

# Spis treści

<b>Najważniejsze skróty stosowane w książce</b> .....	XIII
<b>Wprowadzenie</b> <i>Zdzisław Markiewicz, Magdalena Popowska</i> .....	1
<b>1. Cele antybiotyków w komórce bakteryjnej i sposób, w jaki są atakowane</b>	
<i>Zdzisław Markiewicz</i> .....	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
<b>2.</b>	<b>Skąd się bierze i jak rozpowszechnia się oporność? Magdalena Popowska</b> ....	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
<b>3.</b>	<b>Oporność bakterii na antybiotyki</b> Dorota Korsak, Magdalena Popowska .....	187
3.1.	Informacje wstępne .....	188
3.1.1.	Podstawowe wskaźniki oceniające skuteczność antybiotyko-terapii .....	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 <sub>A</sub> ) 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 $\beta$ -laktamy – synteza $\beta$ -laktamaz .....	249
3.4.1.1.	Nazewnictwo i klasyfikacja $\beta$ -laktamaz .....	252
3.4.1.1.1.	Klasyfikacja molekularna według Amblera .....	253
3.4.1.1.2.	Klasyfikacja $\beta$ -laktamaz na podstawie ich aktywności według Busha-Jacoby'ego-Medeirosa ...	263
3.4.1.1.3.	Charakterystyka wybranych $\beta$ -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 $\beta$ -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
<b>4.</b>	<b>Poszukiwanie nowych antybiotyków, nowych celów dla antybiotyków oraz alternatywnych sposobów zwalczania bakterii</b> <i>Zdzisław Markiewicz</i> .....	<b>339</b>
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 $\beta$ -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
<b>Polecana literatura</b> .....	<b>409</b>
<b>Skorowidz</b> .....	<b>413</b>