

# BAKTERIJSKA OROŽARNA PRI OKUŽBI

► Marjanca Starčič Erjavec in Darja Žgur – Bertok

Det WD Exp |-----| 1 µm  
SE 8.9 17 CACO cellen prep 7

Človek lahko zboli zaradi zelo različnih vzrokov. Eden izmed njih so tudi bakterije. Čeprav so ta bitja tako majhna, da jih lahko vidimo samo pod mikroskopom, pa vendar lahko odločilno, včasih celo usodno vplivajo na naše zdravstveno stanje. Za boj z nami imajo namreč na voljo celo orožarno.

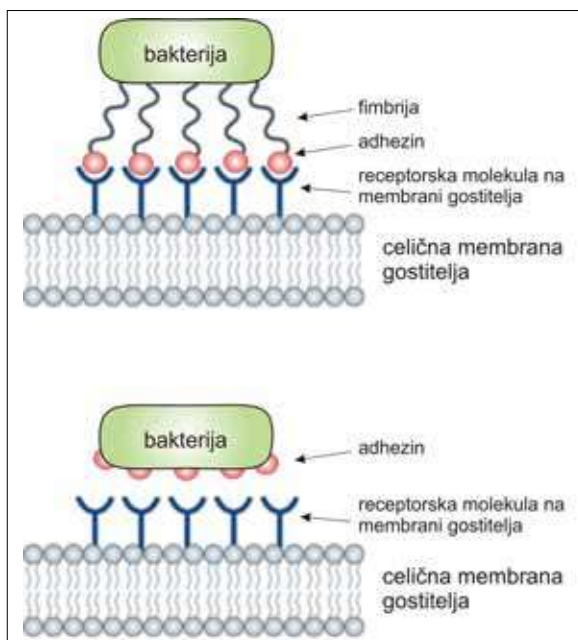
☞ Pettisočkratna povečava ???  
(Vir: Wim Gaastra; Veterinarska fakulteta, Utrecht)

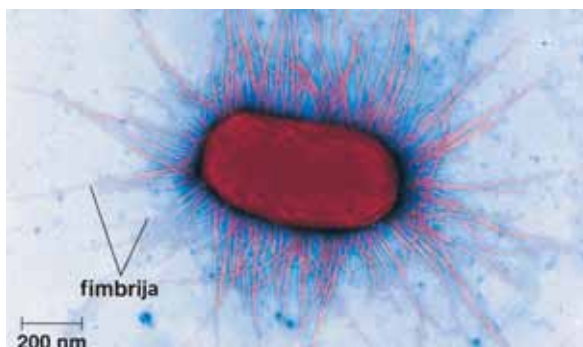
#### ► BAKTERIJSKI ADHEZINI

ENA IZMED POGlavITNIH NEVARNOSTI, s katerimi se bakterije srečajo v gostitelju, je pretok tekočin, saj ta bakterije, ki niso pritrjene, odplavi in jim tako prepreči naselitev gostitelja (kolonizacijo). Sposobnost pritrditve na celice gostitelja je tako ena izmed osnovnih lastnosti bakterij, ki lahko povzročijo okužbo. Temelji na t. i. adhezinih – proteinskih strukturah na njihovi površini, s katerimi bakterije prepoznajo ustrezne receptorske molekule na gostiteljevem tkivu in se vežejo nanje. Obstajata dva tipa različnih bakterijskih adhezinov: nefimbrijski in fimbrijski adhezini. Prvi so nameščeni neposredno v celično steno bakterije, drugi pa na koncu daljše paličaste proteinske strukture, t. i. fimbrije. Vsaka fimbrija je sestavljena iz približno tisoč proteinskih podenot, ki jih označimo kot strukturne podenote in določajo imunološke značilnosti fimbrije.

Sinteza fimbrij je uravnana, tako da bakterije običajno sintetizirajo fimbrije šele pri temperaturi 37 °C (in ne pri 18 °C), saj so fimbrije kot kolonizacijski dejavnik potrebne šele v gostitelju in ne že v okolju.

☞ Dve vrsti bakterijskih adhezinov: fimbrijski (zgoraj) in nefimbrijski adhezini (spodaj). Slika ni risana v merilu. (Vir: Nature Reviews Drug Discovery)





◉ Bakterija *Escherichia coli* s fimbrijskimi adhezini (obarvana slika je bila pridobljena z elektronskim mikroskopom). Paličaste proteinske strukture fimbrije imajo premer 5–7 nm. Na površini sevov bakterije *E. coli* jih je približno 500. (Vir: science.kennesaw.edu)

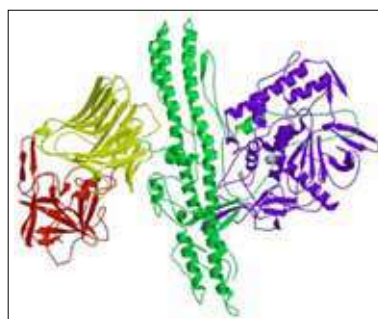
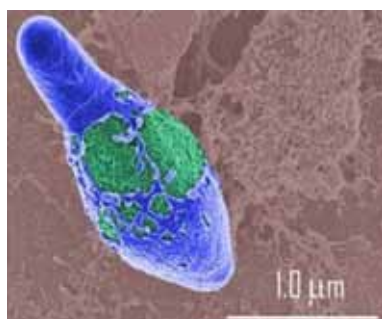
### ▶ BAKTERIJSKI TOKSINI

Bakterijski toksini so produkti metabolizma bakterije in škodljivo delujejo na gostitelja. Povzročajo neverjetno širok spekter različnih reakcij, ki pa imajo vse za gostitelja bolj ali manj neugodne posledice (npr. različno hude oblike driske, kašelj itd.). Razlikujemo dve vrsti toksinov: eksotoksine in endotoksine. Prvi so strupene snovi (navadno gre za proteine), ki jih bakterijske celice izločajo v okolje. Najbolj znani med njimi so toksin, ki ga izloča bakterija *Corynebacterium diphtheriae* (povzročča davico), toksin, ki ga izloča bakterija

*Clostridium tetani* (povzročča tetanus), toksin, ki ga izloča bakterija *Clostridium botulinum* (povzročča botulizem), toksin, ki ga izloča bakterija *Vibrio cholerae* (povzročča kolero), in toksin, ki ga izloča bakterija *Bacillus anthracis*, povzročča pa vranični prasad (antraks). V nasprotju z eksotoksini so endotoksini strupene snovi, ki so del bakterijske celice in se ne izločajo v okolje. Sprostijo se samo ob lizi (razpadanju) celice. Najbolj znan primer endotoksinov so lipopolisaharidi zunanje membrane po Gramu negativnih bakterij, ki povzročijo močan imunski odziv, posledica katerega so bolezenski znaki, kot je npr. povišana telesna temperatura.

### ▶ BAKTERIJSKI SISTEMI ZA PRIVZEM ŽELEZA

Železo ni esencialni element samo za nas, ampak tudi za bakterije. V gostitelju je zelo malo prostega železa, ki bi ga lahko bakterije uporabile za svojo rast, saj je večinoma vezano na proteine, kot so hemoglobin, transferin, laktoferin in feritin. Ve-



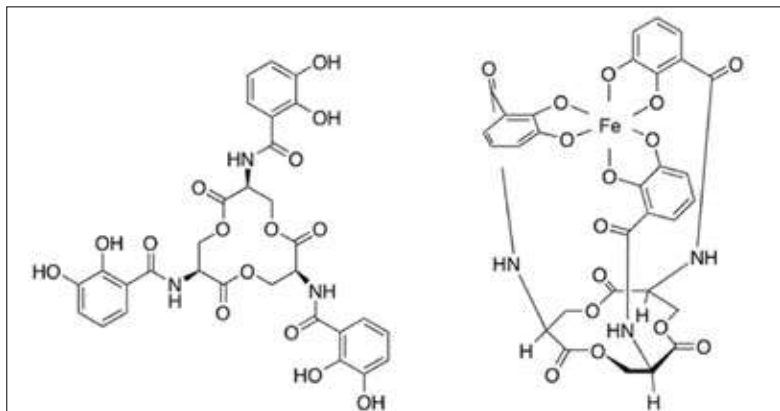
◉ Leva slika kaže bakterijo *Clostridium botulinum* (obarvana slika je bila pridobljena z elektronskim mikroskopom) na stopnji tvorbe posebne preživetvene strukture – t. i. endospore (odebeljeni del bakterije). Na desni sliki je shematski prikaz proteinske zgradbe toksina bakterije *C. botulinum*, ki povzročča paralizo mišic in velja za najučinkovitejši toksin, saj je smrten že pri zelo nizki koncentraciji. Kljub temu ga uporabljajo za medicinske terapevtske namene (kot mišični relaksant za blažitev bolečih mišičnih krčev) in v kozmetiki (injekcije botoksa za odstranjevanje gub). (Vir: [www.foodsafetycounsel.com](http://www.foodsafetycounsel.com) in [www.nc3rs.org.uk](http://www.nc3rs.org.uk))

zava železa na proteine v gostitelju ni namenjena samo prenosu in hrambi železa, ampak je tudi ena izmed oblik obrambe gostitelja pred bakterijami. Toda te so razvile različne sisteme za privzem železa za svoje potrebe. Tako so sideroforji posebne molekule, ki jih bakterije izločajo v okolje, kjer nato z visoko afiniteto vežejo proste železove ione ali pa jih 'ukradejo' gostiteljevim proteinom, ki so železo vezali. Po vezavi železovega iona se sideroforji vežejo na receptorje v bakterijski membrani in se prenašajo v notranjost bakterijske celice, kjer se železo uporabi. Poleg sideroforjev in njihovih receptorjev imajo bakterije tudi hemoforje, ki privzemajo železo v obliki hema. Delujejo podobno kot sideroforji, bakterije jih izločajo v okolje, hemoforji tam vežejo hem in ga potem dostavijo prenašalcem v membrani bakterije, ki hem vnesejo v celico, kjer se uporabi. Poleg sideroforjev in hemoforjev, ki za svoje izločanje iz bakterije, kjer se sintetizirajo, v okolje potrebujejo prenašalce bakterije, imajo bakterije še avtotransporterje, ki sami delujejo že kot prenašalci in se izločijo iz bakterije v okolje, tam razgradijo hemoglobin, vežejo hem in ga dostavijo receptor-

ju v bakterijski membrani. Pogosto ima ena bakterija celo več različnih sistemov za privzem železa. Tako npr. bakterija *Bacillus anthracis* lahko izloča v okolje dva različna sideroforja (bacilibaktin in petrobaktin) ter dva različna hemoforja (IsdX1 in IsdX2).

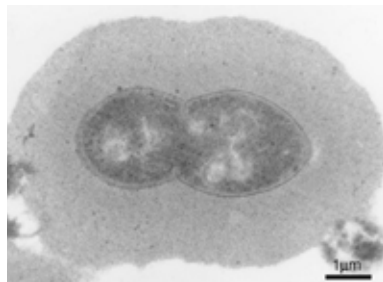
#### ► BAKTERIJSKI SISTEMI ZA IZOGIBANJE IMUNSKEMU ODZIVU GOSTITELJA

Imunski odziv gostitelja je tista obramba gostitelja, ki prepoznava in uničuje mikrobo, med njimi tudi bakterije, ki povzročajo bolezn. Delovanje imunskega odziva je zelo zapleteno, a učinkovito. Površina bakterijske celice je tisti ključni dejavnik bakterije, ki ga imunski sistem prepozna in se nanj odzove. In vendar so bakterije razvile različne sisteme, ki bakteriji omogočajo izogibanje imunskemu odzivu gostitelja ter s tem njeno preživetje v gostitelju. Ena izmed preprostih rešitev pred imunskim odzivom gostitelja je tvorba polisaharidnega ovoja okoli bakterije, pri čemer t. i. kapsula v celoti obda bakterijo in jo tako zaščiti pred imunskim odzivom. Poleg tega bakterije sintetizirajo



☉ Siderofor enterobaktin, ki ga sintetizira bakterija *Escherichia coli*, velja za enega izmed sideroforjev z najmočnejšo vezavo železovega iona. Na levi je brez vezanega železovega iona, na desni pa z vezanim železom – Fe.  
(Vir: [www.uni-marburg.de](http://www.uni-marburg.de))

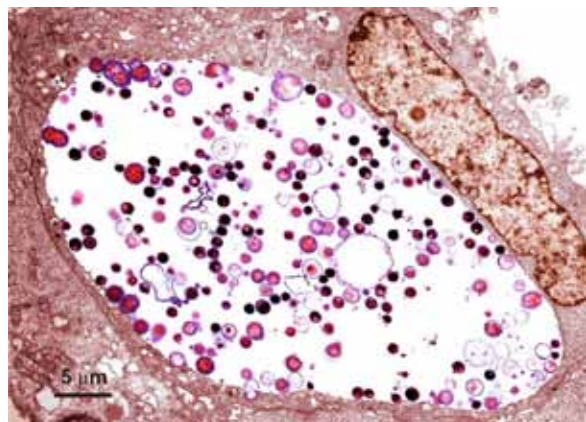
➔ Za bakterijo *Streptococcus pneumoniae*, ki je povzročiteljica streptokokne pljučnice, je značilno, da ima okoli svoje celice debelo kapsulo. Pod mikroskopom jo pogosto vidimo kot diplokoke – po dve okroglasti celici skupaj. Slika je bila pridobljena z elektronskim mikroskopom. (Vir: Nature Reviews Genetics)



različne spojine, ki preprečujejo ali spreminjajo delovanje imunskega odziva. Bakterije se lahko pred imunskim odzivom zavarujejo še tako, da se skrijejo v gostiteljeve celice, ali pa antigene na svoji površini hitro spremenijo ter tako postanejo neprepoznavne za imunski sistem.

#### ▶ BAKTERIJSKA ODPORNOST PROTI ANTIBIOTIKOM

Za zdravljenje bakterijskih okužb uporabljamo zdravila – antibiotike. To so kemijske spojine, ki zavirajo



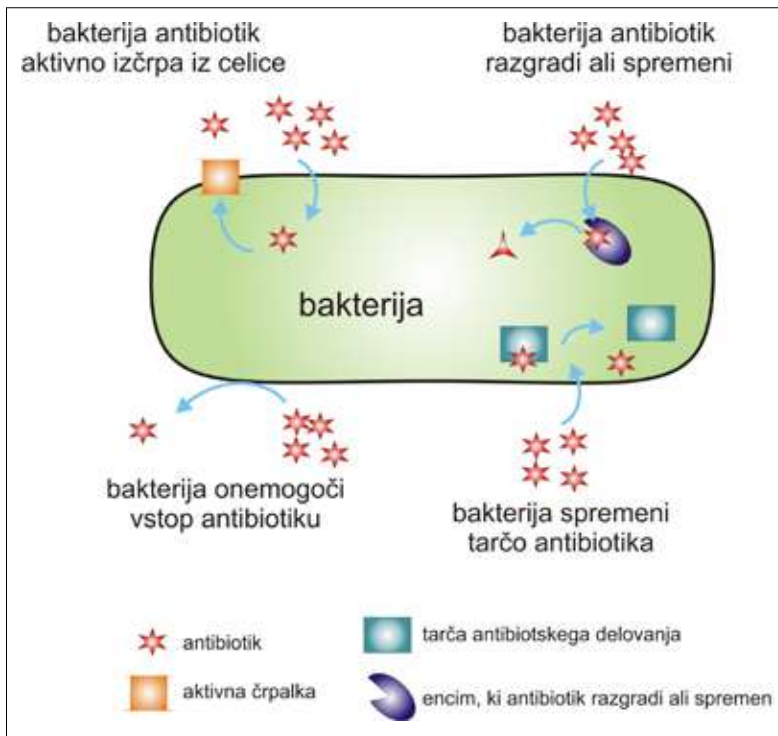
➔ *Chlamydia trachomatis* je najpogostejša bakterijska povzročiteljica spolno prenosljivih bolezni na svetu in pomemben povzročitelj slepote v predelih severne Afrike, Bližnjega vzhoda, severne Indije in Kitajske. Imunskemu odzivu gostitelja se uspešno izogne, ker živi skrita v celici gostitelja. Na sliki, ki je bila pridobljena z elektronskim mikroskopom, so bakterije obarvane rdečkasto, celica gostitelja pa rjavkasto. (Vir: fineartamerica.com)

oz. preprečujejo rast in razmnoževanje bakterij. Poznamo zelo različne antibiotike, glede na njihov mehanizem delovanja pa jih delimo na pet skupin:

- antibiotiki, ki preprečujejo sintezo bakterijske celične stene (npr. betalaktami, kamor sodi penicilin),
- antibiotiki, ki vplivajo na sintezo bakterijskih proteinov (npr. tetraciklini),
- antibiotiki, ki zavirajo sintezo bakterijske DNA (npr. kinoloni),
- antibiotiki, ki delujejo na bakterijsko celično membrano (npr. polimiksini), ter
- antibiotiki, ki se vpletajo v bakterijske metabolne poti (npr. trimetoprim).

A bakterije so razvile številne načine, da se izognejo delovanju antibiotikov. Lahko sintetizirajo proteine, ki antibiotike razgradijo ali kemijsko spremenijo tako, da ti niso več aktivni (npr. bakterije, ki sintetizirajo encim beta-laktamazo, ki cepi betalaktamski obroč, so odporne proti vsem antibiotikom iz skupine betalaktamov). Bakterije tudi lahko spremenijo tarčno mesto, na katero deluje antibiotik, zaradi česar ta nima več vezavnega mesta in sploh ne more več delovati (npr. odpornost proti antibiotiku streptomycinu – ta se zaradi vezave na specifično mesto na bakterijskih ribosomih, kjer se dogaja sinteza proteinov, vpleta v sintezo proteinov – se pojavi, ko bakterija na ribosomih spremeni streptomocinsko vezavno mesto, zaradi česar se antibiotik potem ne more več vezati na ribosome). Tretja možnost je, da bakterije spremenijo proteine, ki omogočajo vnos antibiotika v celico oz. sintetizirajo proteine, ki aktivno iznašajo antibiotik iz bak-





☞ Mehanizmi bakterijske odpornosti proti antibiotikom (slika ni risana v merilu). (Vir: www.britannica.com)

terijske celice (npr. odpornost proti tetraciklinom, saj bakterije sintetizirajo proteine – črpalke, ki antibiotik izčrpajo iz celice).

Bakterije imajo torej zelo različne možnosti za odpornost proti antibiotikom, vendar pa v zadnjem času

vse bolj ugotavljamo, da se zaradi množične in velikokrat nekritične uporabe antibiotikov število bakterij, ki so odporne proti antibiotikom, silno povečuje, obenem pa narašča tudi število bakterij, ki so odporne proti celi vrsti antibiotikov.

☞ Antibiogram; testiranje bakterij na odpornost proti antibiotikom se izvede na agarski plošči, na katero najprej enakomerno razmažemo kulturo bakterije, nato pa nanjo nanesemo z antibiotiki prepojene diske. Ko po inkubaciji pregledamo ploščo in okoli diska opazimo območja zbitrostve, to pomeni, da je bakterija občutljiva za antibiotik. Če pa bakterije zrastejo vse do diska, je to znak njihove odpornosti proti antibiotiku. (Vir: degraafschap-dierenartsen.nl)

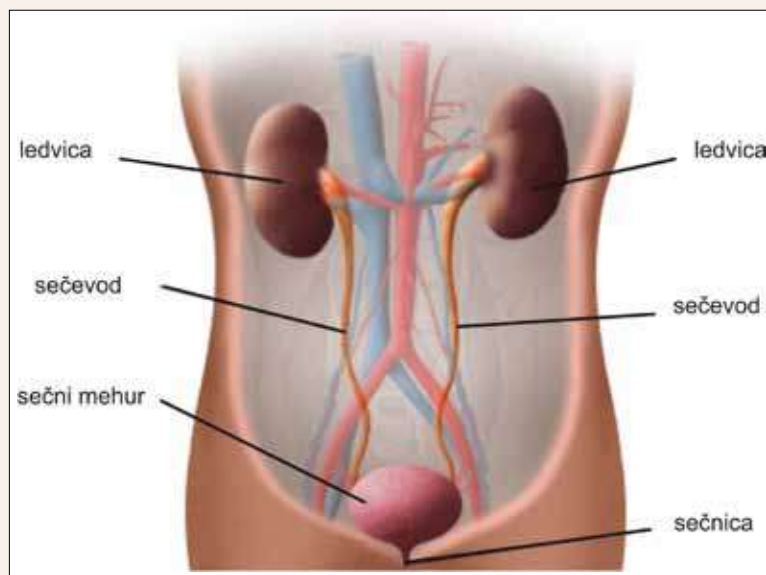


## Okužba sečil – primer bakterijske orožarne v uporabi

Okužba sečil velja za eno izmed najpogostejših bakterijskih okužb. V več kot 80 % primerov jo povzroča bakterija *Escherichia coli*, ki prebiva v prebavilih vsakega izmed nas in je sicer običajno povsem nenevarna. Vendar pa obstajajo t. i. uropatogeni sevi te bakterije, ki imajo celo orožarno različnih dejavnikov, ki jih uporabijo pri okužbi sečil.

Okužba sečil običajno poteka takole. Uropatogeni sevi *E. coli* so skupaj z drugimi nepatogenimi sevi iste bakterije v prebavilih, točneje v debelem črevesu gostitelja, kjer ne povzročajo nobenih težav. Če pa jih po naključju zanese v predel sečil, v sečnico, se v 4–24 urah sintetizirajo fimbrije tipa 1, ki omogočijo kolonizacijo spodnjega predela sečne poti in njihovo vzpenjanje po sečni poti do sečnega mehurja. Če ima bakterije tudi fimbrije tipa P, se ti lahko

po nadaljnem vzponu po sečni poti naselijo tudi v ledvicah. Učinkovitost pritrjevanja s fimbrijami jim omogoča tesno in specifično povezavo z epiteljskimi celicami v sečni poti, tako da tok urina ne more več odstraniti bakterije iz sečil. Po uspešni pritrditvi na epiteljske celice lahko bakterije, ki sintetizirajo posebne proteine (t. i. invazine), vstopijo v epiteljske celice sečnega mehurja, kjer se uspešno razmnožujejo in tvorijo znotrajcelične bakterijske združbe. Telo se pred okuženimi celicami brani z luščenjem in ob tem resda zmanjša število bakterijskih celic v sečilih, vendar pa se zaradi luščenja odkrivajo globlje plasti epiteljskih celic, ki so dovzetnejše za okužbe. V notranjosti epiteljskih celic lahko bakterije preidejo tudi v stanje mirovanja, ko znaki okužbe sicer splahnijo, a bakterije lahko v stanju mirovanja počakajo tudi do enega



⇒ Sečna pot  
(Vir: [www.childrenshospital.org](http://www.childrenshospital.org))

leta in potem znova začnejo povzročati znake okužbe (gre za ponavljajoče se okužbe).

Bakterije, ki so se s fimbrijami P vezale na epiteljske celice ledvic, si lahko s toksini, kot sta hemolizin in citotoksični nekrotizirajoči dejavnik, omogočijo prosto pot do žilja, kjer povzročajo bakteriemijo, ki se lahko zaplete vse do sepse. Pred imunskim odzivom gostitelja se *E. coli* lahko brani s posebnimi proteini, kot so TraT, Iss, TcpC, ki ji ščitijo pred imunskim odgovorom

gostitelja. Lahko pa se obda tudi s kapsulo.

Za zaseganje železa gostitelja ima bakterija *E. coli* lahko zelo različne sisteme za privzem železa: enterobaktin, aerobaktin, enterohelin, jersiniabaktin, avtotransporter PicU, hemoglobinsko proteazo Hbp itd. In seveda pri *E. coli* lahko najdemo najrazličnejše mehanizme odpornosti proti različnim antibiotikom ter tudi že takšne seve, ki so odporni proti večini nam doslej znanih antibiotikov.

Že slavni francoski mikrobiolog Louis Pasteur (1822–1895) je v 19. stoletju, ko so komaj začeli spoznavati bakterije, napovedal: »Messieurs, c'est les microbes qui auront le dernier mot.« Kar pomeni: »Gospodje, mikrobi so tisti, ki bodo imeli zadnjo besedo.« Kljub temu se zdi, da bomo ob dobrem poznavanju bakterij in njihove orožarne vedno lahko našli najboljši način za učinkovito odkrivanje in obvladovanje mikrobnih okužb.

#### VIRI IN LITERATURA

- ▶ M. Gubina, A Ihan: Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo; Ljubljana, Medicinski razgledi, 2002.
- ▶ B. B. Finlay, G. McFadden: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens; *Cell* 2006, 124: 767–782.
- ▶ N. L. Parrow, R. E. Fleming, M. F. Minnick: Sequestration and scavenging of iron in infection; *Infect Immun*, 2013; 81: 3503–3514.
- ▶ T. J. Wiles, R. R. Kulesus, M. A. Mulvey: Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*; *Exp Mol Pathol*, 2008; 85: 11–19.