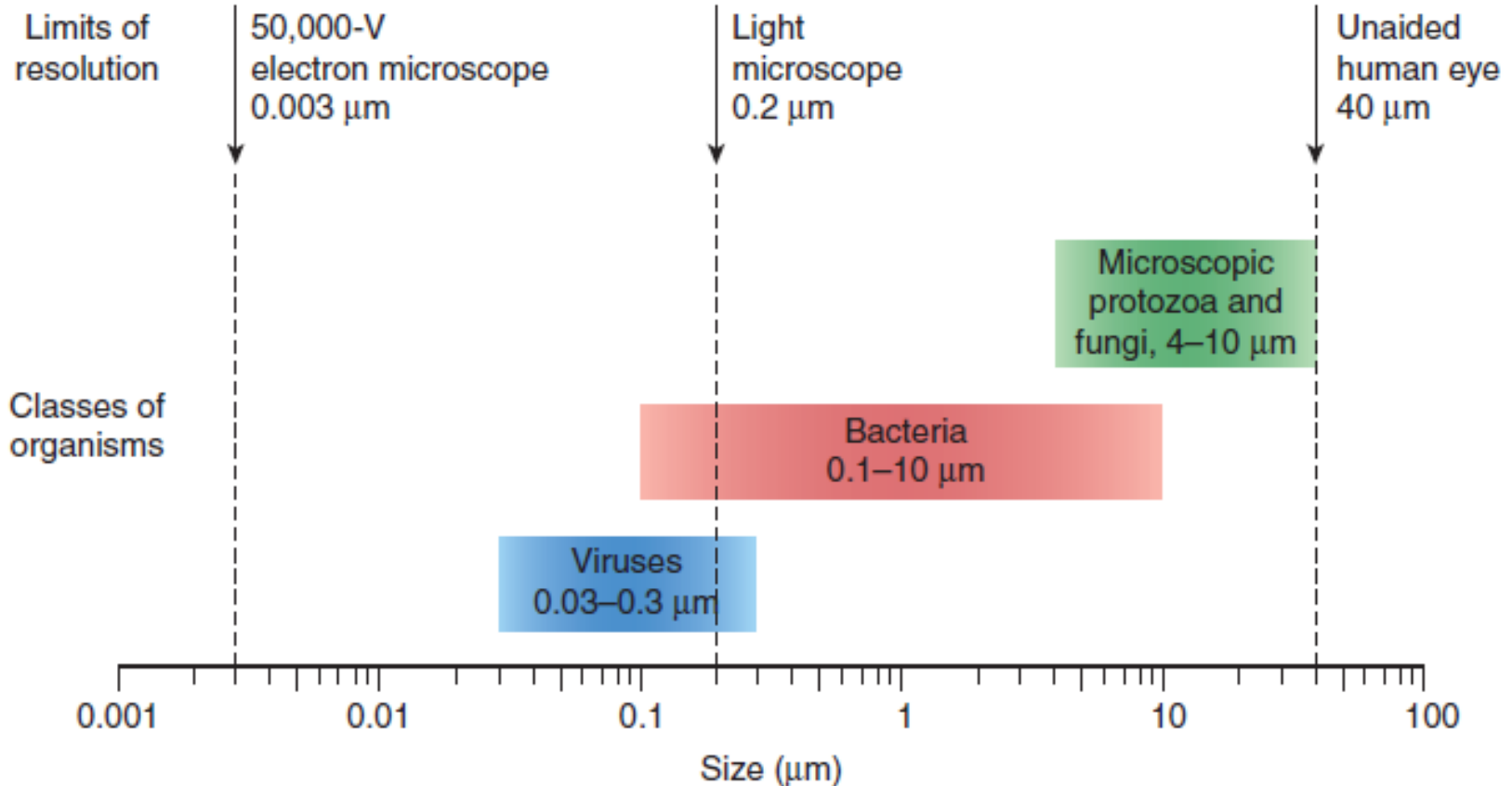


БАКТЕРИОЛОГИЈА

Биологија бактеријских ћелија.
Генетика бактерија.
Патогенеза инфективних болести.
Антибиотици.
Стерилизација и дезинфекција

Микробиологија

наука која проучава организме који се не виде голим оком (то су организми који живе у другим ћелијама – бактерије и вируси; али и они који у току живота имају и макроскопске облике – паразити, гљивице)



Историја микробиологије

Антон ван Левенхук (1632–1723) је конструисао микроскоп и први описао микроорганизме (који се невиде голим оком).



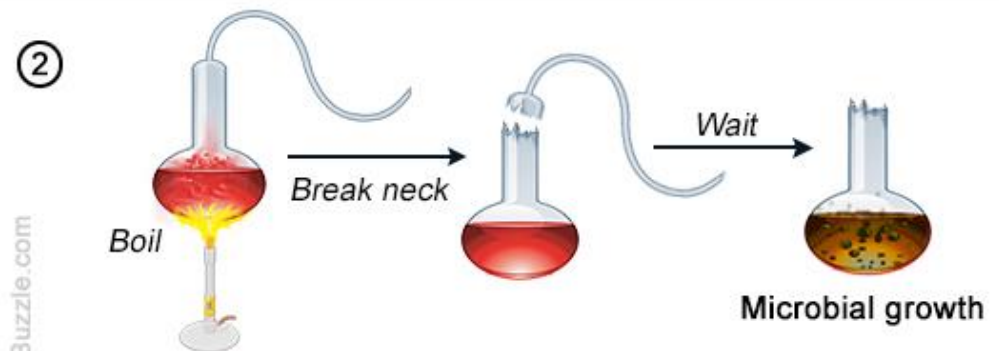
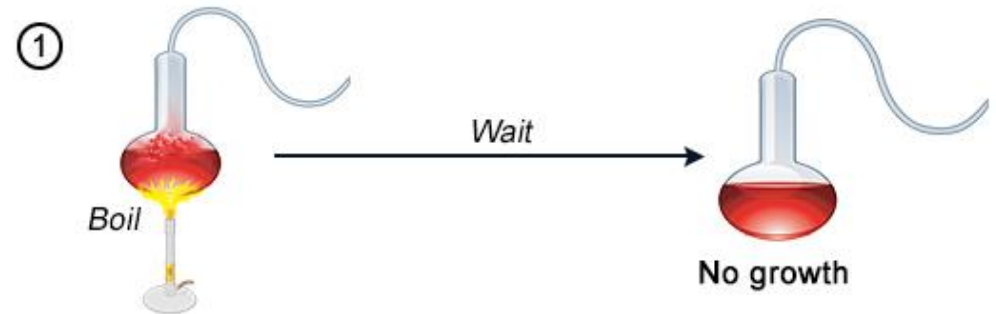
Историја микробиологије

Лазаро Спаланзани (1729–1799) је описао да кување подлога убија микроорганизме, и да микроорганизми расту на подлогама само ако су подлоге изложене ваздуху.



Историја микробиологије

Луј Пастер (1822–1895) је извео експерименте који су подржали *germ* теорију по којој микроорганизми изазивају већину болести.



Историја микробиологије

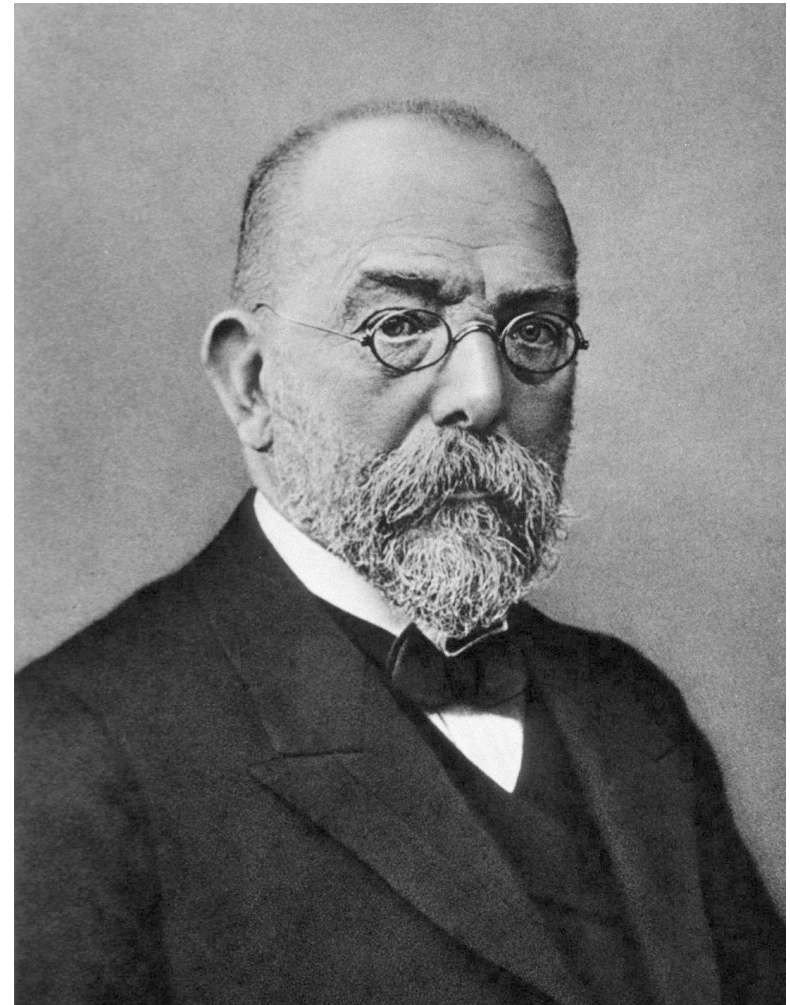
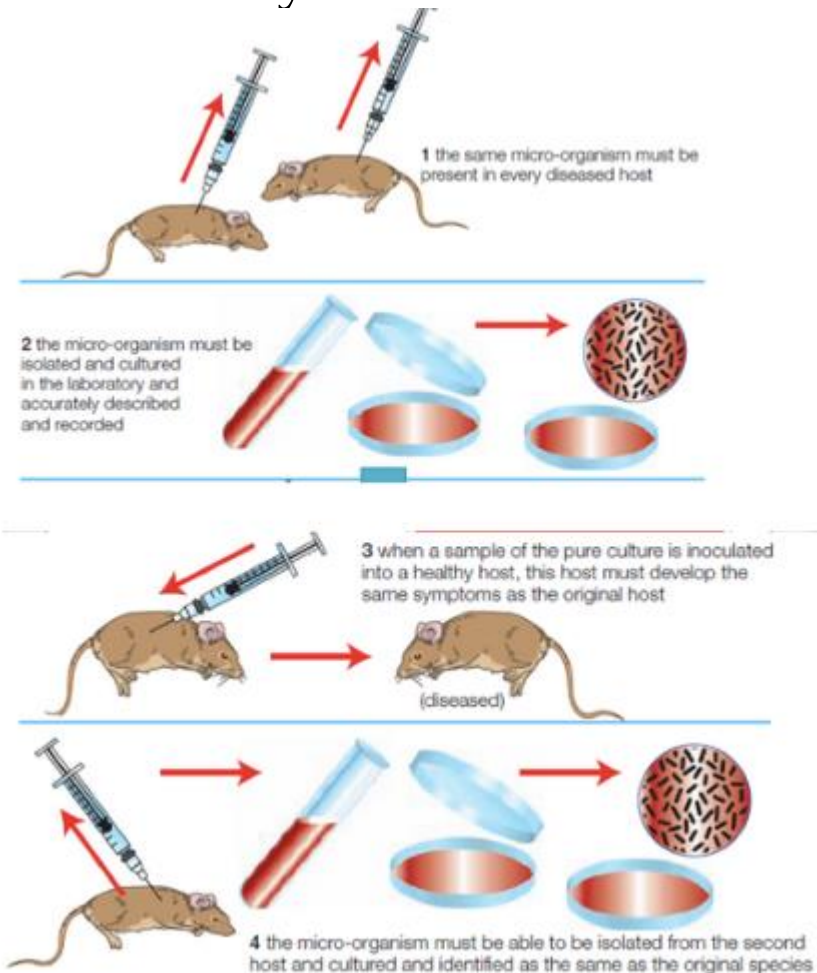
Фердинанд Јулис Кон (1828–1898) је класификовао бактерије у 4 групе на основу облика и описао је прелаз вегетативног облика *Bacillus-a* у облик ендоспоре у неповољним условима.



Историја микробиологије

Роберт Кох (1843–1910) је експериментално доказао да микроорганизми изазивају болести, открио је бацил туберкулозе

Кохови постулати



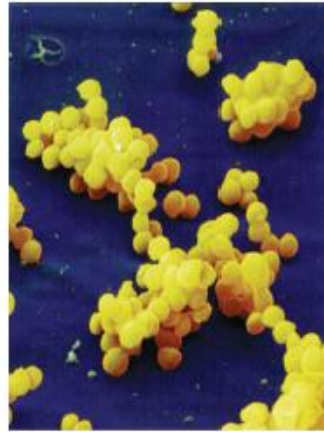
Биологија бактеријских ћелија

Структура бактерија

Бактерије су најмањи микроорганизми,
способни за самосталну егзистенцију

Величина бактерија
које имају медицински
значај је од 0,1 до 10
 μm .

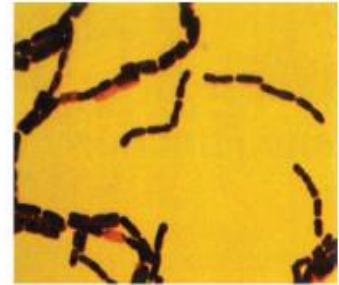
Главни морфолошки
облици бактерија су:
коке, бацили,
вибриони и спирале



A



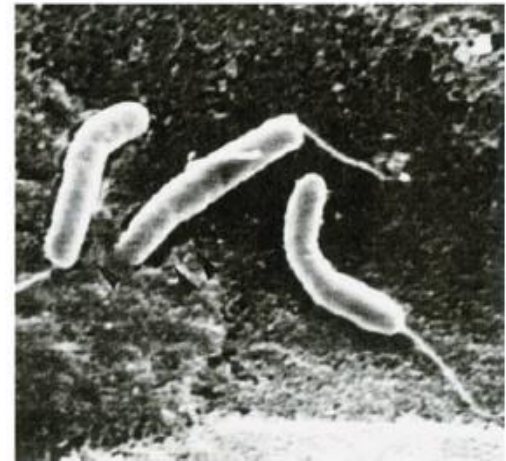
B



C



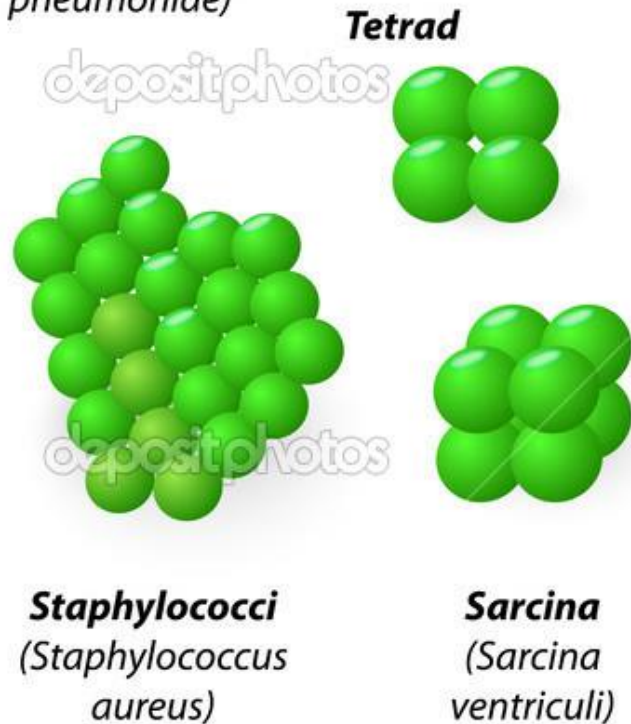
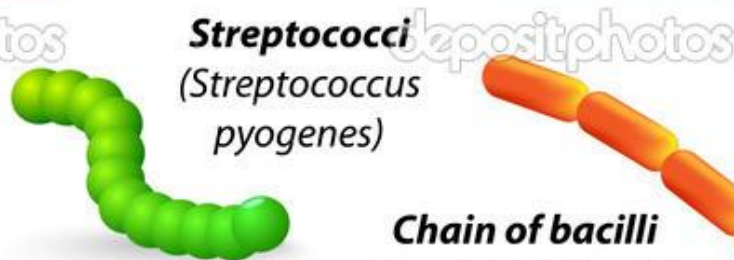
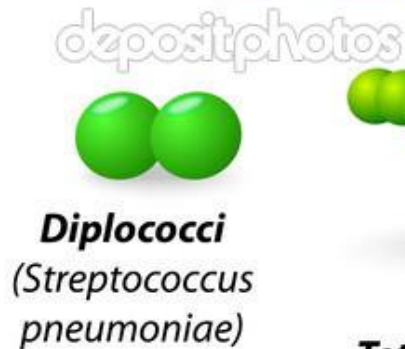
D



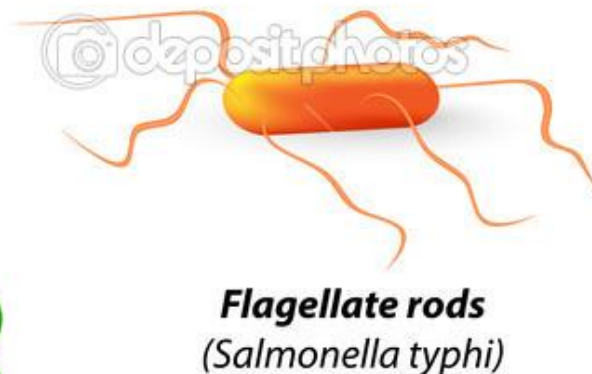
E

Облици бактерија

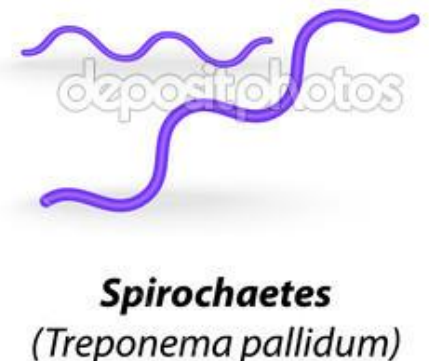
COCCI



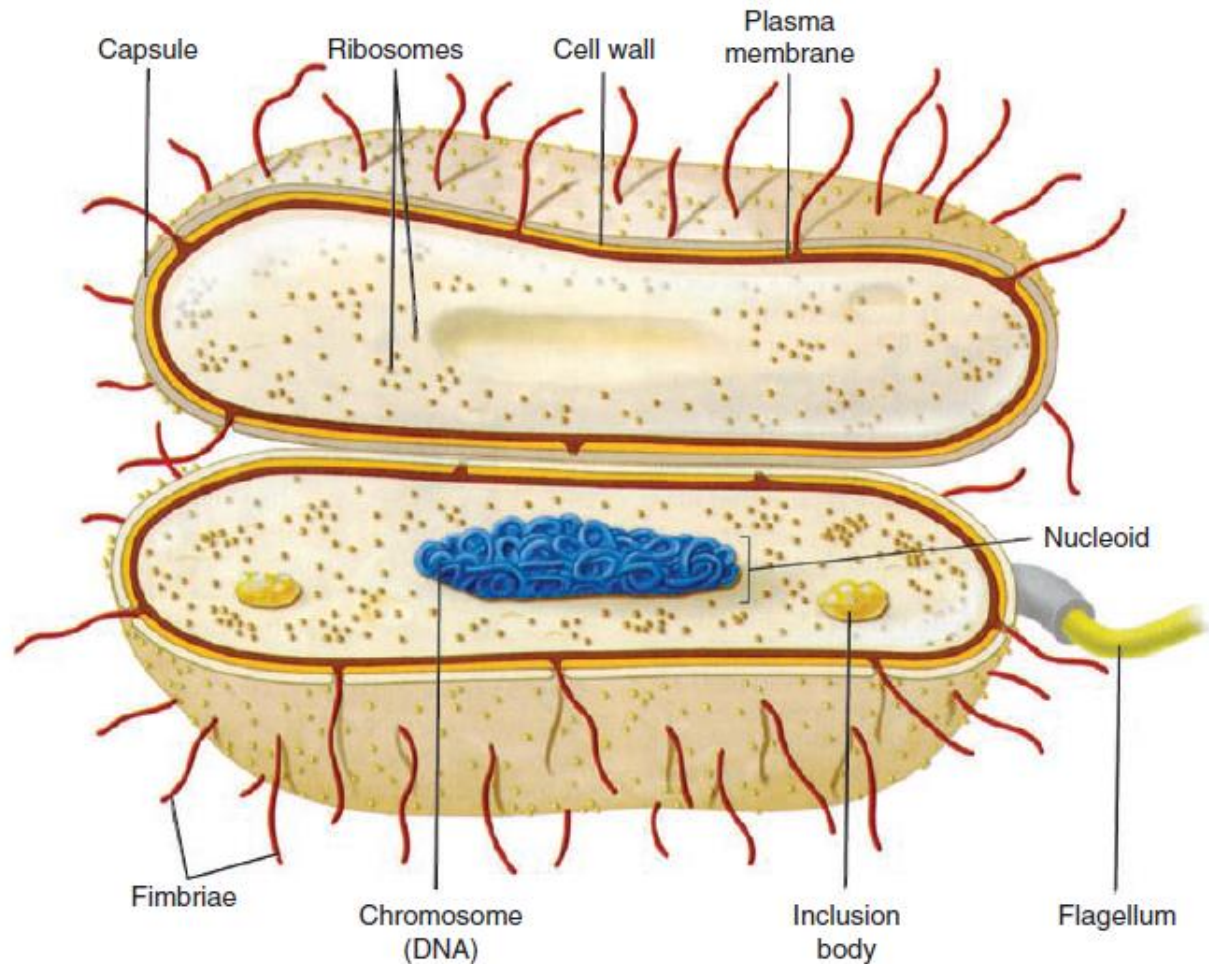
BACILLI



OTHERS



Структура бактерија прокариотска ћелија



Спољашњи део: вишеслојни омотачи и додаци
Унутрашњи део: нуклеоид и цитоплазма са рибозомима

Структура бактерија

ТАБЕЛА 1		Компоненте бактеријске ћелије		
		ТИП ЋЕЛИЈСКОГ ЗИДА		
СТРУКТУРА	САСТАВ	GRAM-	GRAM+	БЕЗ
Омотач				
Капсула	Полисахараид или полипептид	+ или-	+ или-	-
Зид		+	+	-
Спољашња мембрана	Протеини, фосфолипиди, ЛПС	+	-	-
Слој пептидогликана	Пептидогликан (+теихоинска к. Gram+)	+	++	-
Периплазма	Протеини и олигосхаради, растворени	+	-	-
Ћелијска мембрана	Протеини, фосфолипиди	+	+	+
Додаци				
Пили (фимбрије)	Протеин пилин	+ или-	+ или-	-
Флагеле	Протеини (флагелин и други)	+ или-	+ или-	-
Језгро (кор)				
Цитосол	Полирибозоми, протеини, гликоген	+	+	+
Нуклеоид	DNA удружена са RNA и протеинима	+	+	+
Плазмиди	DNA	+ или-	+ или-	+ или-
Ендоспоре				
Све компоненте ћелије плус дипиколинат и специјалне компоненте ендоспоре		-	+ или-	-

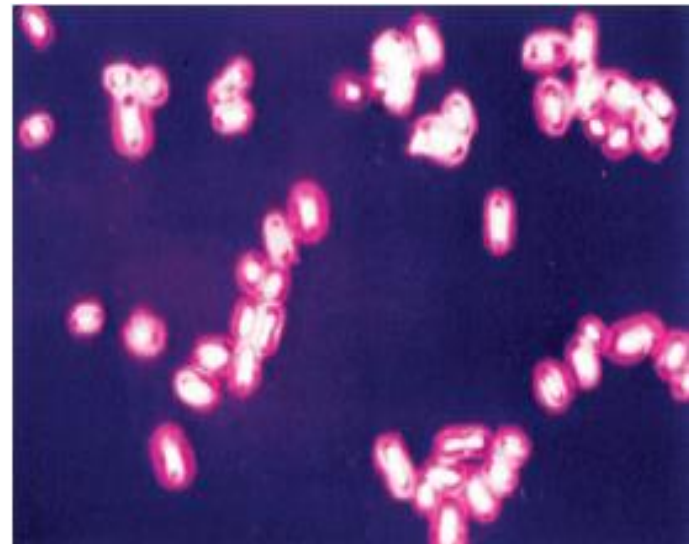
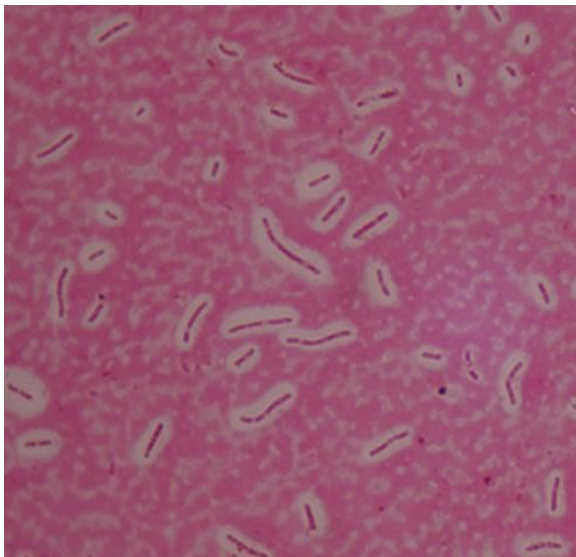
Структура бактерија

Капсула

Хидрофилни омотач бактерија (није обавезан део бактерије)

Структура: полисахариди; у само неколико бактерија је полипептид

Функција: штити бактеријску ћелију од имунског система домаћина
Визуализује се специјалним бојењем



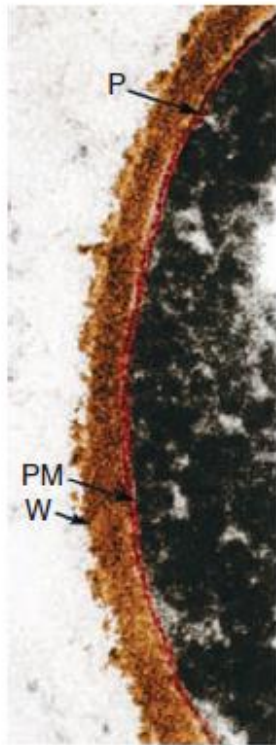
Структура бактерија

Ћелијски зид

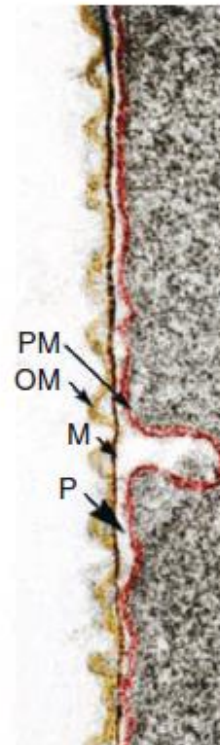
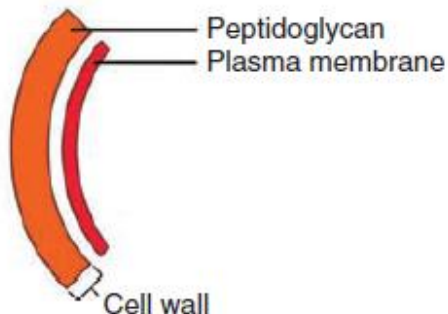
Штити бактеријске ћелије од механичког оштећења и од пуцања ћелија услед притиска (бактерија је хипертонична у односу на окружење), од хемијских и физичких агенаса.

Даје облик бактеријама.

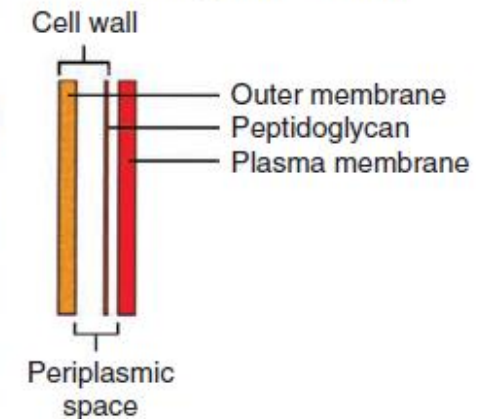
На основу бојења по *Gram*-у разликују се два основна типа структуре ћелијског зида и бактерије се деле у две групе *Gram*⁺ и *Gram*⁻.



The Gram-positive cell wall



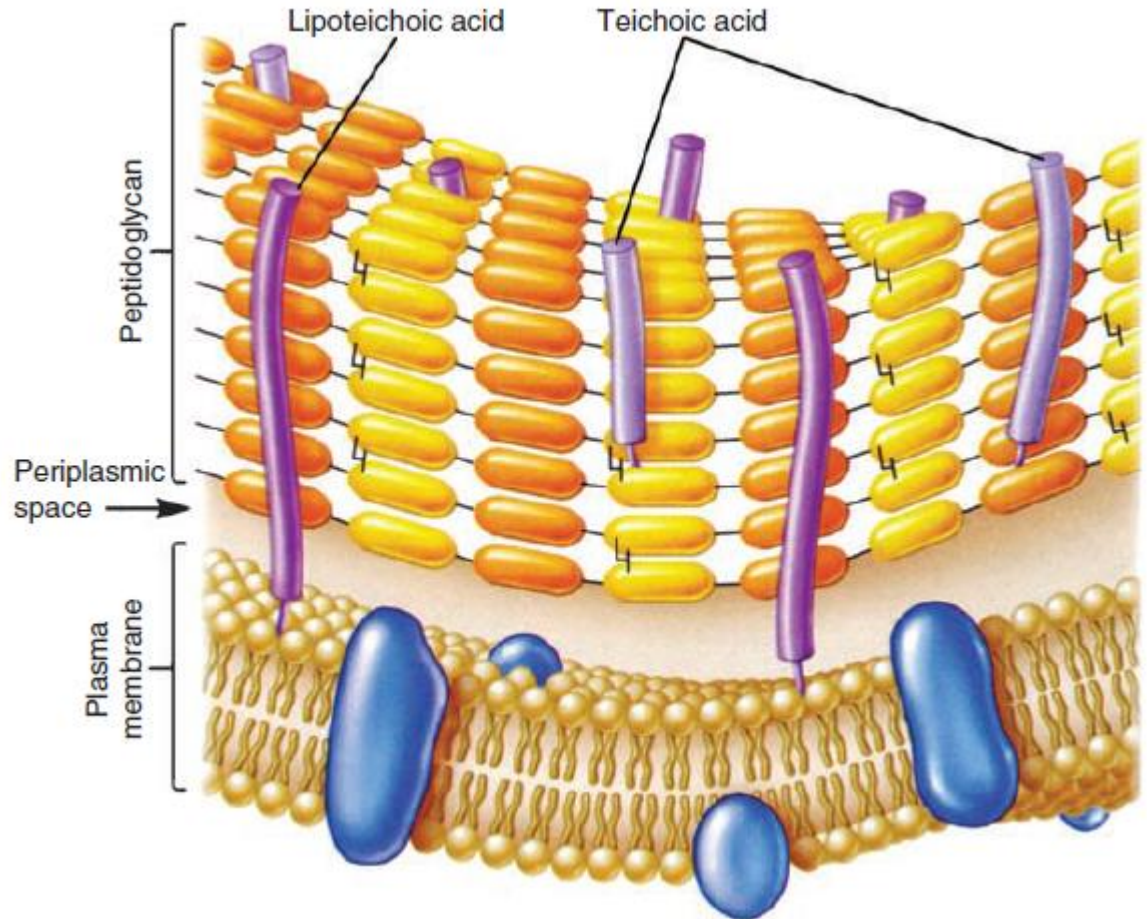
The Gram-negative cell wall



Структура бактерија

Ћелијски зид G+бактерија

- Пептидогликан (облик и механичка снага бактеријским ћелијама)
- Теихоинска киселина и липотеихоинска киселина
- Разарањем ћелијског зида (антибиотици) у изотоничној средини настају округле бактеријске ћелије - протопласти



Структура бактерија

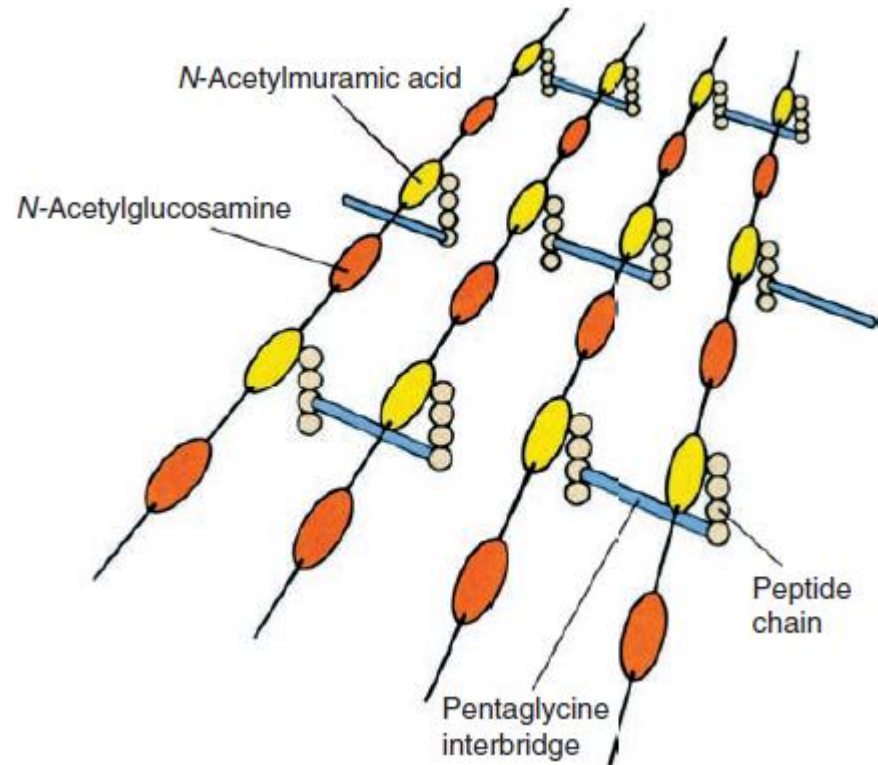
Пептидогликан

Јединствена структура прокариота

Линеарни гликански ланац: два алтернативно везана шећера, а то су N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмураминска киселина.

За сваку резидуу мураминске киселине је везан **тетрапептид**

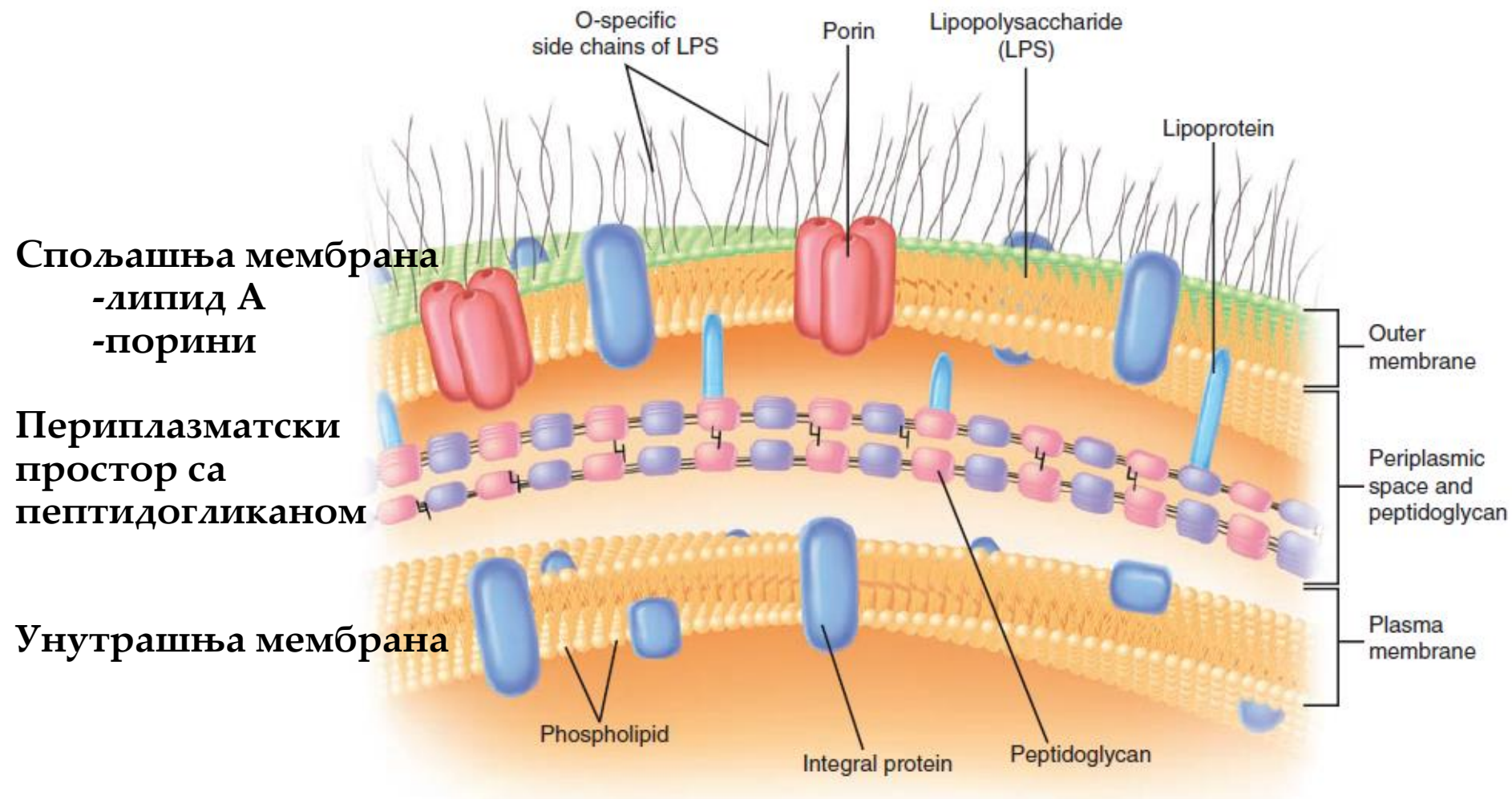
Пептидне везе између тетрапептида на два ланца унакрсно повезују гликанске ланце чиме се формира **тродимензионални ригидни матрикс**.



Лизозим (присутан у сузама и другим телесним течностима) цепа β 1-4 гликозидну везу између мураминске киселине и глюкозамина

Структура бактерија

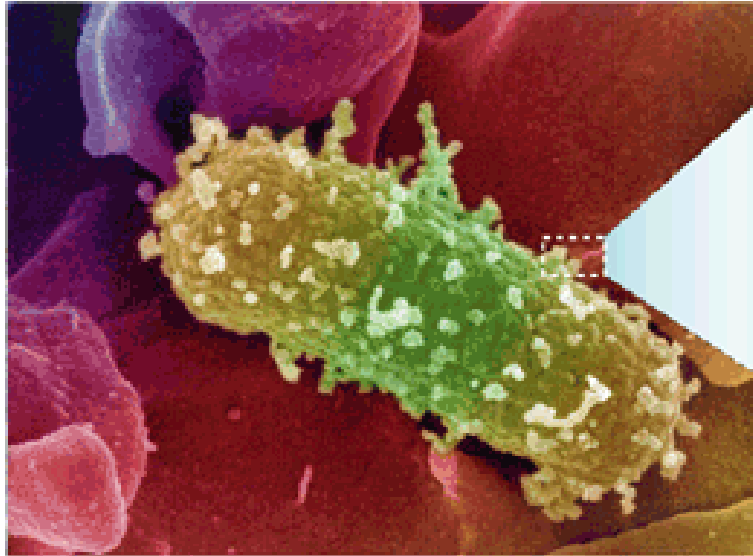
Ћелијски зид G-бактерија



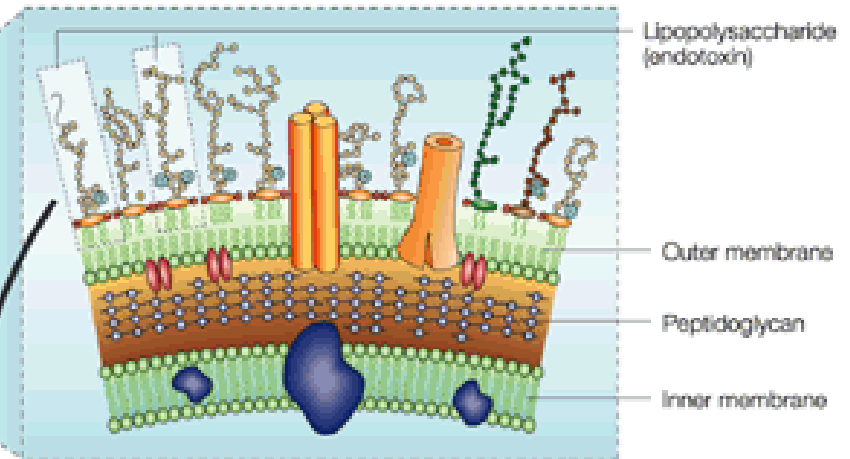
Структура бактерија

Ћелијски зид G-бактерија, LPS

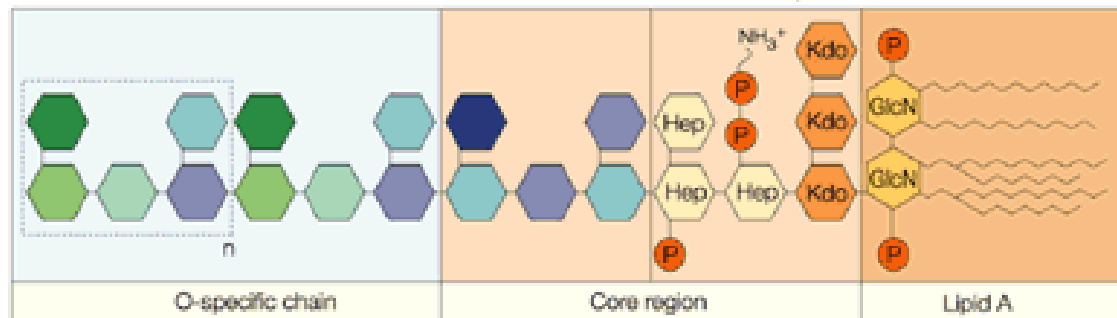
a Bacterial cell (*E. coli*)



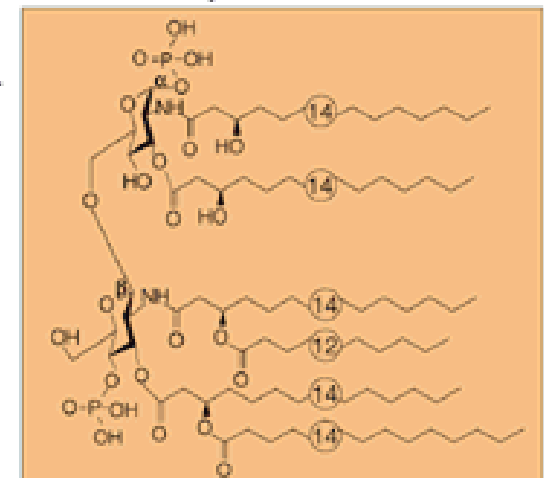
b Cell-wall organization



c Architecture of lipopolysaccharide



d Structure of lipid A



Структура бактерија

Ћелијски зид G-бактерија

Спољашње мембране Gram- бактеријама даје предности:

- 1) **формирање периплазме** која садржи ензиме који учествују у дигестији и заштити бактеријске ћелије и протеине који су важни у транспорту и хемотакси;
- 2) представља површинску структуру са јаким негативним наелектрисањем што је важно за **избегавање фагоцитозе** и за избегавање активације комплемента; 3
- 3) **баријера** која онемогућава пролазак опасним материјама као што су лизозими домаћина, жучне соли, ензими дигестивног тракта и многи антибиотици.

Структура бактерија

АЦИДОРЕЗИСТЕНТНЕ БАКТЕРИЈЕ

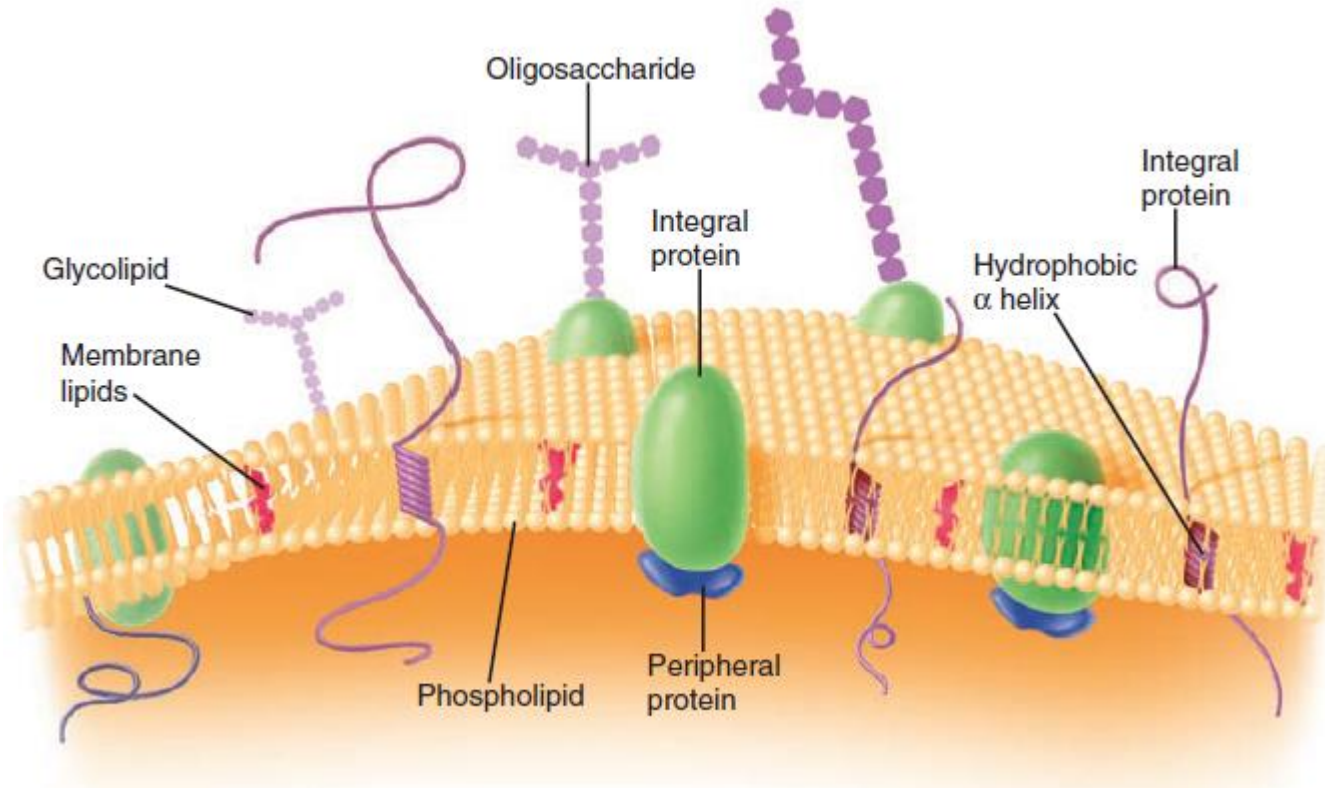
Ћелијски зид садржи велике количине воска, сложених угљоводоника дугог ланца са шећерима и другим модификујућим групама

Воштани слој се преплиће са муреином, полисахаридима и липидима што омогућава микроорганизмима не само да се одупру многим штетним хемикалијама већ и заштиту од леукоцита.

Цена ове заштите је веома спор раст ових микроорганизама, можда зато што је стопа упијања хранљивих материја ограничена воштаним омотачем.
(хумани бацил туберкулозе се дели на 24 сата).

Структура бактерија

Ћелијска мембрана



Богата протеинима, не садржи стероле

Место синтезе ДНК, полимера ћелијског зида и мембранских липида

Ћелијско дисање

Протеини укључени у хемотаксу, активни транспорт

Секреција екзопротеина

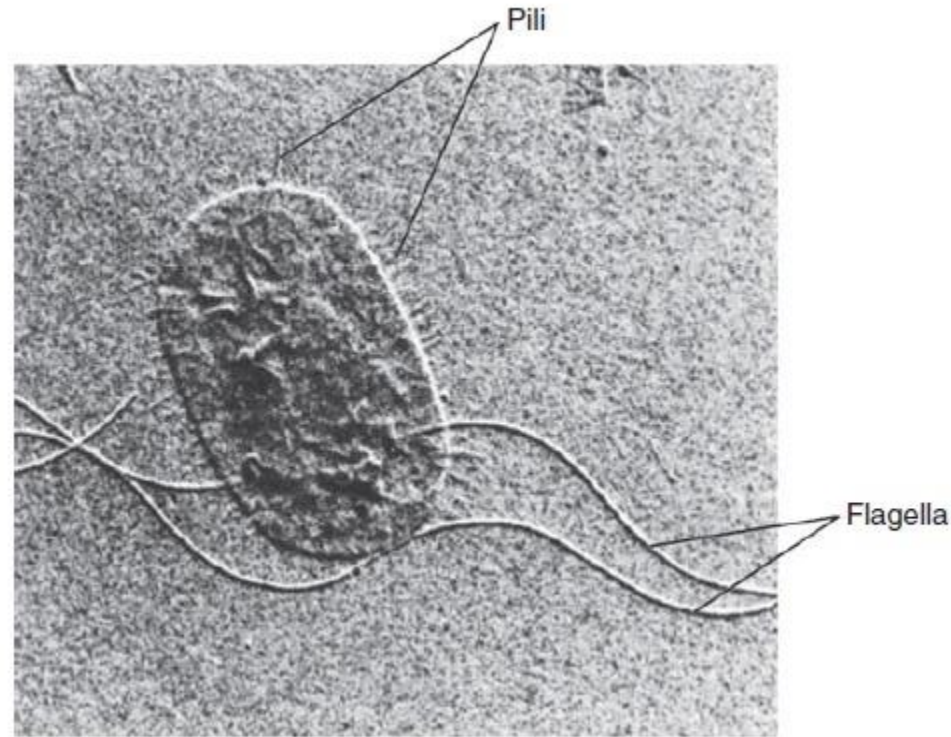
функционално еквивалентна већини органела у ћелији еукариота

Структура бактерија

Флагеле, пили

Флагеле:

протеинске структуре (флагелинска влакна) које омогућавају кретање и класификацију на основу флагеларног антигена



Пили:

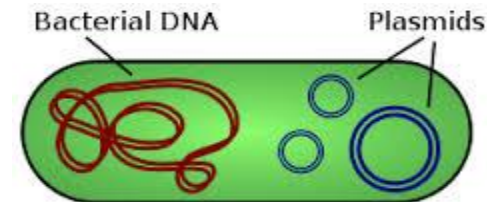
протеинске структуре (пилин)

- 1) заједнички (адхезини)
- 2) секс пили (конјугација)

Структура бактерија

Језгро, core

1. Гранулирана цитоплазма испуњена рибозомима
Основна структура рибозома је 50S плус 30S односно укупно 70S (подсећа на рибозоме еукариотских ћелија, али је мањи што омогућава деловање великог броја антимикуробних агенаса)
Цитоскелет (уз пептидогликан даје облика ћелији)
2. Нуклеоид
Двоструки хеликсни DNA ланац организован у супер навојницу, нема једарног омотача, један хромозом
3. Плазмиди
мале, циркуларне дволанчане DNK, издвојене од хромозома, репликују се независно од хромозома, кодирају бројне факторе који бактеријама омогућавају да изазову болест



Структура бактерија

Споре

дехидриране метаболички неактивне форме које бактеријама омогућавају преживљавање у лошим условима

Изузетно отпорне на високе температуре (**калцијум дипиколинат**)

Отпорности спора доприноси специјални омотач који се састоји од **мембране споре** која је еквивалентна ћелијској мембрани; **дебелог кортекса** који се састоји од специјалних форми пептидогликана; **омотача** који садржи нераствољив протеин са доста цистеина и кератина; и спољашњег омотача од липопротеина и угљених хидрата који се назива **егзоспоријум**

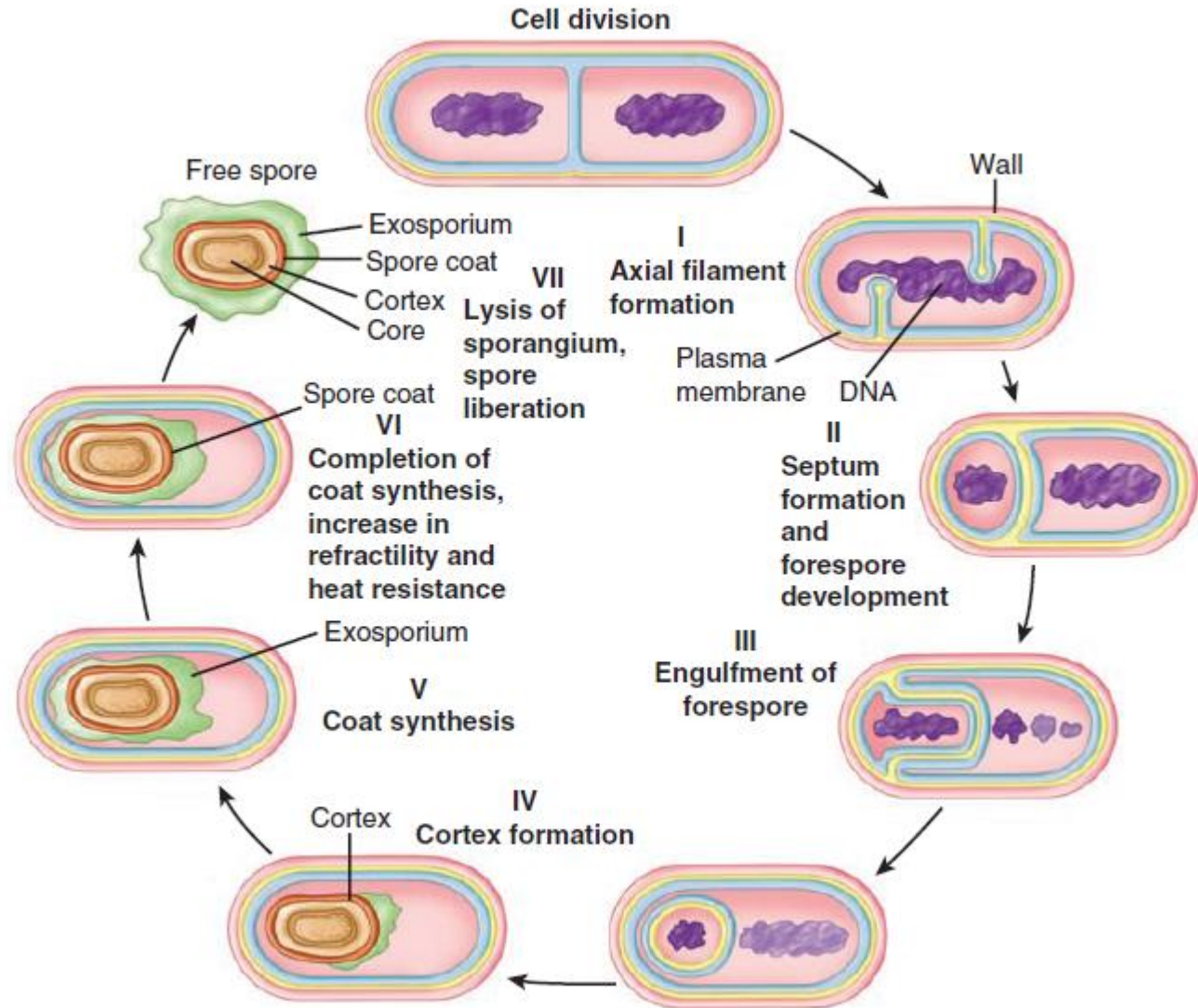
Нису репродуктивне структуре

Структура бактерија

Споре

Спорулација: процес којим вегетативни облик бактерије у лошим условима спољашње средине прелази у спору.

Герминација: процес којим спора у повољним условима прелази у вегетативну форму.



Метаболизам бактерија

Разлике између метаболизма бактеријских и хуманих ћелија:

1. Брзина: бактерија има 10 до 100 пута брже метаболичке процесе
2. Прилагодљивост: користе веома различита једињења као извор енергије и имају веома различите нутритивне захтеве.
3. Једноставност: синтетишу макромолекуле на веома динамичан начин, само када им је потребно.
4. Јединственост: неки биосинтетски процеси као што су они којима настаје пептидогликан, липополисахарид и токсини су јединствени за бактерије.

Метаболизам бактерија

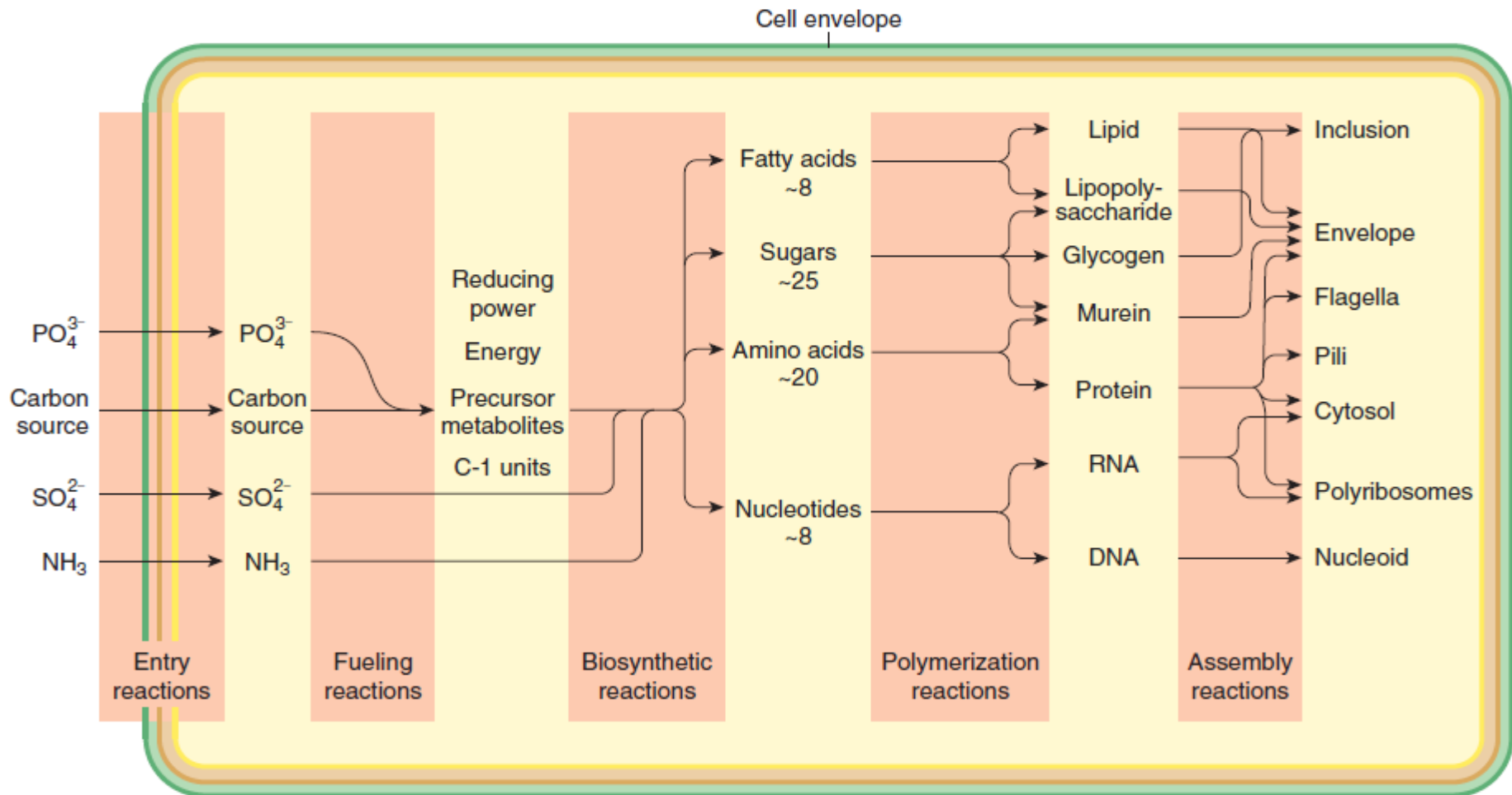
Преузимање материја из окружења

Реакције којима се добија енергија

Реакције биосинтезе

Реакције полимеризације

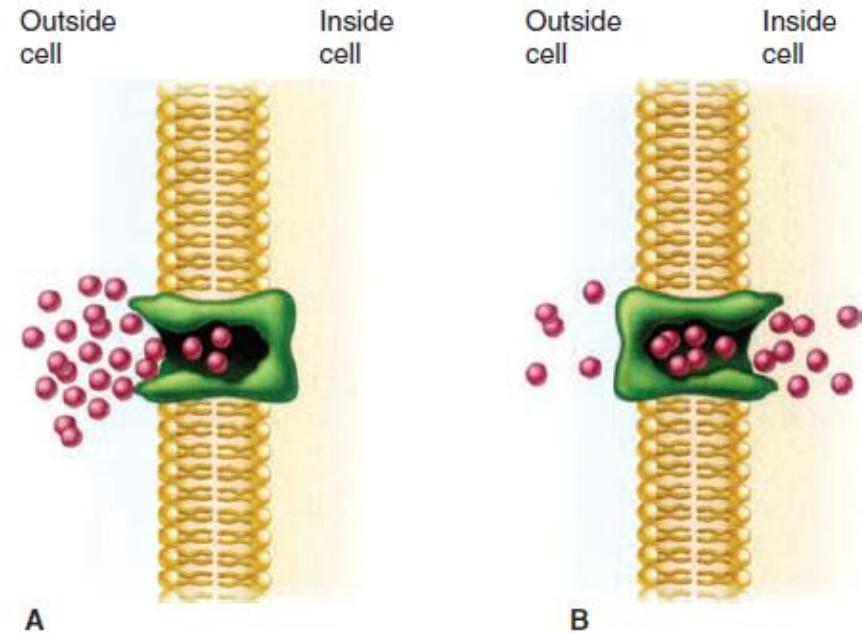
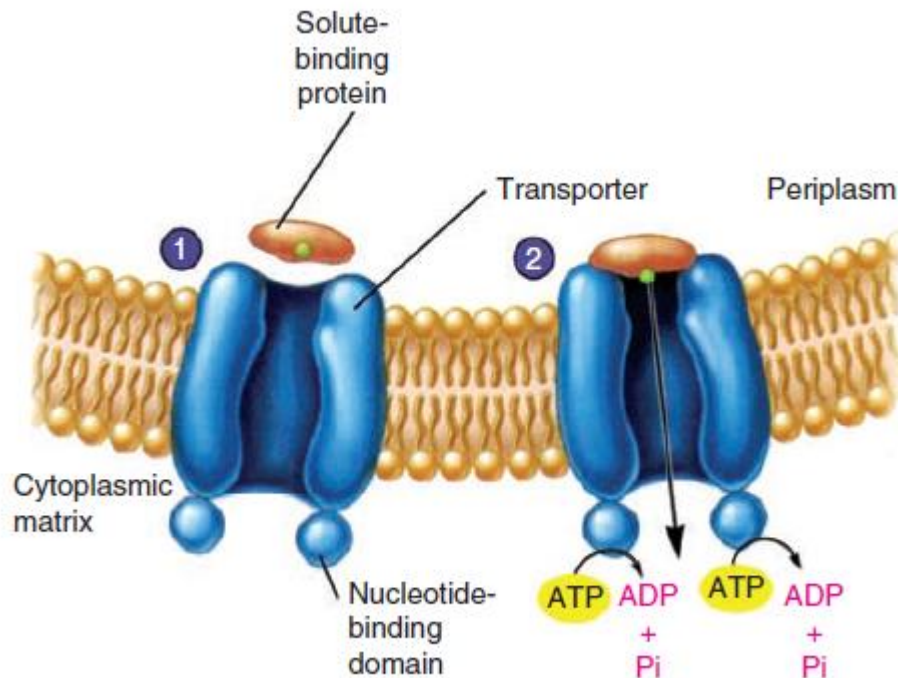
Реакције удруживања



Метаболизам бактерија

Преузимање материја из окружења

- Проста дифузија
- Олакшана дифузија
- Активни транспорт
- Транслокација



Сидерофоре

Метаболизам бактерија

Реакције којима се добија енергија

- Ферментација
- Респирација

На основу комбинације две карактеристике, резистенције на кисеоник и способности да користе молекуларни кисеоник као финални акцептор електрона, бактерије се деле на 4 групе:

Аеробне бактерије захтевају кисеоник који метаболишу процесом респирације. **Анаеробне** бактерије не могу да расту, или их убија кисеоник и користе искључиво процес ферментације.

Факултативне бактерије, а то је већина патогена, веома добро расту у аеробним и у анаеробним условима. Уколико им је доступан кисеоник обављају респирацију, уколико немају кисеоник оне обављају ферментацију. Неке факултативне бактерије обављају ферментацију чак и када је кисеоник доступан.

Микроаерофилне бактерије су негде на средини. Оне захтевају 5 до 10% кисеоника за оптималан раст, и унутар ове групе су неке значајне патогене бактерије.

Метаболизам бактерија

Реакције биосинтезе

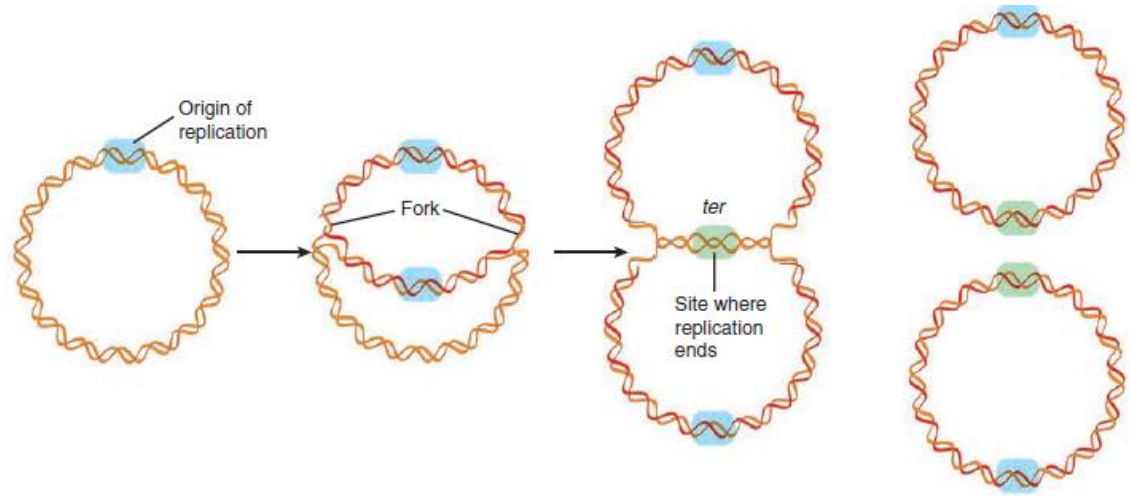
Специфичности биосинтезе у бактеријама:

Синтеза фолне киселине (циљно место деловања антибиотика)

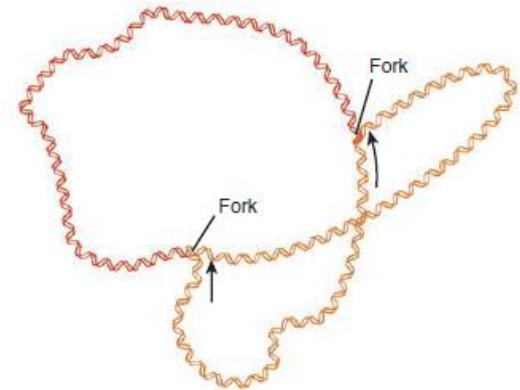
ADP рибозилација (механизам дејства неких токсина)

Метаболизам бактерија

Реакције полимеризације и удруживања



Репликација DNA увек почиње на специјалним местима на хромозомима и одвија се бидирекционо, синтеза DNA је семиконзервативна што значи да сваки ланац DNA служи као матрица за синтезу комплементарног ланца.

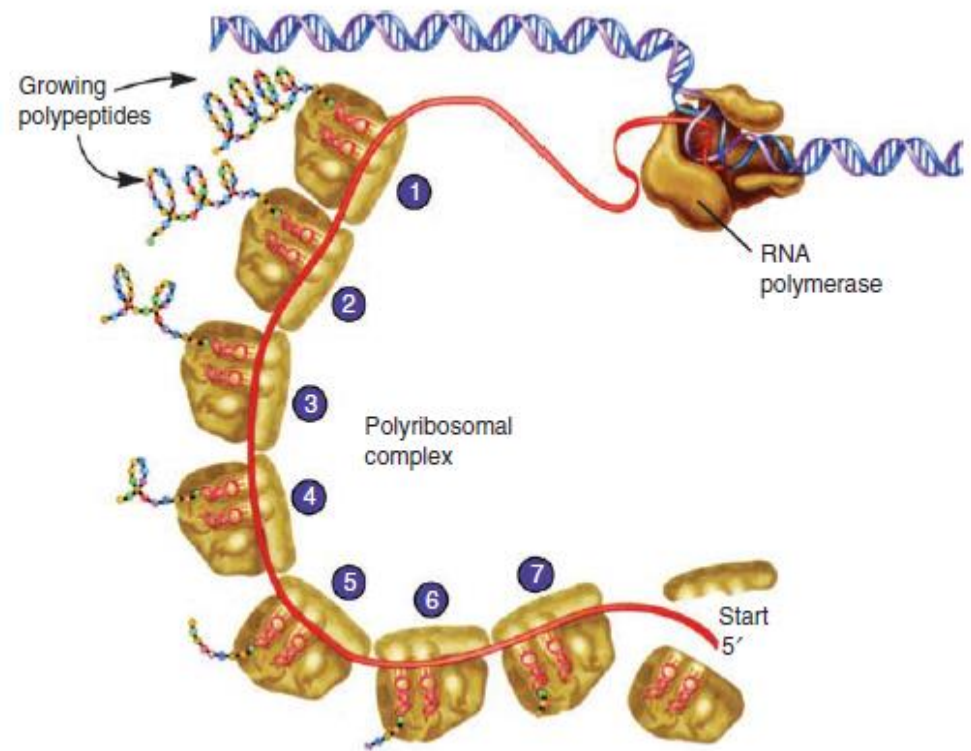


Метаболизам бактерија

Реакције полимеризације и удруживања

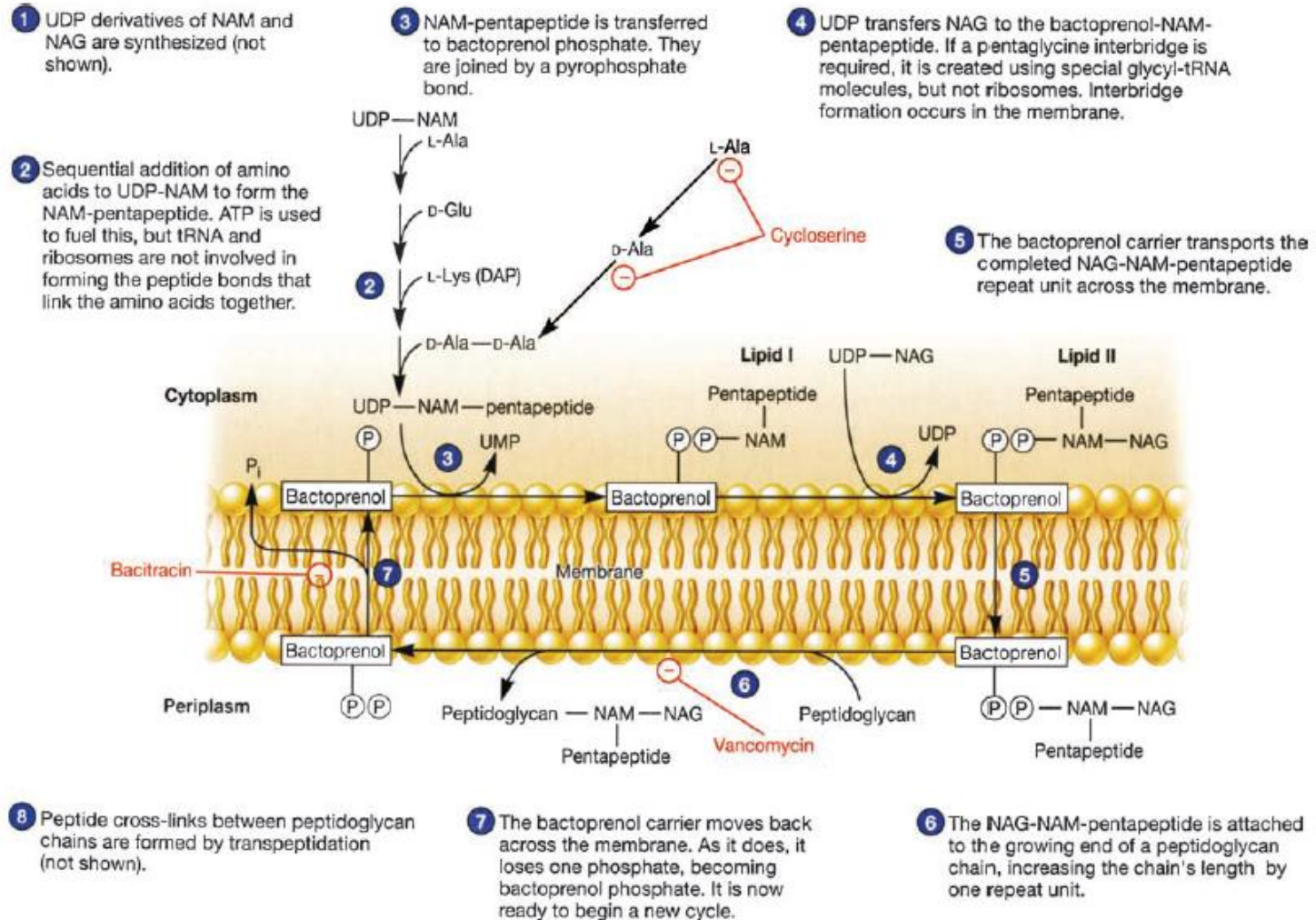
Транскрипција се у бактеријама разликује од процеса у еукариотским ћелијама по томе што све форме бактеријске RNA и mRNA, tRNA и rRNA синтетише исти ензим **RNA полимераза** и што се бактеријска mRNA се синтетише, користи и деградира веома брзо у року од неколико минута и то све на истом месту.

Транслација mRNA одвија симултано са транскрипцијом



Метаболизам бактерија

Реакције полимеризације и удруживања Синтеза пептидогликана



Деоба и раст бактерија

Раст бактерија у култури зависи од три фактора:

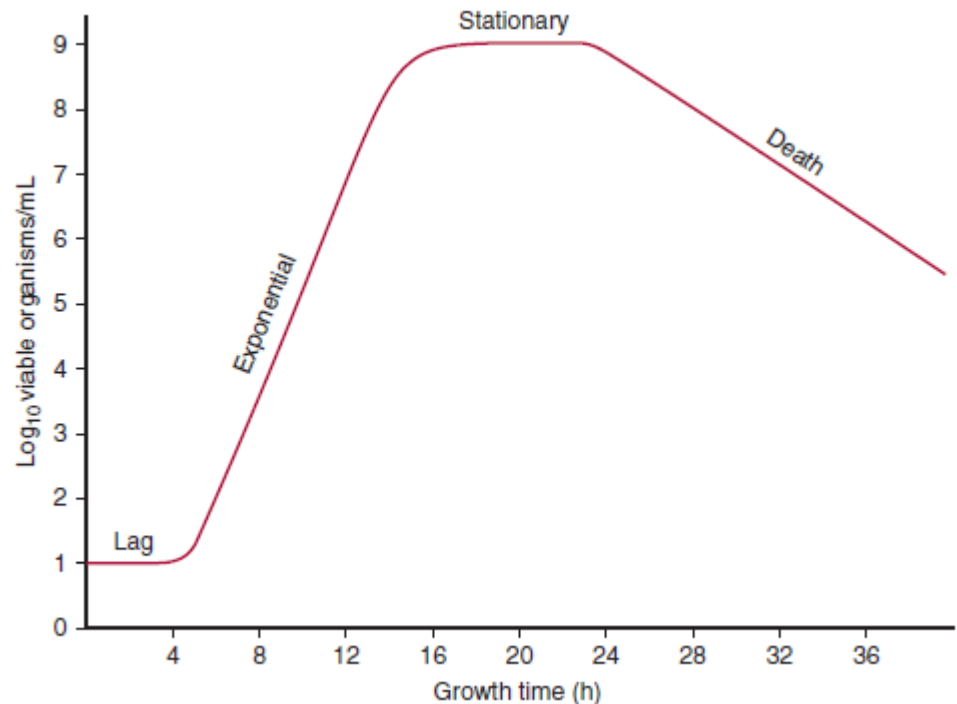
врсте бактерија,

хемијског састава медијума и

температуре (психро-, мезо-, термо- филне)

Број већине патогених бактерија се у оптималним условима удвостручи за 30 до 60 минута, изузетно 20 сати за неке врсте.

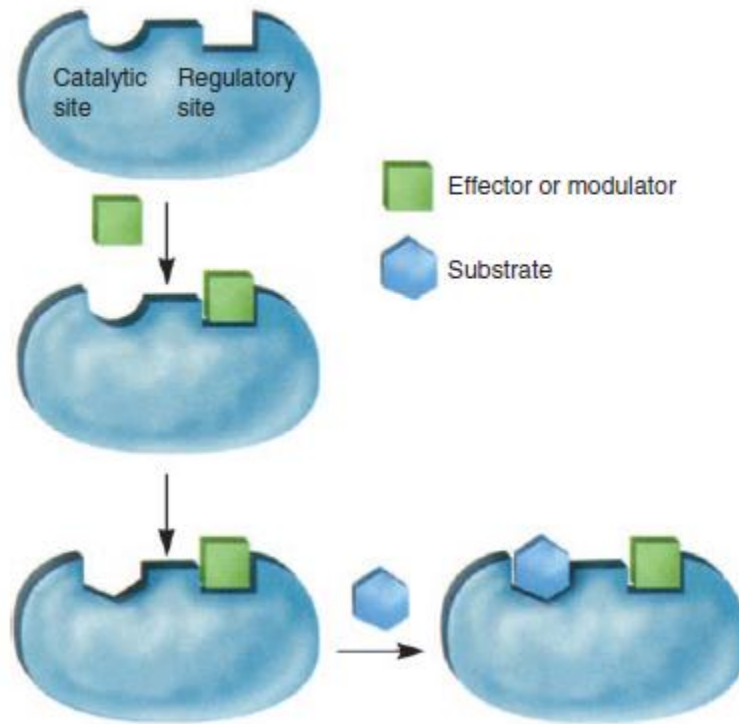
Деде се бинарном деобом.



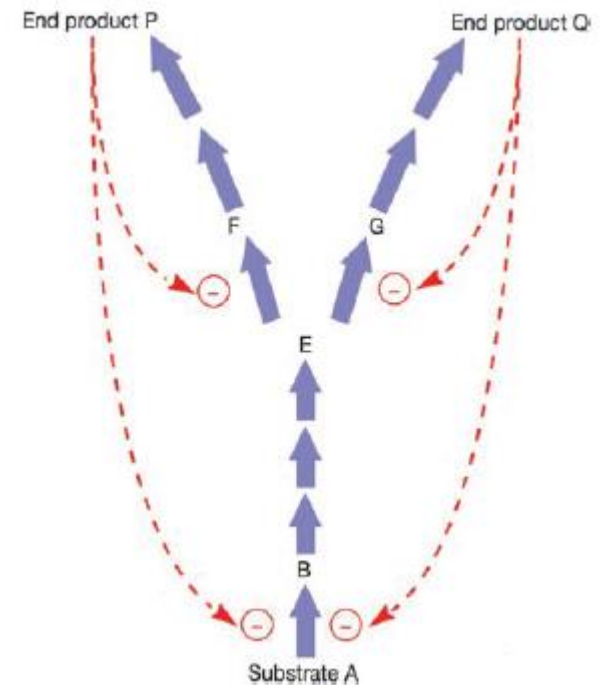
Адаптација бактерија

■ Контрола активности ензима

алостерична



крајњим продуктом



Адаптација бактерија

■ Контрола експресије гена

Брзина синтезе протеина (ензима) је регулисана транскрипцијом гена (контролисањем започињања транскрипције) јер се mRNA веома брзо разграђује тако да се синтеза одређеног ензима брзо гаси али се и брзо укључује.

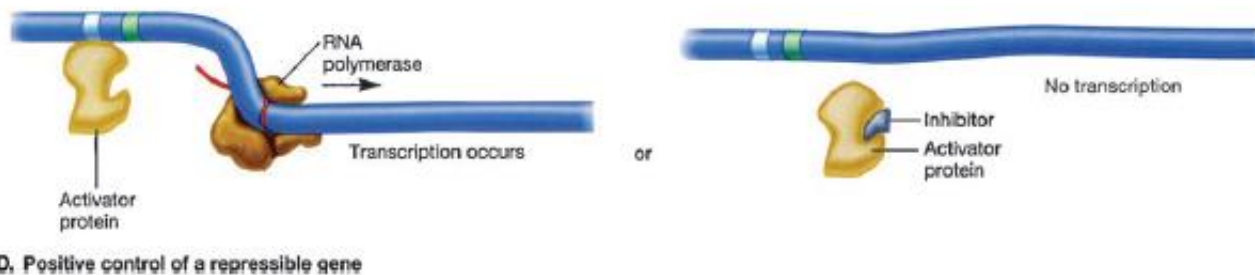
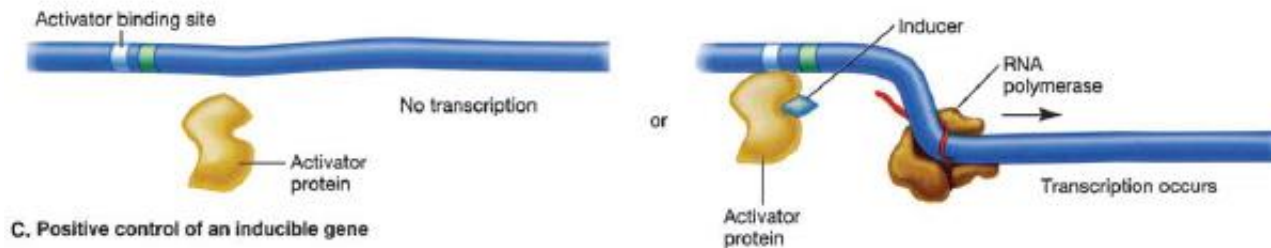
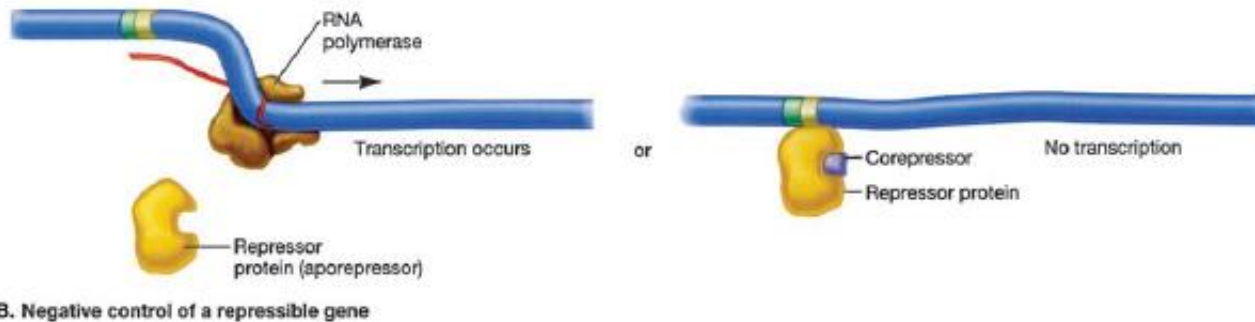
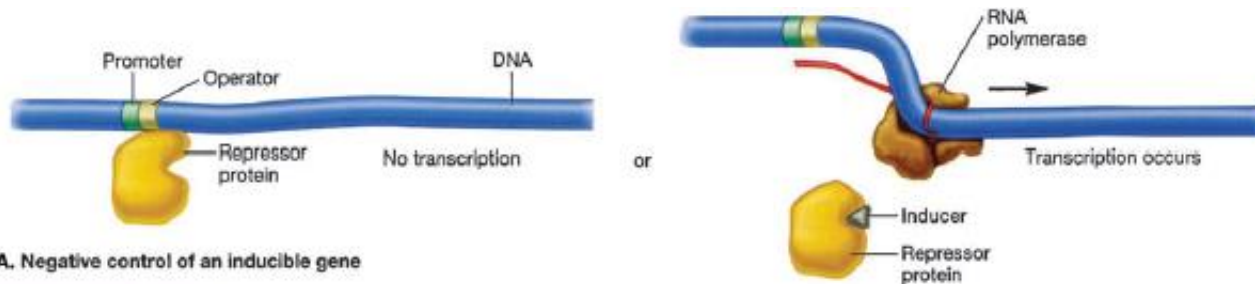
Већина гена у бактеријама су организовани као мултицистронски оперони. Сегмент DNA који кодира одређени полипептид је **цистрон**. **Оперон** је јединица транскрипције тј. **цистрон** и одговарајућа једноланчана mRNA.

Структура типичног оперона подразумева: регионе **промотора**, **оператора**, **цистрона** и **терминатора**.

Репресори/ активатори се везују за регион оператора и тако регулишу транскрипцију.

Групе гена које контролишу независни оперони морају удружено да делују да би ћелија одговорила на неку промену у окружењу се називају **регулон**.

Контрола експресије гена



Преживљавање бактерија

Механизми преживљавања бактерија

- Регулони ћелијског стреса
- Ендоспоре
- Стационарна фаза раста
- Покретљивост и хемотакса

Преживљавање бактерија

Механизми преживљавања бактерија

▪Регулони ћелијског стреса

❖у одговору на нутритивни стрес, на пример уколико нема довољно глукозе, ћелија може да преусмери експресију својих гена на алтернативне изворе угљеника који су присутни у окружењу

❖уколико ћелија преживи оштећење DNA активира гене који су укључени у репарацију DNA, а у току репарације се блокира ћелијска деоба

Преживљавање бактерија

Механизми преживљавања бактерија

▪ Ендоспоре

- ❖ Ћелија која расте може да преживи дуг период времена без раста у форми споре; у неколико врста G⁺ бактерија се одвија **спорулација**, активацијом неколико регулона чијом координисаном активношћу настаје **ендоспора**.

Преживљавање бактерија

Механизми преживљавања бактерија

■ Стационарна фаза раста

❖ Све бактерије се адаптирају на спољашње услове преласком у стационарну фазу раста.

Бактеријске ћелије у стационарној фази раста се разликују морфолошки од ендоспора, резистентне су и метаболички неактивне, имају чвршћи омотач и чврсто паковани хромозом.

❖ Оваква стања су важна у болестима као што су туберкулоза које имају дуг период латенције после инфекције.

Преживљавање бактерија

Механизми преживљавања бактерија

▪Покретљивост и хемотакса

❖Хемотакса је усмерено кретање ка хемијском атрактанту што даље од хемијских репелената, а омогућава је молекуларни сензорни систем који има меморију и адаптацију.

Хемотакса има улогу и у преживљавању јер омогућава избегавање токсичних супстанце, али и у промоцији раста.

Може да буде и фактор вируленције јер олакшава колонизацију домаћина.

Генетика бактерија

Стицање разноликости, специфичности бактеријске ћелије користе

- процесе мутације и рекомбинације као и еукариотске ћелије,
- веома моћне механизме за размену генетског материјала међу собом

ТРАНСПОЗИЦИЈА

трансфер транспозибилних елемената (**инсерционих секвенци и транспозона**) са једног хромозома на други, са једног на друго место **унутар истог хромозома, или између хромозома и плаزمида**

Инсерционе секвенце: гени чији су продукти укључени у транспозицију и у регулацију сопствене фреквенције, изазивају мутације.

Транспозони: транспозибилни сегменти DNA који садрже и додатне гене који су неопходни за транспозицију; садрже гене који могу да кодирају молекуле који дају одређене карактеристике бактеријама (Антимикробна резистенција, метаболизам)

Генетика бактерија

Стицање разноликости, специфичности бактеријске ћелије користе

- процесе мутације и рекомбинације као и еукариотске ћелије,
- веома моћне механизме за размену генетског материјала међу собом

РАЗМЕНА ГЕНЕТСКОГ МАТЕРИЈАЛА

- Трансформација (слободна DNA)
- Трансдукција (бактериофаг)
- Конјугација (директни контакт две ћелије)

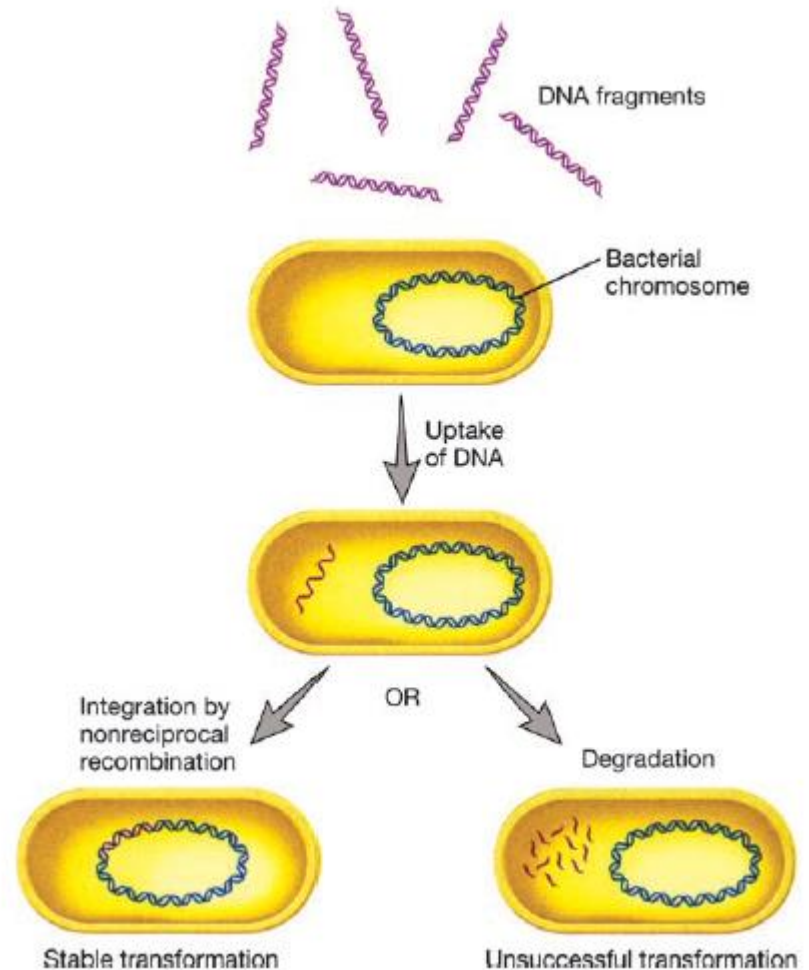
Генетика бактерија

Стицање разноликости, специфичности бактеријске ћелије

Трансформација

Компетенција

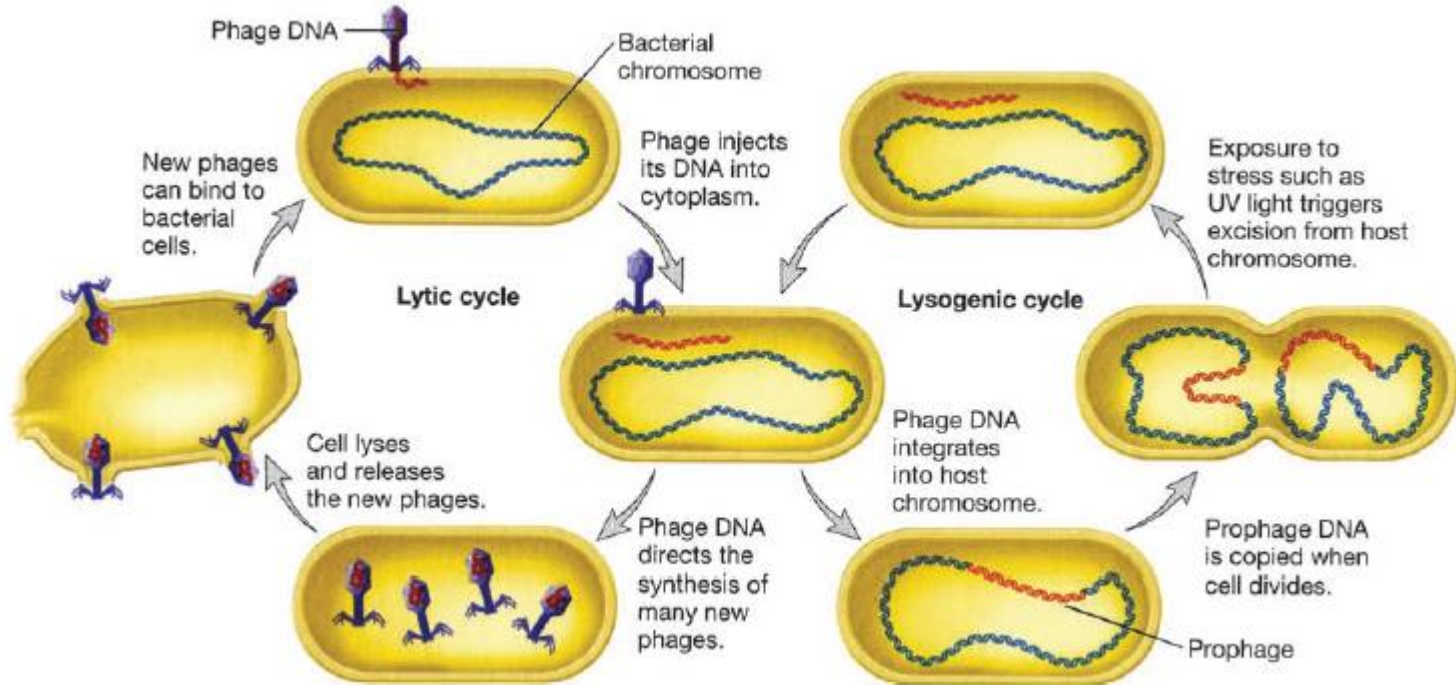
Разградња/рекомбинација DNA



Генетика бактерија

Стицање разноликости, специфичности бактеријске ћелије

Трансдукција



Умерени фаг/профаг; лизогенија

Генерализована / специјализована трансдукција

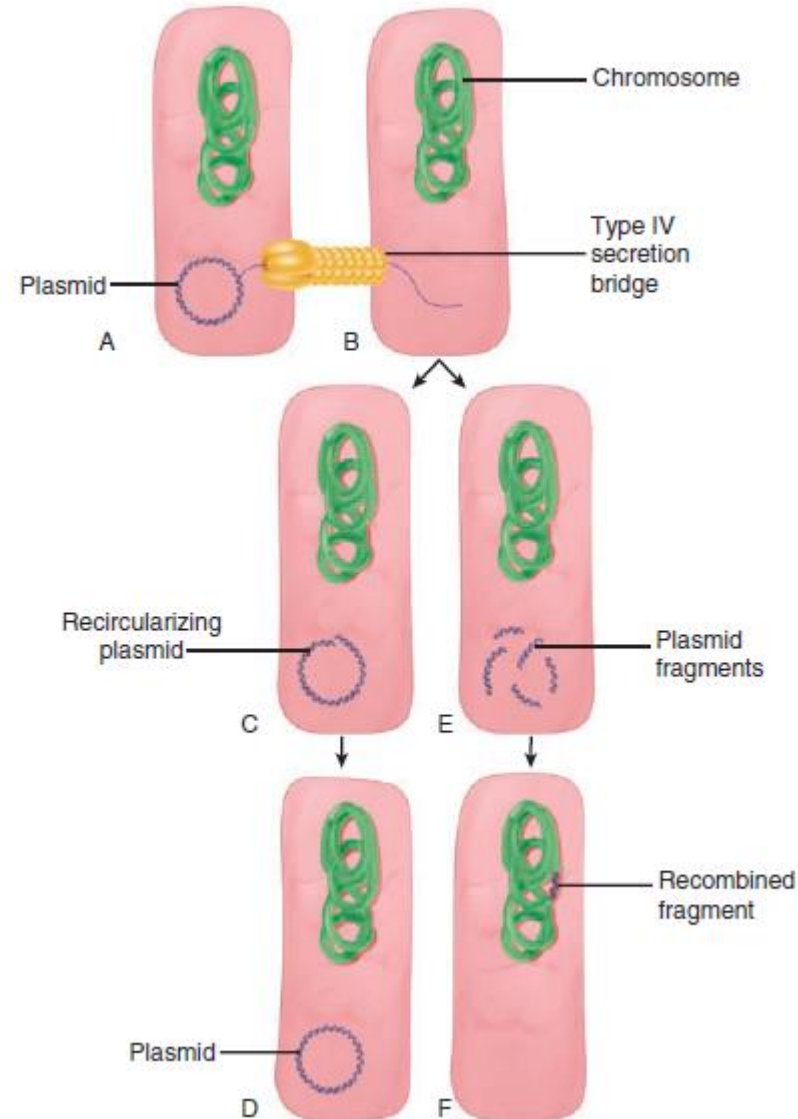
<https://www.youtube.com/watch?v=3DP-MAhr0YY> <https://www.youtube.com/watch?v=hFwA0aBX5bE>

Генетика бактерија

Стицање разноликости, специфичности бактеријске ћелије

Конјугација

- Конјугативни плазмиди
- Формирање конјугативних мостића
- Раздвајање DNA плазида, 1 ланац одлази у нову ћелију
- Синтеза компл. ланца
- Циркуларни плазмид или интеграција у хромозом



<https://www.youtube.com/watch?v=Gfm2LNqTD>

Патогенеза бактеријских инфекција

Дефиниције

Патогеност је способност било које бактеријске врсте да узрокује болест код осетљивог домаћина.

Патоген је бактеријска врста која је способна да изазове болест уколико се нађе у повољним условима у домаћину.

Вирулентност је степен патогености (ниска, умерена, висока, екстремно висока)

Коменсали стално су присутни у организму и њихов опстанак зависи од домаћина.

Опортунистички патогени су пролазне врсте које кратко опстају у организму, али уколико добију прилику могу да изазову болести.

Примарни патогени су бактерије које узрокује инфекцију и болест код претходно здравих особа.

Патогенеза бактеријских инфекција

Дефиниције

Инфективност је способност микроорганизма да продре у домаћина, преживи и размножи се.

Инфекција означава продор, преживљавање и размножавање микроорганизма у домаћину.

Инфекција која је праћена оштећењем ткива домаћина се означава **инфективна болест**

Инфекција:

Инапарентна/Асимптоматска

Манифестна/Симптоматска (инфективна болест)

Патогенеза бактеријских инфекција

Инфекције су резултат комплексне интеракције микроорганизама и домаћина

Патогенеза бактеријских инфекција

Дефиниције

- **Резервоар инфекције** - природна средина у којој патоген нормално живи и из које може да се пренесе на осетљивог домаћина
- **Извор инфекције** - живо биће, предмет, супстанца одакле се инфективни агенс преноси на осетљивог домаћина
 - клицоноше
 - оболели
 - животиње
 - човеково окружење
- **Пут преноса:**
 - директан контакт, трансплацентно, дојење, трансфузија, трансплантација
 - индиректан контакт, вода, ваздух, земља, храна, вектори

Патогенеза бактеријских инфекција

ВРСТЕ ИНФЕКЦИЈА

Према броју и врсти микроорганизама...

Примарна инфекција је изазвана само једним патогеном;

Секундарна инфекција се надовезује или компликује примарну инфекцију;

Мешовита инфекција је изазвана са најмање два или више различитих патогена

Реинфекција је поновна инфекција изазвана истим патогеном.

Према месту настанка...

Локална инфекција настаје када микроорганизам остаје на месту продора (дифтерија);

Фокална или **жаришна** инфекција је она инфекција која је ограничена;

Генерализована инфекција настаје као последица ширења микроорганизма по читавом организму, хемтаогено, лимфогено и *per continuitatem*.

Патогенеза бактеријских инфекција

ВРСТЕ ИНФЕКЦИЈА

- **Јатрогена**: она која настаје после одређених терапијских и дијагностичких интервенција;
- **Болничка (интрахоспитална)**: она која настаје код неких пацијената у болничкој средини;
- **Опортунистичка** инфекција је изазвана условно патогеним микроорганизмима и срећу се или у болничкој средини или код имунодефицијентних особа.

Патогенеза бактеријских инфекција

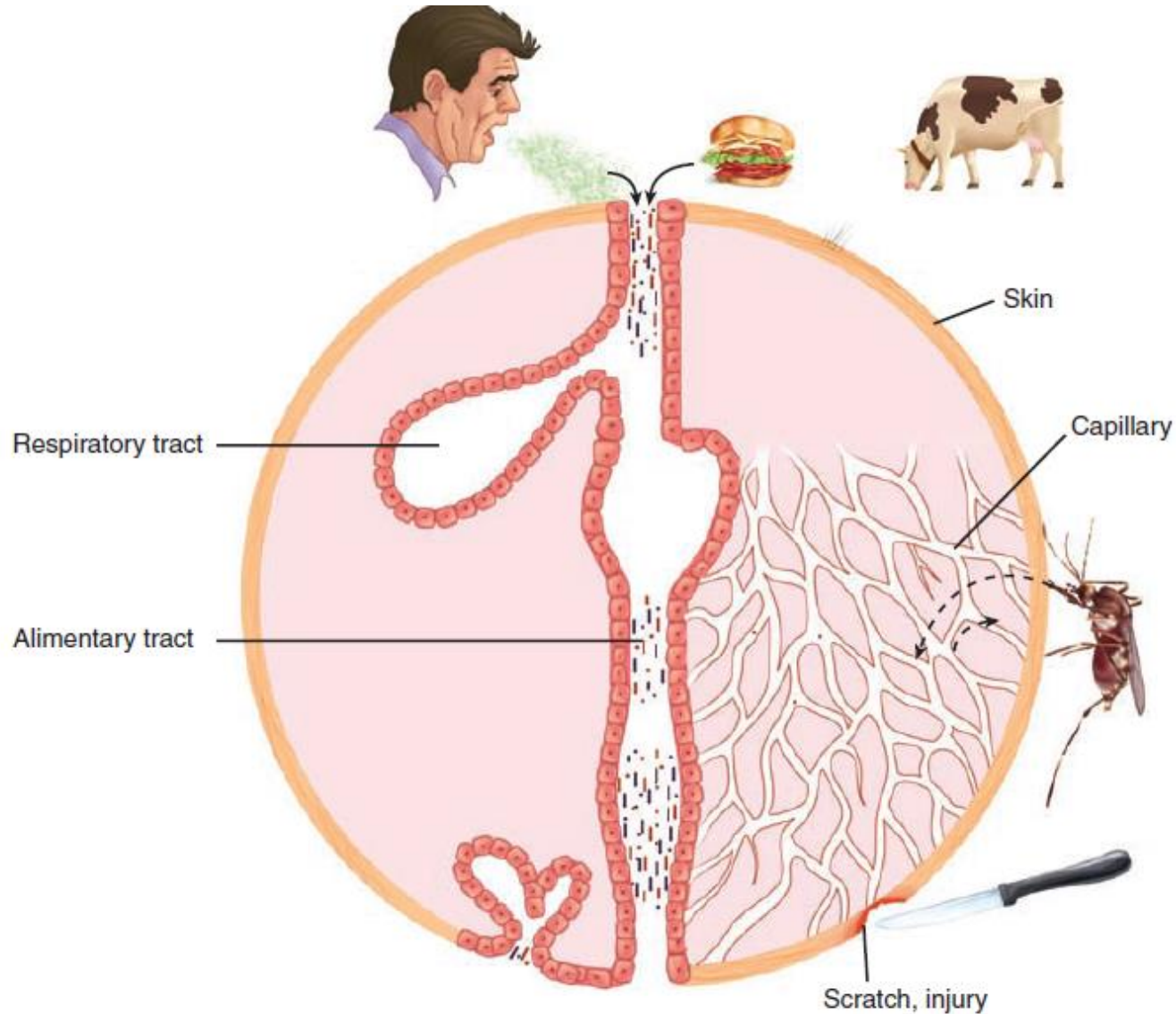
Микроорганизам (опортуниста или патоген) да би изазвао болест мора да:

- буде способан да уђе у организам домаћина
- нађе јединствену нишу
- избегне, заобиђе или ремети нормалну одбрану домаћина
- се репликује и нанесе штету домаћину
- мора да остане довољно дуго у домаћину како би се на крају пренео на новог осетљивог домаћина

Исход може да буде различит, побеђује или
а) инфективни агенс или
б) домаћин,
или науче да в) коегзистирају.

Патогенеза бактеријских инфекција

Улазак микроорганизама



Патогенеза бактеријских инфекција

Улазак микроорганизама и савладавање неспецифичне имуности домаћина:

- епителне површине,
- секрети,
- специјални ефекти: цилије, перисталтика, испирање...

TABLE 22-1 Innate Defenses Against Colonization with Pathogens											
SITE	MECHANICAL BARRIER	CILIATED EPITHELIUM	COMPETITION BY NORMAL FLORA	MUCUS	sIgA	LYMPHOID FOLLICLES	LOW PH	FLUSHING EFFECTS OF CONTENTS	PERISTALSIS	SPECIAL FACTORS	
Skin	+++	–	+	–	–	–	++	–	–	Fatty acids from action of normal flora on sebum	
Conjunctiva	++	–	–	–	+	–	–	+++	–	Lysozyme	
Oropharynx	+++	–	+++	–	+	Yes	–	++	–		
Upper respiratory tract	++	+	+++	++	++	Yes	–	++	–	Turbinate baffles	
Middle ear and paranasal sinuses ^a	++	+++	–	++	?	–	–	+	–		
Lower respiratory tract ^a	++	+++	–	++	++	Yes	–	–	–	Mucociliary escalator; alveolar macrophages; cough reflex	
Stomach	++	–	–	++	–	–	+++	+	+	Production of hydrochloric acid	
Intestinal tract	++	–	+++	+++	+++	Yes	–	+	+++	Bile; digestive enzymes	
Vagina	+++	–	+++	+	+	–	+++	–	–	Lactobacillary flora ferments	
Urinary tract ^a	++	–	–	–	+	–	+	+++	–		

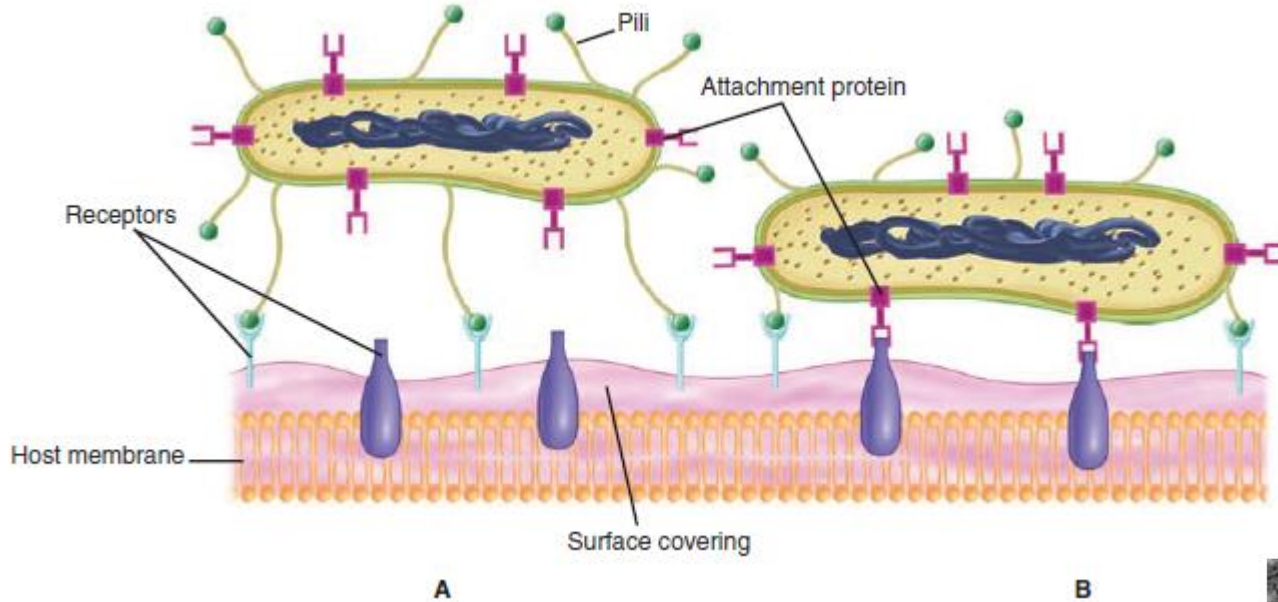
^aSterile in health

+, ++, +++, relative importance in defense at each site; – = unimportant

Патогенеза бактеријских инфекција

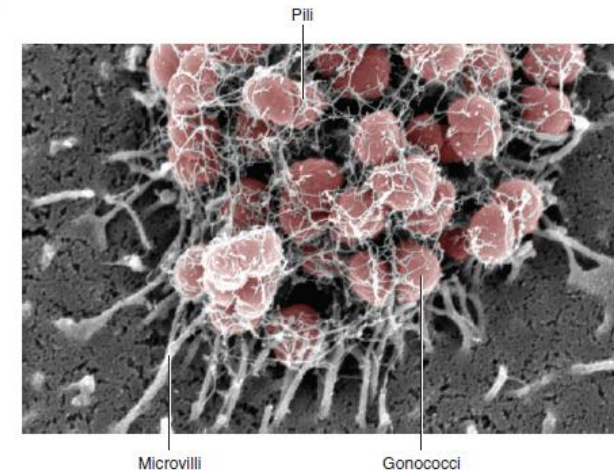
Адхезија:

интеракција пили и рецептора на ћелијама, па онда интеракција адхезин+специфични рецептор



Пили имају улогу и у кретању и формирању покретних микроколонија

Биофилм



Патогенеза бактеријских инфекција

Микроорганизми:

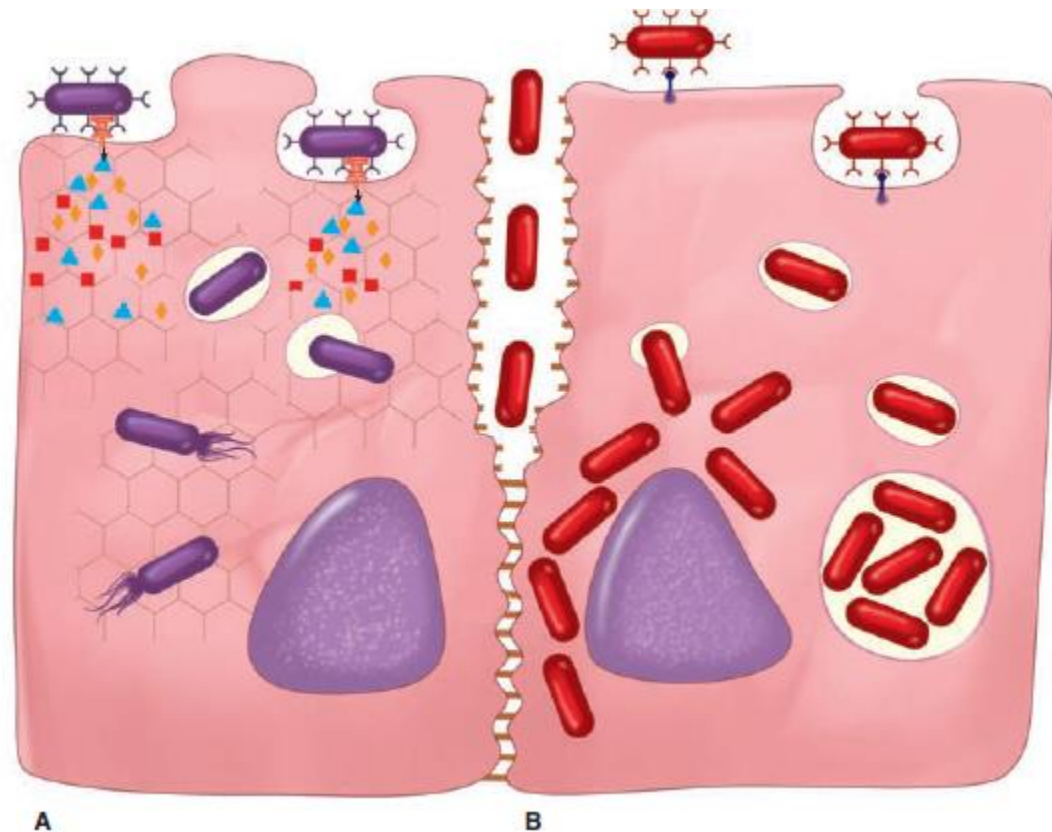
стриктно интраћелијски : опстају само унутар ћелија

факултативно интраћелијски: опстају и изван и унутар ћелија
домаћина

Инвазија, улазак у ћелије:

А: адхезија, па интеракција
инвазина са интегринима
ћелија домаћина, па
активација цитоскелета
домаћина

Б: ендоцитоза (следи или
одлазак у цитосол или
опстанак у ендо/фаго-
лизозомима)



Патогенеза бактеријских инфекција

ВЕЛИЧИНА ИНОКУЛУМА

број присутних микроорганизама

Сусрет са малим бројем микроорганизама вероватно неће да изазиве инфекцију, обично је потребно много инфективних агенаса да би се превазишли механизми локалне одбране.

Инфекције су скоро неизбежне уколико велики број микроорганизама продре у дубља ткива, било из коже на којој могу да се нађу микроорганизми, или из контаминираног земљишта или другог контаминираног материјала.

Патогенеза бактеријских инфекција

Опстанак у новом окружењу

Сидерофоре: обезбеђивање неопходног гвожђа

Избегавање урођене и стечене имуности:

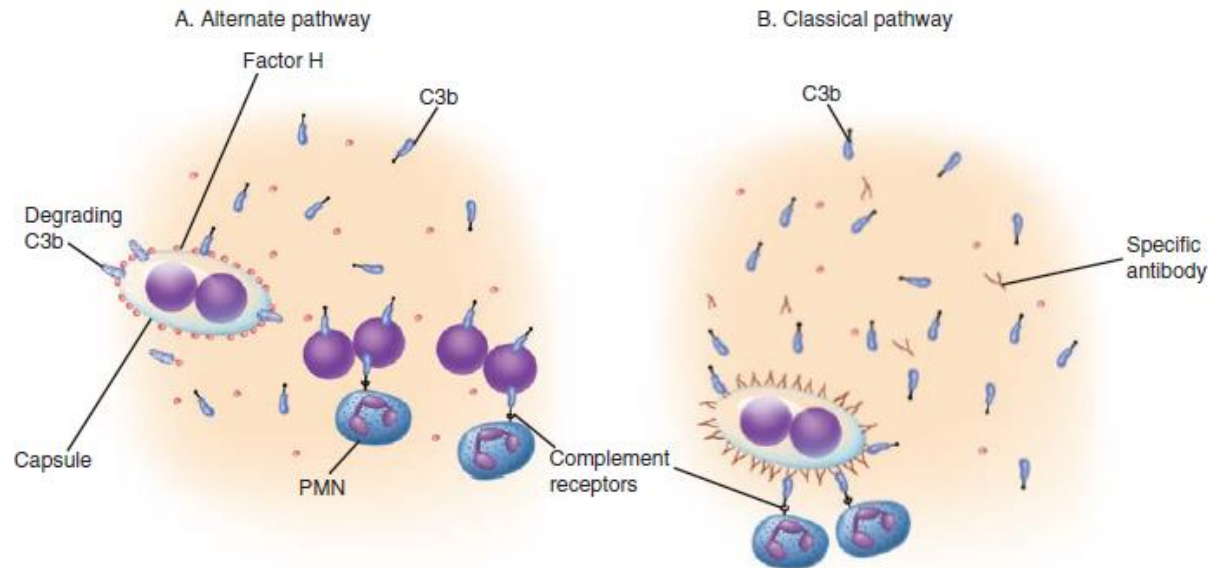
Модулација РAMPs

Избегавање фагоцитозе и прекид активације комплемента

Индукција апоптозе

Антигенске варијације

Избегавање опсонизације
и фагоцитозе



Патогенеза бактеријских инфекција

Ширење инфекције и мултипликација

Микроорганизми се шире углавном након размножавања на улазним вратима

- Ширење инфекције може и да претходи размножавању
 - Маларија
- **Тропизам**
 - Ширење патогена од улазних врата до циљног/циљних ткива
 - Менингитис, Тифус
- **Дисеминација**
 - Ширење патогена из циљног ткива у удаљена ткива
 - Генерализација - сепса

Патогенеза бактеријских инфекција

Оштећење ткива настаје:

1. Деловањем самих бактерија, директно оштећење, измене метаболизма (најчешће су последица деловања токсина)
2. Перзистентним инфламацијским одговором (оток ЦНС-а, оштећење алвеола полиморфонуклеарима...
3. Неадекватним имунским одговором домаћина (таложeње имунских комплекса...)

Патогенеза бактеријских инфекција

1) Токсини

Егзотоксини: протеини које бактерија секретује а токсични су за људе. Дистрибуција ћелијских рецептора за токсине углавном одређује и степен и природу токсичности.

АВ токсини

Егзотоксини који делују на нивоу мембране

Хидролитички ензими

Суперантигени

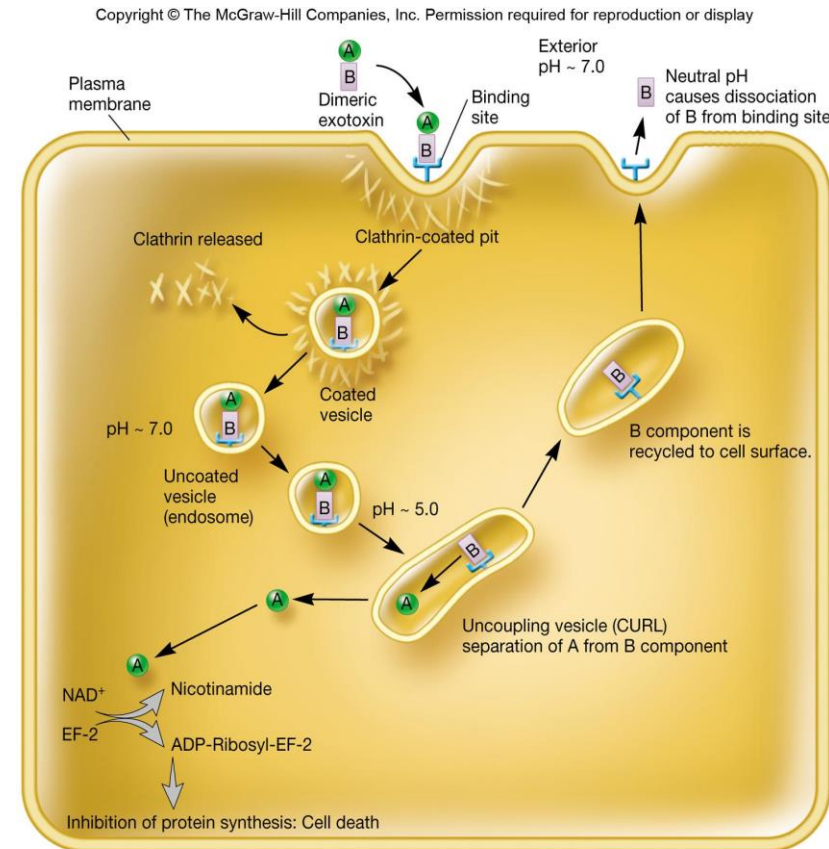
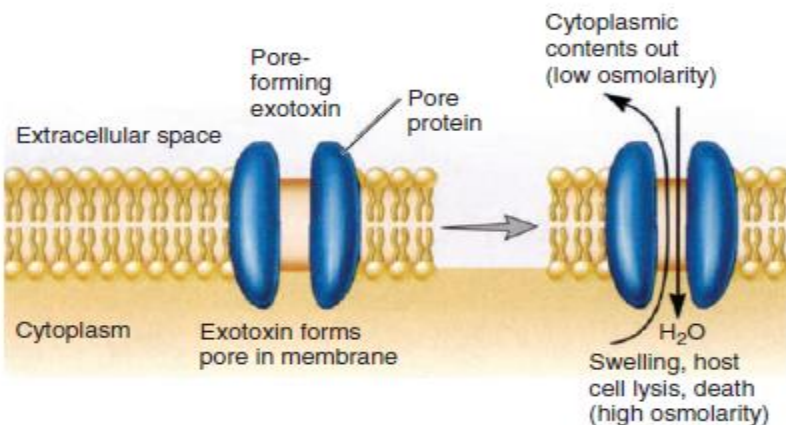
Патогенеза бактеријских инфекција

1)

AB токсини (активна+везујућа субјединица)

- В регион се везује за специфични гликопротеин или гликолипид на површини ћелија домаћина, а А субјединица се транспортује у ћелију и ту учествује у ензимским модификацијама циљног протеина.
- А субјединица најчешће учествује у ADP рибозилацији у којој се ADP рибоза везује за циљни протеин уз присуство NAD. ADP рибозилувани протеин не обавља своју функцију.
- Крајњи ефекат токсина зависи од функције циљног протеина и функције ћелије.

Егзотоксини који делују на нивоу мемембране



(b)

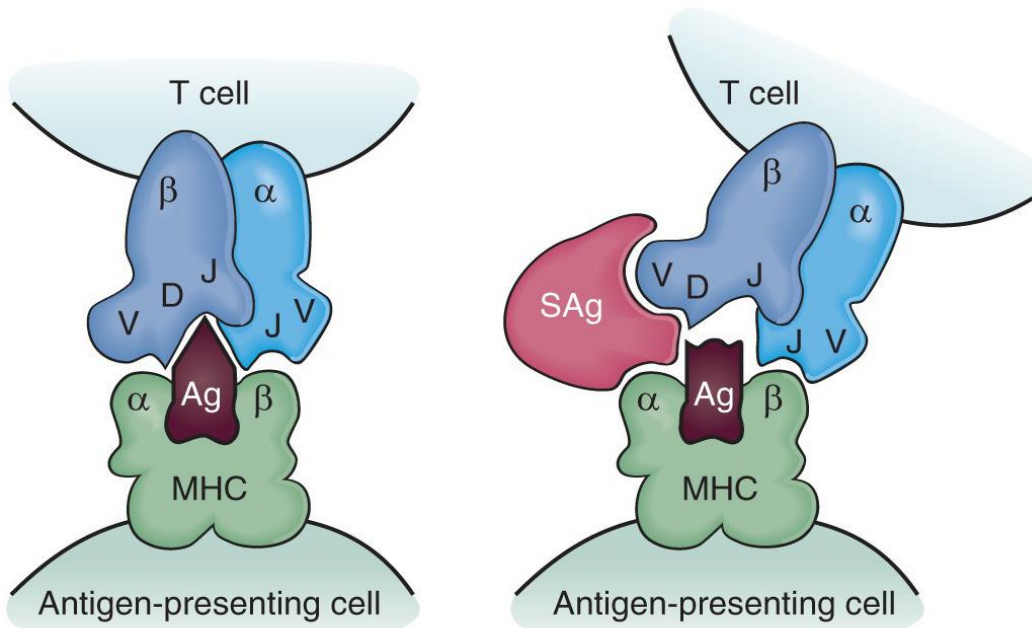
Патогенеза бактеријских инфекција

1)

Хидролитички ензими

колагеназа, хијалуронидаза, деоксирибонуклеаза, еластаза (што вероватно олакшава ширење инфекције)

Суперантигени



Суперантигени користе пречицу везујући директно и МНС молекул (али не у оквиру антиген-обавезујућег жлеба) и TCR (али не за антиген везујућа места), поликлонска активација Т лимфоцита, неадекватна активност ових ћелија (интензиван али потпуно неадекватан имунски одговор који може да буде смртоносан)

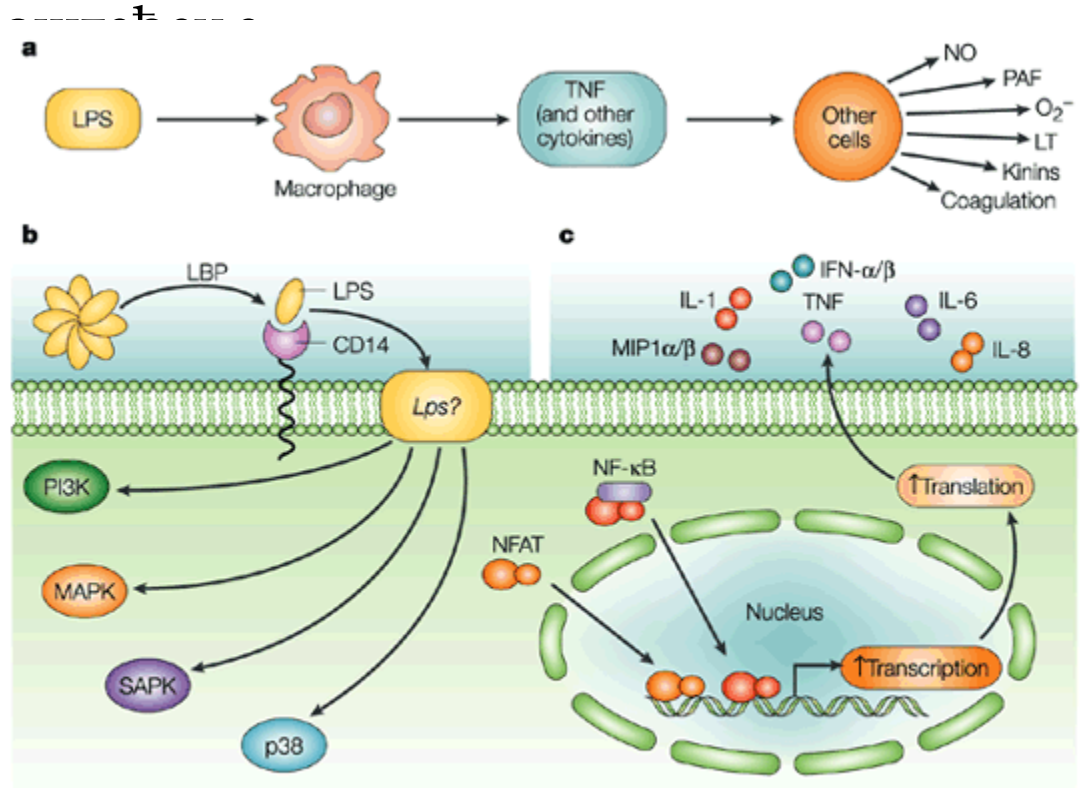
Патогенеза бактеријских инфекција

1) Ендотоксин (липополисахарид, LPS)

Сви ефекти ендотоксина су последица деловања **IL-1** и **TNF** чију продукцију стимулише LPS

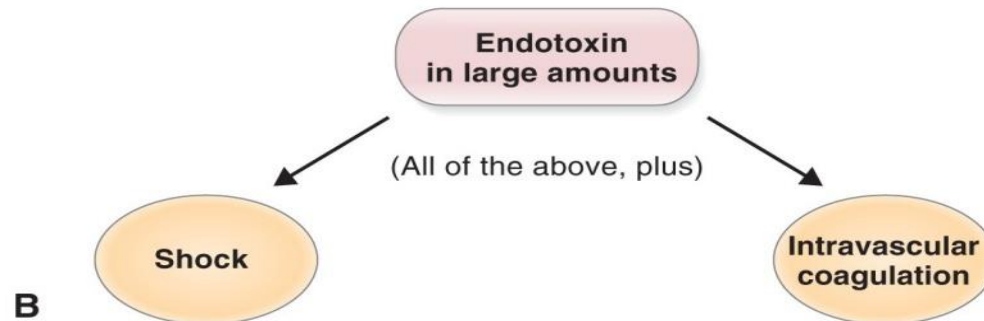
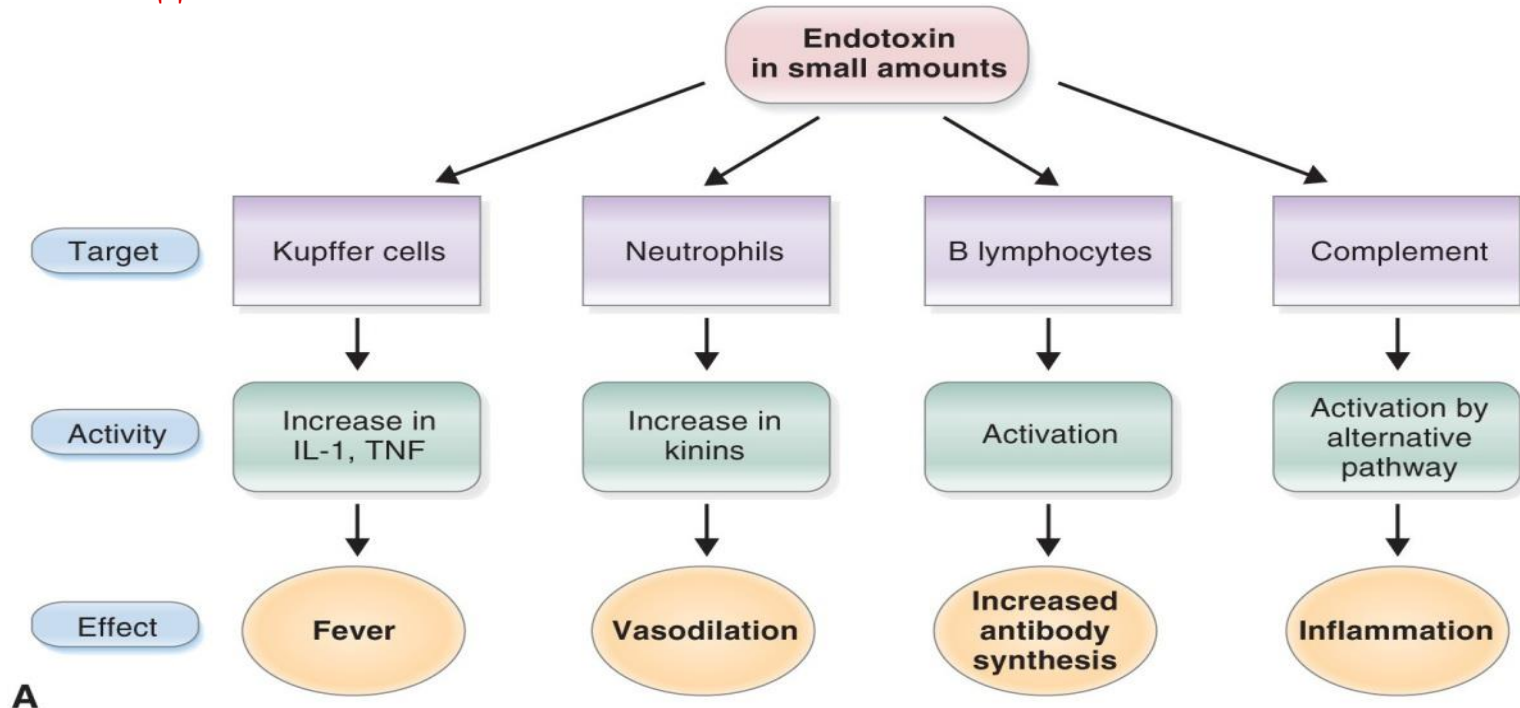
Локална инфламација

Системски ефекти



Патогенеза бактеријских инфекција

1) Ефекти ендотоксина



Патогенеза бактеријских инфекција

1) директно оштећење - ћелијска смрт

Лиза ћелија

Микроорганизам производи токсин који утиче на интегритет ћелијске мембране (токсин клостридија оштећује ћелијску мембрану и лизира еритроците).

Микроорганизам се размножава унутар ћелије и изазива лизу изнутра (интрацелуларни раста рикеција и ослобађање пероксида који оштећује ћелијску мембрану).

Микроорганизам се умножава у ћелијама домаћина, али инфициране ћелије убијају цитотоксични лимфоцити или ћелије неспецифичне имуности

Апоптоза

Неки микроорганизми, као што су шигеле (изазивач дизентерије) утичу на овај процес приликом инвазије ћелија домаћина, чиме се и објашњава преживљавање Шигеле након што је преузме фагоцит. Неки вируси, попут херпес вируса могу да стимулишу апоптозу у ћелијама. Насупрот томе, *Epstein Barr* вирус блокира апоптозу и тиме може да узрокује бесмртност ћелија.

Патогенеза бактеријских инфекција

1)

Патолошке измене метаболизма

У неким инфекцијама микроорганизми не убијају ћелије директно, али ипак изазивају веома тешке болести, попут тетануса, ботулизам, колере, и великог кашља. Патофизиологија сваке од ових болести је резултат токсина које производе бактерије и који мењају неки кључни аспект метаболизма на начин који подсећа на акцију хормона или других фармаколошких ефектора.

Патогенеза бактеријских инфекција

1)

Механички узроци оштећења

Механичка опструкција изазвана

- самим инфективним узрочницима (оклузија црева услед инфекције Аскарисом)
- инфламатоним одговором на њихово присуство (елефантијаза изазвана инфламаторним одговором на филарије)

Патогенеза бактеријских инфекција

2) Перзистентна инфламација

Нормални инфламаторни одговор је мач са две оштрице, и у акутној и у хроничној инфекцији (ензими полиморфонуклеара убијају микроорганизме, али са друге стране изазивају оштећење ткива и могу да оштете функције органа)

- алвеоле плућа могу да се испуне полиморфонуклеарима и макрофагима што омета нормалну оксигенацију,
- у затвореном ЦНС-а оток који изазива инфламација може директно да изазове оштећење мозга.
- у неким хроничним инфекцијама као што је туберкулоза клиничке манифестације углавном настају због касног типа преостељивости на продукте микроорганизма.

Патогенеза бактеријских инфекција

3) Неадекватан имунски одговор

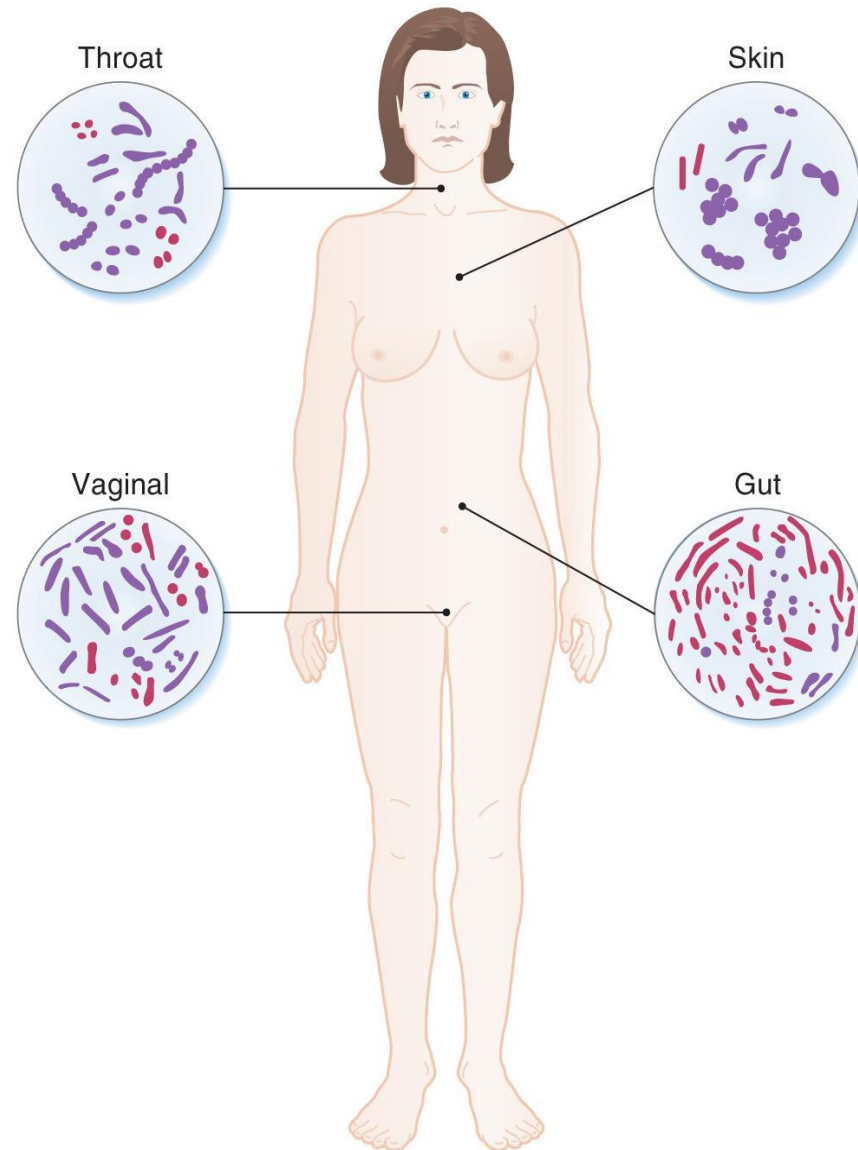
- Реакције између антитела и солубилних антигена микроорганизама могу да резултују депозицијом имунских комплекса у ткивима што изазива акутне инфламаторне реакције, тј. болест имунских комплекса, што се дешава у акутном постстрептококном гломерулонефритису.
- Антитела која се продукују у одговору на антигене бактерија могу унакрсно да реагују са ткивима и започну аутоимунски процес. Ова молекулска мимикрија је у основи постстрептоконне реуматске грознице.

Нормална микрофлора

Нормална микрофлора

Чланови нормалне
микрофлоре
се дефинишу као
микроорганизми који се
налазе на, или у телу
здравих
особа

Већина коегзистира са
људима,
без изазивања штете, а у
неким
случајевима пружају велику
корист **(мутуализам)**



Нормална микрофлора

Резидентна микрофлора (сојеви који формирају нише у одређеним подручјима организма и ту остају трајно)

Транзиторна микрофлора (стиче се из околине, микроорганизми брзо заузимају места, али су у конкуренцији са члановима резидентне флоре или су у сталној борби са имунским механизмима домаћина)

Особине микроорганизама које омогућавају успешну колонизацију

Бактеријски адhezини	
Антиколонизујуће карактеристике домаћина	Како бактерије превазилазе ове проблеме
Спирање микроорганизама протоком течности	Адхеренција за епителне ћелије (гонококе се причвршћују за епител уретре)
Убијање микроорганизама фагоцитима домаћина	Избегавање преузимања (пнеумокок има слузаву капсулу)
	Убијање фагоцита (стрептококе продукују токсин који прави поре у мембрани неутрофила)
Недовољно хранљивих састојака	Преузимање хранљивих састојака од ћелија домаћина (неке стафилококе лизирају еритроците и користе хемоглобин као извор гвожђа)
Инхибиција раста продукцијом антимикробних катјонских пептида	Модификација површинских молекула (липида А) тако да катјонски протеинин не могу да се вежу

❖ Афинитет ка одређеним регијама појединих инфективних агенаса

Улога нормалне микрофлоре

- Опортунистичке инфекције
- Стимулација имунског система
- Елиминација (онемогућавање колонизације патогенима)
- Улога у исхрани и метаболизму људи?

Добра и лоша конверзија ингестираних једињења

Цикламат —→ циклохексамин (канцероген мокраћне бешике)

Токсични нитрозамин се конвертује активношћу бактерија у безопасна једињења.

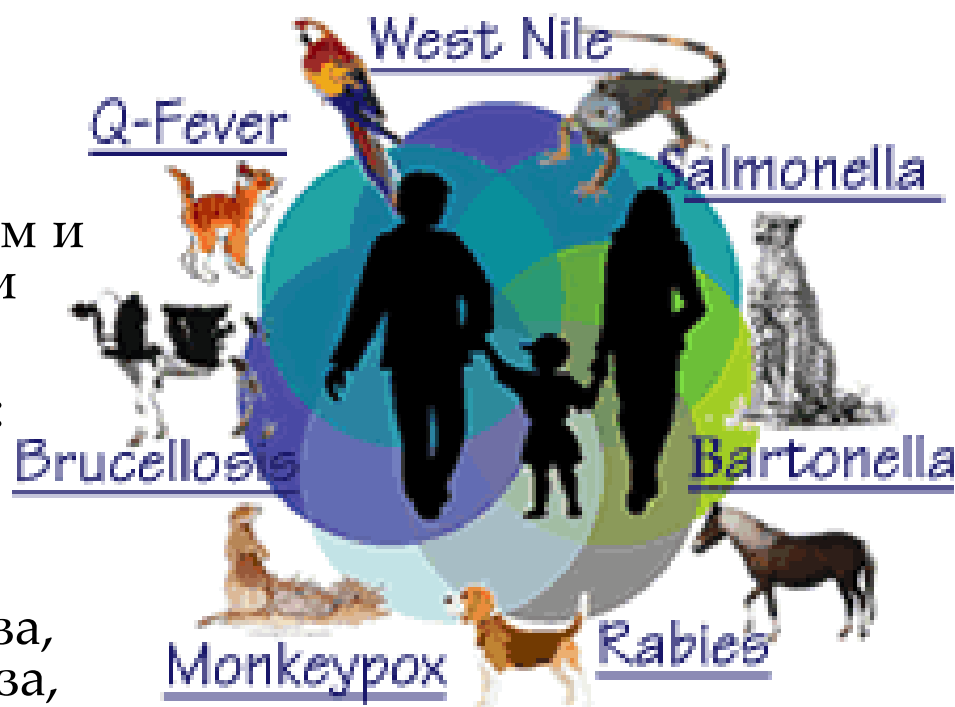
Чланови нормалне микрофлоре

Најчешћи чланови нормалне микрофлоре

Локализација	Грам-позитивне		Грам-негативне		Друге
	Коке	Бацили	Коке	Бацили	
Кожа	<i>Staphylococcus</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Propionbavterium</i> <i>acnes</i>	/	Ентерични бацили	/
Орофаринкс	А-хемолитички стрептокок <i>Micrococcus</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Haemophilus</i>	<i>Spirochetæ</i>
Дебело црево	<i>Streptococcus</i> <i>Enterococci</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Clostridium</i>	/	<i>Bacteroides</i> Ентерични бацили	/
Вагина	<i>Streptococcus</i>	<i>Lactobacillus</i>	/	<i>Bacteroides</i>	<i>Mycoplasma</i>

Зоонозе

- Инфекције и обољења животиња чији се узрочници у природним условима могу пренети на човека.
- Резервоари: шумске животиње, глодари, мишеви, итд.
- Узрочници: бактерије, вируси, паразити, гљиве, рикеције, итд.
- Пuteви преноса: контактом, алиментарним и аерогеним путем и преко вектора - крпељи, комарци
- Полиморфна клиничка слика
- У нашој земљи су најзастуљеније: салмонелоза, Лајмска болест и трихинелоза.
- У зоонозе спадају још и антракс, беснило, бруцелоза, лептоспироза, туларемија, Q грозница, пситакоза, трихинелоза, итд.
- Превенција и лечење зооноза имају мултидисциплинарни приступ и захтевају заједничку сарадњу лекара и ветеринара.



Антибиотици

Дефиниције

Антибиотици: антимикиробни агенси који потичу из микроорганизама, већину продукују гљивице или саме бактерије.

Антимикиробни агенси: супстанце које се користе за лечење инфективних болести.

Бактерицидно деловање: антимикиробна активност која не само да инхибира раст већ је и летална за бактерије.

Бактериостатско деловање: антимикиробна активност која инхибира раст али не убија микроорганизам.

Минимална инхибиторна концентрација или MIC: најнижа концентрација која је способна да инхибира раст микроорганизама *in vitro*.

Резистентност: микроорганизам не може да се инхибира клиничким концентрацијама антимикиробног лека.

Сензитивност: микроорганизам може да се инхибира клиничким, терапијским концентрацијама антимикиробног лека.

Спектар означава све категорије микроорганизама против којих је одређени антимикиробни лек активан.

Антибиотици

Табела 2 Карактеристике антибактеријских лекова	
ЛЕКОВИ/МЕТА У БАКТЕРИЈАМА	КАРАКТЕРИСТИКЕ
Синтеза ћелијског зида	
β-лактами	Бактерицидни за већину бактерија, инхибирају протеине који везују пеницилин
Пеницилини	
Природни, пеницилин G, пеницилин V	Делује на G+ бактерије и на неке G- коке
Пеницилиназа резистентни, метицилин	Слични су природним, али су резистентни на пеницилиназу стафилокока
Ширег спектра; ампицилин, амоксицилин	Слични су природним, али имају већу активност према G- бактеријама
Проширеног спектра; тикарцилин, пиперацилин	Већа активност према G- бацилима укључујући <i>P. aeruginosa</i> и према анаеробима, комбинују се са инхибиторима β-лактамаза
Цефалоспорици	Активнији према G- бактеријама и мање осетљиви на деструкцију β-лактамаза
Цефалексин, цефокситин, цефтриаксон, цефепим	
Карбапенеми	Резистентни на β-лактамазу, делују на већину G+ и G- бактерија, и на анаеробе
Имипенем, меропемен, дорипенем, ертапенем	
Монобактами	Резистентни на β-лактамазу, делују на све G- бактерије укључујући <i>Enterobacteriaceae</i>
Азтреонам	
Без β-лактамског прстена	
Ванкомицин, теикопланин	Делују на G+ бактерије
Бацитрацин	Делују на G+ бактерије

https://www.youtube.com/watch?v=T8_MVXhOGWc

Антибиотици

Табела 2 Карактеристике антибактеријских лекова	
ЛЕКОВИ/МЕТА У БАКТЕРИЈАМА	КАРАКТЕРИСТИКЕ
Синтеза протеина	
<i>Аминогликозиди</i>	Бактерицидни за G- аеробне и факултативне бактерије
Гентамицин, тобрамицин	
<i>Тетрациклини</i>	Бактериостатски за одређене G- и G+ бактерије
Тетрациклин, доксоциклин, иноциклин	
<i>Хлорамфеникол</i>	Бактериостатски, широког спектра
<i>Макролиди</i>	Бактериостатски за већину G+ бактерија и за неке микобактерије
Еритромицин, кларитромицин, азитромицин	
<i>Линкозамиди</i>	Бактериостатски за већину G+ и G-бактерија и аза анаеробе
Клиндамицин	
<i>Оксазолидинони</i>	Бактериостатски за већину G+ бактерија и за микобактерије
Линезолид	
<i>Стрептограмини</i>	Синергистичко дејство два агенса који делују бактерицидно на већину G+ бактерија, укључујући <i>Enterococcus faecium</i>
Квинупристин, дафнопристин	

Антибиотици

Табела 2 Карактеристике антибактеријских лекова	
ЛЕКОВИ/МЕТА У БАКТЕРИЈАМА	КАРАКТЕРИСТИКЕ
Синтеза нуклеинских киселина	
Флуорохинолони	Бактрицидини за већину G ⁺ и G ⁻ бактерија
Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин	
Рифамицини	Бактрицидини за већину G ⁺ и неке G ⁻ бактерије. Користи се за лечење туберкулозе и профилаксу менингитиса после излагања <i>Neisseria meningitidis</i>
Рифампин	
Синтеза фолата	
Сулфонамиди	Бактериостатски за већину G ⁺ и G ⁻ бактерија
Трипетоприм	Користи се у комбинацији са сулфонамидима због синергистичког дејства
Инегритет ћелијске мембране	
Полимиксин В, колистин	Бактрицидини за G ⁻ бактерије
Даптомицин	Бактерицидно дејство на G ⁺ бактерије +

Антибиотици

БИОЛОШКА ОСНОВА ЗА АНТИБАКТЕРИЈСКУ АКТИВНОСТ

Механизам деловања лека је само једна од особина које одређују потенцијалну корисност лека.

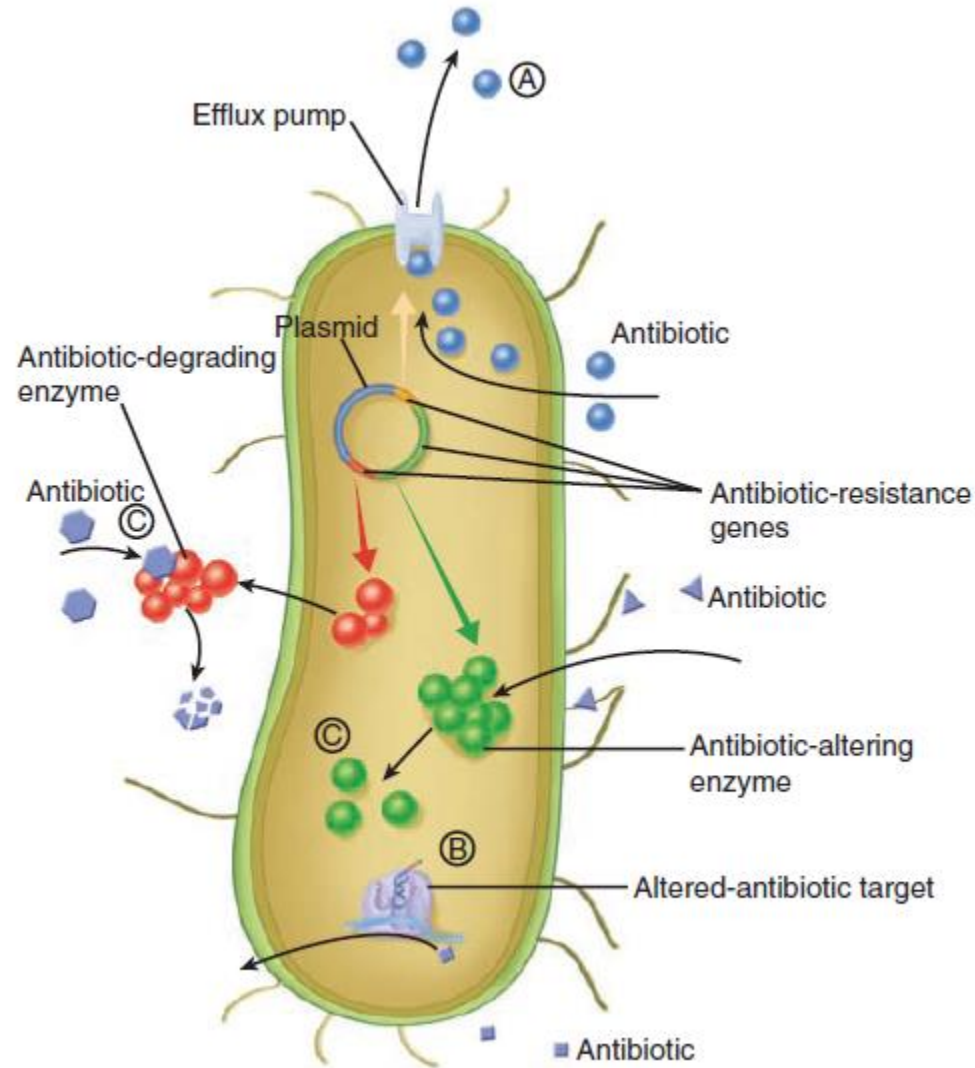
Постоје три врсте ограничења ефикасног деловања антибиотика који су директно повезани са начином њиховог деловања:

1. брзина деловања (бактерицидни/бактериостатски лекови),
2. осетљивост микроорганизама (врста микроорганизама и услови инфекције) и
3. нежељени ефекти на домаћина (алергија, токсичност).

Антибиотици

Механизми стицања резистенције на антибиотике

- Синтеза ензима који разлажу активни молекул
- Хемијска модификација лека што утиче на функцију
- Спречавање приступа мети инхибицијом преузимања
- Спречавање приступа циљној мети повећањем транспорта лека из микробне ћелије
- Модификација циљног места (најчешће)



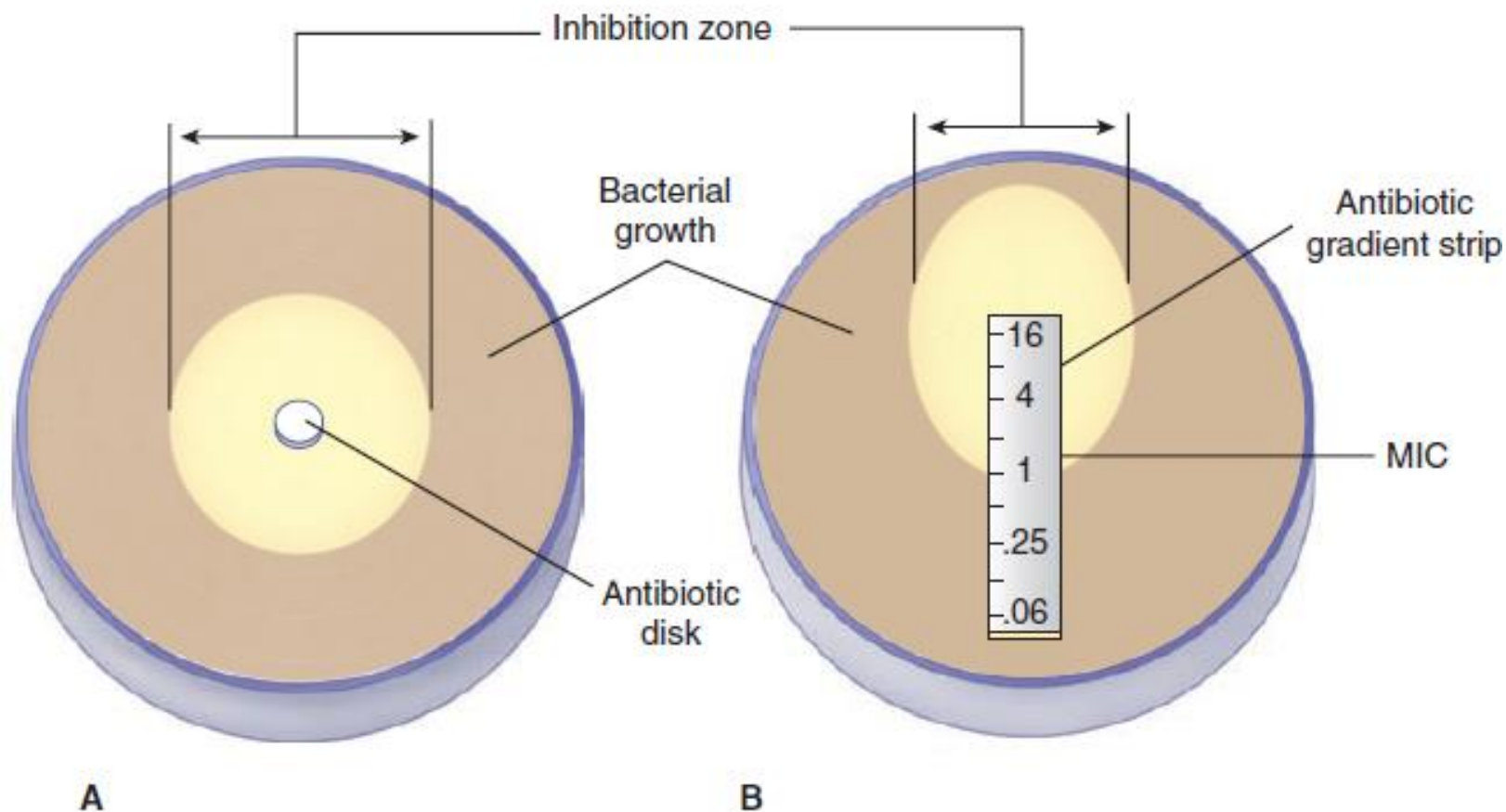
Антибиотици

бактериостатски *vs* бактерицидни лекови

- Минимална инхибиторна концентрација означава бактериостатски концентрацију лека, односно минималну концентрацију лека која инхибира раст бактерија, а минимална бактерицидна концентрација (МБК) означава минималну концентрацију лека која онемогућава даље дељење бактерија.
- Већина агенаса који су бактерицидни су бактериостатски на нижим концентрацијама.

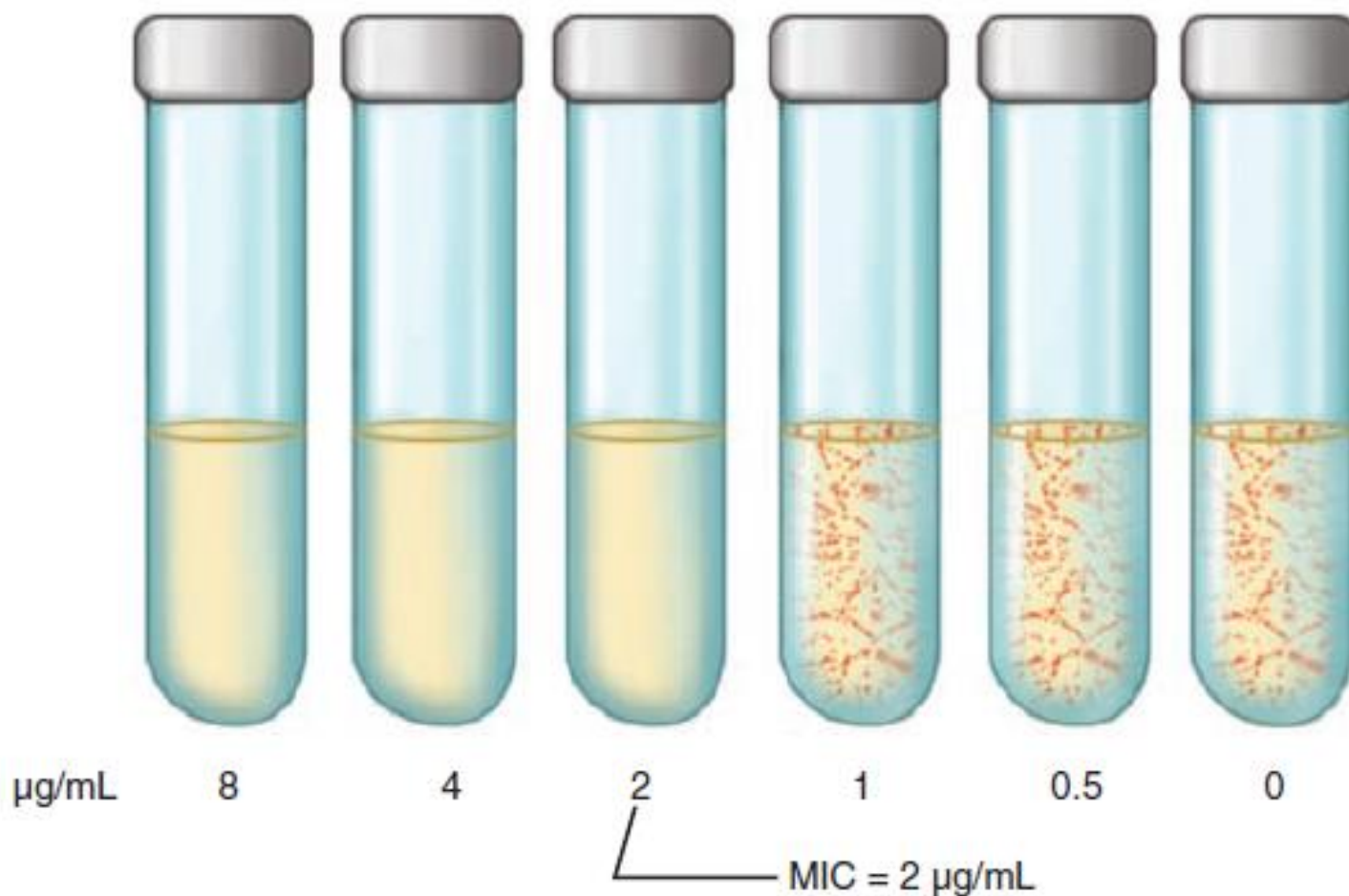
Антибиотици

Дифузиона метода одређивања осетљивости на антибиотике



Антибиотици

Дилуциона метода одређивања осетљивости на антибиотике



Антибиотици

бактериостатски *vs* бактерицидни лекови

Бактерицидни и бактериостатски лекови нису подједнако ефикасни у свим ситуацијама.

Бактериостатски терапија захтева да се активирају одбрамбени механизми домаћина да би се бактерије елиминисале.

Ако је домаћин имунодефицијентан или ако је место инфекције недоступно адекватном деловању имунског система (ендокардитиса или менингитис), онда су бактерицидни антибиотици обавезни.

Антибиотици

терапија применом више антибиотика

1. Синергизам (може да постоји и у токсичности)
2. Антагонизам
3. Индиференција

Комбинација антибиотика је неопхода у бројним клиничким ситуацијама:

Лечење тешких инфекција: синергистички ефекат комбинације би могао да постигне бактерицидни ефекат у нетоксичним концентрацијама (ентерококни ендокардитис).

Превенција развоја резистентних сојева: у активној туберкулози комбинована терапија је обавезна.

Лечење плимикробних инфекција као што су интраабдоминални апсцеси: сваки микроорганизам који изазива инфекцију би могао да буде осетљив на различити лек.

Започињање емпиријске терапије која би покрила више потенцијалних патогена.

Стерилизација и дезинфекција

Дефиниције

Смрт или убијање микроорганизама означава губитак способности микроорганизама да се мултипликују у култури у било којим познатим условима.

Стерилизација је комплетно убијање или уклањање свих живих микроорганизама из одређеног подручја или са неког предмета, а може да се постигне спаљивањем, излагањем топлоти, одређеним гасовима, јонизујућем зрачењу, течним хемикалијама и филтрацијом.

Пастеризација је коришћење топлоте довољне температуре (али ниже од оних које се користе за стерилизацију) да се инактивирају важни патогени микроорганизми у течностима као што су вода или млеко. Јасно је да се споре не убијају на овим температурама, убијају се само вегетативне форме.

Дезинфекција је уништавање патогених микроорганизама процесима који не испуњавају критеријуме стерилизације.

Стерилизација и дезинфекција

Дефиниције

Антисептици су дезинфицијенси који могу да се користе на телесним површинама (кожа, орална слузница..) како би се редуковао број микроорганизама чланова нормалне микрофлоре, као и патогених микроорганизама који су населили те површине.

Дезинфицијенси се користе за уклањање микроорганизама са неживих предмета, али слабије убијају вегетативне микроорганизамае.

Асепса описује поступак којим се онемогућава приступ микроорганизама у одређено, заштићено подручје, примењује се у многим процедурама у оперативним салама, у процесима припремања разних лекова као и у техничким манипулацијама у микробиолошким лабораторијама. Асепса се постиже стерилизацијом материјала и опреме која се користи.

Стерилизација и дезинфекција

Стерилизација

■Топлота

Отворени пламен: за стерилизацију инструмената у микробиолошким лабораторијама или за хитну стерилизацију ножа или игле.

Спаљивање: брза стерилизација материјала који се одлаже.

Сува топлота: 160°C у трајању од 2 сата (угљенисање органских материја и деструкција микроорганизама укључујући и споре) се користи за стакло и метал.

Влажна топлота: (много бржи и ефикаснији метод стерилизације него сува топлота јер реактивни молекули воде, на релативно нижим температурама, иреверзибилно денатуришу протеине цепањем водоничних веза између пептидних група) у аутоклаву на 121°C 10 до 15 минута у зависности од материјала који се стерилише.

Стерилизација и дезинфекција

Стерилизација

■ Гас

Етилен-оксид: алкилирајући агенс који инактивира (убија) микроорганизме тако што уклања лабилне атоме водоника на хидроксилним, карбоксилним и сулфхидрилним групама гуанина и аденина у DNA.

Материјал (неотпоран на високу топлоту, вештачке валвуле...) се стерилише излагањем 10% етилен-оксида у угљен-диоксида на 50-60°C у контролисаним условима влажности, 4 до 6 сати а после тога следи пролонгирано излагање ваздуху да би гас који је материјал апсорбовао могао да дифундује (изађе из материјала који је апсорбовао гас).

Аерација је кључна јер апсорбовани гас у стерилисаним материјалима може да узрокује оштећење на ткивима и кожи.

Стерилизација и дезинфекција

Стерилизација

■ Ултравиолетно и јонизујуће зрачење

Ултравиолетне зраке таласне дужине 240-270 nm апсорбују нуклеинске киселине што изазива оштећење гена (формирају се димери тимидина). Главна примена UV зрака је у зрачењу ваздуха у болницама као и деконтаминације одређених соба где се радило са потенцијално опасним микроорганизмима.

Јонизујуће зрачење има много већу енергију него UV зрачење и такође узрокује директно оштећење DNA али и настанак токсичних слободних радикала и водоник-пероксида из воде. Гама зраци из кобалта 60 се користе у индустријским процесима укључујући стерилизацију многих хируршких материјала као што су рукавице, пластични шприцеви, одређени контејнери и слично.

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

■ Физичке методе

Филтрација

Уклањање живих и мртвих микроорганизама из течности позитивним/негативним притиском филтрације. Користе се мембрански филтери од естара целулозе са различитим величинама пора од 0,005-1 μm . За уклањање бактерија се користе филтери са порама величине 0,2 μm .

Пастеризација

Пастеризација подразумева излагање течности температурама 55-75°C како би се уклониле све вегетативне бактерије (не и споре). Пастеризација у води на 70°C у току 30 минута је веома ефикасна и јефтина метода за припрему пластике која се користи за терапије инхалацијом.

Микроталаси

Микроталаси у форми микроталасних рерни не користе притисак али могу да достигну температуру близу кључања уколико је присутна влага и користе се као алтернатива спаљивању за дезинфекцију отпада у болници.

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

■ Хемијске методе

Хемијски дезинфицијенси се класификују на основу способности да стерилишу материјал на **дезинфицијенсе**

високог нивоа дезинфекције: убијају све агенсе изузев најрезистентнијих бактеријских спора

средњег нивоа: убијају све агенсе осим спора

ниског нивоа: убијају само већину вегетативних бактерија и вируса који имају липидни омотач

Већина супстанци које се користе за дезинфекцију су протоплазматски отрови, не користе се за лечење инфекција (изузев суперфицијалних).

Присуство органских материја значајно омета процес дезинфекције!

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

Алкохол

у течном стању у концентрацији 70-95% денатурише протеине па веома брзо убија вегетативне облике бактерија, не делује на споре и већину вируса.

100% алкохол дехидрира микроорганизме брзо али их не убија јер **процес убијања захтева молекуле воде.**

Алкохол (70-90%) и изопропил-алкохол (90-95%) се веома често користе за деконтаминацију коже пре неких једноставних инвазивних процедура као што је венепункција.

***међутим њихов ефекат није тренутан, веома је спор и традиционално брисање коже алкохомом пре вађења крви је више симболично него ефикасно зато што је то недовољно времена да се убију микроорганизми.**

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

Халогени

Јод оксидује кључне компоненте ћелијског зида микроорганизама. Оригинално се користи као тинктура 2% јода у 55% алкохолу и тако убија микроорганизме много брже и ефикасније него алкохол. Препарати у којима се јод комбинује са носачима (повидон) или са нејонским детерџентима (јодофоре) постепено ослобађају мале количине јода, мање боје кожу и не дехидратишу је као тинктуре и углавном се користе за припрему коже пре хируршких интервенција.

Хлор (хипохлорна киселина у воденом раствору дисоцира и даје слободан хлор у широком опсегу рН вредности) је леталан у року од неколико секунди за већину вегетативних бактерија и инактивира већину вируса у изузетно ниским концентрацијама

Користи се за одржавање сигурне воде за пиће као и хлоринацију воде у базенима, агенс је избора за деконтаминацију површина и стакала који су били контаминирани вирусима или спорама патогених бактерија и тада се користи као 5% раствор који се назива хипохлорит.

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

Хидроген пероксид

Моћан оксидациони агенс који напада мембранске липиде, делује веома брзо на већину бактерија и вируса, а спорије убија бактерије које продукују каталазу као и споре.

Сурфактанти

Једињења са хидрофобним и хидрофилним групама којима се везују за различита једињења и растварају их, или мењају њихове карактеристике. Катјонски детерџенти и то **кватернерна амонијумова једињења** (бензалконијум хлорид) су веома бактерицидни, али у одсуству контаминирајућих органских материја.

Имају малу токсичност за кожу и слузокоже тако да се користе као антибактеријски агенси у концентрацији од 0,1%. Не делују на споре и већину вируса.

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

Феноли

Фенол денатурише протеине и делује бактерицидно. Веома су токсични за кожу и ткива и не могу да се користе као антисептици. Кратко излагање фенолима може да се толерише, па су активни феноли присутни у већини течности за испирање уста и грла.

Хлор хексидин мења пермеабилност мембране и G⁺ и G⁻ бактерија и рутински се користи као дезинфицијенс за руке и кожу. Везује се за кожу и даје перзистентни антибактеријски ефекат.

По природи је катјон па га неутралишу сапуни и анјонски детерџенти.

Стерилизација и дезинфекција

Дезинфекција

Глутаралдехид и формалдехид

Алкилирајући агенси који су летални за све медицински значајне микроорганизме.

Формалдехид је гас који је иританс, алерген и веома је непријатан што ограничава његово коришћење у форми раствора или гаса.

Глутаралдехид је дезинфицијенс високог нивоа за апарате који не могу да се излажу високим температурама (сочива, опрема за апарате за респирацију). Гасови формалдехида су веома ефикасни у деконтаминацији околине у условима високе влажности тако да се понекад користе за деконтаминацију лабораторијских соба које су биле акцидентално и екстензивно контаминирани бактеријама.