je sljedeće: isti fenotip uočen kod nekoliko mutanta (u ovom slučaju otpornost na određeni antibiotik) ne mora nužno značiti da ti mutanti imaju isti genotip jer mutacije u različitim genima mogu dovesti do razvoja istog fenotipa (Martinez i sur. 2000).

Pojava rezistencije u bakterijama ima svoju „biološku cijenu“. Naime, mutacije se vrlo često događaju u genima koji kodiraju esencijalne proteine pa se iz tog razloga javlja potreba za kompenzacijskim mutacijama u istom ili različitom lokusu. Kompenzacijske mutacije su dodatne mutacije čija je uloga sačuvati prvotnu, esencijalnu funkciju proteina (Normark 2002) te sačuvati i održati fitnes otporne bakterije (Martinez i sur. 2000).

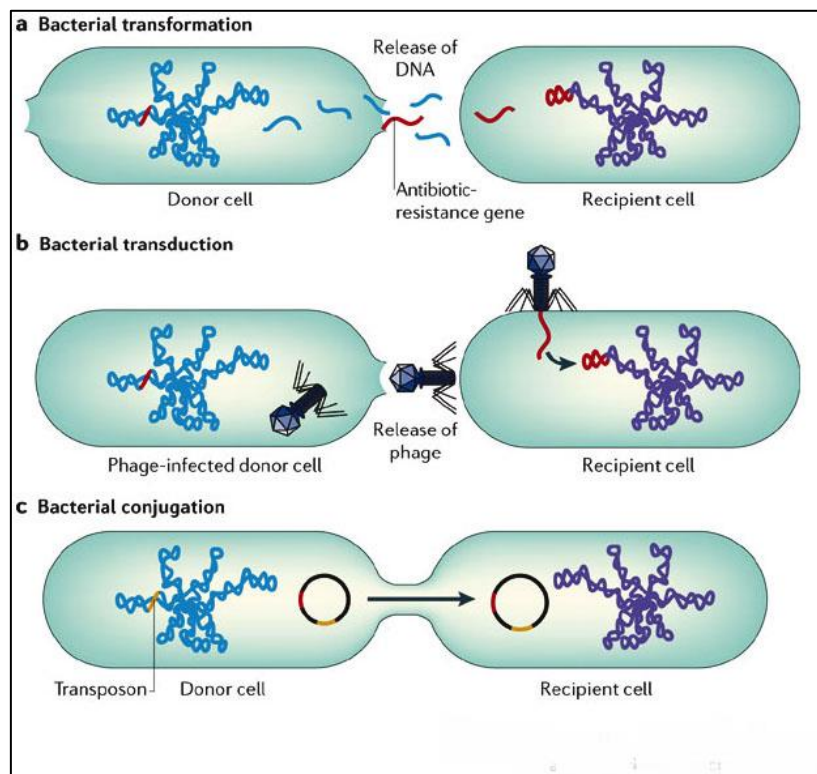
b) Horizontalni prijenos gena

Geni za rezistenciju na antibiotike mogu se nalaziti na plazmidima, transpozonima ili integronima. Plazmidi su male, kružne, ekstrakromosomalne molekule DNA koje se mogu replicirati neovisno od bakterijskog kromosoma. Plazmidi koji se mogu samostalno prenijeti nazivaju se konjugativni plazmidi. Transpozoni su pokretni genetički elementi koji se mogu nasumično izrezivati i ugrađivati u kromosom. Integroni su pokretni genetički elementi koji imaju sposobnost da „zarobe“ ekspresijske kazete. Plazmidi, transpozoni i integroni mogu sadržavati više gena za otpornost na antibiotike. Horizontalni prijenos gena je prijenos gena između organizama koji se odvija preko tri glavna mehanizma: transformacija, transdukcija ili konjugacija. Horizontalni prijenos gena je jedan od glavnih pokretača evolucije bakterija (Frieri i sur. 2017).

Transformacija je prijenos stranog genetičkog materijala iz okoline u bakterijsku stanicu koji se potom može ugraditi u bakterijski kromosom ili plazmid (Sl. 5a). Iako je transformacija najjednostavniji mehanizam horizontalnog prijenosa gena, samo mali broj klinički značajnih bakterija može steći gene za otpornost na antibiotike prirodnom transformacijom (Munita i sur. 2016). Transformacija je glavni put širenja rezistencije na penicilin u *Streptococcus pneumoniae* stvaranjem „mozaičnih gena za PBP“. „Mozaični geni za PBP“ kodiraju proteine koji imaju smanjeni afiniteta vezivanja na β -laktamske antibiotike (Punda-Polić i sur. 2001).

Transdukcija je proces u kojem bakteriofagi, virusi koji inficiraju bakterije, prenose gene iz jedne bakterije u drugu (Sl. 5b). Budući da se bakteriofagi vezuju na specifične receptore na površini bakterijske stanice, transdukcija je visoko specifičan proces. Transdukcija je glavni mehanizam kojim *Staphylococcus aureus* prima gene za rezistenciju (Haaber i sur. 2017).

Konjugacija je proces prijenosa plazmida ili transpozona iz jedne bakterije u drugu koji zahtijeva direktan kontakt između dviju stanica (Sl. 5c). Istraživanja pokazuju da je učestalost konjugacije u prirodnim uvjetima puno veća nego učestalost konjugacije u laboratorijskim uvjetima (Davies 2010). Iako je konjugacija glavni mehanizam horizontalnog prijenosa gena, novija istraživanja pokazuju da je značaj transformacije i transdukcije, u kontekstu stjecanja antibiotske rezistencije kod bakterija, puno veći nego što se dosad mislilo (Frieri i sur. 2017).



Slika 4. Mehanizmi horizontalnog prijenosa gena (u ovom slučaju, gena za rezistenciju na antibiotike) kod bakterija

(preuzeto s

<https://www2.le.ac.uk/projects/vgec/schoolsandcolleges/Microbial%20Sciences/mutation-and-gene-transfer>).

3.1.1 Mehanizmi djelovanja sekundarne rezistencije

Da bi bile zaštićene od djelovanja antibiotika, kod bakterija su razvijeni brojni mehanizmi rezistencije koje možemo podijeliti u četiri kategorije: enzimatska modifikacija antibiotika, promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik, promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane te ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice. U bakterijskoj stanici može istodobno biti aktivno nekoliko mehanizama rezistencije što rezultira razvojem rezistencije visokog stupnja (Punda-Polić i sur. 2001).

a) Enzimatska modifikacija antibiotika

Ovaj mehanizam rezistencije na antibiotike temelji se na sposobnosti bakterija da sintetiziraju enzime kojima će razgraditi ili inaktivirati antibiotike. Otkriveno je mnogo bakterijskih enzima koji mogu inaktivirati antibiotike, a najčešće biokemijske reakcije koje kataliziraju su: adenilacija, acetilacija ili fosforilacija antibiotika čime se smanjuje afinitet antibiotika za ciljnu molekulu (Munita i sur. 2016). Geni odgovorni za enzimsku inaktivaciju ili razgranju antibiotika mogu se nalaziti na plazmidima, transpozonomima ili integronima. Ovo je najznačajniji mehanizam bakterijske rezistencije na β -laktamske antibiotike, aminoglikozide i kloramfenikol.

Rezistencija na β -laktamske antibiotike nastaje uglavnom zbog stvaranja β -laktamaza, enzima koji kidaju amidnu vezu u β -laktamskom prstenu i na taj način inaktiviraju antibiotike. Do danas je opisano oko tisuću različitih β -laktamaza (Öztürk i sur. 2015), a smatra se da ih gram-negativne bakterije proizvode više nego što to čine gram-pozitivne bakterije (Punda-Polić i sur. 2001). Primjer bakterije kod koje je zamijećen ovaj mehanizam rezistencije na penicilin i cefalosporine je *Staphylococcus aureus*.

Enzimi kovalentno modificiraju (acetilacija, adenilacija ili fosforilacija) amino ili hidroksilne skupine aminoglikozida čime dolazi do njihove konfiguracijske promjene (Munita i sur. 2016).

Ovo je glavni mehanizam rezistencije enterokoka i *Staphylococcus aureus* na aminoglikozide (Munita i sur. 2016).

Kloramfenikol acetiltransferaza je enzim koji acetilira i inaktivira kloramfenikol, a predstavlja mehanizam rezistencije na kloramfenikol u *Escherichia coli* (<https://www.uniprot.org/uniprot/D3H356>).

b) Promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik

Kod ovog mehanizma rezistencije, antibiotik ulazi u stanicu i dolazi do ciljnog mjesta, ali ne može djelovati na njega zbog promjene ciljnog mjesta npr. mutacija u genu koji kodira ciljno mjesto ili enzimske modifikacije ciljnog mjesta. Ovaj mehanizam antibiotske rezistencije se javlja za β -laktamske antibiotike, tetracikline, makrolide, linkozamide, streptogramine i kinolone.

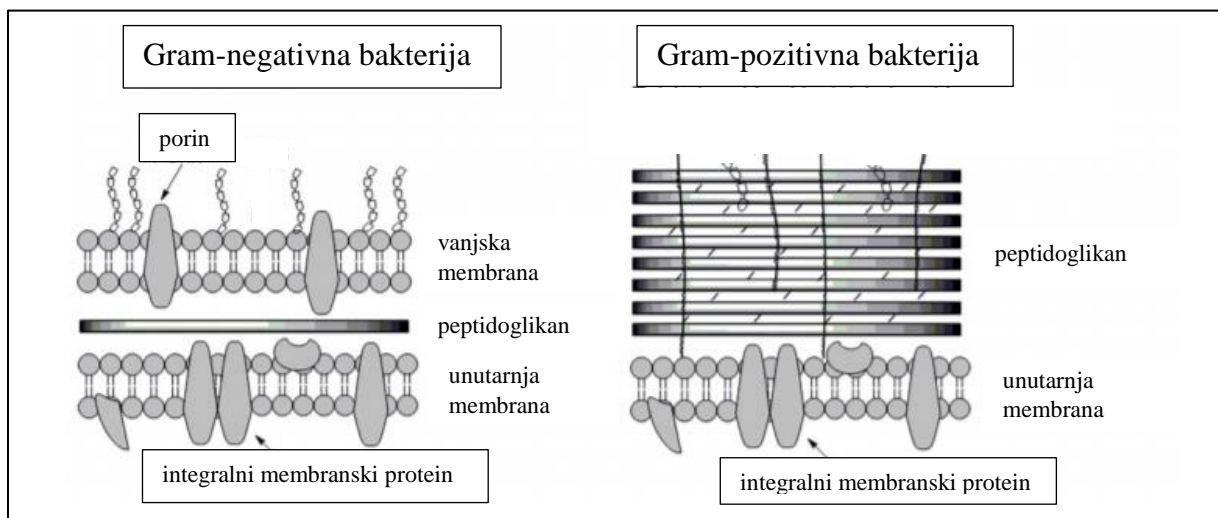
Cilj za β -laktamske antibiotike su proteini koji vezuju penicilin (PBP). Smanjenjem afiniteta PBP-a za antibiotik ili smanjenjem broja PBP-a koje stvara bakterija, može nastati rezistencija na β -laktamske antibiotike (Punda-Polić i sur. 2001). Ovaj mehanizam može biti uzrok rezistencije *Streptococcus pneumoniae* na peniciline (Bedenić 2009).

Rezistencija na tetracikline, makrolide i linkozamide može nastati zbog promjene ciljnog mjesta na ribosomu. Ako se antibiotik ne može vezati na ciljno mjesto na ribosomu, onda ne može inhibirati sintezu proteina i rasta stanice, tj. bakterijska stanica postaje otporna na djelovanje antibiotika (Punda-Polić i sur. 2001). Rezistencija na tetracikline se može javiti kao posljedica sinteze dvaju proteina; Tet(M) i Tet(O) koji se potom vezuju na bakterijski ribosom i onemogućuju vezanje tetraciklina (Munita i sur. 2016). Bakterija koja posjeduje ovaj mehanizam rezistencije na tetracikline je *Campylobacter jejunii* (Abdi-Hachesoo i sur. 2014). Mehanizam za rezistenciju na makrolide, linkozamide i streptogramine je isti; metilacija adeninskog ostatka na 50S podjedinici ribosoma onemogućava vezanje antibiotika. Ovo je glavni mehanizam razvoja multiple-rezistencije na ovu skupinu antibiotika kod gram-pozitivnih bakterija (Punda-Polić i sur. 2001).

Jedan od mehanizama za rezistenciju na kinolone je sinteza proteina Qnr koji se vezuje na DNA girazu i topoizomerazu IV i na taj način sprječava vezivanje antibiotika (Munita i sur. 2016). Ovaj mehanizam rezistencije na kinolone pronalazimo kod *Klebsiella pneumoniae*.

c) Promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane

Promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane jedan je od glavnih mehanizama kojim gram-negativne bakterije sprječavaju ulazak antibiotika u stanicu (Punda-Polić i sur. 2001). Gram-pozitivne bakterije nemaju vanjsku membranu pa je ovaj mehanizam karakterističan za gram-negativne bakterije (Silhavy i sur. 2010). Vanjska membrana ima ulogu permeabilne barijere jer sprječava ulazak velikih hidrofobnih molekula (npr. kloramfenikol), dok je ulazak hidrofilnih antibiotika (β -laktamski antibiotici, tetraciklini, aminoglikozidi itd.) osiguran postojanjem porina, proteinskih kanala koji su ispunjeni vodom (Sl. 6). Promjene propusnosti bakterijske vanjske membrane se mogu dogoditi uslijed smanjene sinteze, promjene ili potpunog gubitka porina (Munita i sur. 2016). Ovaj je mehanizam izražen pri rezistenciji gram-negativnih bakterija na β -laktamske antibiotike, aminoglikozide, kloramfenikol i tetracikline.



Slika 5. Razlika u građi stanične stijenke Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija. *Lijevo* Stanična stijenka Gram-negativnih bakterija sadrži tanki sloj peptidoglikana, unutarnju i vanjsku membranu na kojoj se nalaze porini, proteinski kanali ispunjeni vodom, koji omogućavaju prolaz hidrofilnim molekulama. *Desno* Stanična stijenka Gram-pozitivnih bakterija sadrži debeli sloj peptidoglikana i unutarnju membranu. Gram-pozitivne bakterije nemaju vanjsku membranu. (Preuzeto i prilagođeno prema Li i sur. 2017).

d) Ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice

Ovaj mehanizam omogućava bakterijama da kroz transportne crpke aktivno izbacuju antibiotik iz stanice brže nego što se on može nakupiti u stanici da bi dostigao djelotvornu koncentraciju (Punda-Polić i sur. 2001). Ovaj mehanizam može biti specifičan za supstrat, kao što je to slučaj

s tetraciklinima i makrolidima, ili može biti široke specifičnosti, odnosno izbacivati antibiotike različitih skupina i tako dovesti do nastanka multiple-rezistencije (Munita i sur. 2016). Bakterije otporne na tetracikline i makrolide posjeduju ovaj mehanizam rezistencije. Glavni mehanizam rezistencije na tetracikline u enterobakterijama je aktivno izbacivanje tetracikline kroz transportne crpke pri čemu je energija za taj proces dobivena kotransportom (antiport) s protonima (Munita i sur. 2016). Rezistenciju na makrolide, dobivenu ovim mehanizmom, pronalazimo kod *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*.

Važno je naglasiti da bakterije mogu posjedovati više mehanizama rezistencije i tako postići otpornost na nekoliko antibiotika (multipla rezistencija).

4. Najveći problemi današnjice

Iako je antibiotska rezistencija prirodna pojava koja je već duži vremenski period sastavni dio evolucije bakterija, nipošto se ne može zanemariti antropogeni utjecaj u njezinom razvoju. Od početka primjene antibiotika 1940-ih godina pa sve do danas, neprestano se povećavao broj proizvedenih antibiotika koji su se sve više koristili što je u konačnici rezultiralo akumulacijom antibiotika u okolišu. Stalna prisutnost antibiotika u okolišu dovela je do selekcije rezistentnih sojeva pojedinih bakterijskih vrsta (Davies 2010).

Jedan od vodećih svjetskih zdravstvenih problema osobito predstavljaju višestruko otporne bakterije, odnosno bakterije otporne na više različitih antibiotika (eng. MDR-*multi drug resistant*). Infekcije prouzrokovane višestruko otpornim bakterijama, koje se kolokvijalno nazivaju „superbakterije“, je jako teško, gotovo nemoguće liječiti o čemu govori i činjenica da godišnje u Europi prosječno 33 000 ljudi umire od infekcija čiji su uzročnici višestruko otporne bakterije (<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-increasing-threat-human-health>).

Najpoznatija višestruko otporna bakterija je MRSA (eng. *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus*) koji predstavlja jednog od glavnih uzročnika nosokomijskih (bolničkih) infekcija. MRSA može izazvati čitav niz različitih bolesti; od kožnih infekcija, preko upale pluća pa sve do sepse sa smrtonosnim ishodom. MRSA je horizontalnim prijenosom gena stekao gen *mecA* koji kodira protein PBP2a. PBP2a ima mali afinitet vezivanja za β -laktamske antibiotike koji onda ne mogu inhibirati funkciju PBP2a (Munita i sur. 2016). Dakle, stjecanjem gena *mecA*, MRSA postaje otporan na β -laktamske antibiotike. MRSA je, osim na meticilin, otporan i na aminoglikozide, kinolone, kloramfenikol, tetracikline itd. Primjeri još nekih „superbakterija“

su *Neisseria gonorrhoeae* (uzročnik gonoreje), *Clostridium difficile* (uzrokuje gastrointestinalne simptome širokog spektra) i enterobakterije otporne na karbapaneme, CRE (eng. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae). Enterobakterijama otpornima na karbapaneme pripadaju *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*.

Velik utjecaj na pojavu i razvoj antibiotske rezistencije imaju prekomjerna upotreba antibiotika kod ljudi te u životinjskom sektoru.

Problemi današnjice, koji uvelike pridonose ubrzanom razvoju antibiotske rezistencije, su prekomjerna upotreba antibiotika, te upotreba antibiotika u životinjskom sektoru i agrikulturi. U periodu od 2000. godine do 2015. godine, upotreba antibiotika na globalnoj razini porasla je za 65% , a države koje su imale najveću potrošnju antibiotika 2015. godine bile su Alžir, Tunis, Turska te Rumunjska (Klein i sur. 2018). Prema podacima ECDC-a (eng. European Centre for Disease Prevention and Control), 2018. godine upotreba antibiotika u bolničkom sektoru u Hrvatskoj iznosila je 1,80 DDD/TDI (definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan), a u primarnoj razini zdravstvene zaštite (dom zdravlja, ustanova za zdravstvenu njegu, ustanova za palijativnu skrb itd.) iznosila je 17,00 DDD

(<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>).

Ono što najviše pridonosi prekomjernoj upotrebi antibiotika svakako su nedovoljna informiranost ljudi o antibioticima i antibiotskoj rezistenciji te uloga liječnika, koji vrlo često olako prepisuju terapiju antibioticima, čak i onda kada nisu sigurni da se uistinu radi o bakterijskoj infekciji. Prema istraživanju provedenom 2018. godine na području Europe, 48% ispitanika ne zna da antibiotici nisu djelotvorni protiv virusa, a 28% ispitanika misli da su antibiotici učinkoviti u liječenju prehlade (prema *Special Eurobarometer 478*). Jedan od razloga zašto liječnici prepisuju antibiotike čak i onda kada nisu sigurni radi li se o bakterijskoj infekciji je nedostatak dijagnostičkih testova koji bi brzo identificirali patogen i njegovu osjetljivost na pojedine antibiotike (Machowska i sur. 2018).

Samo se polovica svih komercijalno proizvedenih antibiotika koristi u terapijske svrhe za ljude (Davies 2010). Korištenje antibiotika u životinjskom sektoru je odobreno u terapijske svrhe, ali danas se mnogo antibiotika daje životinjama u svrhu poticanja rasta i težine. Procjenjuje se da se 70-80% svih antibiotika koji se prodaju u SAD-u koristi isključivo u svrhu poticanja težine domaćih životinja na farmama (<https://www.sciencemag.org/news/2017/09/are-antibiotics-turning-livestock-superbug-factories#>). Antibiotici se koriste i u akvakulturi s ciljem liječenja ili sprječavanja infekcija koje su vrlo česte u uzgajalištima. Prekomjernom i iracionalnom upotrebom antibiotika u

životinjskom sektoru povećava se mogućnost razvoja rezistentnih bakterija koje se onda mogu proširiti u okoliš. U Europskoj Uniji, od 2006. godine, uporaba antibiotika u životinjskoj hrani u svrhu poticanja rasta je zabranjena.

5. Buduće strategije

Antibiotici su neizostavan dio suvremenih medicinskih znanosti te imaju široku primjenu: koriste se u liječenju bakterijskih infekcija, prilikom operacija, transplantacija organa, porođaja itd. Zbog intenzivnog i ubrzanog razvoja te širenja antibiotske rezistencije, učinkovitost antibiotika sve se više smanjuje. Danas smo svjesni toga da se prirodni fenomen antibiotske rezistencije vjerojatno nikada neće u potpunosti iskorijeniti, ali unatoč tome potrebno je poduzeti određene korake kako bi se njegovo širenje usporilo jer ćemo se u suprotnom vratiti u mračno doba tzv. preantibiotske ere. Zasiurno u budućnosti nećemo ostati bez antibiotika, ali nastavi li se trend ubrzanja širenja antibiotske rezistencije, sve bakterije će steći otpornost na nekoliko skupina antibiotika i time će učinkovitost antibiotika značajno, ako ne i u potpunosti opasti.

Prvi korak k značajnom smanjenju razvoja i širenja antibiotske rezistencije je sveukupno smanjenje upotrebe antibiotika, u čemu podjednako važnu ulogu imaju i pacijenti, tj. konzumenti antibiotika i liječnici. Da bi se to postiglo, potrebna je veća edukacija stanovništva o ovoj temi; o samim antibioticima i njihovoj primjeni, o tome kada su učinkoviti, tj. razlikovanje nekih učestalih virusnih bolesti od bakterijskih. Nadalje, važno je podići svijest stanovništva o tome da sa svakim korištenjem antibiotika, bilo ono opravdano ili ne, njihova učinkovitost opada zbog razvoja otpornosti na antibiotike. Edukacija o antibiotskoj rezistenciji može se ostvariti kroz podučavanje u školama, organiziranje raznih projekata i radionica, održavanje znanstvenih skupova, povećanje dostupnih resursa (npr. veći broj knjiga, web-stranica ili programa s tematikom antibiotika i antibiotske rezistencije). Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je 18. studenog Europskim danom svjesnosti o antibioticima s ciljem podizanja svjesnosti o njihovoj racionalnoj upotrebi i time dala dobar primjer kako bi se

politička tijela i vlasti također trebali uključiti u ovaj problem. Politika bi problemu širenja antibiotske rezistencije mogla pomoći na sljedeće način: poticanjem na prikupljanje podataka o upotrebi antibiotika i rasprostranjenosti antibiotske rezistencije na određenim područjima. Na taj bi se način omogućilo detaljnije i preglednije praćenje problema te bi se mogli uočiti trendovi na pojedinim područjima što bi bilo od velike pomoći u daljnjem rješavanju problema antibiotske rezistencije. ESAC-Net (eng. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) i EARS-Net (eng. European Antimicrobial Resistance Surveillance) prikupljaju podatke o potrošnji antibiotika i zastupljenosti antibiotske rezistencije na području Europe.

Važnu ulogu u smanjenju upotrebe antibiotika imaju i liječnici koji moraju dobro procijeniti o kojem se uzročniku bolesti radi, je li uistinu potrebna antibiotska terapija, procijeniti njezine rizike i dobiti te izabrati odgovarajuću antibiotsku terapiju. Liječnici također imaju važnu ulogu u edukaciji stanovništva o antibioticima i antibiotskoj rezistenciji. Smanjenju upotrebe antibiotika bi također pridonio razvoj brzih i naprednijih dijagnostičkih testova pomoću kojih bi se u kratkom vremenu mogao identificirati uzročnik bolesti i njegova osjetljivost/rezistencija na pojedine antibiotike, u slučaju bakterijskog uzročnika.

Budući da su bakterije dosad razvile otpornost na svaku skupinu poznatih antibiotika, nužno je proizvoditi nove antibiotike, koji će imati nove i drukčije mehanizme djelovanja na bakterijske stanice, te na koje postojeći mehanizmi bakterijske rezistencije neće djelovati. Velik potencijal u ovom kontekstu predstavljaju i već poznati antibiotici čije bi se karakteristike mogle ponovno ispitati i koji bi se mogli razmotriti kao opcija za ponovnu primjenu pod drugim uvjetima kao npr. drukčija količina konzumacije (Bush i sur. 2011). Bilo da se radi o prenamjeni „starih“ ili sintezi novih antibiotika, jasno je da je potrebno poticati daljnja istraživanja u tom smjeru.

Međutim, razvoj novih antibiotika i njihovo uvođenje u primjenu je proces koji bi zasigurno trajao barem nekoliko godina pa se danas sve više radi na istraživanju i razvoju tzv. ARBs (eng. *antibiotic resistance breakers*). To su lijekovi koji, u kombinaciji s postojećim antibioticima, mogu savladati bakterijsku antibiotsku rezistenciju, tj. mogu rezistente bakterije učiniti ponovno osjetljivim na djelovanje antibiotika (Laws i sur. 2019). ARBs mogu blokirati mehanizam rezistencije u bakterijskoj stanici ili mogu poboljšati djelovanje samog antibiotika (González-Bello, 2017). Najpoznatiji primjeri, koji su već u kliničkoj primjeni, su inhibitori bakterijskih β -laktamaza kao npr. klavulanska kiselina i sulbaktam.

Sve prethodno navedeno samo su neke od brojnih mogućih strategija koje se mogu primjenjivati s ciljem usporavanja razvoja i širenja antibiotske rezistencije. Ono što je trenutno najvažnije jest podići globalnu svijest o važnosti i opasnostima ovog problema. Kao što je već spomenuto, antibiotska rezistencija je prirodna pojava koja postoji već dugi vremenski period i koja, vrlo

vjerojatno, nikad neće u potpunosti nestati. No, to nipošto ne znači da je to problem koji je „izvan naše moći“, odnosno čijem rješavanju nikako ne možemo pridonijeti. Svaki čovjek ima mogućnost, ali i obvezu pridonijeti usporavanju širenja antibiotske rezistencije jer je to problem koji polako, ali zasigurno smanjuje kvalitetu svakodnevnog života.

6. Literatura

1. Abdi-Hachesoo B, Khoshbakht R, Sharifiyazdi H, Tabatabaei M, Hosseinzadeh S, Asasi K. Tetracycline Resistance Genes in *Campylobacter jejuni* and *C. coli* Isolated From Poultry Carcasses. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(9):e12129
2. Bedenić B, 2009. Antibakterijski lijekovi/Medicinska mikrobiologija/ Uzunović-Kamberović Selma (ur.) pp. 221-252
3. Brooks GF, Butel JS, Morse SA, Jawetz E. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology/Antimicrobial Chemotherapy/28e, 20
4. Brunton LL, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics /Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Quinolones, and Agents for Urinary Tract Infections/ 2e
5. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-433
6. Davies J. Where have All the Antibiotics Gone?. *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 2006;17(5):287-290
7. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011;477(7365):457-461
8. Demain AL. Antibiotics: natural products essential to human health. *Med Res Rev.* 2009;29(6):821-842
9. Epanand RM, Walker C, Epanand RF, Magarvey NA. Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(5):980-98
10. Fief CA, Hoang KG, Phipps SD, Wallace JL, Dewese JE. Examining the Impact of Antimicrobial Fluoroquinolones on Human DNA Topoisomerase II α and II β . *ACS Omega.* 2019;4(2):4049-4055
11. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health.* 2017;10(4):369-378

12. González-Bello C, Antibiotic adjuvants-A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics, *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2017 vol.27;18 pp.4221-4228
13. Haaber J, Penadés JR, Ingmer H. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2017;25(11):893-905
14. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(9):a025320
15. Kantar Public Brussels. Special Eurobarometer 478 – Wave EB90.1 –
16. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(3):300-305
17. Klein YE, Van Boeckel PT, Martinez M.E, Pant S, Gandra Sumanth, Levin A.S, Goossens H, Laxminarayan R, 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(15)
18. Laws M, Shaaban A, Rahman KM, Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions, *FEMS Microbiology Reviews*, 2019 vol.43;5 pp.490–516
19. Li J, Koh J-J, Liu S, Lakshminarayanan R, Verma CS and Beuerman RW. Membrane Active Antimicrobial Peptides: Translating Mechanistic Insights to Design, 2017 *Front. Neurosci.* 11:73
20. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?, *Yale Journal of Biology and Medicine* 90 (2017), pp. 135-145
21. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;16(1):27
22. Martinez JL, Baquero F. Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(7):1771-1777
23. Munita JM, Arias CA, Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2)
24. Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *J Intern Med.* 2002;252(2):91-106.
25. Öztürk H, Ozkirimli E, Özgür A Classification of Beta-Lactamases and Penicillin Binding Proteins Using Ligand-Centric Network Models, 2015. *PLoS ONE* 10(2):e0117874
26. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2004;38(6):864-870

27. Punda-Polić V, Bagatin J, Bradarić N Antibiotici, 2001. (2. dopunjeno izdanje)
28. Reisman LI, Brauner A, Ronin I, Balaban QN, 2019. Epistasis between antibiotic tolerance, persistence, and resistance mutations
29. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(5):a000414.

Internetski izvori

- <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-increasing-threat-human-health> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.bcm.edu/departments/molecular-virology-and-microbiology/emerging-infections-and-biodefense/antibiotic-resistance> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.dsm.com/anh/en/feedtalks/gastrointestinal-functionality/bacterial-peptidoglycans-animal-performance.html> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.sciencemag.org/news/2017/09/are-antibiotics-turning-livestock-superbug-factories#> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www.uniprot.org/uniprot/D3H356> (pristupljeno 31.8.2020.)
- <https://www2.le.ac.uk/projects/vgec/schoolsandcolleges/Microbial%20Sciences/mutaton-and-gene-transfer> (pristupljeno 31.8.2020.)

7. Sažetak

Antibiotska rezistencija je otpornost bakterija na antibiotike, tj. njihova sposobnost rasta u prisutnosti antibiotika. Razvoj antibiotske rezistencije primjer je prirodne selekcije pri čemu prisutnost antibiotika predstavlja selektivni pritisak, a samo one bakterije koje posjeduju gene za otpornost na antibiotik će preživjeti. Antibiotska rezistencija postoji već dugi vremenski period kao sastavni dio evolucije bakterija, ali suvremeni način života te iracionalna i prekomjerna upotreba antibiotika znatno ubrzavaju proces njezina razvoja i širenja. Postoje dva tipa rezistencije: primarna (intrinzična), koja nastaje kao posljedica nepostojanja ciljnog mjesta za antibiotik u bakteriji, i sekundarna (stečena) koja nastaje kao posljedica mutacije bakterijskog genoma ili horizontalnog prijenosa gena (transformacija, transdukcija i konjugacija). Mehanizmi djelovanja sekundarne rezistencije su enzimatska modifikacija antibiotika, promjena u molekularnoj strukturi ciljnog mjesta za antibiotik, promjena propusnosti bakterijske vanjske membrane te ubrzano izbacivanje antibiotika iz stanice. Antibiotska rezistencija predstavlja veliki globalni problem jer je liječenje učestalih bakterijskih infekcija postalo otežano. Kako bi se problem antibiotske rezistencije u budućnosti smanjio, potrebno je poduzeti određene mjere poput smanjenja upotrebe antibiotika, edukacije stanovništva te poticanja istraživanja u svrhu boljeg razumijevanja mehanizama antibiotske rezistencije i razvijanja novih, učinkovitijih antibiotika na koje bakterije neće biti otporne, barem neko vrijeme.

8. Summary

Antibiotic resistance is the resistance of bacteria to antibiotics i.e. their ability to grow in the presence of antibiotics. The development of antibiotic resistance is an example of natural selection where the antibiotics represent a selective pressure and only those bacteria that have resistance genes will survive. Antibiotic resistance has been a part of the evolution of bacteria for a long time already but the modern lifestyle, irrational and excessive use of antibiotics accelerate the development and spread of antibiotic resistance. There are two types of antibiotic resistance: intrinsic, which is a result due to the lack of the antibiotic's target in the bacteria and „acquired“ which can be a result of mutations in the bacterial genome or a result of horizontal gene transfer (transformation, transduction and conjugation). The mechanisms of „acquired“ resistance are: enzymatic modification of the antibiotic, change in the molecular structure of the target molecule, change in the permeability of the bacterial outer membrane and efflux of the antibiotic. Antibiotic resistance is a big global problem because the treatment of common bacterial infections became more difficult. To reduce the problem of antibiotic resistance in the future, there are some precautions that need to be taken: reducing the consumption of antibiotics, educating the population and encouraging further research with the aim of better understanding mechanisms of antibiotic resistance and producing new and more efficient antibiotic to which bacteria will not be resistant, for at least some time.