Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский Государственный медицинский Университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии

Механизмы приобретенной резистентности микроорганизмами к антибактериальным средствам: модификация мишени действия

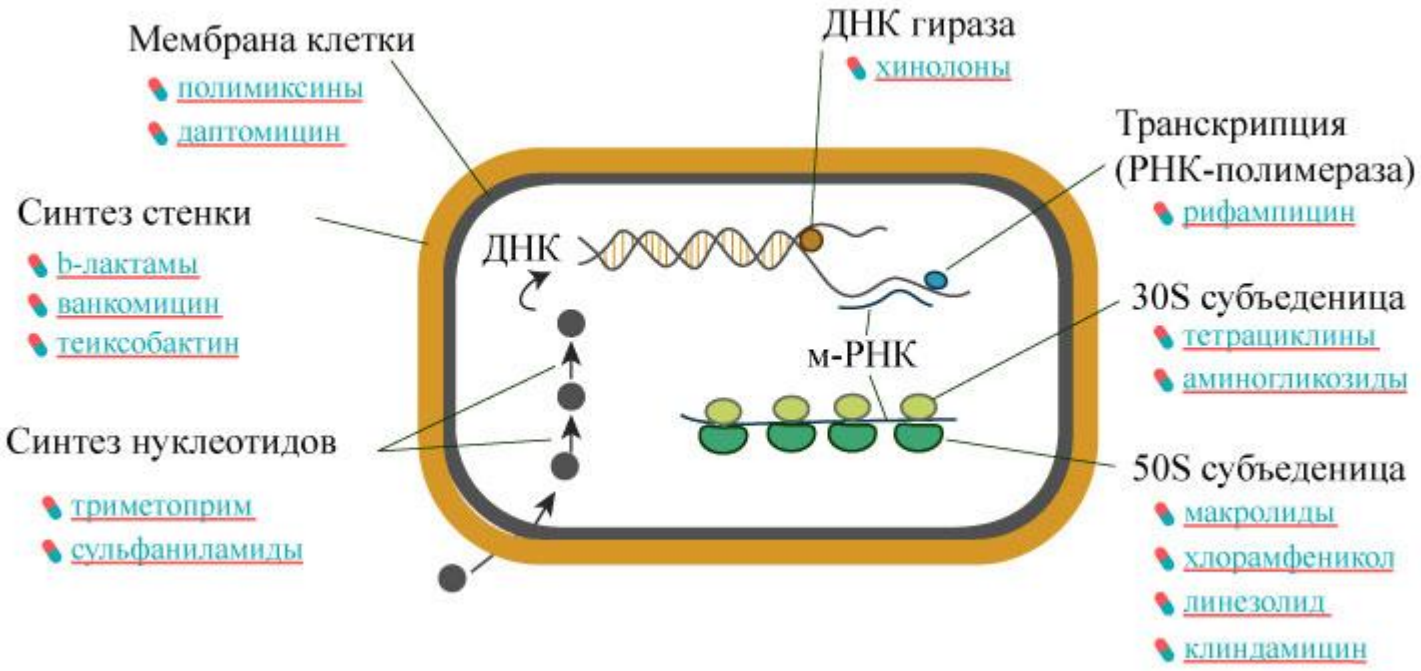
Выполнил: ординатор
группы 2040
Борцов Вадим

Томск 2021

Что такое «модификация мишени действия»?

Модификация мишени действия – это такой тип устойчивости, который связан с изменением структуры молекулы-мишени, с которой связывается антибиотик. [2]

Обычно, мишенью является структура бактериальной клетки, с ее отдельными внутренними и внешними компонентами.



Типы модификаций мишеней действия

Один из типов модификаций мишеней действия связан с возникновением **спонтанных генных мутаций**.

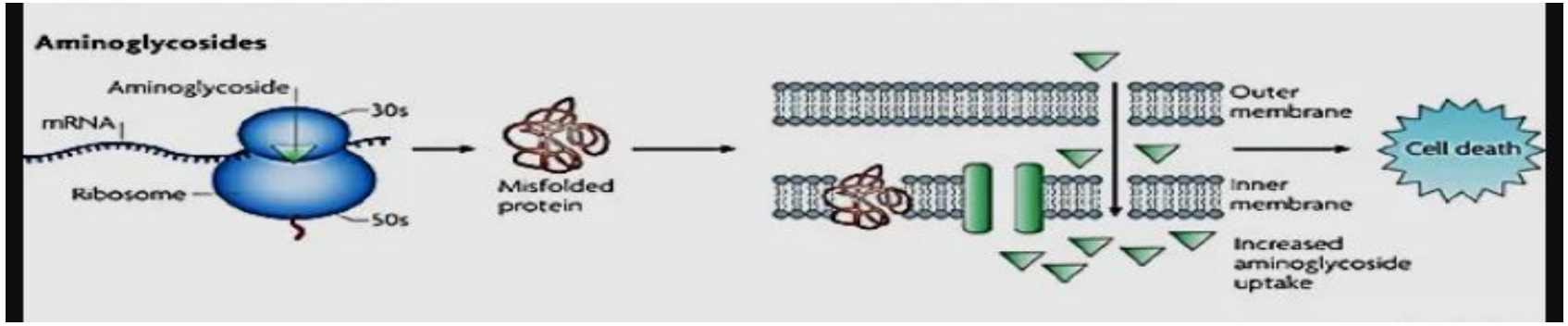
Это приводит к:

структурным изменениям кодируемых им молекул-мишеней;

нарушению связывания с антибиотиком;

стабилизации таких мутаций в присутствии антибиотиков.

Наиболее яркими примерами являются мутации в генах, кодирующих рибосомальный белок RpsL 30S, рибосомальный белок S12, β-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы и фермент ДНК-гиразу, что придаёт клетке устойчивость к стрептомицину, рифамицину и хинолонам, соответственно. При таком механизме устойчивость не может передаваться путем горизонтального переноса генов. [2]

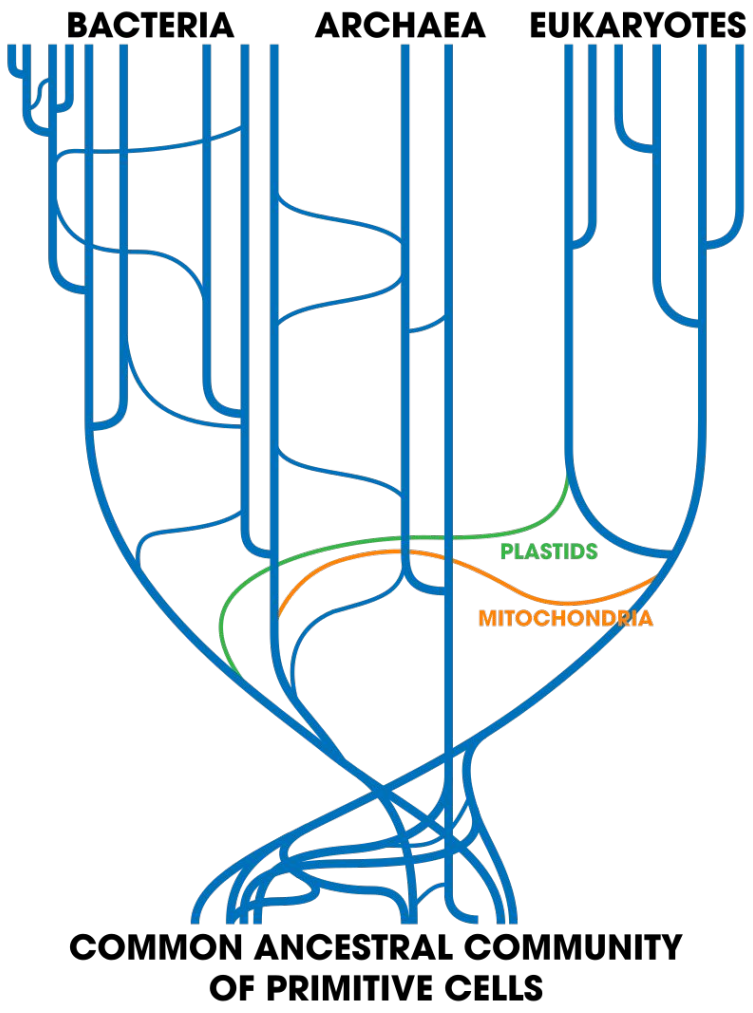


Типы модификаций мишеней действия

Второй способ устойчивости по данному механизму обусловлен наличием **генов**, которые могут **передаваться с помощью горизонтального переноса**.

Продукты этих генов модифицируют молекулу-мишень. В этом случае в результате модификации мишени процесс связывания с ней антибиотика либо частично, либо полностью нарушается. Подобные механизмы описаны в отношении эритромицина и линкомицина, т.е. антибиотиков, нарушающих функционирование рибосом. Например, метилирование рибосомной РНК эффективно защищает бактериальную клетку от летального действия эритромицина. [3]

Захват генов происходит в процессе жизнедеятельности. Бактерии, получившие новые свойства погибают, их внутриклеточное содержимое с фрагментами ДНК попадает в среду и поглощается другими бактериями. Так происходит обмен генами внутри популяции. [4]

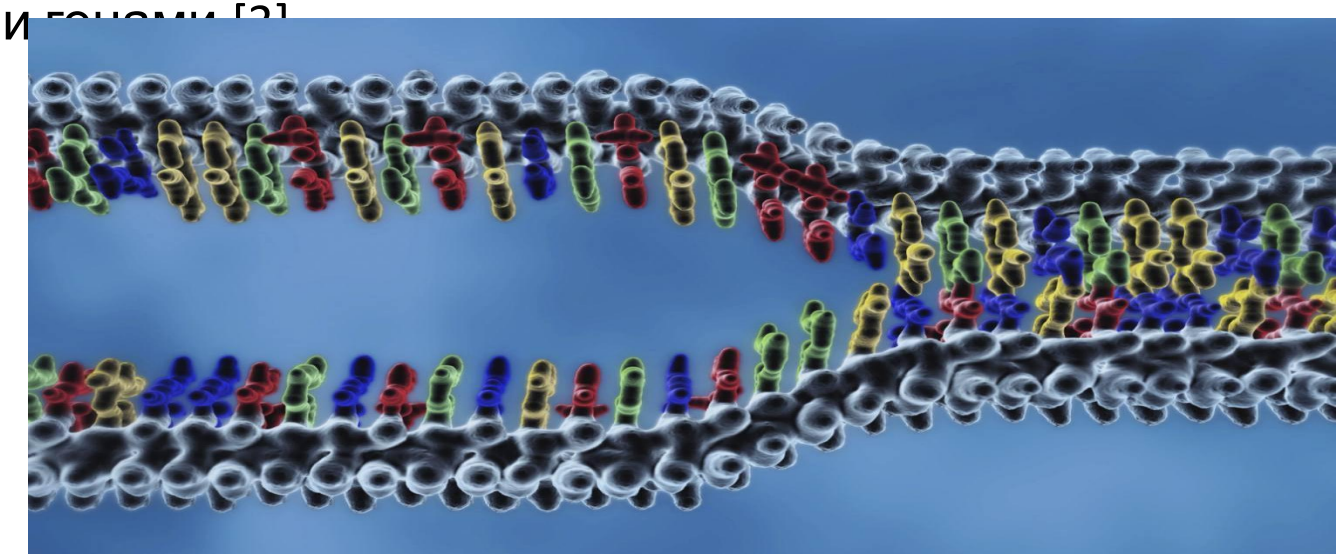


Типы модификаций мишеней действия

Третьим способом устойчивости по данному механизму является **приобретение генов менее чувствительной** молекулы-мишени от других видов.

Подобный механизм устойчивости к пенициллину распространен среди устойчивых штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, содержащих мозаичные гены DD-транспептидазы, являющейся мишенью для пенициллина.

Это происходит, когда бактерии двух разных видов существуют в одном месте, могут контактировать друг с другом, и на них действует какой-либо стресс-фактор (антибиотик). В этом случае они могут начать активно обмениваться своими менее чувствительными генами [3].



Типы модификаций мишеней действия

Четвертый способ. Множественная резистентность может быть связана с существованием в культуре бактерий особых **персистирующих форм** или **персистеров.**

Персистер – это фенотипический вариант клеток с обычным для данного штамма генотипом, но с сильно заторможенным метаболизмом. Такое состояние образно называют «бактериальным анабиозом».

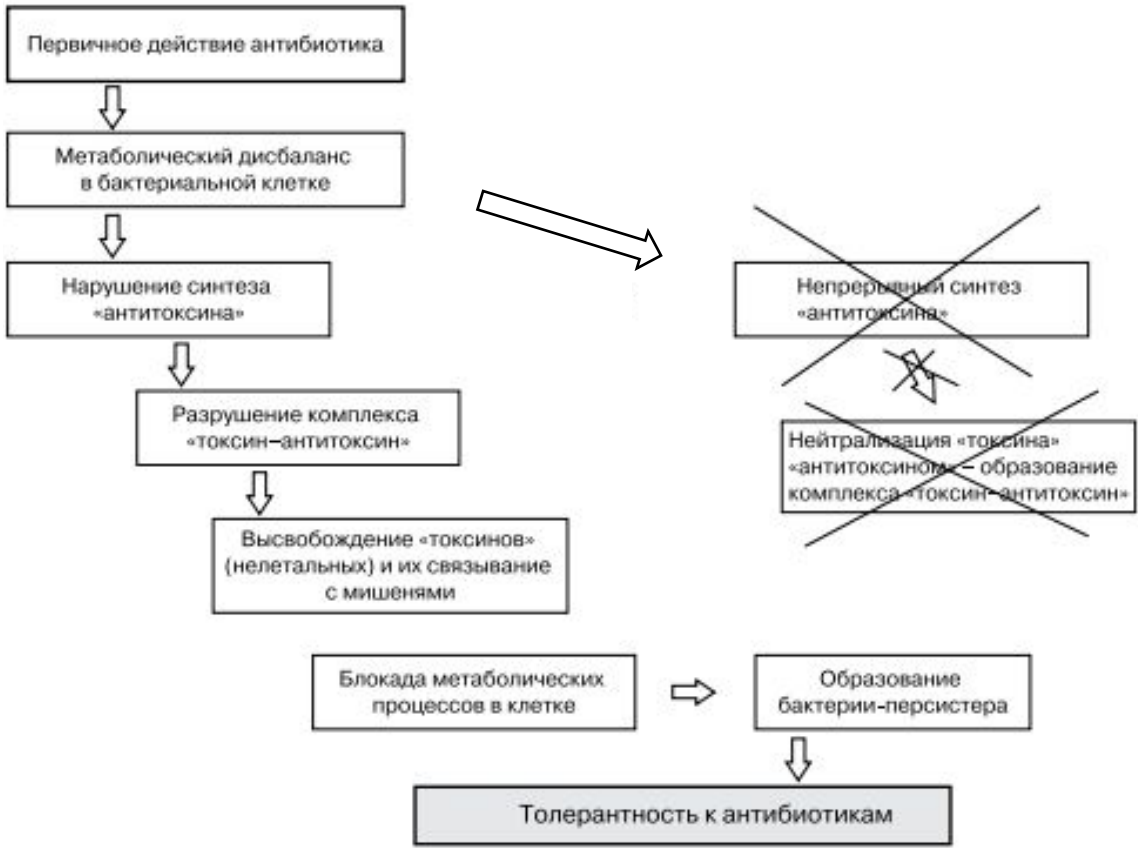
Персистеры существуют во всех культурах, где преобладают замедленные типы деления клеток. В них относительное количество персистеров больше, чем среди быстро делящихся бактерий. В разных культурах бактерий количество персистеров варьирует от 1 до 10%.

Механизм такой устойчивости у персистеров объясняется с позиций общей метаболической инертности клетки. Известно, что антибиотики эффективнее действуют на быстро растущие и размножающиеся клетки. Механизм действия антибиотиков связан с угнетением жизненно важных для бактерий биохимических процессов. Но антибиотики не могут заблокировать клетки-персистеры, так как в них метаболические пути ингибированы и без участия антибиотиков. [1]

Типы модификаций мишеней действия

Трансформация обычной бактерии в персистирующую связана с существованием модулей «токсинантитоксин», в которых «токсин» является стабильным белком, а «антитоксин» лабилен.

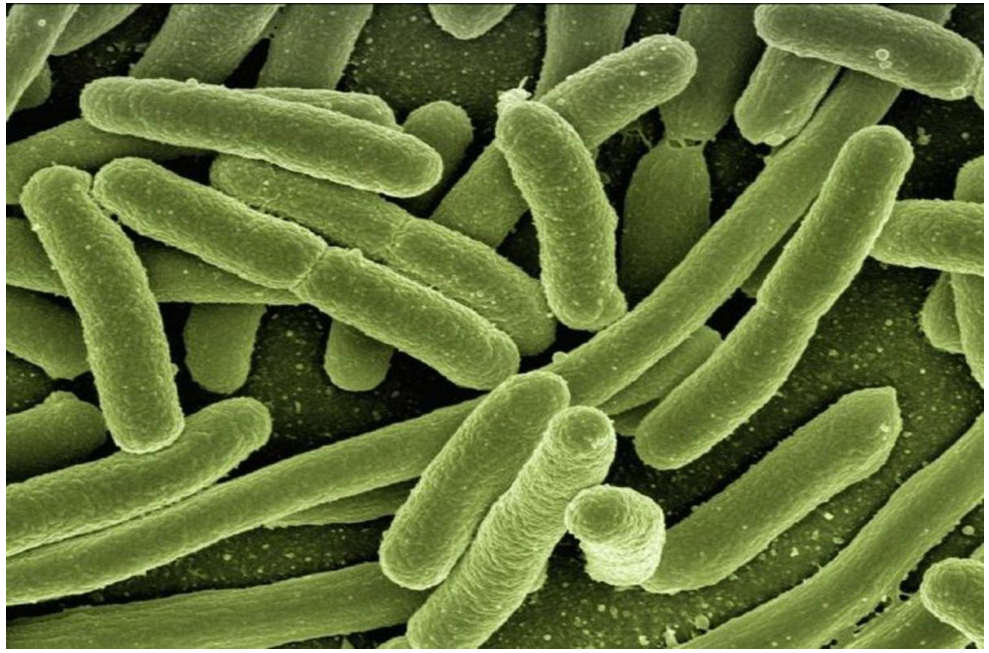
В нормально функционирующей клетке «антитоксин» постоянно синтезируется и, связывая «токсин», нейтрализует его. При возникновении стрессовой ситуации (например, при воздействии антибиотика) синтез «антитоксина» может нарушаться, в этом случае «токсин» освобождается и связывается со своей мишенью. [1]



Доказано, что среди «токсинов» есть нелетальные «токсины», которые обратимо блокируют клеточные процессы. Например, «токсин» RelBE кишечной палочки обратимо связывается с рибосомами, отделяя их от мРНК и нарушая тем самым трансляцию и синтез белка.

Типы модификаций мишеней действия

Обратимая блокировка клеточных процессов ведет к торможению важнейших метаболических процессов в клетке и превращению бактерии в клетку-персистер, толерантную к антибиотикам различных групп. Однако синтез белка подавляется не полностью, что оставляет возможность для восстановления продукции «антитоксина» и реверсии персистеров в нормальные клетки. Говоря о стратегической роли персистеров, можно считать их бактериями-альтруистами, которые «жертвуют быстрым размножением ради выживания общей популяции клеток». [1]



Заключение

Таким образом, существуют, по крайней мере, четыре механизма модификаций мишени.

1. Возникновение спонтанных генных мутаций
2. Передача генов с помощью горизонтального переноса
3. Приобретение генов менее чувствительных молекул-мишеней
4. Существование в некоторых культурах бактерий особых персистирующих форм

Все эти механизмы у бактерий включаются в условиях стресса. Зачастую, этим стресс-фактором являются антибиотики. Имеется прямая зависимость между активацией механизмов, что приводит к повышению резистентности, и применением антибиотиков. Именно поэтому в настоящее время все антибиотики отпускаются по рецепту, чтобы не допустить чрезмерного контакта бактериальной клетки с ним, активации её механизмов защиты и в конечном итоге повышения её резистентности.

Список литературы

1. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий https://cmac-journal.ru/publication/2012/1/cmac-2012-t14-n1-p051/cmac-2012-t14-n1-p051.pdf
2. Основные механизмы устойчивости к антибиотикам у бактерий. М.А. Петрова (ИМГ РАН)
3. Тверской медицинский журнал. 2017 год. Выпуск №6. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ Е.С. Привалова, О.С.Ситкина, С.Б Марасанов, Т. А. Лукомник ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
4. https://postnauka.ru/video/3614 Биоинформатик Михаил Гельфанд об установлении родства бактерий, химической войне и развитии лекарственной устойчивости/

Спасибо за внимание