

Лекция №8

Резистентност на микроорганизмите към антимикробни препарати

Изготвил: проф. д-р М. Средкова

✓ Резистентен микроорганизъм

- Не се потиска или убива от терапевтичните концентрации на антибиотика

✓ Терапевтична концентрация

- Представлява достижимата серумна и тъканна концентрация на антибиотика след нормалната му дозировка

Резистентность

```
graph TD; A[Резистентность] --> B[Естественная резистентность]; A --> C[Приобретённая резистентность];
```

Естественная
резистентность

Приобретённая
резистентность

Естествена резистентност

- ✓ Бактериите не притежават прицелно място (мишена)
- ✓ Антибиотикът не може да проникне в бактериалната клетка

Придобита резистентност

- ✓Резултат от генетични промени
- ✓Последващ селекциониращ процес под действието на антибиотика

Основни механизми на резистентност

- I. Продукция на инактивиращи ензими
- II. Синтез на модифицирани мишени
- III. Намален пермеабилитет или увеличено излъчване (ефлукс) на антибиотика

Основни механизми на резистентността

I. Продукция на инактивиращи ензими

Инактивиращи ензими

Антибиотици

- Бета-лактамази —————> Бета-лактами
- Фосфорилиращи
Аденилиращи } ензими —————> Аминогликозиди
Ацетилиращи }
- Ацетилтрансфераза —————> Хлорамфеникол

II. Синтез на модифицирани мишени

Модифицирани мишени

Антибиотици

- | | | |
|--------------------------------------|--------|----------------|
| • ПСП (пеницилин-свързващи протеини) | —————→ | Бета-лактами |
| • РНК-полимераза | —————→ | Rifampin |
| • ДНК-гираза | —————→ | Хинолони |
| • Метилирана 23S РНК | —————→ | Erythromycin |
| • Тетрахидроптероатсинтетаза | —————→ | Сулфонамиди |
| • Дихидрофолатредуктаза | —————→ | Trimethoprim |
| • Променен ергостерол | —————→ | Amphotericin B |

III. Намален пермеабилитет или увеличено излъчване (ефлукс) на антибиотика

Предотвратяване на достъпа до мишената

Антибиотици

- Промени в порините —————> Бета-лактами
- Намален пермеабилитет —————> Аминогликозиди
- Повишен ефлукс на антибиотика —————> Тетрациклини

Генетични основи на резистентността

Резистентност

```
graph TD; A[Резистентност] --> B[Хромозомна резистентност]; A --> C[Екстрахромозомна (извънхромозомна) резистентност];
```

Хромозомна
резистентност

Екстрахромозомна
(извънхромозомна)
резистентност

Хромозомна резистентност

- ✓ Дължи се на спонтанна мутация в гените кодиращи:
 - Прицелното място
 - Транспортната система
- ✓ Антибиотиците действат като селекциониращи агенти
 - Потискат или убиват чувствителните м.о.
 - Благоприятстват развитието на Res към тях м.о.

Хромозомната резистентност може да възникне:

- Една мутация

(Пр. Резистентността към streptomycin
чрез промяна на един рибозомен протеин)

- Серия от последователни мутации

(Пр. Промени в ПСП при penicillin-
резистентните пневмококи)

- Ниска честота на спонтанните мутации
 - От 10^{-7} до 10^{-12}
 - По-ниска от честотата на придобиване на R-плазмиди
- Хромозомната Res има по-малко значение от екстрахромозомната

Екстрахромозомна резистентност (Плазмидно-медирана резистентност)

- ✓ Дължи се на придобиването на плазмид или транспозон, които носят гени за резистентност

R-плазмиди (R-фактори)

- ✓ Носят гени кодиращи Res към 1 или повече антибиотици
- ✓ Разпространени са сред повечето бактериални видове (специално сред Грам(-) бактерии)

R-плазмиди

- ✓ Висока честота на пренасяне чрез:
 - Конюгация (основно)
 - Трансдукция
- ✓ Могат да се пренасят между клетки от:
 - Един и същи вид
 - Различни видове
 - Различни родове

Транспозони („Скачащи гени“)

- ✓ Интегрирани са в хромозомата или в плазмида
- ✓ Пренасят се:
 - От хромозомата в плазмида
 - От плазмида в хромозомата
 - Между плазмиди