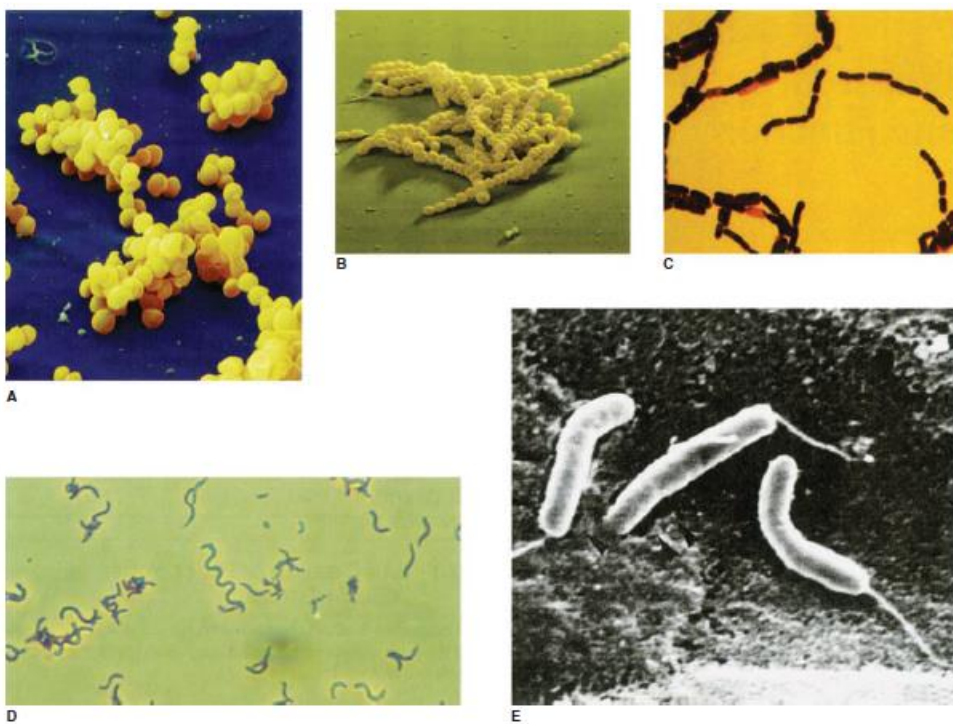


### СТРУКТУРА БАКТЕРИЈА

Бактерије су најмањи микроорганизми, способни за самосталну егзистенцију. Поједине врсте бактерија које колонизују или инфицирају људе варирају у величини од 0,1 до 10  $\mu\text{m}$ . Већина сферичних бактерија има дијаметар 0,5-2  $\mu\text{m}$ , а бацили су углавном ширине 0,2-2  $\mu\text{m}$  а дужине 1-10  $\mu\text{m}$ . Због мале величине и због тога што су скоро безбојне, бактерије могу да се визуализују под светлосним микроскопом тек после специјланих бојења, или коришћењем електронског микроскопа.

Главни морфолошки облици бактерија су: **коке, бацили, закривљени бацили (вибриони) и спирале** (слика 1). Сферичне или овалне бактерије се зову коке и типично се организују у гроздове или ланце. Бацили су штапићастог облика и могу да буду прави или закривљени. Нешто краћи бацили су плеоморфни, могу да подсећају на коке и називају се кокобацили. Спиралне бактерије могу да буду ригидне структуре или флексибилне.

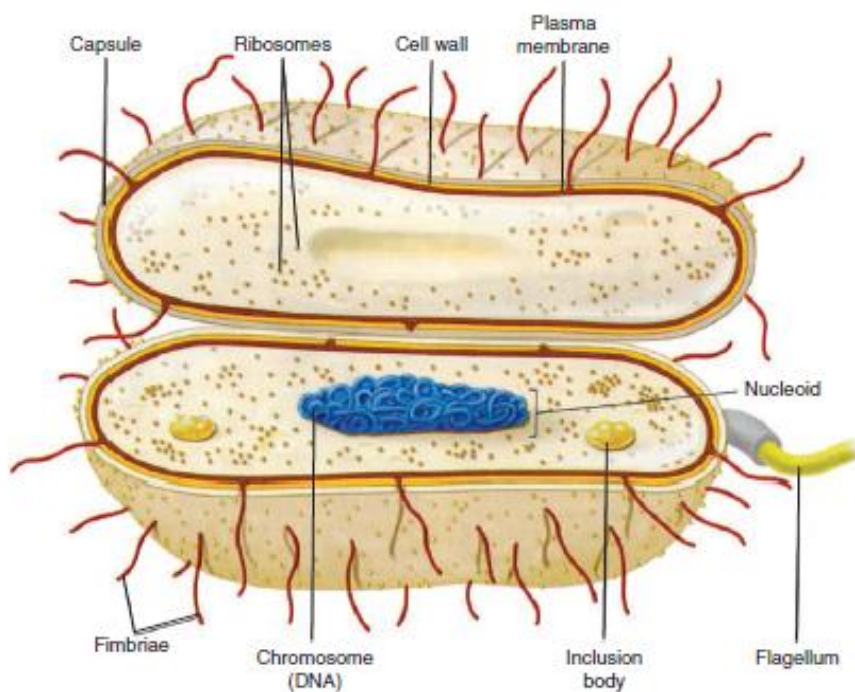


Слика 1. А) коке груписане у гроздове; Б) коке груписане у ланце; Ц) бацили; Д) спиралне бактерије; Е) вибриони.

Било који да је облик бактерија, због величине која је углавном 1  $\mu\text{m}$ , оне не могу да приме органеле које су присутне у еукаритској ћелији као што су митохондрије, једро, Голџи апарат, лизозоми, ендоплазматски ретикулум. Међутим, бактерија има структуру прокариотске ћелије. Структура бактеријске ћелије је приказана на слици 2. Главне

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

структуре бактеријске ћелије су у спољашњем делу вишеслојни омотачи и додаци, а у унутрашњем делу нуклеоид и цитоплазма. Цитоплазма је аналогна цитоплазми еукариотских ћелија, али пошто нема једра генетски материјал није јасно раздвојен. У структуру бактеријских ћелија улазе главне опште познате фамилије макромолекула: DNK, RNK, протеини, угљени хидрати и фосфолипиди. Поред тих макромолекула бактерије садрже и макромолекуле који су јединствени за бактерије, а то су пептидогликани и гликополисахариди присутни у ћелијском зиду бактерија.



Слика 2. Бактеријска, прокариотска ћелија.

### ОМОТАЧ БАКТЕРИЈА И ДОДАЦИ

Бактерије имају веома једноставан унутрашњи и веома комплексан спољашњи део. Компоненте бактеријске ћелије су наведене у **табели 1**. Омотач има улогу да штити бактеријску ћелију од хемијских или биолошких опасности у окружењу, а одговоран је и за многе метаболичке процесе који се у еукариотским ћелијама одвијају у органелама. Делови омотача и одређени додаци такође учествују у везивању бактерија за површине на хуманим ћелијама што је први корак у развоју болести. Зато није изненађујуће да је једна петина свих специфичних протеина бактеријске ћелије смештена у омотачу бактерија.

- **Капсула**

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Многе бактеријске ћелије су окружене неком врстом хидрофилног гела. Овај омотач је углавном дебео, углавном дебљи од самог дијаметра ћелије. Пошто је то омотач који је провидан и не може лако да се боји, може да се визуализује само ако се обоји одређеним бојама као што је *India ink* (слика 3). Уколико је овај хидрофилни омотач тањи и компактан назива се капсула, а ако има више аморфну структуру назива се слузави омотач. Углавном све бактеријске врсте могу да синтетишу неке од молекула који учествују у формирању капсуле. Већина капсула су по структури полисахариди и састоје се од једног или више типова шећера; само неколико типова капсула су једноставни полипептиди. Капсуле омогућавају одређену општу заштиту бактерија, а њихова главна функција у патогеним бактеријама је заштита бактерија од имунског система домаћина. Капсула не учествује у расту и мултипликацији бактерија нити има кључну улогу у преживљавању у вештачким подлогама. Синтеза капсуле зависи од спољашњих услова, на пример капсула бактерије *Streptococcus mutans* која се састоји од декстрана се синтетише само у присуству сахарозе.

Слика 3. Капсула која окружује бактеријску ћелију обојена у розе боју.



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 олигосахаради, 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-

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

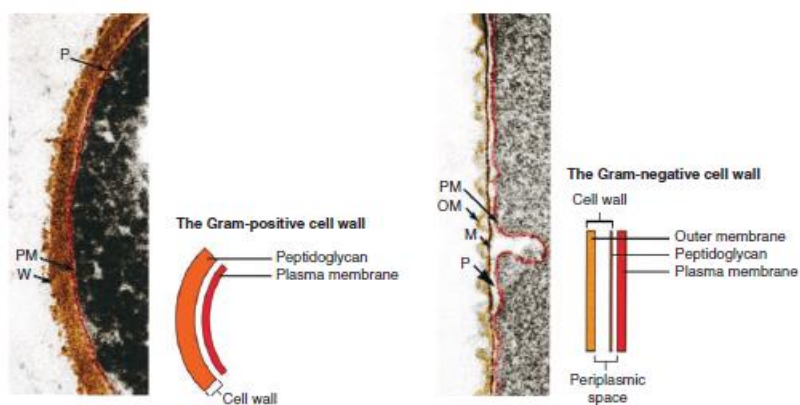
Ендоспоре				
Све компоненте ћелије плус дипиколинат и специјалне компоненте ендоспоре		-	+ или-	-

### ■ Ћелијски зид

Унутра од капсуле, уколико капсула постоји, али у склопу омотача бактеријске ћелије је ригидна ћелијска структура која се назива ћелијски зид. **Ћелијски зид садрже све бактеријске ћелије изузев неколико бактерија као што су микоплазме и хламидије.**

Структура и функција ћелијског зида је јединствена карактеристика прокариотских ћелија и не налази се нигде другде. Ћелијски зид штити ћелије од механичког оштећења и од пуцања ћелија услед притиска јер је бактеријска ћелија хипертонична у односу на окружење.

Такође омогућава заштиту од одређених токсичних хемијских и биолошких агенаса и учествује у формирању облика ћелије. Адекватно конструисан ћелијски зид штити ове фрагилне ћелије од хемијских и физичких агенаса, али дозвољава брзу размену хранљивих материја и нуспроизвода метаболизма што је неопходно за брз раст бактеријских ћелија. На основу бојења по Gram-у разликују се два основна типа структуре ћелијског зида и бактерије се деле у две групе **Gram+** и **Gram-**. Све бактерије које имају ћелијски зид би без обзира да могу да се обоје по Gram-у или не могле на основу структуре ћелијског зида да се свртају у одређену категорију бојења по Gram-у. Примери за овакве бактерије су узрочници туберкулозе и сифилиса. *Mycobacterium tuberculosis* спада у **Gram+** бактерије, али у свом ћелијском зиду има липиде који онемогућавају бојење већином познатих боја. *Treponema pallidum* је **Gram-** бактерија која се веома слабо боји и обично је толико танка да не може да се види под светлосним микроскопом без специјалне илуминације. У овим случајевима категоризација по Gram-у је заснована на електронској микроскопији и хемијској анализи структуре ћелијског зида (слика 4).

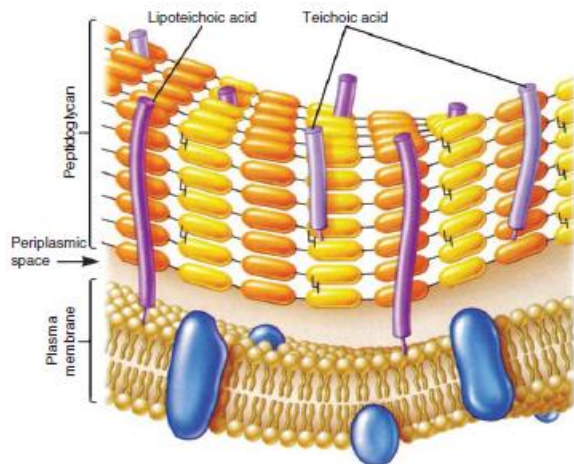


## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Слика 4. Ћелијски зид **Gram+** и **Gram-** бактерија.

### Ћелијски зид **Gram+** бактерија

Главне компоненте ћелијског зида **Gram+** бактерија су пептидогликан и теихоинска киселина. Ћелијски зид **Gram+** бактерија садржи и додатне угљене хидрате и протеине у зависности од врсте. Шема која приказује организацију ових компоненти је приказан на слици 5. Пептидогликан се налази само у прокариотским ћелијама. Пептидогликан се састоји од линеарног гликанског ланца који чине два алтернативно везана шећера, а то су N-ацетилглюкозамин (NAG) и N-ацетилмураминска киселина (NAM) слика 6. Свака резидуа мураминске киселине носи тетрапептид од алтернативно везаних Л и Д аминокиселина. Суседни гликански ланци су углавном унакрсно повезани у слојеве пептидним везама које се формирају између треће аминокиселине једног тетрапептида и терминалног Д аланина другог ланца. Исте унакрсне везе између других тетрапептида повезују ланце и тако се формира тродимензионални ригидни матрикс. Ово унакрсно везивање молекула изван ћелије формира нешто налик једном циновском молекулу у облику вреће. Пептидогликан је углавном исти у свим бактеријама, једине су разлике у природи и фреквенцији овог унакрсног везивања и у типовима аминокиселина на одређеним подручјима у тетрапептиду.



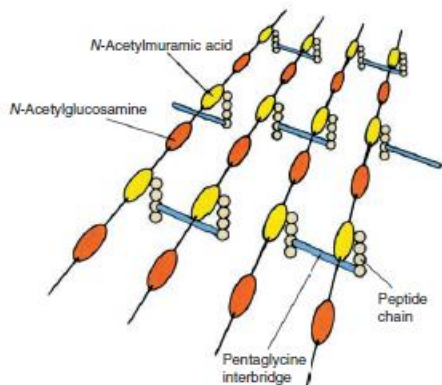
Слика 5: Омотач **Gram+** бактерија.

Пептидогликанска врећа даје толико велику механичку снагу бактеријској ћелији јер је читаву врећу једна ковалентно везана структура. Већина ензима која се налази у ћелијама сисара не може да разгради пептидогликан. Изузетак је лизозим хидролаза која је присутна у сузама и другим секретима која цепа  $\beta$ 1-4 гликозидну везу између мураминске киселине и глюкозамина. Улога пептидогликана у ћелијском зиду је да обезбеди осмотску резистенцију и облик ћелији што лако може да се докаже разарањем пептидогликана. Третман **Gram+** бактерија пеницилином који блокира формирање тетрапептидне везе уништава ову пептидогликанску врећу и сам ћелијски зид. Настаје лиза ћелије. Уколико је ћелија заштићена од лизе на пример ако се гаји у медијуму који је изотоничан са

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

унутрашњошћу ћелије као што је то 20% сахароза, ћелија постаје округла и формира сфере које се називају **протопласти**.

Друга компонента ћелијског зида **Gram+** бактерија је **теихоинска киселина**. Ова једињења су полимери који се састоје или од глицерол фосфата или од рибитол фосфата за које су везани различити шећери и аминокиселине. Дужине ових ланаца, природа и локација ових додатних молекула варирају од врсте до врсте, а некада и унутар врсте међу сојевима. Око 50% ћелијског зида може да чини теихоинска киселина која се углавном ковалентно везује за N ацетилмураминске резидуе пептидогликана. Уколико је теихоинска киселина направљена од полиглицеролфосфата она се не везује за ћелијски зид него за гликолипид у унутрашњем слоју ћелијске мембране. Овај тип теихоинске киселине се назива **липотеихоинска киселина** и вероватно има улогу у везивању ћелијског зида за ћелијску мембрану и служи као адхезин за епителне ћелије. **Gram+** садрже поред главних компоненти ћелијског зида, пептидогликана и теихоинске киселине, и мању количину других молекула који су карактеристични за поједине врсте. Неки од тих молекула су полисахариди као што су групно специфични антигени стрептокока, други су протеини као што је М протеин А групе стрептокока.

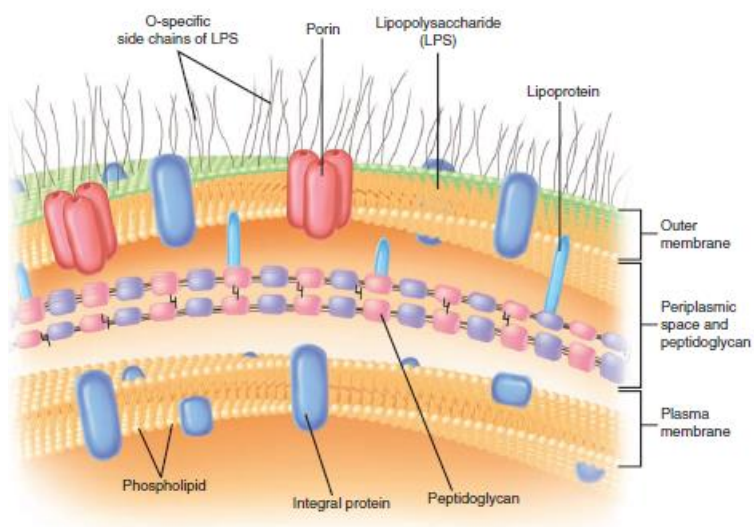


Слика 6. Структура пептидогликана

### Ћелијски зид **Gram-** бактерија

Друга врста бактеријских ћелија су **Gram-** бактерије (слика 7). Изузимајући присуство пептидогликана њихов ћелијски зид има врло мало хемијске сличности са ћелијским зидом **Gram+** бактерија, а архитектура ћелијског зида је потпуно другачија. У **Gram-** бактеријама пептидогликан је присутан у виду једног танког слоја, а остатак пептидогликана је у виду геласте супстанце са веома мало унакрсног везивања, а која се назива **периплазматски гел**. Споља од ове структуре се налази **периплазма**.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

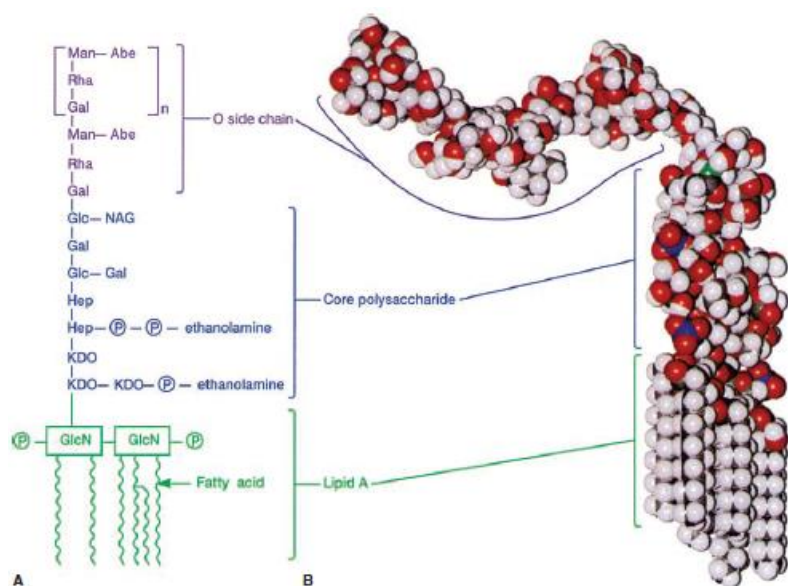


Слика 7. Омотач Gram- бактерија

Протеини у раствору у периплазми су ензими са каталитичким функцијама, неки од ензима који инактивирају антибиотике и различити везујући протеини који имају улогу у хемотакси и у активном транспорту раствора у ћелију. Олигосахариди који се секретују у периплазматски простор у одговору на спољашње факторе формирају осмотски притисак којим се одржава структура ћелије.

Периплазма је интермембранска структура која се налази између ћелијске мембране и специјалне мембране која је јединствена за Gram- бактерије која се назива **спољашња мембрана**. Структура ове мембране је слична већини биолошких мембрана са фосфолипидним двослојем, међутим у смислу хемијског састава спољашња мембрана има одређену биолошку јединственост. Њен унутрашњи слој се састоји од обичних фосфолипида, а у спољашњем слоју се налази специјални молекул који се назива **липополисахарид (LPS)** који је екстремно токсичан за људе и животиње и назива се **ендотоксин**. Чак и мала количина ендотоксина који се ослободи у циркулацију у току инфекције Gram- бактеријама може да изазове грозницу и шок синдром који се назива **шок изазван Gram- бактеријама** тј. **ендотоксични шок**.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА



Слика 8. Структура липополисахарида.

LPS се састоји од токсичног липида А (фосфолипид који садржи глукозамин уместо глицерола) и централног полисахарида (садржи необичне угљенохидратне резидеуе и има константну структуру међу бактеријама које припадају истим врстама) и О антигена који чине полисахаридни бочни ланци (фигура 8). Последња компонента је главни спољашњи антиген Gram- бактерија.

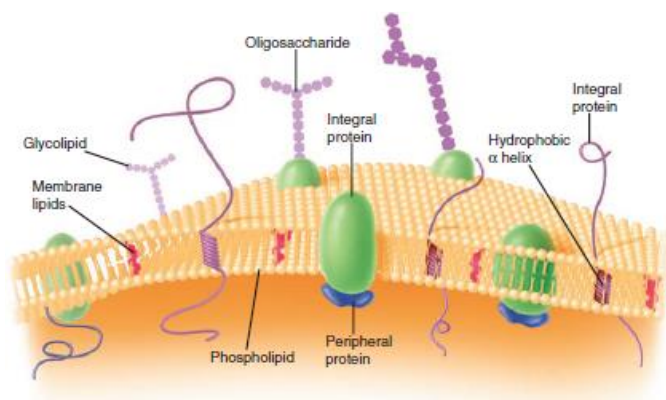
Спољашња мембрана је пермеабилна баријера, али Gram- бактерије морају да имају механизма који им омогућава улазак нутријената. Специјални структурни протеини који се називају **порини** формирају поре кроз ову спољашњу мембрану што омогућава дифузију хидрофилним солубилним молекулима у периплазму. Постојање спољашње мембране Gram- бактеријама даје неке 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) баријера која онемогућава пролазак опасним материјама као што су лизозими домаћина, жучне соли, ензими дигестивног тракта и многи антибиотици.

### ■ Ћелијска мембрана

Ћелијска мембрана бактерија је слична осталим фосфолипидним мембранама, састоји се од фосфолипида и протеина (слика 9). Међутим има неких специфичности. Бактеријска ћелијска мембрана је веома богата протеинима и не садржи стероле, изузетак су микоплазме. Бактеријски хромозом је везан за ћелијску мембрану и она има улогу у раздвајању новосинтетисаних хромозомских нити у току ћелијске деобе, аналогно улози митотског апарата у еукариотским ћелијама. Мембрана је место синтезе DNK, полимера

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

ћелијског зида и мембранских липида. Садржи читав систем транспорта електрона у ћелији па према томе има функцију аналогну митохондријама у еукариотским ћелијама. Садржи протеине рецепторе који имају улогу у хемотакси. Слично ћелијској мембрани у еукариотским ћелијама она има улогу пермеабилне баријере и садржи протеине који су укључени у селективни и активни транспорт молекула. Такође је укључена и у секрецију егзопотеина, егзотоксина и протеолитичких ензима који су укључени у патогенезу болести. Према томе бактеријска ћелијска мембрана је функционално еквивалентна већини органела у ћелији еукариота и кључна је за раст и одржавање бактеријских ћелија.



Слика 9. Ћелијска мембрана бактерија

### ■ Флагеле

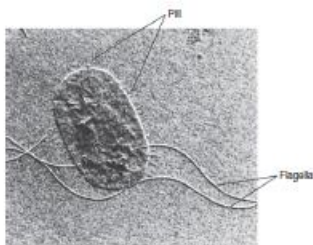
Флагеле су органеле које омогућавају кретање. Налазе се у већини бактеријских врста Gram<sup>+</sup> и Gram<sup>-</sup> бактерија. Могу да буду распоређене укрug око ћелије (**перитрихијални** распоред од гр. *trichos* што значи коса), на једном полу (**монотриха**), на од апола ћелије (**лофотриха**). Флагеле су дужине око 12  $\mu\text{m}$ , танке, ригидне и углавном имају хеликални облик. Флагела покреће ћелију ротирајући се око места своје инсерције у ћелијски омотач. Присуство или одсуство флагеле је важно за таксономску карактеризацију. Структура флагела је комплексна и састоји се од протеина који се везују за ћелију својим базалним телом који се састоји од неколико протеина који су организовани у облику прстена. Филаменти се састоје од протеина који се назива **флагелин**. Распоред аминокиселина у флагелину варира у зависности од соја па су антигени флагела веома корисни површински антигени за разликовање сојева посебно у фамилији *Enterobacteriaceae*.

### ■ Пили

Пили или фимбрије су танке пројекције које личе на длаку, а присутне су на површини већине Gram<sup>+</sup> и Gram<sup>-</sup> бактерија. Састоје се од протеина који се назива **пилин** који се тако организује да формира цевасту структуру. Постоје 2 основне класе пила, 1) заједнички и 2) секс пили. До стотину **заједничких** пила прекрива површину ћелије (слика 10) и они су

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

у већини случајева адхезини, омогућавају бактеријама да колонизују површину ћелија домаћина. Ови израштаји нису увек пасивни зато што неки пили могу да учествују у кретању дуж ћелијских површина. Одређени специјализовани пили могу да омогуће адхеренцију за одређене типове ћелија као што су ентероцити или ћелије уроепитела. Иста бактеријска ћелија може да има и заједничке пиле али и специјализоване пиле. Секс пили су укључени у размену генетског материјала међу неким Gram- бактеријама.



Слика 10. Флагеле и пили

### ЈЕЗГРО (CORE)

Постоје два јасно уочљива региона у унутрашњости бактеријских ћелија: 1) грануларна цитоплазма и 2) фиброзни део који се зове нуклеоид. Поред тога, многе бактерије у цитоплазми садрже и плазмиде који су циркуларне структуре, састављене од дволанчане DNK, и одвојене су од нуклеоида који је већи од њих. Плазмиди су сувише мали да би се видели на танким пресецима бактерија.

#### ■ Цитоплазма

Густа цитоплазма или цитосол испуњава унутрашњост ћелијске мембране. Има изглед грануларне структуре јер се састоји од густо пакованих рибозома којих има много више у цитоплазми бактеријских ћелија у поређењу са еукариотским ћелијама (што и омогућава много бржи раст бактеријским ћелијама). Сваки рибозом је рибонуклеопротеин који се састоји од 3 врсте rRNK (5S, 16S и 20S) и преко 50 протеина. Основна структура субјединице је 50S плус 30S односно укупно 70S што подсећа на рибозоме еукариотских ћелија. Међутим рибозом бактерија је мањи што омогућава деловање великог броја антимикробних агенаса који утичу на функцију рибозома. Број рибозома варира директно у зависности од раста бактеријске ћелије. Изузимајући прцесе који се одвијају у ћелијској мембрани сви остали метаболички процеси у прокариотама се одвијају у цитоплазми. Цитоплазма има **цитоскелет** који обезбеђује одговарајућу локализацију протеина, учествује у ћелијској деоби и заједно са пептидогликаном ћелијског зида даје облик

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

ћелији. Цитоскелет бактерија има хемијску структуру хомологу микрофиламентима, микротубулима и интермедијерним филаментима еукариотских ћелија. У бактеријским ћелијама микрофиламенти се састоје од протеина актина, а микротубули од микротубулина. Већина интермедијерних филамената се састоји од мешавине протеина, а неки од њих су јединствени за бактеријске ћелије. Модификација цитоскелета је главни фактор вируленције бактерија.

### ■ Нуклеоид

Нуклеоид је део цитоплазме који садржи геном и бројне протеине. Читав геном бактерија је један хромозом (једна циркуларна дволанчана DNA) који међу бактеријама које су патогене може да садржи од 600 до 6000 гена. Овај молекул дужине веће од 1 mm и према томе превазилази дужину саме бактеријске ћелије и до 1000 пута. Густо паковани рибозоми и друге цитосолне компоненте формирају регионе који садрже хромозом обложен полиаминима и специјализованим протеинима који везују DNA. Двоструки хеликсни DNA ланац је организован у супер навојницу и везан је за ћелијску мембрану и/или за додатне структуре у ћелији на неколико места. Тиме се формирају навоји DNA, а сваки од тих навоја је независно увијен у један густ супернавој. Нуклеарно тело одговара једном DNA молекулу. Број нуклеарних тела варира у зависности од раста бактеријске ћелија. Бактерије које су у сталном мировању имају само једно нуклеарно тело, а оне које брзо расту могу да имају и 4 нуклеарна тела. Неке бактерије имају линеарни хромозом док друге могу да имају више од једног хромозома.

Одсуство нуклеарне мембране даје прокариотским ћелијама предности које се односе на брзи раст у окружењу које се врло брзо мења. Рибозоми могу да започну процес транслације mRNA од тренутка када се mRNA синтетишу није потребан никакав транспорт.

### ■ Плазмиди

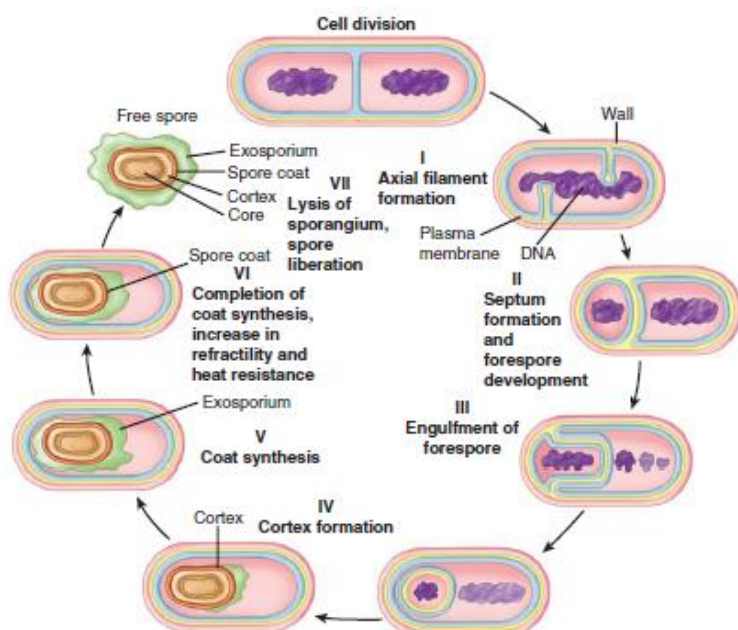
Многе бактерије садрже мале, углавном циркуларне дволанчане DNK који су издвојене од хромозома. Индивидуалне врсте имају регулаторне системе који контролишу плазмиде и у једној ћелије може да буде више од 40 копија једног истог плаزمида. Плазмиди типично садрже до 30 гена и репликују се независно од хромозома. Углавном не садрже гене чији су продукти неопходни за преживљавање бактеријских ћелија, али могу да садрже гене који кодирају протеине који контролишу функцију бактерија и њихову резистенцију на антимикробне агенсе. Већину фактора вируленције као што су пила, егзотоксини... кодирају гени који су присутни на плазмидима.

## СПОРЕ

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Ендоспоре су мале дехидриране метаболички неактивне форме у које неке бактерије могу да пређу у случају недостатка хране или услед лоших услова у окружењу. Само неколико врста бактерија може да има форму спора, а неке од њих имају медицински значај јер изазивају болести као што су антракс, гасна гангрена, тетанус и ботулизам. Све бактерије које могу да формирају споре припадају Gram+ бацилима. Споре бактерија нису репродуктивне структуре. Једна ћелија формира једну спору у лошим условима спољашње средине и тај процес се назива **спорулација**. Спора може да перзистира дуги период времена, вековима, а онда у одговарајућим условима из ње може да се развије једна бактеријска ћелија и тај процес се назива **герминација**. Споре су према томе облици који омогућавају преживљавање, а не репродуктивни облици. Споре неких врста могу да преживе и екстремне вредности рН и температуре укључујући кључалу воду и то веома дуг период. Резистенција на високое температуре је могућа због веома ниског садржаја воде и присуства огромне количине супстанце која се налази само у спорама и која се назива **калцијум дипиколинат**. Резистенција на хемикалије донекле је омогућена специјалним, екстремно дебелим чврстим омотачем спора. Омотач спора се састоји од **мембране споре** која је еквивалентна ћелијској мембрани; дебелог **кортекса** који се састоји од специјалних форми пептидогликана; **омотача** који садржи нерастворљив протеин са доста цистеина и кератина; и спољашњег омотача од липопротеина и угљених хидрата који се назива **егзоспоријум**. Спорулација се и даље интензивно истражује. Спорулација започиње одбацивањем ћелојског зида, згушњавањем цитоплазме и инвагинацијом ћелијске мембране око нуклеоида и касније синтезом специфичних омотача (слика 11). Герминацију активирају услови из спољашње средине. Герминацијом настаје вегетативна форма бактерије која има исти генотип као и бактерија из које је настала спора.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА



Слика 11. Фазе формирања споре.

## РАСТ И МЕТАБОЛИЗАМ БАКТЕРИЈА

Раст бактерија је омогућен низом метаболичких процеса, на крају следи деоба бинарном фисијом. Метаболичким процесима из хранљивих супстанци из окружења настаје градивни материјал бактеријских ћелија. На стотине метаболичких процеса је регулисано да се активирају у тачно одређено време. Дебом бактеријске ћелије настају две идентичне ћерке ћелије.

### МЕТАБОЛИЗАМ БАКТЕРИЈА

Метаболизам бактеријских ћелија и основни принципи тог метаболизма су углавном универзални и постоје само неке јединствености бактеријског метаболизма у којем се он разликује од метаболизма хуманих ћелија. Те разлике могу да се укратко наброје:

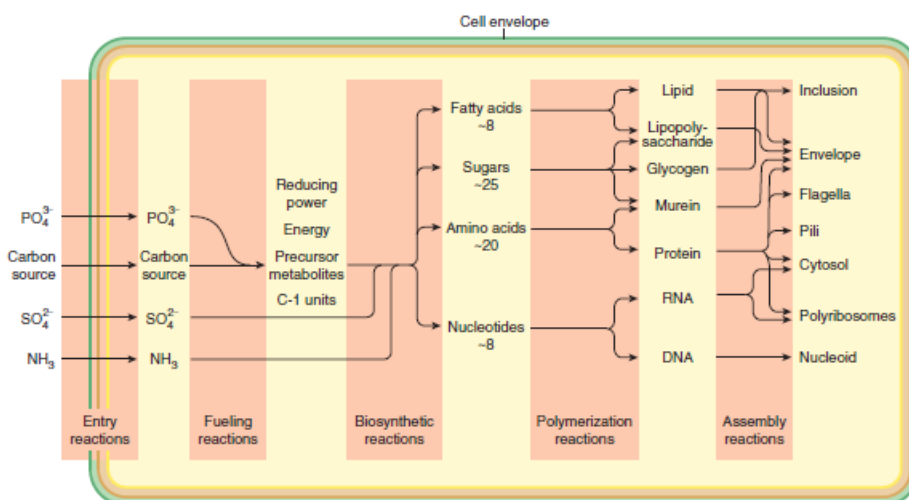
1. Брзина: бактерија има 10 до 100 пута брже метаболичке процесе
2. Прилагодљивост: користе веома различита једињења као извор енергије и имају веома различите нутритивне захтеве.
3. Једноставност: синтетишу макромолекуле на веома динамичан начин.
4. Јединственост: неки биосинтетски процеси као што су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

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Бактеријски метаболизам је веома комплексан. Бактеријска ћелија синтетише и генерише енергију користећи преко 2000 хемијских реакција. Ове реакције могу да буду класификоване према својој функцији на метаболичке процесе којим се добија енергија и метаболичке процесе синтезе, полимеризације и удруживања.

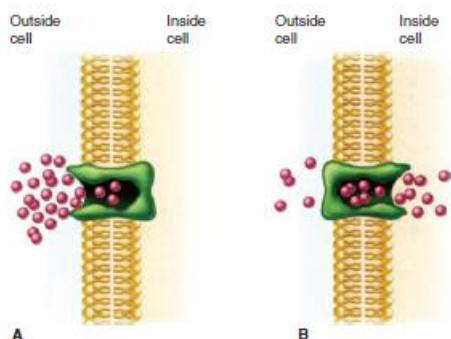
### ■ Унос материја из спољашње средине

Реакције којима се добија енергија обезбеђује ћелију енергијом и обезбеђују јој 12 прекурсорских метаболита које користе у биосинтетским реакцијама (слика 12). Први корак је прихватање хранљивих састојака из окружења.



Слика 12. Метаболизам бактерија.

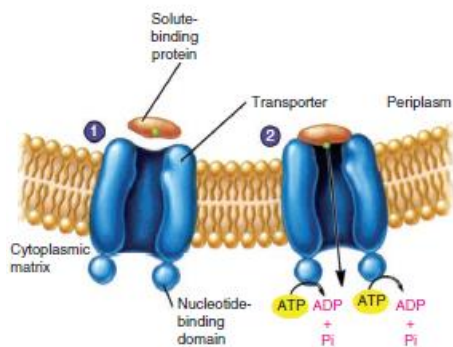
Поред воде, кисеоника и угљен диоксида скоро да ниједан други молекул не улази у ћелију обичном дифузијом јер је ћелијска мембрана веома ефикасна баријера. Транспорт се делимично обавља олакшаном дифузијом у којој одређени протеински носачи у ћелијској мембрани, специфични за одређено једињење, прихватају одређене супстанце из околине и пребацују у унутрашњост мемbrane (слика 13).



Слика 13. Олакшана дифузија

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Пошто нема утрошка енергије овај процес функционише само у смеру градијента концентрације. Активни транспорт је механизам који укључује учешће специфичних протеинских молекула који служе као носачи, али овај процес захтева енергију може да се успостави концентрациони градијент (слика 14). Активним транспортом у ћелију могу да уђу ћелије иако им је концентрација мања у спољашњој средини. Бактерија има више система активног транспорта. Неки од њих укључују протеине који зависе од АТП-а, а други захтевају протонске пумпе које се добијају транспортом електрона унутар ћелијске мембране. Још један механизам транспорта је групна транслокација која укључује хемијску конверзију одређеног молекула у други у току тог самог транспорта.



Слика 14. Активни транспорт.

Транспорт гвожђа и других јона метала који су неопходни за раст је специјалан и веома је значајан за бактеријску ћелију и та способност може да се посматра као фактор вируленције. Веома мало слободног гвожђа је присутно у циркулацији код људи и другим течностима зато што га секвестрирају протеини који везују гвожђе, трансферин у крви и лактоферин у секретима. Бактерија мора да има гвожђе за процес раста, али за процес колонизације домаћина, мора да преузима гвожђе. Бактерија продукује **сидерофоре** (гвожђе специфични хелатори) које хватају  $\text{Fe}^{3+}$ ; хелатор који веже гвожђе се транспортује у бактеријску ћелију специфичним активним транспортом.

Кад се нађу унутар ћелије молекули шећера и други извори угљеника и енергије се метаболишу гликолитичким путем, пентозо-монофосфатним шантом и Кребсовим циклусом чиме настају једињења угљеника која су неопходна за синтезу.

### ■ Реакције којима се добија енергија

Метаболичким реакција настаје 12 метаболита прекурсора. Ферментацијом и респирацијом се реоксидује редуковани коензим никотинамид аденин динуклеотид, NADH, до  $\text{NAD}^+$  при чему настаје АТП. У бактеријама АТП настаје фосфорилацијом супстрата у процесу ферментације, комбинацијом фосфорилације супстрата и оксидативном фосфорилацијом у току респирације.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

**Ферментација** је транспорт електрона и протона преко NAD<sup>+</sup> директно на органски акцептор. Пируват има главну улогу у ферментацији. Ферментацијом не настаје довољан ниво АТР-а тако да огромне количине шећера морају да се ферментују како би се задовољиле потребе за растом бактерија. У процесу ферментације настају велике количине органских једињења и алкохола. Које једињење настаје зависи од пута ферментације који користе одређене врсте, тако да профил ферментације продукта има дијагностички значај у клиничкој лабораторији.

**Респирација** укључује енергетске путеве у којима је оксидација супстрата повезана са транспортом електрона кроз ланац носача до крајњег акцептора, који је обично али не увек, молекуларни кисеоник. Друга неорганска као и органска једињења могу да имају улогу финалног акцептора електрона тако да многи организми који не могу да обављају ферментацију могу да живе у одсуству кисеоника. У респирацији настаје довољан ниво АТР-а. Респирација се у прокариотским ћелијама одиграва уз учешће ензима који су везани за ћелијску мембрану, за разлику од еукариотских ћелија где се тај процес одиграва у митохондријама.

### ▪ Аеробне и анаеробне бактерије

Бактерије се конвенционално класификују према својим способностима ферментације и респирације али и шире према уопштено њиховом одговору на присуство кисеоника. Одговор на кисеоника не зависи само од њихове генетске способности да обављају ферментацију или респирацију него и од способности да се заштите од штетних ефеката кисеоника.

Кисеоник је слабо токсичан али од њега настају два екстремно реактивна и токсична једињења: **хидроген пероксид** (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и **супероксидни анјон** (O<sup>2-</sup>). Супероксид се парцијално детоксикује уз помоћ ензима супероксид дисмутазе која се налази у свим живим организмима (и прокариотима и еукариотима) који могу да живе у присуству кисеоника. Бактерије које немају способност да синтетишу супероксид дисмутазу и каталазу су изузетно осетљиве на присуство молекуларног кисеоника и углавном морају да расту у анаеробним условима користећи ферментацију. Бактерије које имају поменуте протективне ензиме могу да расту у присуству кисеоника, а да ли ће да користе кисеоник у метаболизму или не, зависи од њихове способности да обављају респирацију. Да ли ће бактерија која може да опстане у присуству кисеоника моћи да расте у анаеробним условима, зависи од способности да обавља ферментацију.

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

**Аеробне** бактерије захтевају кисеоник који метаболишу процесом респирације.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

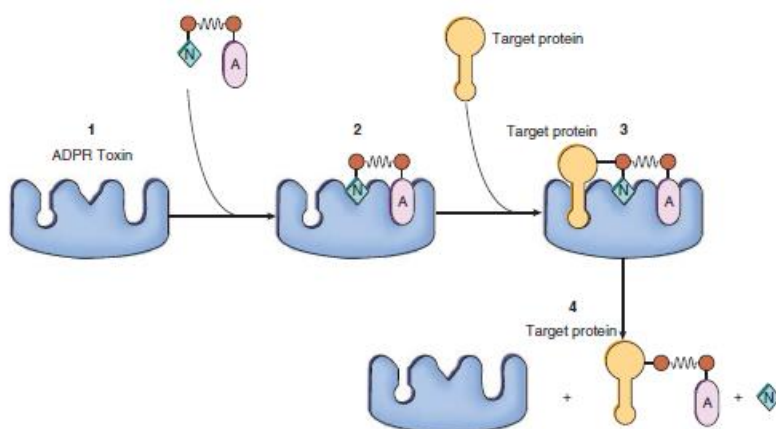
**Анаеробне** бактерије не могу да расту, или их убија кисеоник и користе искључиво процес ферментације.

**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 захтевају 5 до 10% кисеоника за оптималан раст, и унутар ове групе су неке значајне патогене бактерије.

### ■ Биосинтеза

Биосинтетски путеви се и у бактеријским ћелијама одвијају слично као и у осталим еукариотским ћелијама. Сама биосинтеза захтева постојање прекурсорских метаболита, енергије, аминокиселина, извора сумпора као и NADPH, АТР. Постоји само неколико биосинтетских путева који су јединствени за бактеријске ћелије али они су уједно и основа бактеријске осетљивости на антибиотике, као и патогености тих бактерија. Пошто бактерија мора да синтетише фолну киселину, а не да је преузима из окружења, инхибиција синтезе фолата је основа антибактеријског дејства сулфонамида и триметоприма. Процес ADP рибозилације је јединствена ензимска реакција, то је механизам дејства многих бактеријских токсина укључујући токсин дифтерије и колере. Активна јединица токсина се везује за NAD из телесних течности и за циљни протеин, па се обави трансфер ADP рибозне групе на протеин који онда постаје инактиван. Биолошки ефекат ове инактивације зависи од функције циљног протеина. Ако има улогу у неким есенцијалним процесима као што је синтеза протеина, резултат је ћелијска смрт. Ако тај протеин регулаторни онаде процес који регулише може да буде убрзан или успорен.

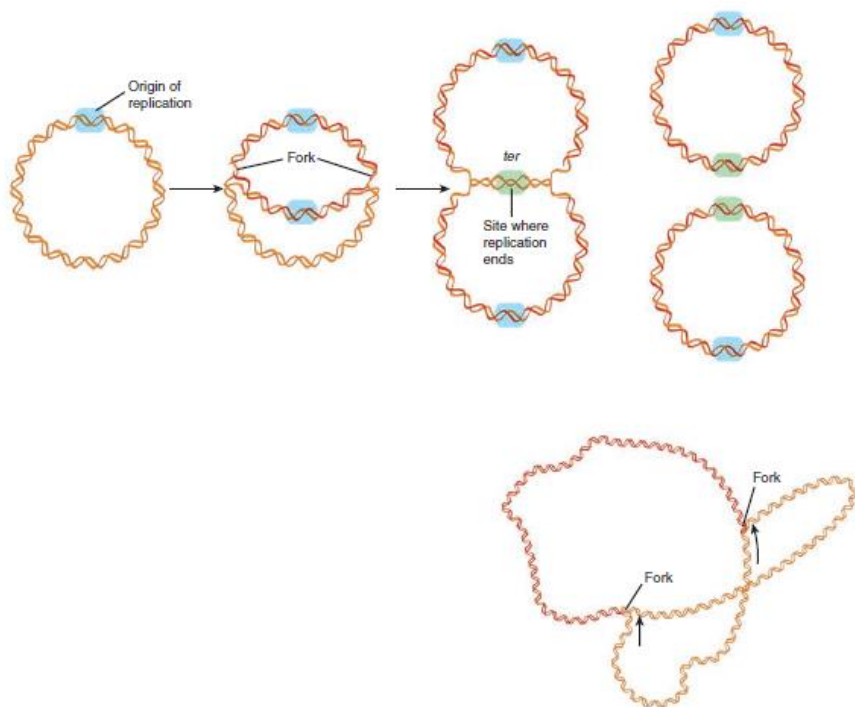


Слика 15. ADP рибозилација

### ■ Реакције полимеризације

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

**Репликација** DNA увек почиње на специјалним местима на хромозомима и одвија се бидирекционо дуж циркуларног хромозома (слика 16). Синтеза DNA на свакој репликационој виљушки је семиконзервативна што значи да сваки ланац DNA служи као матрица за синтезу комплементарног ланца. Неки хемиотерапеутици делују селективно на бактеријске ћелије тако што делују на неки од молекула који контролишу репликацију DNA прокариота.



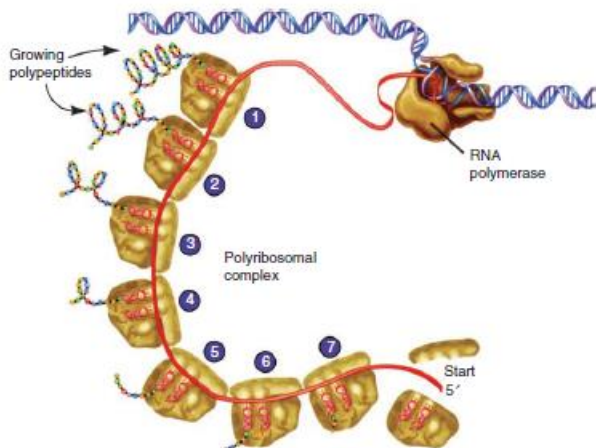
Слика 16. Репликација DNA у бактеријама.

**Транскрипција** је процес синтезе RNA. Транскрипција се у бактеријама разликује од процеса у еукариотским ћелијама на неколико начина. Прва разлика је да све форме бактеријске RNA и mRNA, tRNA и rRNA синтетише исти ензим **RNA полимераза**. RNA полимераза је дуг, веома комплексан молекул са субјединицом која лоцира специфичне DNA секвенце које се називају промотори. Бактеријска mRNA се синтетише, користи и деградира веома брзо у року од неколико минута и то све на истом месту. Бактеријска RNA полимераза је циљно место деловања рифампина.

**Транслација** је процес синтезе протеина. Бактерија у процесу синтезе протеина активира око 20 специфичних транспортних RNA молекуле који везују различите аминокиселине. Аминоацил транспортна RNA се солубилним протеинским пребацује на рибозоме где се аминокиселине полимеризују у полипептидне ланце према секвенцама у кодонима у одређеним mRNA која је преписана са DNA. Када донесе аминокиселину, tRNA се ослобађа са рибозома и враћа у још један циклус аминокиселинске. Многи антимикробни агенси имају селективну токсичност према бактеријским ћелијама јер погађају

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

једниствени процес синтезе протеина у прокариотама. Оно што је значајно је да се транслација mRNA одвија симултано са транскрипцијом.

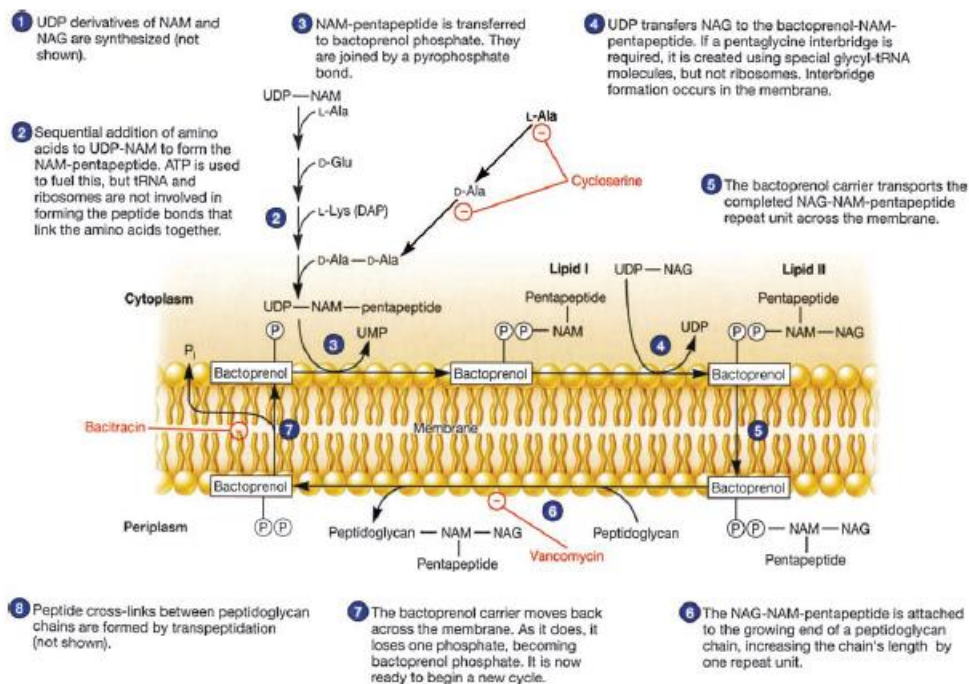


Слика 17. Транскрипција и транслација у бактеријама.

### Синтеза пептидогликана

Синтеза пептидогликана се одвија у три различита дела ћелије. Први корак се одвија у цитоплазми и дешава се серија реакција којом настаје N-ацетил мураминска киселина за коју је везан пентапептид, а везана је за нуклеотидни носач UDP. Овај прекурсор се онда везује за носач у ћелијској мембрани, бактопренол, уз олобађање UMP. Унутар ћелијске мембране се на овај прекурсор додаје N-ацетилглюкозамин, заједно са аминокиселинама које успостављају везу са суседним терапептидом. Трећи процес се одвија изван ћелијске мембране тако што се субјединице дисахарида везују на крај растућег гликанског ланца, па се онда се успоставља унакрсна веза између ланаца чиме настаје макромолекул који добија чврстину, а у том процесу учествују транспептидазе. Ови ензими се називају и протеини који везују пеницилин због своје способности да везују антибиотик. Ове транспептидазе су укључене у формирање али и цепање ових унакрсних веза између гликанских ланаца што је неопходно за експанзију пептидогликанан у току раста бактеријске ћелије.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА



Слика 18. Синтеза пептидогликана

### ■ Процес секреције протеина

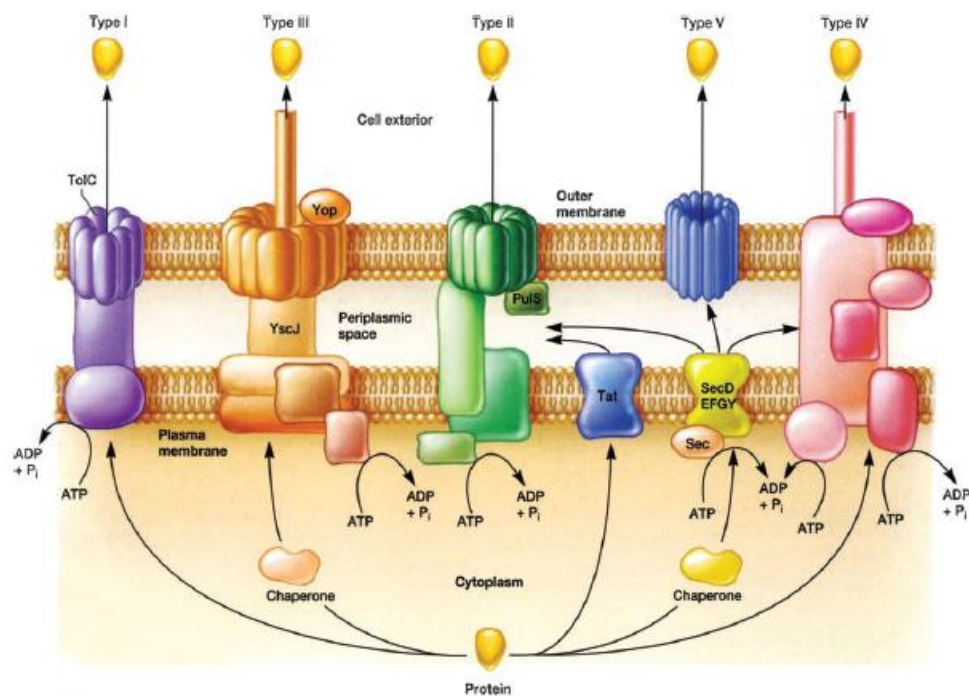
Кретање макромолекула из ћелије и обрнуто као и кроз капсулу је компликован процес. Многи протеини се транслоцирају кроз све ове слојеве омотача у спољашњу средину. Овај процес има медицински значај јер се тако ослобађају егзопотеини који су важни за вируленцију бактерија. Секреција протеина означава све ове процесе транслокације протеина из цитосола без обзира да ли тај протеин напушта ћелију или постаје део омотача. Тај процес је релативно једноставан у G<sup>+</sup> бактеријама у којима протеини после кроз цитоплазму једино треба да прођу кроз релативно порозан пептидогликански слој. Код G<sup>-</sup> бактерија постоји периплазматски простор и спољашња мембрана која исто тако треба да се прође.

Најједноставнији и најчешћи механизам секреције протеина се назива **општи секреторни пут** и користе га G<sup>+</sup> и G<sup>-</sup> бактерије. Протеини који се на овај начин секретују се се називају препотеини јер имају сигнални пептид на свом водећем месту које им омогућава да се из цитоплазме шаперонима пренесе до мембране, када се уклања сигнални пептид и настаје пептид који добија финални облик.

У G<sup>-</sup> бактеријама постоји 5 додатних путева који омогућавају излазак протеина кроз спољашњу мембрану у окружење. Два од ових путева, други и пети омогућују додатни корак за протеине који су већ секретовани општим секреторним путем. Остали системи пролазе кроз ћелијску мембрану, а два од ових, трећи и четврти имају специфичну

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

структуру (налик шприцу) која омогућава такозвану инјекцију протеина кроз трећу мембрану, а то је ћелијска мембрана домаћина. Овај микро инјекциони систем је главни механизам за ослобађање егзотоксина и других протеина који су важни у патогенези болести код људи. Често тип 4 има додатну способност да инјектира и DNA што је важно у трансферу гена. У скорије време је откривен и шести тип секреторионих система који подсећа на бактериофаге јер прави микро поре што онда омогућава инјектирање у бактеријску ћелију као и у еукариотску ћелију.



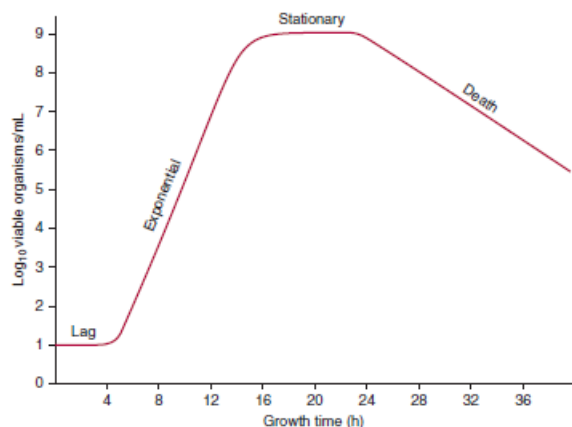
Слика 19. Типови секреције G- бактерија.

## ДЕОБА И РАСТ БАКТЕРИЈА

Бактерије се деле бинарном фисијом. Цео процес се у богатом медијуму на 31°C завршава за 20 минута у *E.coli* и већини патогених бактерија. Раст бактерија у култури зависи од три фактора: врсте бактерија, хемијског састава медијума и температуре. Време неопходно да би се удвостручио број бактерија варира од 30 до 60 минута за већину патогених бактерија уколико је довољно медијума. Неке врсте захтевају дуже време да би се поделиле, микобактерије и до 20 сати, слично ћелијама сисара. Постоје бактерије које најбоље расту на ниским температурама и то су **психрофилне** али неке расту на температурама више од 50 °C и то су **термофилне** бактерије. Бактерије које су патогене за људе су **мезофилне**,

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

неке од њих могу да расту на 4 °C, а неке и на 42°C, али оптимална температура за њихов раст је 30-37°C. Када се бактерије пребаце у културе обично следи такозвани lag период у току којег раст ћелија није детектибилан. Ово је прва фаза ћелијског раста у култури. У току ове фазе ћелије су активне и прилагођавају се саставу медијума и обезбеђују неопходне конституенте за раст. После неког периода може да се детектује слаб раст, па следи период веома брзог раста, а онда ћелије улазе у фазу максимално брзог раста који се назива експоненцијална и логаритамска фаза раста у току које је време генерације константно. У току ове фазе број ћелија и тотална ћелијска маса као и количина свих ћелијских компоненти расте експоненцијално. Како нутријенти нестају и како се акумулирају токсични метаболити раст се прогресивно смањује и иде фаза децелерације и на крају се прекида раст и следи стационарна фаза.



Слика 20. Кривуља раста бактерија у култури.

## АДАПТАЦИЈА БАКТЕРИЈА

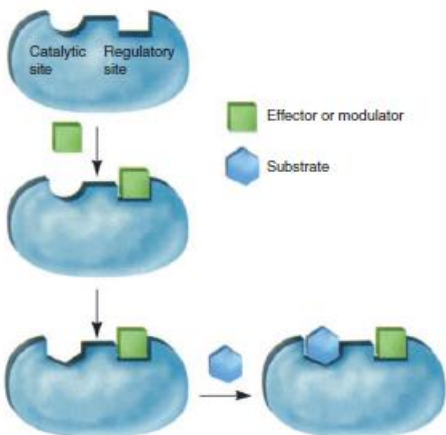
Бактерија не може да промени окружење, па је веома флексибилна и прилагођава се окружењу, има регулаторне механизме којима се контролише ензимска активност, а неки контролишу и експресију гена.

### ■ Контрола активности ензима

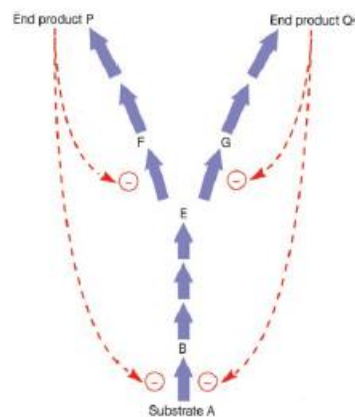
Бактерије модулишу свој раст мењањем активности алостеричних ензима реверзибилним везивањем нискомолекуларних лиганата. У путевима добијања енергије то су углавном AMP, ADP, ATP који индуковањем конформационих промена алостеричких ензима

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

регулишу и њихову активност. У биосинтетским путевима уобичајено је да крајњи продукт пута контролише активност првог ензима у том путу. Овај механизам се назива повратна инхибиција или инхибиција крајњим продуктом која омогућава да се сваки састојак прави истом брзином којом се користи за полимеризацију односно удруживање.



Слика 21. Алостерична регулација



Слика 22. Регулација крајњим продуктом

### ■ Контрола експресије гена

Бактерије регулишу свој метаболизам изменама количине различитих ензима. То се постиже мењањем брзине биосинтезе, а шта се контролише експресијом гена. Бактеријска mRNA се веома брзо разграђује тако да се синтеза одређеног ензима брзо гаси, али се и брзо укључује што зависи од транскрипције гена. Углавном се регулација експресије гена дешава на самом почетку тог процеса, у току иницијације транскрипције. Када једном започне транскрипција углавном има константну брзину. Регулација се углавном постиже контролисањем започињања транскрипције.

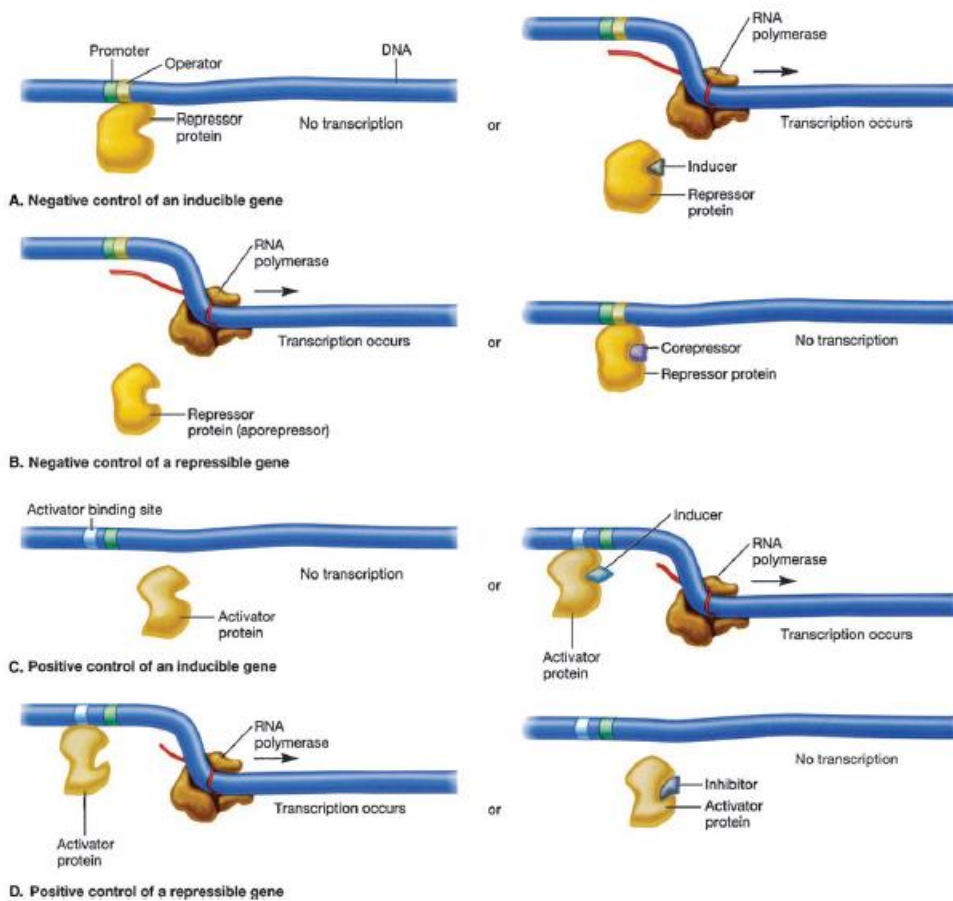
Већина гена у бактеријама које ми познајемо су организовани као мултицистронски оперони. Сегмент DNA који кодира одређени полипептид је **цистрон**. **Оперон** је јединица транскрипције тј. **цистрон** и одговарајућа једноланчана mRNA. Структура типичног оперона подразумева: регион **промотора**, региона **оператора**, цистрон и регион **терминатора**. RNA полимеразе се везује за регион промотора у оперону и обавља се транскрипција све док се не дође до терминатора.

У близини промотора у већини оперона налази се оператор који може да веже одређени регулаторни протеин или транскрипциони фактор. У неким случајевима везивање регулаторног протеина за оператор блокира иницијацију; тада је у питању негативна контрола и регулатор се зове **репресор**. Репресори су алостерички протеини и њихово везивање за оператор зависи од конформације коју одређује везивање лиганда који се зову **корепресори** уколико њихово везивање олакшава везивање репресора, а зову се индуктори уколико њихово везивање спречава везивање репресора за оперон. Уколико

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

везивање регулаторног протеина за оперон индкује инцијацију транскрипције назива се **активатор**. Позитивна и негативна регулација иницијације транскрипције је приказана на слици 23.

У многим случајевима групе гена које контролишу независни оперони морају удружено да делују да би ћелија одговорила на неку промену у окружењу. Када такву групу гена регулише заједнички регулатор та група се назива **регулон**.



Слика 23. Регулаторни протеини бактеријске ћелије.

### ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ЋЕЛИЈЕ

#### ▪ Регулони ћелијског стреса

Бактеријске ћелије имају много регулона који су укључени у процес преживљавања у току отежаних услова спољашње средине. 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.

#### ▪ Ендоспоре

Два од већине описаних механизма преживљавања бактерија укључују прелаз ћелије које расте у форму која може да преживи дуг период времена без раста. У неколико врста G+ бактерија се одвија **спорулација** и при томе настаје ендоспора. Активира се неколико регулона којин координисано омогућавају процес спорулације.

#### ▪ Стационарна фаза раста

Све бактерије се адаптирају на спољашње услове тако што могу да пређу у стационарну фазу раста. Бактеријске ћелије које се настају у стационарној фази раста се разликују морфолошки од ендоспора. Оне су резистентне, метаболички су мирне. Имају чвршћи омотач, чврсто паковани хромозом и метаболизам је прилагођен том неком успаваном режиму. Оваква стања су важна у болестима као што су туберкулоза које имају дуг период латенције после инфекције.

#### ▪ Покретљивост и хемотакса

Покретљивост већине бактеријских врста личи на пливање, а у томе улогу имају флагеле. Хемотакса је усмерено кретање ка хемијском атрактанту што даље од хемијских репелената. Хемотаксу омогућава молекуларни сензорни систем који има карактеристике које би се очекивале у системима неких виших животиња, подразумева меморију и адаптацију. Без обзира да ли се ћелија креће од или ка атрактанту, хемотакса се одвија двоструким случајним кретањем. Хемотакса има улогу и у преживљавању јер се тиме избегавају токсичне супстанце као и у промоцији раста јер се ти мене налази храна. Може да буде и фактор вируленције јер олакшава колонизацију домаћина.

### ГЕНЕТИКА БАКТЕРИЈА

Генетски механизми су у основи разноликости бактерија и њихове способности да изазову болест. Бактерије користе процесе мутације и рекомбинације као и еукариотске ћелије, али имају и веома моћне механизме за размену генетског материјала међу собом. Такође имају и такозване скачуће гене (транспозоне) које могу да се крећу било где унутар бактеријске ћелије. Ови механизми мутације, рекомбинације, трансформације, трансдукције, конјугације и транспозиције су основа генетских измена у бактеријској ћелији.

### ТРАНСПОЗИЦИЈА

Транспозиција укључује транспозибилне елементе, а то су одређене генске јединице које су способне да обезбеде сопствени трансфер са једног хромозома на други, са једног на друго место унутар истог хромозома, или између хромозома и плазмиде. Транспозиција је могућа јер ови елементи имају способност да кодирају синтезу ензима који им омогућавају транспозицију на одређено место, а које се називају транспозазе. Основне врсте транспозибилних елемената називају се: **инсерционе секвенце** и **транспозони**.

#### ■ Инсерционе секвенце

Инсерционе секвенце су сегменти DNA који кодирају ензиме за специфичну рекомбинацију и имају различите нуклеотидне секвенце на крајевима. Различите инсерционе секвенце имају различите крајеве али једна исту инсерциона секвенца има исти распоред нуклеотида на оба краја само су обрнутог редоследа. Садрже само гене чији су продукти укључени у транспозицију и у регулацију сопствене фреквенције. То су најједноставнији транспозибилни елементи. Пошто инсерционе секвенце имају само гене за сопствену транспозицију, њихово присуство у хромозому се не детектује лако, уколико се не инсертују у ген. Таква инсерција је мутација која може да мења или уништава одређени ген.

#### ■ Транспозони

Инсерционе секвенце су и компоненте транспозона. То су транспозибилни сегменти DNA који садрже и додатне гене који су неопходни за транспозицију. Основна структура ових транспозона подразумева централни део који је окружен инсерционим секвенцама. Овакви

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

гени могу да кодирају молекуле који дају одређене карактеристике бактеријама као што су антимикробна резистенција, могу да учествују у метаболизму и имају улогу у другим функцијама. Транспозони могу да се транслоцирају процесом који се назива једноставна или директна транспозиција у којој се транспозон исече са једног места и инсертује на друго место без претходне репликације. Други механизам се назива репликативна транспозиција којом остаје једна копија тог репликативног транспозона на свом оригиналном месту. Када су лоцирани у плазмидима транспозони могу да учествују и у фузији плазида, инсерцији плазида у хромозом и еволуцији плазида.

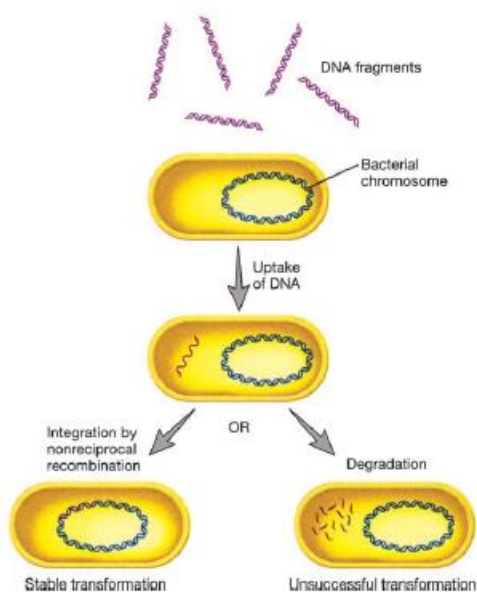
### РАЗМЕНА ГЕНЕТСКОГ МАТЕРИЈАЛА

Бактерије деле генетске информације међу собом, између суседних врста и ти процеси се одвијају на три различита начина. Сва три укључују трансфер DNA са донорске ћелије на ћелију реципијента. Молекул DNA који се уводи у ћелију реципијента је екзоген а сопствени ћелијски хромозом је ендоген. Процес DNA трансфера који се назива **трансформација** укључује ослобађање DNA у окружење лизе једне ћелије, па следи директно преузимање DNA коју преузима суседна ћелија. У **трансдукцији**, DNA се убацује у целију реципијента посредством бактериофага који инфицира бактеријску ћелију. Процес који се назива **конјугација** укључује контакт између донорске ћелије и реципијентне ћелије у току ког се аутономно репликативна хромозомска DNA тј. плазмид пребацује у ћелију реципијента. Сва три механизма су присутна и у G+ и у G- бактеријама. Једино је трансформација контролисана генима са бактеријског хромозома, трансдукција је у потпуности контролисана генима бактериофага а конјугација генима плазида.

#### ▪ Трансформација

Способност бактерије да се преузме DNA из окружења се назива компетенција и многим врстама бактерија ту способност омогућава експресија одређених хромозомских гена који постају активни у одређеном окружењу. Било која DNA која је присутна у окружењу може да се веже за ћелију. Судбина те интернализоване DNA зависи да ли има хомологију са одређеним делом DNA у ћелији реципијету. Уколико има хомологије јавља се рекомбинација, а хетеролога DNA се разграђује. Постоје врсте бактерија које не улазе у стање компетенције али постају пермеабилне за DNA тетирањем одређеним агенсима који оштећују ћелијски омотач. Тако настаје вештачка трансформација.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА



Слика . трансформација

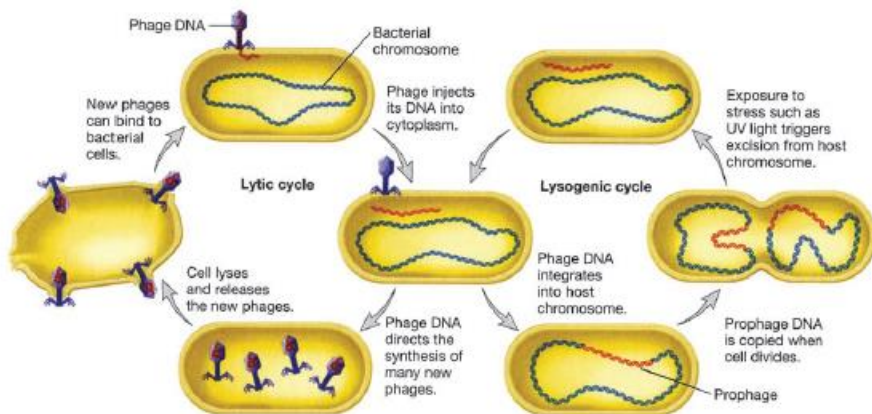
### ▪ Трансдукција

Трансдукција представља трансфер гена са донорске ћелије на реципијентну ћелију посредством бактеријских вируса који се називају **бактериофаги**. Фаги инфицирају осетљиве ћелије везујући се за површински рецептор и инјектирају сопствену DNA или RNA. Постоје два функционална варијетета фага према томе шта се дешава после инјекције вирусне нуклеинске киселине. **Вирулентни** или **литички** фаги изазивају лизу бактеријске ћелије због интензивне синтезе вириона унутар инфициране ћелије. **Умерени** фаги могу да започну литичку фазу раста, или да уђу у стање мировања када интегришу сопствени DNA интегрише у бактеријски хромозом и називају **профаги**. Инфицирана ћелија онда може да расте и да се дели, али је касније могуће да профаг уђе у фазу интензивне репликације сличне оној која карактерише литичке фаге. Бактеријска ћелија која носи **латентни профаг** се назива **лизогена**. Она може да продукује литичке фаге и њено стање се назива **лизогенија**.

Трансдукција је углавном посредована умереним фагима. Постоје две врсте трансдукције. Прва је **генерализована** трансдукција у којој било која бактеријска DNA може да се преузме из ћелије домаћина и трансдукује се посредством бактериофага у ћелију реципијента. Као у трансформацији кад егзогена DNA једном уђе у нову ћелију уколико нема хомологу секвенцу са хромозомом реципијентне ћелије разграђује се. Друга врста трансдукције се назива **специјализована** трансдукција у којој могу да се трансдукују само одређени гени, само ако се налазе тачно у близини одређених специјалних места у бактеријском хромозому. Када ови фаги напусте ћелију јављају се грешке у ексцизији тако

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

да могу да понесу и део бактеријске DNA који може да се интегрише на места која су слична истом месту у сваком другом хромозому.



Слика . Трансдукција, литички и лизогени циклус умерених фага.

### ▪ Конјугација

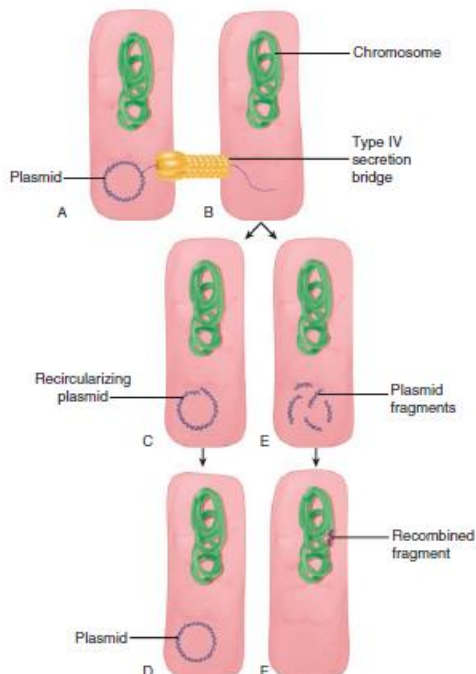
Конјугација подразумева трансфер гена са донорске ћелије у реципијентну процесом који захтева непосредни контакт. Конјугација је могућа само уколико бактерија садржи **плазмид**. У већини случајева конјугације преноси се само плазмидске DNA. Пренос хромозомске DNA је веома редак и у томе учествују само неколико плаزمиди. Плазмиди су аутономни екстрахромозомски елементи који се састоје од циркуларне дволанчане DNA. Једна бактеријска ћелија може да има неколико различитих плаزمиди и једну или више копија сваког. Налазе се у већини G+ и G- бактерија. Репликују се унутар ћелије и свака ћерка ћелија добије по једну копију плазмиди. Поред тога многи плазмиди могу да се пренесу са једне ћелије на другу. Ови плазмиди се називају **конјугативни** плазмиди а они који немају ову способност се називају **неконјугативни**.

Конјугативни плазмиди садрже гене чији производи омогућавају пренос DNA на другу ћелију. Плазмиди обично садрже бројне гене поред оних који су неопходни за њихову сопствену репликацију и које могу да пренесу у друге ћелије. Многе карактеристике ћелија су последица експресије гена са плазмиди. Продукција токсина, пили и других адхезина, резистенција на антибиотике и друге хемикалије, продукција сидерофора или скевинцер молекула, ензима... може да буде кодирана генима са плазмиди.

**Конјугативни плазмиди у G- бактеријама** садрже сет гена који се називају tra (од трансфер) који кодира ензиме и структуре неопходне за пренос као што тип 4 секретионог система или секс пили у *E. coli*. Након успостављања блиског контакта две ћелије преко конјугационог мостића, DNA плазмиди се раздваја и један ланац улази у ћелију реципијента. Оба ланца DNA, у ћелији донору и ћелији реципијенту служе као матрице за синтезу комплементарног ланца чиме настаје копија плазмиди и у ћелији донору и у

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

реципијенту. На крају се конјугациони мост прекида плазмиди заузимају циркуларну форму и ћелије могу да буду донори. Друга могућност је да се DNA плазида интегрише у хромозом ћелије реципијента.



Слика . Конјугација

**Конјугативни плазмиди у G+ бактеријама** носе гене који кодирају молекуле који омогућавају резистенцију на антибиотике, улазе у структуру пила, или су то егзотоксини. Конјугацијом међу G+ бактеријама је могућа и без формирања конјугационог мостића, бактерије могу да се следе интеракцијом адхезина на ћелији донору са рецепторима на ћелији акцептору. Плазмиди који садрже гене који кодирају молекуле који о омогућавају резистенцију на антибиотике се називају Р плазмиди. Они углавном кодирају ензиме који учествују у реакцијама које омогућавају резистенцију. Р плазмиди G- бактерија могу да се преносе међу различитим врстама, али и родовима. Многи кодирају резистенцију на неколико антимикробних агенаса тако да могу да изазову мултирезистентност. Непатогене бактерије могу да служе као резервоар ових Р плазида. Р плазмиди веома напредују и могу да преузимају додатне гене фузијом са другим плазмидима и преузимањем транспозона чиме се проширује резистенција.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

**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 вирулентност: на пример *Streptococcus salivarius* који присутан код скоро свих особа у орофаринксу, не изазива болест, али у току пролазне бактеријемije ако се колонизује оштећене валвуле срца може да узрокује инфекцију која погоршава функцију валвула.
- Умерена вирулентност: пример је *Escherichia coli* која се налази као део нормалне микрофлоре у дебелом цреву, али ако се расели на суседна ткива, на пример мокраћну бешику, изазива акутну инфекцију.
- Висока вирулентност: пример је *Bordetella pertussis* која је узрочник великог кашља, не улази у састав нормалне микрофлоре, али изазива болест код огромног процента људи који дођу у контакт са њом а немају заштитна антитела.
- Екстремно висока вирулентност: пример је *Yersinia pestis*, узрочник куге која је такође веома заразна, али поред тога инфекција у 70% случајева има смртни исход.

Људи имају веома богату микрофлору у чији састав углавном улазе бактерије. Од тих бактерија већина су **коменсали** (једу за истим столом као и домаћин). Ови микроорганизми су стално присутни у организму и њихов опстанак зависи од домаћина. Људи се такође сусрећу и са пролазним врстама које кратко опстају у организму, али неке од њих могу бити **опортунистички патогени**. Такве бактерије могу да изазову болест само када су нарушени одбрамбени механизми домаћина, или ако продру у стерилна таква акцидентално на пример приликом хируршке интревенције, или ако постоји нека основна болест као што је имунодефицијенција или метаболички поремећај. Мала група бактерија узрокује инфекцију и болест код претходно здравих особа и такве бактерије су **примарни патогени**. Патогени, као што је узрочник тифуса, гонокок, бацил туберкулозе, никада нису чланови нормалне микрофлоре.

Дугорочни опстанак примарног патогена зависи од његове способности да се репликује, преживи и да се пренесе на другог домаћина. Да би опстали примарни патогени су развили способност да уђу прођу анатомске баријере које обично ограничавају улазак микроорганизмима који нису комменсали. Патогени освајањем хранљиве нише могу да узрокују оштећење ћелија. Дакле патогени не само да имају способност да пробију анатомску баријеру већ по потреби могу да заобиђу, експлоатишу и манипулишу нормалним ћелијским механизмима како би себи омогућили репликацију.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

### ФАКТОРИ ВИРУЛЕНЦИЈЕ БАКТЕРИЈА

Преживљавање бактерија у организму је олакшано ако формирају биофилм. Биофилм је полисахаридна екстрацелуларна слуз која читава бактеријску колонију везује за место преживљавања. Ендоспоре обезбеђују изузетно дуго преживљавање G- бактеријама.

Било да је микроорганизам примарни или опортунистички патоген, он мора да буде способан да уђе у организам домаћина, нађе јединствену нишу, избегне, заобиђе или ремети нормалну одбрану домаћина, да се репликује и нанесе штету домаћину. Дугорочан успех патогена значи да патоген мора да остане довољно дуго у домаћину како би се на крају пренео на новог осетљивог домаћина.

#### ▪ Улазак, савладавање неспецифичне имуности домаћина.

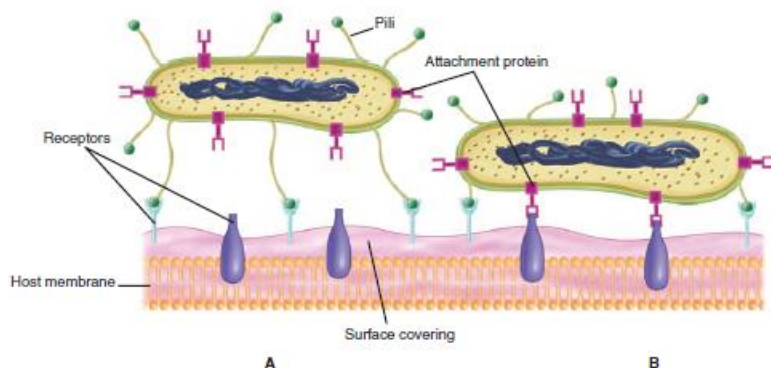
Једноставну, мада ефикасну, механичку препреку инвазији микроорганизама обезбеђују епителне површине које покривају унутрашњу и спољашњу површину тела. Кожа са кератинизованим суперфицијалним слојем представља највећу препреку, али микроорганизми могу да уђу субепително ткиво кроз фоликуле длаке, лојне и знојне жлезде које прекривају стратификовани епители. Десквамацијом површног слоја епитела, кожа се ослобађа микроорганизама. Кожа такође инхибише раст већине микроорганизама због ниске влаге, ниског pH и присуства супстанци које имају антибактеријску активност. За разлику од ларви неколико паразита, за сада није познат механизам којим могу да прођу кроз неоштећену кожу. Што се тиче унутрашњих површина, вискозни муцин који секретују пехарасте ћелије штити епител респираторног, гастроинтестиналног и урогениталног тракта. Микроорганизми бивају заробљени у дебелој мрежи протеина и полисахарида и могу бити елиминисани пре него што стигну до површине епитела. Имуноглобулин А који се секретује у мукус као и други секреторни антимикробни продукти као што су лизозим и лактоферин помажу у процесу елиминације микроорганизама. Неке бактерије екскретују ензим имуноглобулин А протеазу која цепа хумани имуноглобулин А1 у зглобном региону. Епителне ћелије са циљјалама покретањем померају муцин из доњег дела респираторног тракта. На овај начин се у респираторном тракту задржавају честице веће од 5  $\mu\text{m}$ . Епител гастроинтестиналног тракта испод једњака је мање ефикасна механичка баријера од коже али користи друге механизме одбране. Висок ниво хлороводоничке киселине и гастрични ензими у нормалном желуцу убијају многе ингестиране бактерије. Друге бактерије су осетљиве на ензиме панкреаса, или на ефекат детергента жучних соли.

#### ▪ Адхезија, тражење одговарајуће нише

Прва значајна интеракција између патогених микроорганизама и домаћина подразумева везивање за површину еукариотске ћелије. У свом најједноставнијем облику адхезија

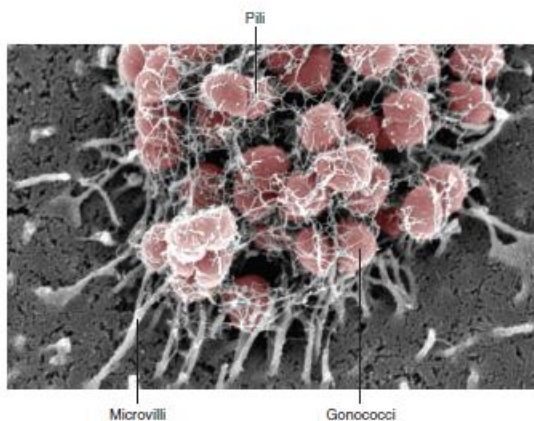
## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

захтева учешће два фактора: адхезин за инвазију микроорганизама и рецептор на ћелији домаћина. Адхезин мора бити присутан на површини бактерије било сам или у склопу продужетака као што су пили. Већина адхезина су протеини, али могу да буду и угљени хидрати и теихоична киселина. Хемијска природа рецептора на ћелијама домаћина је мање позната због веће тешкоће у изолацији. На пример два од најчешћих рецептора су маноза и фибронектин и присутни су на скоро свим епителним површинама ћелија домаћина. Пили којима се бактерије везују могу да посредују у везивању на многим местима. Специфични рецептори који су јединствени за ћелијски тип су присутни на хуманим ентероцитима и уроепителним ћелијама. Познато је да рецептори на површини ћелије домаћина имају резидуе шећера и гликолипидини или гликопротеински део. Многе бактерије користе више од једног механизма адхезије. Користе пиле углавном за иницијални контакт, а онда следи јаче специфичније везивање за ћелију домаћина другим протеином.



Слика адхезија бактерија

Улога пила може бити више од обичне адхезије. Пили *Neisseria gonorrhoeae* узрочника гонореје, учествују у активним покретима током кретања на површини ћелија и формирања покретних микроколонија. Биофилмови такође могу да имају улогу у адхезији за катетере, протезе или слузнице.



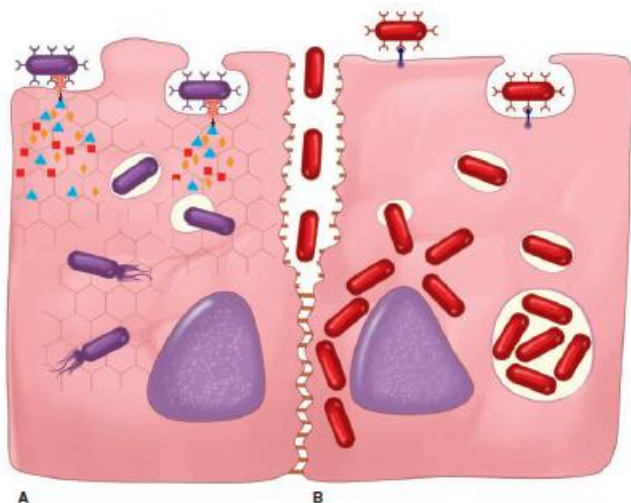
Слика пили

### Стратегије преживљавања

Када се патогена бактерија прикачи за површину, мора да истраје у новој средини да би изазвала болест. Опстанак је мање компликован ако микроорганизам може да изазове општећење без померања из иницијалне нише, као у неким болестима које изазивају егзотоксини које бактерије продукују, као што су дифтерија, велики кашаљ. Већина патогена се ипак помера са иницијалног места уласка у друге ћелије или изван њих, а да би успеле у томе потребан им је нови сет стратегија за преживљавање који укључује мултипликовање у интрацелуларном миљеу, или избегавање система комплемента и фагоцита у субмукози.

#### ▪ Инвазија, улазак у ћелије

Неколико врста бактерија су попут вируса стриктно интраћелијски микроорганизми. Друге бактерије су факултативно интраћелијски микроорганизми и могу да расту и изван као и унутар ћелија домаћина. Инвазивни микроорганизми адхерирају за ћелије домаћина преко једног или више адхезина, а затим интерреагују посредством молекула, који се називају инвазини, са интегринима или другом фамилијом ћелијских адхезивних молекула. Интегрин након интеракције са молекулом бактерије интерреагују са елементима цитоскелета стимулишући кретање цитоскелета које олакшава преузимање бактеријске ћелије.



Слика . Инвазија бактерија

Инвазивне бактерије експлоатишу механизме ћелије који имају и другу намену, као што је на пример исхрана. Бактерије улазе у ћелије кроз мембранску везикуларну структуру а

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

онда следе један од два пута. Неке бактерије као што су *Listeria* и *Shigella* ензимски цепају мембрану фагозома и беже у цитосол, поље богато нутријентима. Ове бактерије могу да наставе да се мултипликују, инфицирају суседне ћелије или прођу кроз ћелију до субмукозе. Друге инвазивне патогене врсте као су *Salmonella typhi* и *Mycobacterium tuberculosis* остају у фагозому и репликују се чак и у професионалним фагоцитима. Оне могу да преживе на овој опасној локацији јер ометају ћелијски транспорт и избегавају убијање у фаголизозомима. Постоји више познатих механизма којим то постижу: спречавају фузију фагозома и лизозома, или ако већ постоји фузија блокирају ацидификацију и спречавају достизање оптималног pH за активност дигестивних ензима фаголизозома. Неке бактерије су способне да неутралишу фагоците и оксидативни прасак продукцијом неутралишућих ензима, каталазе и супероксид дисмутазе. G- бактерије које имају секреторне системе тип 3, 4, 6 могу да убаце разне протеине у ћелију домаћина и типе поремете бројне ћелијске сигнале као и цитоскелет ћелије. Преуређивање цитоскелета може да омогући бактерији да се чврсто веже за површину ћелије или да јој олакша улазак.

### ■ Опстанак у новом окружењу

Бактерије које доспеју у субепително ткиво су одмах изложене екстрацелуларној течности која својим својствима спречава размножавање многих бактерија. На пример већина ткива садржи лизозом у концентрацији довољној да поремети ћелијски зид G+ бактерија. Ткивна течност сама по себи је субоптимални медијум за већину бактерија и има мањак слободног гвожђа. Код људи се Fe које није везано за хемоглибин налази хелирано, везано за разне врсте протеина као што су лактоферин, трансферин. Пошто скоро све патогене бактерије захтевају Fe да би могле функционисати оне имају сопствени сет протеина који везују Fe и који се називају сидерофоре. Сидерофоре улазе у конкуренцију са протеинима људи и тиме преузимају Fe са тих протеина.

### Збуњивање имунског система

Да би успели да опстану микроорганизми морају да избегну имунски систем домаћина барем најмање онолико дуго колико им је потребно да би прешли на новог осетљивог домаћина, или док не успоставе перзистенцију у домаћину (један вид коегзистенције).

### Урођена имуност

#### Модулација PAMPs

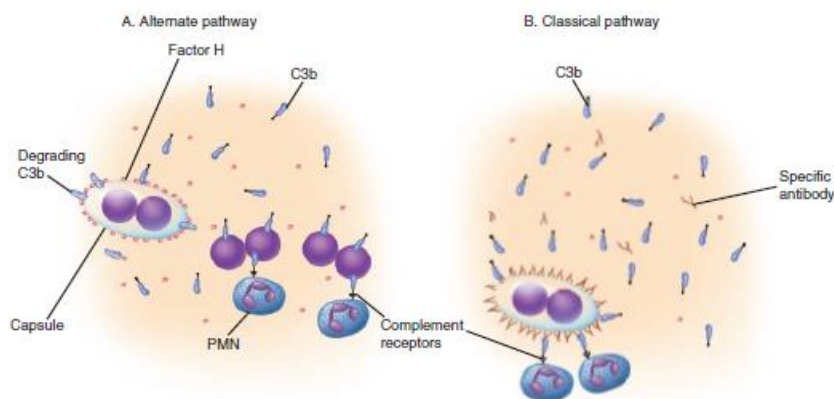
Патогене бактерије могу да превазиђу први знак упозорења имунског система домаћина, тј интеракцију PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*) молекула и рецептора на ћелијама домаћина TLR (*Toll like receptors*). Избегавање ове интеракције је најбоље проучео код неких G- бактерија где је показано да оне мењају липид A, компоненту LPS-а

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

и тиме избегавају интеракцију са TLR-4. Резултат је избегавање механизма урођене имуности.

### Избегавање фагоцитозе

Најзначајнија карактеристика патогених бактерија је избегавање фагоцитозе макрофагима и полиморфонуклеарима. Најчешћи начин којима бактерије избегавају фагоцитозу је посредством антифагоцитне капсуле. Полисахаридне капсуле патогена интерферирају са депозицијом комплемента на бактеријском ћелијском зиду везивањем серумског протеина који регулише C3b. Када се један од ових серумских фактора концентрише на површини капсуле он убрзава деградацију C3b што директно блокира активацију комплемента односно оштећење изазвано комплементом, а уједно и онемогућава функционисање рецептора на фагоцитима. Овај механизам није ограничен само на полисахаридне капсуле. Површински протеини могу да везу фактор H који има исти биолошки ефекат. Други механизам прекида активације комплемента је капсула богата сијалинском киселином, а неке бактерије могу да инкорпорирају сијалински киселину домаћина своју површину.



Слика . резистенција бактерија на фагоцитозу.

### Индукција апоптозе

Једна од најчешћих тактика патогена за преживљавање је продукција протеина који индукују програмирану ћелијску смрт. Овим микроорганизми не само да инаktivирају убиствено деловање фагоцита већ и редукују број ћелија које су домаћину расположиве да се избори са бактеријама. Још једна корист коју бактерије имају од индукције апоптозе је блокада сигнала којис су стимулирани цитокинима и хемокинима, јер је некроза ћелија праћена синтезом ових молекула а апоптоза није.

### Специфична имуност

#### Антигенске варијације

Још један начин којим микроорганизми избегавају имунски одговор домаћина је варирањем површинских антигена. Гонореја је болест у којој нема развоја имуности и реинфекције су веома честе. Имунски одговор се развија на антигене пила и протеине

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

спољашње мембране (ОМР), али ове бактерије стално варирају структуру ових антигена. Генетски механизми којим настају ове генске варијације се разликују за пиле и за ОМР. Када имунски систем продукује специфична IgG антитела она се везују за хомологи антиген али се популације са различитим површинским антигеном мултипликују и настаје или инфекција. Бактерија избегава имунски надзор.

### ОШТЕЋЕЊЕ ТКИВА

Успешан патоген мора да преживи, да се избори са различитим одбрамбеним механизмима домаћина и да се мултипликује, што углавном није довољно за изазивање болести. Да би се развила болест углавном мора да се поремети нека функције у организму домаћина. Оштећење у великом броју случајева изазивају бактеријски токсини. У неким болестима је оштећење је искључиво последица имунског односно инфламаторног одговора домаћина на микроорганизме.

#### ■ Егзотоксини

Токсини су најбоље проучени фактори вируленције бактерија. То су протеини које бактерија секретује а токсични су за људе. Деловање токсина може да буде локално или системско уколико се апсорбују у крвоток. Егзотоксини имају одређен степен специфичности за домаћина а која је одређена природом њиховог везивања за рецепторе на ћелијама домаћина. Дистрибуција ћелијских рецептора углавном одређује и степен и природу токсичности.

#### АВ токсини

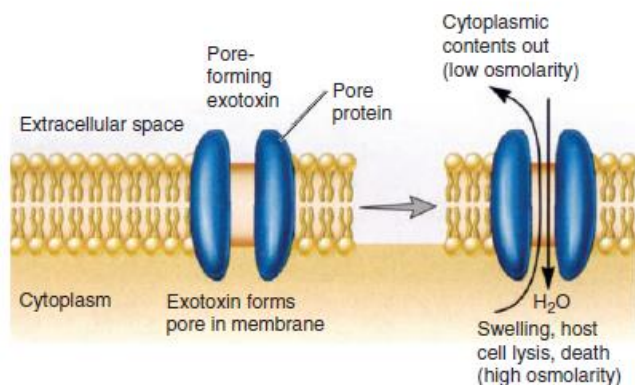
Најбоље проучени патогени егзотоксини су АВ егзотоксини који има два главна домена. В (од енгл. binding) субјединица садржи везујуће место и тиме одређује специфичност холотоксина. В регион се везује за специфични гликопротеин или гликолипид на површини ћелија домаћина. Специфичност везивања одређује и специфичност токсина. А је активна субјединица која катализује ензимску реакцију која је карактеристична за токсин. По везивању В домена за ћелијску површину А домен се транспортује, или директно фузијом, или ендоцитозом у ћелије домаћина. У ћелији А субјединица учествује у ензимским модификацијама циљног протеина. Најчешћа ензимска реакција је ADP рибозилација у којој се ADP рибоза везује за циљни протеин уз присуство NAD. ADP рибозилзовани протеин не обавља своју функцију. Постоје бројне друге ензимске реакције у којима учествују АВ токсини. Крајњи ефекат токсина зависи од функције циљног протеина и функције ћелије. У колико је циљни протеин важан у синтези самих протеина у ћелији као што је циљни протеин за токсин дифтерије, блокира се синтеза протеина и ћелија умире. Међутим ћелијска смрт није једини резултат деловања токсина. Један од

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

циљних протеина у ADP рибозилацији је и протеин који везује гуанозин (G протеин) који је укључен у сигналну трансдукцију у еукариотским ћелијама. У овим случајевима инаktivација G протеина има за последицу инхибицију неке активности у ћелији. Тако на пример токсин колере инаktivира G протеин и секреторни пут у ком он учествује. Уколико је у питању ентероцит ефекат је хиперсекреција електролита и дијареја. Уколико се токсину колере изложи ћелије адреналне жлезде стимулише се продукција стероидних хормона.

### Егзотоксини који делују на нивоу мембране

Неки егзотоксини директно делују на површину ћелије домаћина тако што је директно убијају. Најчешћи начин деловања је формирање пора директном инсерцијом у еукариотске мембране разних ћелија укључујући и фагоците. Ове токсине који формирају поре продукују неки од најагресивнијих патогена као што су *Staphylococcus aureus*, стрептокок групе А и *Escherichia coli* и узрокују ћелијску смрт јер ремете интегритет ћелијске мембране и изазивају цурење цитоплазме кроз поре. Други тип токсина који делује на нивоу мембране оставарује ензимску активност на нивоу мембране и тако је уништава. На пример тета токсин *Clostridium perfringens*-а је лецитиназа која изазива хемолизу еритроцита.



Слика. Токсини који формирају поре.

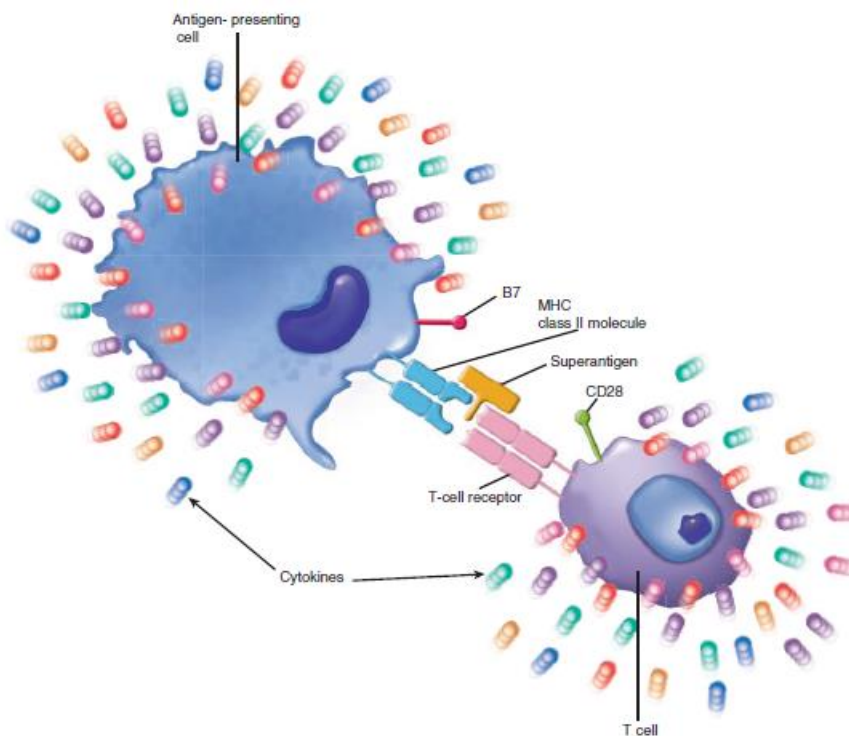
### Хидролитички ензими

Многе бактерије продукују један или више ензима који нису токсични *per se* али олакшавају инвазију ткива, или омогућавају заштитиу бактеријама од одбрамбених механизма домаћина. На пример многе бактерије продукују колагеназу, или хијалуронидазу, или конвертују серумски плазминоген у плазмин који има фибринолитичку активност. Иако нема неких директних доказа веома је вероватно да ове супстанце олакшавају ширење инфекције. Неке бактерије такође продукују деоксирибонуклеазу, еластазу и многе друге биолошки активне ензиме али још увек њихови крајњи ефекти нису у потпуности доказани.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

### Егзотоксини, суперантигени

Неки егзотоксини имају директни ефекат на ћелије имунског система што за последицу има развој болести. Најдраматичнији ефекат који ови токсини могу да дају је токсични шок синдром. Ови синдроми настају када токсин, који продукује *Staphylococcus aureus* и стрептокок групе А на месту инфекције, уђе у циркулацију. Токсин се везује директно за МНС молекуле класе 2 на ћелијама које презентују антиген и директно стимулишу продукцију цитокина као што су IL-1 и TNF. Ови молекули се називају суперантигени зато што делују као поликлонски стимулатори Т лимфоцита што значи да огроман проценат Т лимфоцита одговара на стимулацију суперантигенима, пролиферише и ослобађа цитокине што изазива системске ефекте као што је шок. Уколико се неки суперантигени унесу храном могу да узрокују дијареју и повраћање, а није познато да ли су ови ефекти последица деловања суперантигена или неког другог деловања токсина.



Слика . Егзотоксини суперантигени

### Ендотоксин

У многим инфекцијама које изазивају G- бактерије важну улогу у развоју болести има ендотоксини (липополисахарид, LPS). Термин ендотоксин потиче из чињенице да је LPS структурна компонента зида грам негативних бактерија а није секреторни продукт. LPS може да изазове локално оштећење, а најзначајнији ефекат настаје када G- бактерије уђу у циркулацију. Липид А изазива грозницу јер стимулише ослобађање IL-1 и TNF из макрофага и настаје инфламација. Развија се и хипотензија и смањује се број

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

полиморфонуклеарних леукоцита тромбоцита, због маргинације ових ћелија јавља се хеморагија, некад и дисеминована интраваскуларна коагулација. Може да настане рапидни и иреверзибилни шок када се ендотоксин ослободи у циркулацију. Сличан ефекат могу да дају G+ бактерије када се пептидогликан ослободи у циркулацију. Иако је биологија ефеката ендотоксина и пептидогликана слична, термин ендотоксемија и ендотоксични шок се користе само за ефекте који настају након ослобађања липополисахарида из G- бактерија.

### Перзистентна инфламација

Нормални инфламаторни одговор је мач са две оштрице, и у акутној и у хроничној инфекцији. Иако ензими полиморфонуклеара убијају микроорганизме, они изазивају и оштећење ткива домаћина и могу да оштете функције органа. На пример 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 клиничке манифестације углавном настају због касног типа преостељивости на продукте микроорганизма, као што је случај у туберкулози.

### Неадекватан имунски одговор

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

### ЗООНОЗЕ

Зоонозе су инфекције и обољења животиња чији се узрочници у природним условима могу пренети на човека. Најчешће се јављају спорадично, али понекад се могу јавити и у виду епидемија праћене високим морбидитетом.

Резервоари зооноза су шумске животиње, глодари, мишеви, итд. Узрочници зооноза су различити микроорганизми: бактерије, вируси, паразити, гљиве, рикеције, итд. Поједини узрочници зооноза могу бити коришћени као моћно биолошко оружје (нпр. бацил антракса).

За настанак зооноза неопходан је контакт између човека и животиња, глодара и артопода (зглавкара) који живе у његовом окружењу.

Зоонозе карактерише више путева преноса и тзв. поливалентно ширење (контактом, алиментарним и аерогеним путем и преко вектора - крпељи, комарци и др.), као и полиморфна клиничка слика, у зависности од карактеристика узрочника и пута његовог уноса у организам човека.

Без лабораторијских испитивања дијагноза зооноза се тешко поставља.

У нашој земљи међу откривеним обољењима из групе зооноза најзаступљеније су салмонелозе, Лајмска болест и трихинелоза. У зоонозе спадају још и антракс, беснило, бруцелоза, лептоспироза, туларемија, Q грозница, пситакоза, трихинелоза, итд.

Зоонозе имају велики здравствени, епидемиолошки и социјални значај.

Превенција и лечење зооноза имају мултидисциплинарни приступ и захтевају заједничку сарадњу лекара и ветеринара.

### АНТИБИОТИЦИ

#### ■ Основне карактеристике антибиотика

Клинички ефикасни антимикробни агенси имају селективну токсичност, е би требало да оштећују ћелије домаћина, што их разликује од дефзинфицијенаса. У већини случајева селективност се објашњава деловањем на одређене структуре микроорганизама и на одређене процесе који се разликују од оних који су присутни у ћелијама сисара. Неки агенси делују на синтезу ћелијског зида који није присутан у еукариотским ћелијама, или неки делују на 70S рибозомску субјединицу која је присутна у бактеријама а не и у хуманим ћелијама. Неки антибиотици као што је пеницилин нису токсични за домаћина, али могу да изазивају реакције преосетљивости. Други, као што су аминогликозиди имају ефикасну терапеутску дозу која је релативно блиска токсичној дози па је потребна стриктна контрола дозирања.

Одређене дефиниције

**Антибиотици** су антимикробни агенси који потичу из микроорганизама, већину продукују гљивице или саме бактерије.

**Антимикробни агенси** су супстанце које се користе за лечење инфективних болести. Значи да ти агенси не морају да буду антибиотици (да потичу из микроорганизама, бактерија, гљивица), али се користе за лечење инфекција.

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

**Бактериостатско деловање** је антимикробна активност која инхибира раст али не убија микроорганизам, а антимикробни одговори домаћина су на крају одговорни за ерадикацију инфекције.

**Минимална инхибиторна концентрација** или МИС је термин који дефинише најнижу концентрацију која је способна да инхибира раст микроорганизама *in vitro*.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

**Резистентност** је термин који се односи на ситуацију када микроорганизам не може да се инхибира клиничким концентрацијама антимикробног лека.

**Сензитиваност** је термин који се односи на ситуацију када микроорганизам може да се инхибира клиничким, терапијским концентрацијама антимикробног лека.

**Спектар** означава све категорије микроорганизма против којих је одрђени антимикробни лек активан. Узан спектар означава активност само против неколико микроорганизма, а широк спектар указује на активност против различитих микроорганизма и G<sup>+</sup> и G<sup>-</sup> бактерија.

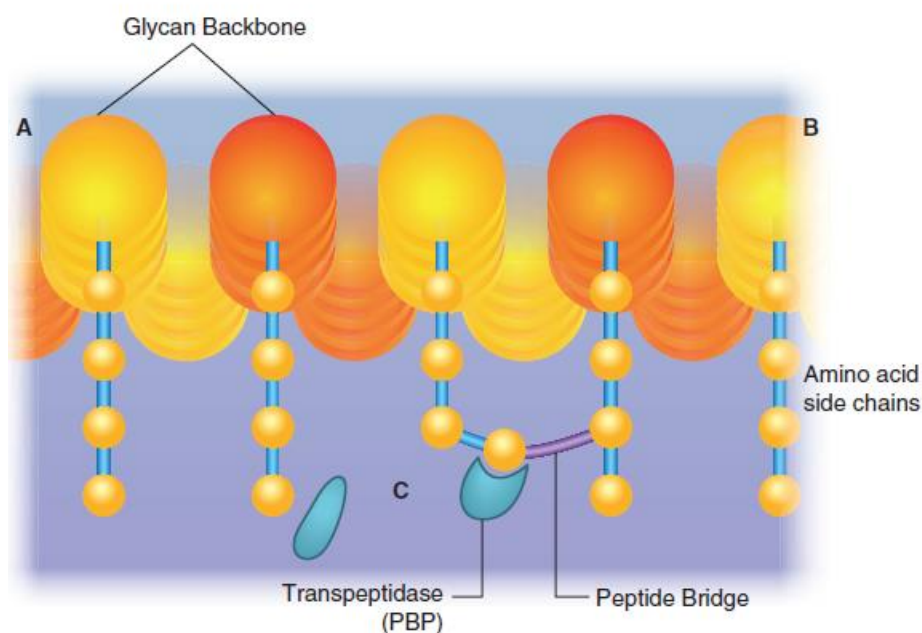
<b>Табела 2      Карактеристике антибактеријских лекова</b>	
<b>ЛЕКОВИ/МЕТА У БАКТЕРИЈАМА</b>	<b>КАРАКТЕРИСТИКЕ</b>
<b>Синтеза ћелијског зида</b>	
<b>β-лактами</b>	Бактерицидни за већину бактерија, инхибирају протеине који везују пеницилин
<b>Пеницилини</b>	
Природни, пеницилин G, пеницилин V	Делује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

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

<b>Синтеза протеина</b>	
<b>Аминогликозиди</b>	Бактерицидни за G- аеробне и факултативне бактерије
Гентамицин, тобрамицин	
<b>Тетрациклини</b>	Бактериостатски за одређене G- и G+ бактерије
Тетрациклин, доксоциклин, иноциклин	
<b>Хлорамфеникол</b>	Бактериостатски, широког спектра
<b>Макролиди</b>	Бактериостатски за већину G+ бактерија и за неке микобактерије
Еритромицин, кларитромицин, азитромицин	
<b>Линкозамиди</b>	Бактериостатски за већину G+ и G-бактерија и аза анаеробе
Клиндамицин	
<b>Оксазолидинони</b>	Бактериостатски за већину G+ бактерија и за микобактерије
Линезолид	
<b>Стрептограмини</b>	Синергистичко дејство два агенса који делују бактерицидно на већину G+ бактерија, укључујући <i>Enterococcus faecium</i>
Квинупристин, дафнопристин	
<b>Синтеза нуклеинских киселина</b>	
<b>Флуорохинолони</b>	Бактерицидни за већину G+ и G-бактерија
Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин	
<b>Рифамицини</b>	Бактерицидни за већину G+ и неке G-бактерије. Користи се за лечење туберкулозе и профилаксу менингитиса после излагања <i>Neisseria meningitidis</i>
Рифампин	
<b>Синтеза фолата</b>	
Сулфонамиди	Бактериостатски за већину G+ и G-бактерија
Трипетоприм	Користи се у комбинацији са сулфонамидима због синергистичког дејства
<b>Инегритет ћелијске мембране</b>	
Полимиксин В, колистин	Бактерицидни за G- бактерије
Даптомицин	Бактерицидно дејство на G+ бактерије +

### ■ Антимикробни лекови који делују на синтезу ћелијског зида

Унакрсне везе између тетрапептида у пептидогликану су циљно место деловања две веома важне групе антимикробних агенаса:  $\beta$ -лактама и гликопептида.



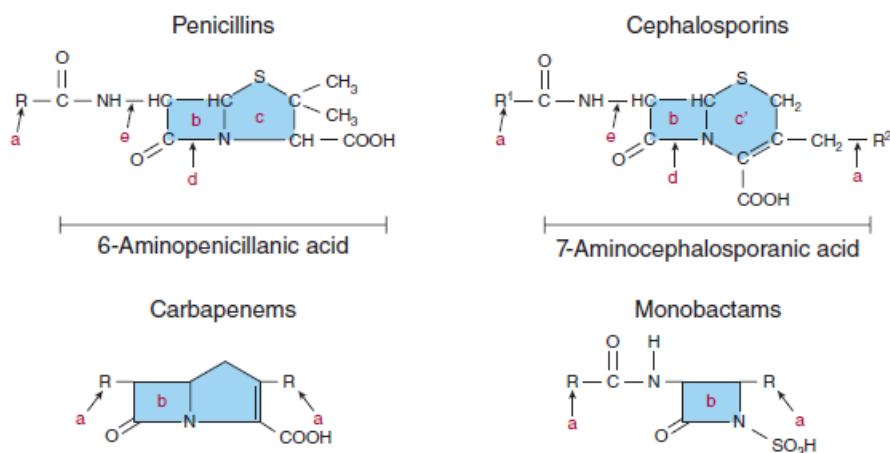
Слика.

### $\beta$ -лактамски антимикробни агенси

У  $\beta$ -лактаме спадају пеницилини, цефалоспорини, карбапенеми и монобактами. Назив су добили због  $\beta$ -лактамског прстена који имају у структури, а који је кључан за њихову антибактеријску активност. Пеницилин је први члан ове класе, добијен из гљивице рода *Penicilium*, а касније су добијени из гљивица као и бактерија рода *Streptomyces*. Данас је могуће синтетисати  $\beta$ -лактамске антибиотике се али већина се добија семининтетским процесом који укључује хемијске модификације продуката ферментације.  $\beta$ -лактамски антимикробни лекови интерферирају са реакцијом трансептидације којом се стварају пептидне унакрсне везе између гликанских ланаца, тј блокирају активност трансептидазе која омогућава унакрсно повезивање. Циљна места  $\beta$ -лактама су углавном протеини који везују пеницилин. Неколико различитих протеина који везују пеницилин се налази у

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

једном соју бактерија. Углавном су специјес специфични и имају варијабилан афинитет за различите  $\beta$ -лактамске антибиотике.  $\beta$ -лактамски антимикуробни лекови су углавном високо бактерицидни, али само за бактерије које расту и које активно синтетишу ћелијски зид. Убијање укључује атенуацију или прекидање раста пептидогликанског ланца, ослобађање или активацију аутолитичких ензима који касније цепају ова ослабљена поља зида и коначно осмотску лизу ћелије. Микроорганизми који немају ћелијски зид коа што су микоплазме нису осетљиви на  $\beta$ -лактамске антимикуробне лекове.



Слика структура  $\beta$ -лактамских антибиотика

### ❖ Пеницилини

Пеницилин G је најстарији тип пеницилина, активан је углавном против G<sup>+</sup> микроорганизама, G<sup>-</sup> кока, неких спирохета укључујући трепонему палидум. Пеницили Три важне стратегије у развоју лека су омогућиле да пеницилини и даље буду најважнија група антибиотика:

1. Семисинтетски пеницилини су се развили да би били отпорни на стафилококну пеницилиназу. Пеницилиназа је ензима бактерија који спада у фамилију ензима који се називају  $\beta$ -лактамазе које инактивирају  $\beta$ -лактамске антибиотике. Пеницилиназа резистентни пеницилини као што су метицилин, нафцилин, оксацилин, имају нешто ужи спектар дејства али су активни против *Staphylococcus aureus*-а који продукује пеницилиназу, мада метцилин више и није у употреби јер су се развиле бактерије које се зову метацилин резистентне стафилококе.

2. Развијена је група пеницилина ширег спектра који делују на неке G<sup>+</sup> и G<sup>-</sup> бактерије и у неким случајевима су резистентни хидролизу посредовану  $\beta$ -лактамазама из G<sup>-</sup> бактерија. Неки као што су аминопеницилини, ампицилин и амоксицилин, имају веома добру активност против великог броја G<sup>-</sup> патогена али не и против *Pseudomonas aeruginosa*. Други као што су уреидопеницилини, пиперацилин и тикарцилин, су активни против

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

*Pseudomonas aeruginosa*-e када се дају у високим дозама, али имају мању активност против других G- бактерија у поређењу са ампицином. Пеницилини који делују на G- бактерије су нешто мање активни према G+ микроорганизмима у поређењу са пеницилином G и инактивира их стафилококна пеницилиназа.

3. Да би се изборили са бактеријама које имају  $\beta$ -лактамазе  $\beta$ -лактами се некада примењују заједно са инхибиторима  $\beta$ -лактамаза.

### ❖ Цефалоспорини

Структура цефалоспорина омогућава резистенцију на хидролизу стафилококном пеницилиназом, а у различитом степену и на активност  $\beta$ -лактамаза G- бактерија. Цефалоспорини се класификују према генерацијама (1-5). Генерација је термин који историјски означава њихову примену, односно проширење спектра модификацијом бочних ланаца. Генерално, цефалоспорини веће генерације имају шири спектар, а у неким случајевима и јаче деловање и имају мању минималну инхибиторну концентрацију против G- бактерија.

**Прва генерација цефалоспорина**-цефазолин и цефалексин имају сличан спектар деловања као и пеницилиназа резистентни пеницилин, али су активни и против неких *Enterobacteriaceae*-a.

**Друга генерација цефалоспорин**- цефокситим и цефаклор су резистентни на  $\beta$ -лактамазу G- микроорганизама која инактивира прву генерацију цефалоспорина. Имају шире дејство на *Enterobacteriaceae*-e.

**Трећа генерација цефалоспорина**- цефтриаксон, цефотаксим и цефтазидим имају још шири спектар дејства, активни су против G- микроорганизама, обично у концентрацијама и минималних инхибиторним концентрацијама које су 10 до 100 пута ниже у поређењу са првом генерацијом цефалоспорина. Међу овим цефалоспоринима, само је цефтазидин је активан против *Pseudomonas aeruginosa*-e. Широки спектар дејства, потентност и мања токсичност чини цефалоспорине треће генерације лековима који се најчешће користе за лечење инфекција које угрожавају живот болесника, а узрочници болести још увек нису изоловани.

**Четврта генерација цефалоспорина**- цефепим, има већу способност продора кроз спољашњу мембрану G- бактерија, као и већу резистенцију на већину  $\beta$ -лактамаза. Имају активност против већег броја *Enterobacteriaceae*-a као и против *Pseudomonas aeruginosa*-e. Ови цефалоспорини имају као и цефалоспорини треће генерације високу активност против *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*.

**Пета генерација цефалоспорина**- цефтаролин имају способност да вежу високим афинитетом протеин који везује пеницилин 2A, измењени протеин који омогућава резистенцију на друге  $\beta$ -лактамске антибиотике у метацилин резистентним сојевима *Staphylococcus aureus*-a.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

### ❖ Карбапенеми

Имипенем, меропенем и дорипенем имају најшири спектар међу свим бета лактамским антибиотикима што је омогућено комбинацијом веома лаког проласка у G- и G+ бактерије и високог нивоа резистенције на  $\beta$ -лактамазе. Они су веома ефикасни против облигатних анаероба као што је *Bacteroides fragilis*.

### ❖ Монобактами

Азтреонам је монобактам који има спектар ограничен на аеробне и факултативно анаеробне G- бактерије укључујући *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*-у, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*. Веома су резистентни на хидролизу  $\beta$ -лактамазама које су присутне у G- бацилима.

### ❖ Инхибитори $\beta$ -лактамаза

Бројни  $\beta$ -лактами са малом или веома слабом активношћу могу да се веома добро вежу за ензим  $\beta$ -лактамазу и тако је инактивирају. Ова једињења су клавулонска киселина, сулбактам и тазобактам. Означавају се као суицидни инхибитори јер се прво хидролизују  $\beta$ -лактамазом пре него што постану ефикасни инактиватори ових ензима. Веома су ефикасни против стафилококних пеницилиназа и ширег спектра  $\beta$ -лактамаза. Имају слабију способност инактивирања цефалоспориноза. Комбинација ових инхибитора са одговарајућим  $\beta$ -лактамским антимикуробним леком их чини веома моћним терапеутским агенсима који имају широк спектар дејства (пример је амоксицилин+клавулонска киселина, или ампилин+сулбактам).

### Гликопептидни антимикуробни лекови

Два агенса, ванкомицин и теикопланин, припадају групи гликопептидних антимикуробних лекова. Сваки од ових антимикуробних агенаса инхибира удруживање линеарних пептидогликанских молекула везивањем директно за терминалне аминок групе у тетрапептидима. Ефекат је исти као и код  $\beta$ -лактамских антибиотика, а то је онемогућавање унакрсног везивања пептидогликанских ланаца. Оба лека делују бактерицидно и углавном су активни против G+ бактерија. Углавном се користе за инфекције мултирезистентним G+ бактеријама.

### ■ Инхибитори синтезе протеина

#### Аминогликозиди

Сви чланови групе аминогликозидних антимикуробних агенаса имају шесточлани аминоклитолски прстен за који су везани угљени хидрати. Различити аминогликозиди

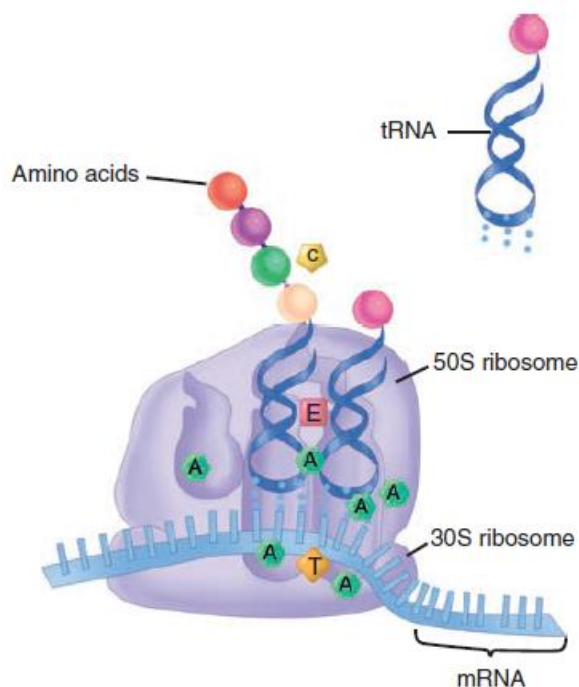
## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

се разликују према тачној структури тог прстена и броју и природи везаних угљених хидрата. Аминогликозиди су активни против великог броја бактерија, али су то само они микроорганизми који могу да их транспортују унутар ћелије механизмима који укључују оксидативну фосфорилацију. Слабо су активни против стриктних анаероба и факултативних микроорганизама који користе ферментацију, као што су стрептококе. Кад се једном нађу унутар бактеријске ћелије, аминогликозиди инхибирају синтезу протеина везивањем за бактеријске рибозоме. Везивање аминогликозида дестабилизује рибозоме, блокира иницијациони комплекс и тако онемогућава елонгацију полипептидног ланца. Еукариотски рибозоми су резистентни на аминогликозиде па су аминогликозиди селективно токсични, а и не делују на интрацелуларне микроорганизме као што су рикеције и хламидије.

**Гентамицин и тобрамицин** су најважнији аминогликозиди; имају нешто шири спектар дејства, делују на *Enterobacteriaceae*-е и *Pseudomonas aeruginosa*-у. Некада су веома корисни у лечењу озбиљних инфекција које изазивају G<sup>+</sup> бактерије као што су *Staphylococcus aureus* и ентерококе, али само у комбинацији са другим лековима.

**Стрептомицин и амикацин** се углавном користе у комбинацији са другим антимикробним агенсима у терапији туберкулозе и других болести које изазивају микобактерије.

**Неомицин** је најтоксичнији аминогликозид, користи се само за локалну примену, а орално само пре неких операција јер се веома слабо апсорбује.



Слика антибиотици који ометају синтезу протеина

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

### Тетрациклини

Тетрациклини се састоје од четири спојена бензенова прстена. Различити тетрациклини, **тетрациклин**, **доксациклин**, се добијају супституцијом бензенових прстена. Тетрациклин инхибира синтезу протеина везивањем за 30S рибозомалну субјединицу и тиме блокира везивање аминоксил транспортне RNA за акцепторско место на комплексу mRNA-рибозом. За разлику од аминогликозида, ефекат тетрациклина је реверзибилан. Делују бактериостатски пре него бактерицидно. У новије време је развијен лек који припада овој групи, **тигацилин**, који делује и на анаеробе бактерије и може да се користи за лечење полимикробних интраабдоминалних инфекција и других комплосованих инфекција меких ткива.

Тетрациклини имају широк спектар дејства, делују на већину патогених врста укључујући G+, G- бациле, коке, аеробе и анаеробе, микроорганизме који немају ћелијски зид као што је микоплазма и на облигатно интраћелијске бактерије као што су рикетије и хламидије.

### Хлорамфеникол

Хлорамфеникол има једноставан нитробензенов прстен. Делује на синтезу протеина везивањем за 50S субјединицу рибозома и блокира деловање пептидил трансферазе. Ономогућава формирање пептидне везе која је кључна за раст пептидног ланца. Деловање хлорамфеникола је реверзибилно и у већини осетљивих врста делује бактериостатски. Као и тетрациклин и хлорамфеникол је широког спектра, делује и на аеробне и на анаеробне врсте и на облигатно интрацелуларне патогене као што су рикетије и хламидије. Хлорамфеникол је јефтин лек широког спектра дејства са скоро идеалним фармаколошким карактеристикама али се ретко користи због велике токсичности.

### Макролиди

Макролиди, еритромицин, азитромицин и кларитромицин делују на синтезу протеина на нивоу рибозома, везују за 50S субјединицу рибозома и блокирају реакције транслокације. Делују првенствено бактериостатски. Макролиди који се концентришу у фагоцитима и другим ћелијама су ефикасни против неких интрацелуларних патогена.

**Еритромицин** први лек међу макролидима, делује на већину патогена G+ бактерије и неке G-, *Neisseriae*, *Bordetellae*, *Campylobacter*, *Legionellae*, али не и на *Enterobacteriaceae*. Еритромицин и слични лекови су ефикасни против хламидије и микоплазми. Бактерије које су развиле резистенцију на еритромицин су углавном резистентне и на новије макролиде, **азитромицин** и **кларитромицин**. Од свих макролида кларитромицин има највећу активност против G+ и G- патогена, а активан је и против микобактерија.

### Клиндамицин

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Клиндамицин је линкозамид, хемијски не припада макролидима али има сличан начин деловања као и спектар дејства. Има нешто ширу активност од макролида, делује против неких G- анаероба укључујући *Bacteroides fragilis*. Иако клиндамицин у већини ситуација може да се користи уместо макролида ипак се најчешће користи када се очекује да је у питању инфекција анаеробним бактеријама.

### Оксазолидинони

Линезолид је нова класа антибиотика која се доста користи јер се везује за бактеријску 50S субјединицу рибозома G<sup>+</sup> бактерија, многих микобактерија и анаероба. Делује на грам-бактерије. Ови антибиотици су корисни у лечењу пнеумонија и других инфекција меких ткива нарочито оних које изазивају резистентни сојеви стафилокока и ентерокока.

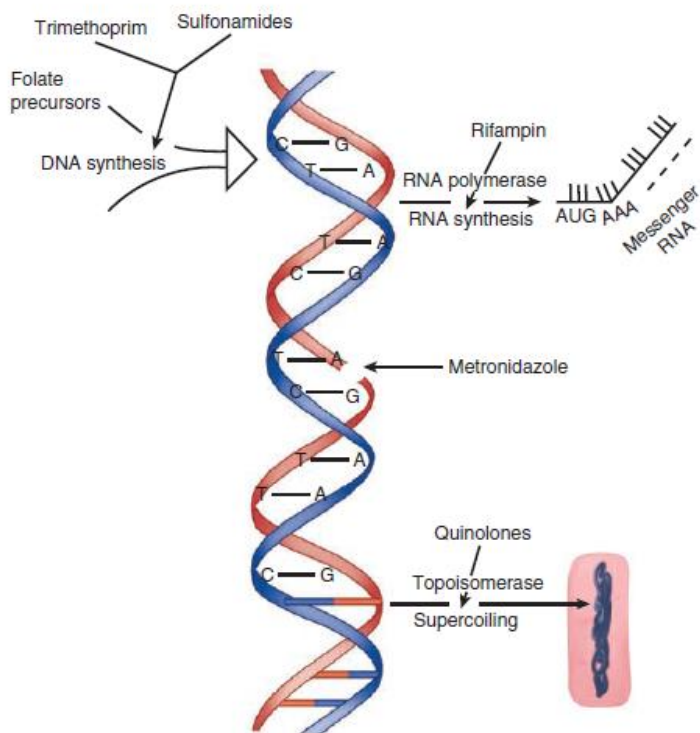
### Стрептограмини

Стрептограмини као што су **квинупристин** и **далфопристин** се користе у синергистичкој комбинацији која се зове синерцид. Блокирају синтезу преотеина везијући се за 50S рибозома одређених G<sup>+</sup> бактерија укључујући стафилококе резистентне на метицилин и ентерококе резистентне на ванкомицин. Квинупристин инхибира елонгацију пептидног ланца а далфопристин интерферира са пептидил трансферазом.

#### ■ Инхибитори синтезе нуклеинских киселина

Инхибитори синтезе нуклеинских киселина су хинолони. Имају језгро које се састоји од два везана ланца која кад се супституишу са флуором постају флуорирани хинолони који су сада доминантна група хинолона за лечење бактеријских инфекција. Међу флуорираним хинолонима најчешће се користе **ципрофлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин и моксифлоксацин**. Циљно место деловања хинолона је DNA гираза и топоизомераза 4, ензими који су укључени у прављење прекида у DNA ланцу, прављењу супер навоја. Везивањем ова два ензима редукује се шанса појединачних мутација која изазива резистенцију што је био проблем када су први третмани коришћени као што је налидинска киселина која делује на само један ензим. Флуорохинолони имају изражену антимикробну активност према широком спектру микроорганизама укључујући аеробе и факултативне микроорганизме, али су релативно неефикасни против анаероба.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА



Слика Антибиотици који делују на нуклеинске киселине

### Инхибитори фолата

Агенси који интерферирају са синтезом фолне киселине у бактеријама имају селективну токсичност јер ћелије сисара не синтетишу фолат већ га уносе исхраном. Фолна киселина је дериват параминобензоеве киселине, глутамата и птеридина. У редукованој форми фолат је есенцијални коензим у реакцијама синтезе пурина, тимидина и неких аминокиселина тако да је фолна киселина индиректно есенцијална за синтезу нуклеинских киселина и протеина. Главни инхибитори синтезе фолата су сулфонамиди, триметоприм, парааминосалицилна киселина и сулфони.

**Сулфонамиди** су структурни аналози парааминобензоеве киселине и улазе у конкуренцију са њом за везивање за ензим дихидроптеорат синтетазу која учествује у почетним фазама синтезе фолата. Блокада овог ензима има мултипле ефекте на бактеријски раст, а најважнија је деструкција синтезе аминокиселина. Ефекат је бактериостатски тако да додавање парааминобензоеве киселине медијуму који садржи сулфонамиде неутралише инхибиторни ефекат сулфонамида и омогућава се настанак раста бактерија. Сулфонамиди се користе за некомплицоване инфекције уринарног тракта углавном изазване члановима микрофлоре (*Enterobacteriaceae* и *Escherichia coli*).

**Триметоприм сулфаметоксазол** инхибира синтезу фолата али тако што конкуритивно инхибира активност бактеријске дихидрофолатредуктазе која катализује конверзију фолата у редуковану форму која има активност коензима. Када се комбинује са сулфонамидом триметоприм сулфаметоксазол омогућаје двостепену блокаду фолатног

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

пута која резултује синергистички бактериостатским или бактерицидним ефектом. Комбинација се користи у терапијским процедурама да би се достигла максимална синергија. Комбинација триметоприма и сулафаметоксазола има шири спектар дејства него кад се ова два антибиотика користе појединачно, делује на већину патогена без обзира да ли су G<sup>+</sup> или G<sup>-</sup> коке или бацили, али не делује на анаеробе и *Pseudomonas aeruginosa*-у.

### Метронидазол

Метронидазол је нитроимидазол, једињење које делује на бактерије, гљивице и паразите. Антибактеријски ефекат захтева редукцију нитро групе у анаеробним условима што објашњава ограниченост ефекта овог агенса на анаеробне бактерије или микроаерофилне. Редуковани метронидазол делује на више процеса у ћелији, а најлеталнији ефекат је индукција прекида у DNA ланцу. Метронидазол делује на бројне анаеробе укључујући *Bacteroides fragilis*. Клинички је ефикасан за било коју инфекцију која је изазвана анаеробним микроорганизмима.

### Рифамицини

Рифампин се везује за  $\beta$  субјединицу DNA зависне RNA полимеразе чиме се онемогућава иницијација синтезе RNA. Овај агенс је активан против већине G<sup>+</sup> бактерија и одређених G<sup>-</sup> микроорганизма укључујући *Neisseriae* и *Haemophilus* али не делује на *Enterobacteriaceae*. Најзначајнији клинички ефекат рифампина је антимикуробни ефекат на *Mycobacterium tuberculosis*. Пошто се резистенција на рифмапин често јавља због мутације у гену за полимеразу, рифампин се комбинује са другим агенсима. Користи се као монотерапија за профилаксу *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*.

### ■ Антимикробни агенси који делују на спољашњу мембрану и на цитоплазматску мембрану

Полипептидни антимикробни агенси као што је полимиксин В и колистин имају неке карактеристике катјонских детерџената. Везују се за ћелијску мембрану осетљивих G<sup>-</sup> бактерија и мењају њену пермеабилност што резултује губитком есенцијалних цитоплазматских компоненти, повећава се пермеабилност што резултује смрћу бактерије. Спектар дејства ових лекова је ограничен углавном на G<sup>-</sup> бактерије. Делују и на *Pseudomonas aeruginosa*-у и на друге G<sup>-</sup> бациле. Ови лекови се због високе токсичности углавном користе за локалну примену. Предност ових лекова је што се на њих веома ретко развија резистенција.

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

Некад је тешко да се прецизно дефинише који микроорганизми представљају нормалну микрофлору. На пример, неке особе имају сојеве вирулентног стрептокока у гуши у дужем периоду, али ретко, или не изазивају болести гуше. Да ли су ове стрептококе чланови нормалне микрофлоре? Одговор је да, ако се термин нормална микрофлора односи на микроорганизме присутне у или на телу који не изазивају болест. Одговор је не, ако се зна да се ови сојеви стрептокока не налазе у грлу код 95% здравих људи. Људско тело обично садржи хиљаде врста бактерија и мањи број вируса, гљивица и протозоа. Већина коегзистира са људима, без изазивања оштећења, а у неким случајевима пружају велику корист. Дакле, постоји мутуализам: имамо користи од ниша са микробима, а и сами микроорганизми имају користи. Чланови нормалне микрофлоре се мењају временом, али је њихов број у сваком тренутку ипак застрашујући. Свака особа поседује јединствени спектар врста и сојева.

### ШТА ЈЕ НОРМАЛНА МИКРОФЛОРА?

Чланови нормалне микрофлоре се дефинишу као микроорганизми који се налазе на или у телу здравих особа. Неки од ових организама се налазе само у телима људи или животиња, а други могу да живе и слободно у окружењу.

Тачан број микроорганизма који чине нормалну микрофлору обично није могуће прецизирати. У ствари, сви делимо "језгро микрофлоре" (одређени број микроорганизма који је присутан код свих), а неки од нас имају и друге микроорганизме који су можда и пролазни. На пример менингокок или пнеумокок су прави патогени који могу да изазову менингитис, запаљење плућа или септикемију, али код већине људи они само колонизују гушу неко време а не изазивају болест, тако могу да се назову пролазним члановима нормалне микрофлоре те индивидуе. Међутим болест изазвана овим микроорганизмима се не развија без претходне колонизације. Дакле, колонизација је неопходна, али недовољна за развој менингококне или пнеумококне болести. Дуготрајна колонизација није општи предуслов за све инфекције, многе од њих се развијају убрзо након уласка инфективног агенса у тело. Пример је прехлада.

Који делови тела су насељени микроорганизмима?

Међу деловима тела колонизованим нормалном микрофлором, следећа обично садрже велике количине микроорганизма:

- Кожа: посебно влажне области, као што су препоне и предео између прстију
- Респираторни тракт: нос и орофаринкс
- Дигестивни тракт: усна дупља и дебело црево
- Уринарни тракт: предњи делови уретере
- Генитални систем: вагина

Бактерије, и у мањој мери гљивице и протозое, живе и активно се размножавају на овим местима. Остали делови тела садрже мали број микроорганизма, који су обично транзитори. Та места укључују на пример остатак респираторног и дигестивног тракта, бешику и утерус. Проналажење патогених микроорганизма на овим местима указује на евентуално постојање инфективне болести али није доказ за то. Друга крајност су одређена ткива и органи који су обично стерилни. Присуство микроорганизма на овим

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

местима обично има дијагностички значај. Ова места су: крв, ликвор, синовијалне течности, и сва дубока ткива.

### УЛОГА НОРМАЛНЕ МИКРОФЛОРЕ

Нормална микрофлора игра кључну улогу и у здрављу и болести, као што је илустровано следећим примерима.

#### Чест узрочник инфекције

Без обзира на користи које имамо микрофлоре када су неки чланови микрофлоре нађу у деловима тела у којима се обично не налазе могу да изазову болести. На пример, анаеробне бактерије, обично из рода *Bacteroides* не изазивају оштећења у цревима здравих особа где и помажу варење сложених полисахарида. Али оне могу да узрокују апсцесе ако услед траума или хируршких интервенција продру у дубље ткиво. Ако се фекални садржај са бактеријама из рода *Bacteroides* пролије у перитонеалну дупљу, као у случају пуцања слепог црева, последице могу бити фаталне. Стафилококе са коже и из носа, или стрептококе и Грам-негативне коке из грла и усне шупљине такође могу да изазову ову врсту инфекција. *Staphylococcus epidermidis*, врста која је доминантно присутна на кожи, има јаку склоност да адхерира на пластичне површине протеза па тако може да изазове озбиљне инфекције крви код пацијената са интравенским катетером. Исто тако, *Escherichia coli*, нормални становник гастроинтестиналног тракта, је најчешћи узрок инфекције уринарног тракта. У ствари, лекари чешће виђају пацијенате са болестима изазваним члановима нормалне микрофлоре него патогеним микроорганизмима.

Ове чињенице указују на то да је тешко дефинисати вируленцију и да нема микроорганизма који је суштински само бениган или само патоген. У одређеним околностима сваки микроорганизам који може да опстане и расте у организму може да изазове болест. Вирулентност не зависи само од својстава микроорганизма, већ зависи и од имунокомпетентности домаћина. Чланови нормалне микрофлоре инвадирају органе и ткива у имунодефицијентних болесника. Дакле, квасница *Candida*, безопасни коменсал који се налази код око једне трећине здравих људи, је чест узрок инфекције крви код оболелих од различитих тумора и који примају интензивну хемотерапију. *Pneumocystis carinii*, чест становник плућа здравих особа, може да изазове специфичне врсте пнеумонија и један је од главних узрока смрти оболелих од АИДС-а.

#### Стимулација имунског система

Наш репертоар антитела (имуноглобулина) делимично одражава стимулацију антигенима чланова нормалне микрофлоре. У принципу, немамо високе титре антитела на бактерије, вирусе и гљивице који нормално настањују наше тело. Ипак, чак и у ниским концентрацијама, ова антитела служе као одбрамбени механизам, што је очигледна корист коју имамо од нормалне микрофлоре. Међу антителима који се продукују у одговору на стимулацију бактеријама су и антитела IgA класе која се луче кроз слузокожу који су вероватно важна прва линија одбране и интерферирају са колонизацијом дубљих ткива коменсалним микроорганизмама.

Антитела која настају услед стимулације антигенима нормалне микрофлоре понекад унакрсно реагују са нормалним ткивима. Релевантни пример су антитела АВО система крвних група. Људи који припадају групи А имају анти-В антитела, и обратно, чланови В групе имају анти-А антитела. Људи који припадају О групи О имају и анти-А и анти-В

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

антитела. Ниједно од ових антитела се не налази код новорођенчета. Који антигени представљају стимулус за продукцију ових антитела? На први поглед, извор није очигледан. Зашто би се код једне особе продуковала антитела на антигене крвне групе других појединаца? Мало нас долази у контакт са еритроцитима који имају различите антигене преко трансфузије погрешне крви. Одговор на ову загонетку је да бактерије нормалне цревне микрофлоре садрже антигене који су слични А и В антигенима. Ови чланови су извор антигенске стимулације. Продукујемо антитела на антигене страних крвних група, али не и на антигене наше крвне групе, јер имамо механизме аутотолеранције.

Ова врста унакрсне реактивности обично не проузрокује болест. У ствари, неки налази указују да унакрсна реактивност на бактеријске антигене може бити заштитна. На пример, антитела против разних бактерија које се обично налазе у цревима унакрсно реагују са полисахаридном капсулом менингокока који изазивају менингитис; присуство антитела штити од овог облика бактеријског менингитиса. Насупрот томе, могуће је да антитела која унакрсно реагују на антигене микроорганизама буду и штетна за здравље. На пример, озбиљна болест, системски еритемски лупус је повезана са производњом антитела на ДНК. Неки докази указују да антигени који су подстакли производњу ових антитела нису нуклеинске киселине него бактеријски липополисахарид са којим постоји укрштена реактивност.

Поред антигенске стимулације, микроорганизми нормалне микрофлоре такође играју кључну улогу у другим аспектима развоја имуног система. Много нашег знања у овој области долази из анализе *germ-free* животиња (обично мишева). Ове животиње имају слабо развијену слезину и лимфне чворове. Даље, диференцијација специфичних Т помагачких лимфоцита Th17, који су одговорни за регулацију имуноског одговора слузокожа на микроорганизме зависи од присуства микроорганизама. Коначно, значај само једног молекула члана нормалне микрофлоре је показан експериментима са *germ-free* мишевима. Животиње које су колонизоване коменсалним микроорганизмом *Dacteroide fragilis* који експримира дивљи тип полисахарида развијају здрав имунски систем. Међутим, животиње колонизоване са *Dacteroide fragilis* која испољава мутантни полисахарид имају смањен број Т лимфоцита у слезини, атипичан развој тимуса и аберантни Th1 цитокински одговор.

### Елиминација (задржавање патогена)

На неким местима у организму, нормална микрофлора помаже у елиминацији патогена. Коменсалне бактерије имају физичку предност јер су претходно заузеле места нарочито на епителним површинама. Неке коменсалне бактерије производе супстанце као што су антибиотици или смртоносни протеини који се називају бактериоцини који инхибирају новопридошле бактерије. Као противтежа овоме, неки цревни патогени стимулишу инфламаторни одговор који за њих није штетан, чак и расту у таквим условима, али који утиче на смањење нормалне микрофлоре. Тиме се смањује заузетост цревне слузнице и омогућава колонизација патогенима. Када се нормална микрофлора редукује антибиотиком и егзогени и ендогени микроорганизми добијају могућност да изазову болест. На пример, инфективна орална доза салмонеле се смањује милион пута ако се бактерије дају после примене антибиотика. Пацијенти лечени антибиотиком који су посебно делотворни у стомаку могу да пате од дијареје узроковане токсинима које производе прекомерно размножене бактерије *Clostridium difficile*. Тешка инфекција

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

изазвана овом бактеријом се назива псеудомембранозни колитис. Овај микроорганизам је у мањем проценту заступљен у нормалној микрофлори дигестивног тракта, али заступљеност ове бактерије може значајно да се повећа уколико су други чланови микрофлоре потиснути.

### Улога у исхрани и метаболизму људи?

Нормална микрофлора црева игра улогу у исхрани и метаболизму људи. Познато је да огромна и метаболички активна биомаса присутна у дебелом цреву игра улогу у нутритивном балансу домаћина. Варење сложених полисахарида обављају чланови нормалне микрофлоре а неколико цревних бактерија као што су *E. coli* и *Bacteroides*, синтетишу витамин К и важан су извор тог витамина и за људе и за животиње.

Метаболизам неколико кључних састојака укључује њихову излучивање из јетре у дебело црево и њихов повратак одатле до јетре. Ова ентерохепатична циркулаторна петља је посебно важно за секрецију полних стероидних хормона и жучних соли. Једињења се излучују путем жучи конјугована са глукуронидима или сулфатима, али не могу да се апсорбују у том облику. Чланови цревне микрофлоре су извор глукуронида и сулфата. Није још тачно познато колики је физиолошки значај ове активности, али неки називају колон другом јетром.

### Добра и лоша конверзија ингестираних једињења

Једињења која ингестирамо могу да се хемијски трансформишу различитим метаболичким активностима цревне микрофлоре. Нека једињења постају канцерогена тек по модификацији која настаје деловање микрофлоре дебелог црева. На пример, вештачки заслађивач цикламат (циклохексамин сулфат) се активносћу бактеријских сулфатаза конвертује у активни циклохексамин, канцероген мокраћне бешике. С друге стране чланови микрофлоре детоксикују неке потенцијалне канцерогене разграђујући их. Нитрозамин присутан у прерађеној храни, или настао из нитрита који се користе за конзервирање хране, може да се инаktivира дејством микрофлоре. Слично томе, канцерогени хетероциклични амини који могу да буду присутни у куваном месу постају мање токсични дејством нормалне микрофлоре.

## СТЕРИЛИЗАЦИЈА И ДЕЗИНФЕКЦИЈА

Од времена када је постављена теорија да болести настају деловањем микроорганизма,

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

уништавање микроорганизама је основна стратегија за превенцију болести. Семелвајс је променио принципе дезинфекције десетинама година пре него што су прве бактерије биле изоловане.

### ДЕФИНИЦИЈЕ

**Смрт или убијање микроорганизма** означава губитак способности 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 је вода, или млеко. На пример, загревање млека на температури од 74°C у року од 3 до 5 секунди, или на 62°C у року од 30 минута, убија вегетативне форме већине патогених бактерија које могу да буду присутне, а не мења се квалитет млека. 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. Пастеризација је форма дезинфекције, али се термин дезинфекција углавном односи на употребу течних хемијских агенаса који су познати као дезинфицијенси и који углавном показују одређени степен селективног дејства. Бактеријске споре, микроорганизми који садрже омотаче са доста воска, као на пример микобактерије, и неки вируси могу да искажу значајну резистенцију на уобичајене дезинфицијенсе. **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. Антисептици имају мању токсичност него дезинфицијенси који се користе за уклањање микроорганизама са неживих предмета, али и слабије убијају вегетативне микроорганизме. **Санитизација** је мање прецизан термин који означава нешто између дезинфекције и чистоће. Углавном се односи на чишћење куће или адекватно припремање хране.

**Асепса** описује поступак којим се онемогућава приступ микроорганизама у одређено, заштићено подручје. Асепса се примењује 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.

### УБИЈАЊЕ МИКРООРГАНИЗАМА

Убијање бактерија топлотом радијацијом или хемикалијама је углавном експоненцијално

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

са временом што значи да се убија одређен фиксни проценат микроорганизама који преживе приликом сваког продужења. Тако да ако се 90% популације бактерија убије у току сваких 5 минута излагања слабом раствору дезинфицијенса, стартна популација од  $10^6/\text{ml}$  се редукује на  $10^5/\text{ml}$  после 5 минута, на  $10^3/\text{ml}$  после 15 минута и теоријски  $1/\text{ml}$  после 30 минута. Експоненцијално убијање одговара хипотези да летална промена укључују једну мету микроорганизама и вероватноћа тих промена је константна у току времена. Графици који показују логаритамски број преживелих бактерија су линеарни, а нагиб криве зависи од ефикасности убијања, што зависи од природе микроорганизама, агенса који се користи, концентрације, температуре. Углавном стопа убијања расте експоненцијално са аритметичким порастом температуре или концентрације дезинфицијенса.

### СТЕРИЛИЗАЦИЈА

Откриће различитих метода стерилизације је омогућило основна достигнућа у хирургији и неким инвазивним медицинским методама којима је постигнута револуција у медицини у последњем веку. Поред тога стерилизација је кључна за очување хране у индустрији хране, нарочито у конзервирању конзервирање хране.

#### ■ Топлота

Најједноставнији метод стерилизације је излагање површине која треба да се стерилише отвореном пламену што се користи за стерилисање на пример езе у микробиолошким лабораторијама. Исто тако може да се искористи за хитну стерилизацију ножа или игле. Материјал који треба да се одлаже се веома брзо и ефикасно деконтаминира спаљивањем. Угљенисање органских материја и деструкција микроорганизама укључујући и споре се јавља после излагања **сувој топлоти** од  $160^\circ\text{C}$  у трајању од 2 сата у одговарајућим машинама за стерилизацију. Стерилизаторима. Овај метод може да се користи за метал, стакло, за уља која су резистентна на топлоту а која не могу да се стерилишу у аутоклаву. Стерилизација сувом топлотом се у највећем проценту примењује за стерилизацију лабораторијског стакленог посуђа.

**Влажна топлота** у форми воде и водене паре је 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. Већина вегетативних бактерија се убије унутар неколико минута на  $70^\circ\text{C}$ , а бактеријске споре су резистентне и на кључање у току дужег периода. Аутоклав је фини експрес лонац, састоји се од коморе у којој гас може да се замени чистом сатурисаном паром под притиском. Када се гаси уклони температура у комори је пропорционална притиску паре. Аутоклав обично ради на  $121^\circ\text{C}$ . У овим условима споре које се директно излажу се убијају за мање од пет минута иако је нормално време стерилизације 10 до 15 минута и зависи од способности паре да прође кроз различите

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

материјале. Ефикасност аутоклава зависи од одсуства ваздуха, чисте сатурисане паре и од доступности паре материјалу који се стерилише. Притисак сам за себе не игра улогу у стерилизацији осим да повећа температуру водене паре. Брзи аутоклави се углавном користе у оперативним салама, а користе сатурисану водену пару на температури од 134°C у току 3 минута. Ваздух и пара се уклањају механички, пре и после циклуса стерилизације, да би инструменти који се стерилишу били лако доступни.

### ■ Гас

Неки од материјала као што је одређена врста пластике и сочива, која могу да се униште аутоклавирањем, могу да се стерилишу гасовима. Етилен-оксид је запаљив и потенцијално експлозиван гас. То је алкилирајући агенс који инактивира (убија) микроорганизме тако што уклања лабилне атоме водоника на хидроксилним, карбоксилним и сулфхидрилним групама гуанина и аденина у DNA. Стерилизатори који користе етилен-оксид подсећају на аутоклаве, материјал се излаже 10% етилен-оксиду у угљен-диоксиду на 50-60°C у контролисаним условима влажности. Време излагања траје отприлике 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. Етилен-оксид се користи за стерилизацију инструмената односно материјала који су неотпорни на високу топлоту, као што су вештачке срчане валвуле које не могу да се аутоклавирају.

### ■ Ултравиолетно и јонизујуће зрачење

**Ултравиолетне зраке** таласне дужине 240-270 nm апсорбују нуклеинске киселине што изазива оштећење гена (формирају се димери тимидина). Практични значај стерилизације UV зрацима је ограничен због веома слабе способности UV зрака да пенетрирају у материјал за стерилизацију тако да је главна примена UV зрака 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 и индукује 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.

## ДЕЗИНФЕКЦИЈА

### ■ Физичке методе

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

### Филтрација

И живи и мртви микроорганизми могу да се уклоне из течности позитивним/негативним притиском филтрације. Мембрански филтери од естара целулозе су комерцијално доступни са различитим величинама пора од 0,005-1  $\mu\text{m}$ . За уклањање бактерија се користе филтери са порама величине 0,2  $\mu\text{m}$  а добри су за дезинфекцију великих запремина течности нарочито течности које садрже компоненте које су неотпорне на топлоту као што је серум. Филтрација се не сматра добром методом за уклањање вируса.

### Пастеризација

Пастеризација подразумева излагање течности температурама 55-75°C како би се уклониле све вегетативне бактерије. Споре не могу да се уклоне процесом пастеризације. Пастеризација се користи за припрему млека и воћних сокова. 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, елиминише микроорганизме који би у супротном могли да се мултипликују у мукусу, као и у воденој пари која се користи за инхалацију.

### Микроталаси

Коришћење микроталаса у форми микроталасних рерни је специјално развијен метод дезинфекције. Ови системи не користе притисак али могу да достигну температуру близу кључања уколико је присутна влага. У неким ситуацијама се користе као алтернатива спаљивању за дезинфекцију отпада у болници. Ове процедуре не могу да се сматрају стерилизацијом зато што споре преживљавају ове услове.

#### ■ Хемијске методе

Излагање одговарајућим хемикалијама у довољном времену уништава патогене вегетативне бактерије. Већина супстанци које се користе за дезинфекцију су неки протоплазматски отрови, не користе се за лечење инфекција (изузев суперфицијалних). Дезинфицијенси као што су кватернарна амонијумова једињења, алкохол, јодоформ, редукују микрофлору са површине коже, а могу да елиминишу и патогене бактерије које контаминирају површину коже. Агенси, као што су феноли, су веома корисни у третирању неживих површина.

Хемијски дезинфицијенси се класификују на основу способности да стерилишу материјал. Дезинфицијенси који имају висок ниво дезинфекције убијају све агенсе изузев најрезистентнијих бактеријских спора. Дезинфицијенси средњег нивоа убијају све агенсе осим спора. Дезинфицијенси ниског нивоа су активни само против већине вегетативних бактерија и вируса који имају липидни омотач.

### Алкохол

Алкохол је супстанца која денатурише протеине и онда веома брзо убија вегетативне облике бактерија, у течном стању у концентрацији 70-95%. Не делује на споре и већину вируса. Стопостотни алкохол дехидрира микроорганизме брзо али их не убија јер процес убијања захтева молекуле воде. Етанол концентрације 70-90% и изопропил-алкохол концентрације 90-95% се веома често користе за деконтаминацију коже пре неких

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

једноставних инвазивних процедура као што је венепункција. Међутим њихов ефекат није тренутан и традиционално брисање коже алкохолом пре вађења крви је више симболично него ефикасно зато што је то недовољно времена да се убију микроорганизми. У болницама се користи више изопропил-алкохол јер је нешто активнији.

### Халогени

**Јод** је ефикасан дезинфицијенс који делује тако што 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. Тинктура јода је сада углавном замењена препаратима у којима се јод комбинује са носачима (повидон) или са нејонским детергентима. Ови агенси који се називају 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** постоји као хипохлорна киселина у воденом раствору, који дисоцира и даје слободан хлор у широком опсегу pH вредности. Хлор је леталан у року од неколико секунди за већину вегетативних бактерија и инактивира већину вируса у изузетно ниским концентрацијама (садржај хлора мањи од 1/1000.000), тако да се веома ефикасно користи у одржавању сигурне воде за пиће као и хлоринацију воде у базенима. Хлор је агенс 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.

### Хидроген пероксид

Хидроген пероксид је моћан оксидациони агенс који напада мембранске липиде и друге компоненте ћелије. Делује веома брзо на већину бактерија и вируса, а спорије убија бактерије које продукују каталазу као и споре. Хидроген пероксид се користи за дезинфекцију контактних сочива која нису подложна корозији.

### Сурфактанти

Сурфактанти су једињења са хидрофобним и хидрофилним групама којима се везују за различита једињења и растварају их или мењају њихове карактеристике. Анјонски детергенти као што су сапуни су веома ефикасни за чишћење али имају слаб директан антибактеријски ефекат, вероватно због наелектрисања које је слично већини микроорганизама. Катјонски детергенти и то **кватернерна амонијумова једињења** (бензалконијум хлорид) су веома бактерицидни, али у одсуству контаминирајућих органских материја. Хидрофобне и липофилне групе катјонских детергената реагују са липидима у ћелијској мембрани бактерија, мењају и пермеабилност мембране и изазивају губитк кључних компоненти ћелија и ћелијску смрт. Ова једињења 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. Потребан је опрез приликом употребе ових кватернерних амонијумових једињења јер их апсорбују материје као што су памук и прашина што може да смањи њихову концентрацију, толико да одређене бактерије првенствено *Pseudomonas aeruginosa* могу да расту у овим детрентима и да буду извори инфекције.

### Феноли

## ОПШТА БАКТЕРИОЛОГИЈА

**Фенол** је моћна супстанца која денатурише протеине и делује бактерицидно. Заменама у прстену фенола је повећана активност фенола и омогућена је њихова шира употреба, користе се за деконтаминацију околине и за одржавање хигијене у болницама. Имају ефекте сличне детергентима на ћелијску мембрану и углавном се праве њихове мешавине са сапунима чиме се повећавају њихове способности чишћења. Веома су токсични за кожу и ткива и не могу да се користе као антисептици иако кратко излагање фенолима може да се толерише. Феноли су активни састојци у већини течности за испирање уста и грла.

**Хлор хексидин** се рутински користи као дезинфицијенс за руке и кожу. Везује се за кожу и даје перзистентни антибактеријски ефекат. Делује тако што мења пермеабилност мембране и G<sup>+</sup> и G<sup>-</sup> бактерија. По природи је катјон па га неутралишу сапуни и ањонским детергенти.

### Глутаралдехид и формалдехид

Глутаралдехид и формалдехид су алкилирајући агенси који су летални за углавном 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 контаминирание бактеријама.