

Spis treści

Najważniejsze skróty stosowane w książce	XIII
Wprowadzenie Zdzisław Markiewicz, Magdalena Popowska	1
1. Cele antybiotyków w komórce bakteryjnej i sposób, w jaki są atakowane Zdzisław Markiewicz	19
1.1. Synteza DNA i antybiotyki hamujące jej przebieg	20
1.1.1. Antybiotyki hamujące biosyntezę DNA	22
1.1.2. Inne, poza chinolonami, antybiotyki hamujące syntezę DNA	25
1.2. Przebieg transkrypcji i antybiotyki hamujące syntezę RNA	28
1.2.1. Antybiotyki hamujące transkrypcję	29
1.3. Antybiotyki hamujące syntezę białek	31
1.3.1. Antybiotyki działające na podjednostkę 30 rybosomu	35
1.3.1.1. Aminoglikozydy i tetracykliny	36
1.3.2. Antybiotyki działające na podjednostkę 50 rybosomu	42
1.3.2.1. Makrolidy	42
1.3.2.2. Linkozamidy	44
1.3.2.3. Fenikole	45
1.3.2.4. Pleuromutyliny	45
1.3.2.5. Oksazolidynony	46
1.3.2.6. Streptograminy	47
1.3.2.7. Kwas fusydowy	49
1.3.2.8. Antybiotyki peptydowe hamujące syntezę białek	50
1.4. Antymetabolity przeciwbakteryjne	53
1.5. Budowa i biosynteza elementów osłon bakteryjnych	56
1.5.1. Błona cytoplazmatyczna bakterii	57
1.5.2. Budowa błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych	60
1.5.3. Biosynteza fosfolipidów tworzących błony bakteryjne	61
1.5.4. Budowa i biosynteza lipopolisacharydu	63
1.5.4.1. Lipooligosacharyd błony zewnętrznej	68
1.5.5. Antybiotyki działające na strukturę błon bakteryjnych	68
1.5.5.1. Antybiotyki działające na błonę zewnętrzną	71
1.5.5.2. Antybiotyki działające na błonę cytoplazmatyczną	74
1.5.6. Budowa i biosynteza mureiny	78

1.5.6.1. Etapy biosyntezy mureiny	81
1.5.6.2. Antybiotyki oddziałujące na biosyntezę i funkcje mureiny ...	90
1.5.7. Dodatkowe polimery związane z mureiną	104
1.5.7.1. Kwasy tejchojowe i lipotejchojowe mureiny bakterii Gram-dodatnich	104
1.5.7.2. Antybiotyki hamujące syntezę kwasu tejchojowego	108
1.5.7.3. Kwasy uronowe i inne polimery związane z mureiną	109
1.5.7.4. Białka ściany bakterii Gram-dodatnich	109
1.5.7.5. Lipoproteiny w osłonach bakterii Gram-ujemnych	111
1.6. Budowa osłon <i>Mycobacterium</i> sp.	112
1.6.1. Skład ściany <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	113
1.6.1.1. Budowa i biosynteza mureiny prątków	113
1.6.1.2. Budowa i synteza arabinogalaktanu	114
1.6.1.3. Budowa i biosynteza kwasów mikołowych	116
1.6.1.4. Glikolipidy w osłonach prątków	118
1.6.1.5. Lipoproteiny prątków	119
1.6.2. Antybiotyki stosowane do zwalczania <i>Mycobacterium tuberculosis</i> i innych prątków	120
2. Skąd się bierze i jak rozpowszechnia się oporność? Magdalena Popowska	125
2.1. Gleba i jej rola	125
2.2. Zanieczyszczenie gleby antybiotykami	127
2.2.1. Czas degradacji antybiotyków w glebie	136
2.3. Metody wykorzystywane do badania antybiotykooporności	138
2.4. Geny oporności w glebie, ich ewolucja i rozpowszechnienie	140
2.5. Bakterie odporne na antybiotyki	144
2.6. Mechanizmy rozpowszechniania AMR	149
2.7. Wpływ zanieczyszczeń antropogenicznych na rozpowszechnianie AMR ...	152
2.7.1. Zastosowanie antybiotyków w przemyśle drobiarskim i jego wpływ na rezystom odchodów drobiowych	154
2.7.2. Stosowanie antybiotyków w przemyśle bydłowym i jego wpływ na rezystom odchodów bydłowych	156
2.7.3. Stosowanie antybiotyków w przemyśle trzody chlewnej i jego wpływ na rezystom odchodów świńskich	158
2.7.4. Hodowla zwierząt i rolnictwo	161
2.7.5. Oczyszczalnie ścieków	165
2.7.6. Akwakultura	168
2.7.7. Powietrzne ARG	170
2.8. Rozpowszechnianie w glebie genów oporności na antybiotyki o podłożu antropogenicznym	171
2.8.1. Zmiany w rezystomie roślin uprawianych w glebie nawożonej obornikiem	173
2.8.2. Dynamika i zmienność genów oporności na antybiotyki w glebie ...	174

2.9.	Strategie oczyszczania obornika i ścieków	177
2.9.1.	Strategie obróbki obornika	177
2.9.1.1.	Termofilne kompostowanie obornika	177
2.9.1.2.	Fermentacja	178
2.9.2.	Strategie oczyszczania ścieków	178
2.9.2.1.	Reaktory oczyszczania biologicznego	179
2.9.2.2.	Filtracja membranowa	179
2.9.2.3.	Sztuczne tereny podmokłe – mokradła	180
2.10.	Podsumowanie i perspektywy	180
3.	Oporność bakterii na antybiotyki Dorota Korsak, Magdalena Popowska	187
3.1.	Informacje wstępne	188
3.1.1.	Podstawowe wskaźniki oceniające skuteczność antybiotykoterapii	189
3.1.2.	Definicje nabytej oporności – konsensus międzynarodowy	190
3.1.3.	Przetrwanie (ang. <i>persistence</i>) i tolerancja (ang. <i>tolerance</i>)	192
3.1.4.	Podstawowe mechanizmy oporności	196
3.2.	Zmiany w miejscu docelowym działania leku	197
3.2.1.	Oporność na fluorochinolony	197
3.2.2.	Oporność na makrolidy	199
3.2.2.1.	Modyfikacje 23S rRNA	200
3.2.2.1.1.	Metylotransferazy Erm	201
3.2.2.1.2.	Metylotransferazy Rlm	203
3.2.2.1.3.	Punktowe mutacje w domenach II i V 23S rRNA	204
3.2.2.1.4.	Zmiany w białkach rybosomowych	205
3.2.3.	Oporność na fenikole, linkozamidy, oksazolidynony, pleuromutylinę oraz streptograminę A (PhLOPS _A) związana z metylotransferazami	207
3.2.4.	Oporność na aminoglikozydy związana z metylotransferazami	208
3.2.5.	Oporność na linezolid	209
3.2.5.1.	Punktowe mutacje w domenie V 23S rRNA	210
3.2.5.2.	Zmiany w białkach rybosomowych	211
3.2.6.	Oporność na ansamycyny (ryfamycyny)	212
3.2.7.	Oporność na tetracykliny	214
3.2.7.1.	Punktowe mutacje w genach kodujących 16S rRNA	214
3.2.7.2.	Zmiany w białkach rybosomowych	215
3.2.8.	Oporność na antybiotyki β-laktamowe wynikająca z modyfikacji białek wiążących penicylinę	215
3.2.8.1.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	217
3.2.8.2.	<i>Haemophilus influenzae</i>	220
3.2.8.3.	<i>Neisseria meningitidis</i> i <i>N. gonorrhoeae</i>	221
3.2.8.4.	<i>Enterococcus faecalis</i> i <i>E. faecium</i>	223
3.2.9.	Oporność na glikopeptydy wynikająca z modyfikacji prekursora peptydoglikanu	225

3.2.9.1.	Oporność <i>Enterococcus</i> spp. na glikopeptydy	225
3.2.9.1.1.	System VanA	229
3.2.9.1.2.	Inne systemy Van	232
3.2.9.2.	Oporność <i>Staphylococcus aureus</i> na glikopeptydy	
	warunkowana obecnością operonu <i>vanA</i>	233
3.2.9.3.	Oporność na glikopeptydy innych gatunków bakterii	235
3.2.10.	Oporność na polimyksyny i daptomycynę	237
3.3.	Zmiana przepuszczalności osłon bakteryjnych	240
3.3.1.	Zmiany w budowie błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych	241
3.3.2.	Zmiany grubości warstwy peptydoglikanu	244
3.3.2.1.	Szczepy <i>Staphylococcus aureus</i> o fenotypie VISA (niezawierające genu <i>vanA</i>)	245
3.3.2.2.	Szczepy <i>Staphylococcus aureus</i> o fenotypie hetero-VISA	248
3.4.	Oporność związana z syntezą enzymów inaktywujących lub modyfikujących cząsteczki antybiotyków	249
3.4.1.	Oporność na β -laktamy – synteza β -laktamaz	249
3.4.1.1.	Nazewnictwo i klasyfikacja β -laktamaz	252
3.4.1.1.1.	Klasyfikacja molekularna według Amblera	253
3.4.1.1.2.	Klasyfikacja β -laktamaz na podstawie ich aktywności według Busha-Jacoby'ego-Medeirosa	263
3.4.1.1.3.	Charakterystyka wybranych β -laktamaz	267
3.4.2.	Oporność na aminoglikozydy	279
3.4.2.1.	Acetylotransferazy aminoglikozydów (AACs)	282
3.4.2.2.	Fosfotransferazy aminoglikozydów (ANTs)	283
3.4.2.3.	Nukleotydylotransferazy aminoglikozydów (APHs)	284
3.4.3.	Oporność na fenikole	284
3.4.4.	Oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy	289
3.4.4.1.	Esterazy makrolidów	289
3.4.4.2.	Fosfotransferazy makrolidów	291
3.4.4.3.	Nukleotydylotransferazy linkozamidów	292
3.4.4.4.	Enzymy inaktywujące streptograminy	294
3.4.5.	Oporność na fosfomycynę	296
3.4.6.	Oporność na tetracykliny	298
3.5.	Bakteryjne pompy oporności wielolekowej	299
3.5.1.	Nadrodzina MFS (ang. <i>major facilitators superfamily</i>)	302
3.5.2.	Nadrodzina RND (ang. <i>resistance-nodulation-cell division</i>)	306
3.5.3.	Rodzina SMR (ang. <i>small-multidrug resistance</i>)	310
3.5.4.	Rodzina MATE (ang. <i>multidrug and toxic compounds extrusion</i>)	312
3.5.5.	Nadrodzina ABC (ang. <i>ATP binding cassette</i>)	313
3.5.6.	Rodzina AbgT (ang. <i>p-aminobenzoyl-glutamate transporter</i>)	315
3.5.7.	Rodzina PACE (ang. <i>proteobacterial antimicrobial compound efflux</i>)	316
3.6.	Oporność wynikająca z wytworzenia alternatywnej drogi (lub enzymu) pozwalającej ominąć etap wrażliwy na lek	316

3.6.1.	Oporność na trimetoprim	317
3.6.1.1.	Determinanty oporności na trimetoprim kodowane w ruchomych elementach genetycznych	318
3.6.1.2.	Chromosomowa oporność na trimetoprim	319
3.6.2.	Oporność na sulfonamidy	320
3.6.2.1.	Determinanty oporności na sulfonamidy kodowane w ruchomych elementach genetycznych	320
3.6.2.2.	Chromosomowa oporność na sulfonamidy	321
3.6.3.	Oporność na antybiotyki β -laktamowe	323
3.6.3.1.	Oporność <i>Staphylococcus aureus</i> wynikająca z obecności PBP2a	323
3.6.3.2.	Oporność <i>Enterococcus hirae</i> wynikająca z obecności PBP3r	329
3.7.	Oporność wynikająca z obecności białek ochronnych	329
3.7.1.	Białka chroniące rybosom	330
3.7.2.	Białka chroniące gyrazę	331
3.8.	Podsumowanie	333

4. Poszukiwanie nowych antybiotyków, nowych celów dla antybiotyków

oraz alternatywnych sposobów zwalczania bakterii Zdzisław Markiewicz 339

4.1.	Nowe antybiotyki	341
4.2.	Repozycjonowanie leków	347
4.3.	Naturalne i syntetyczne peptydy przeciwbakteryjne	349
4.3.1.	Nanosystemy służące do transportu przeciwdrobnoustrojowych peptydów	352
4.4.	Bakteriofagi	356
4.5.	Lizyny fagowe	359
4.6.	„Łamacze” bakteryjnej oporności na antybiotyki	360
4.6.1.	Inhibitory β -laktamaz	364
4.6.2.	Inhibitory enzymów modyfikujących aminoglikozydy	366
4.6.3.	Inhibitory pomp	369
4.6.4.	Permeabilizacja osłon bakterii Gram-ujemnych	373
4.7.	Wykorzystanie receptorów w błonie zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych	374
4.8.	Inhibitory siły protonomotorycznej	376
4.9.	Hybrydy antybiotykowe	379
4.10.	Nowe cele dla antybiotyków w komórce bakteryjnej	381
4.10.1.	Układy dwuskładnikowe	389
4.10.2.	tRNA jako target	392
4.10.3.	Wyczuwanie liczebności jako cel dla antybiotyków	393
4.10.4.	Białka uczestniczące w bakteryjnym podziale komórkowym	397
4.11.	Terapia fotodynamiczna	399
4.12.	Probiotyki	400

4.13. Szczepionki	402
4.14. Przeciwciała monoklonalne	405
4.15. Immunomodulacja	406
Polecana literatura	409
Skorowidz	413