

Biotički faktori



Ekosistem i biotičke komponente

- Biotičke komponente – svi živi organizmi koji se nalaze i oblikuju ekosistem
 - **Autotrofni organizmi** pretvaraju energiju u hranu
 - **Heterotrofni organizmi** zavise od autotrofnih organizama
 - **Detrivore/ dekompozitori** – organizmi poput gljivica i bakterija koji razlažu hemijska jedinjenja autotrofnih i heterotrofnih organizama
- **Biotički faktori** - međusobni odnosi između organizama
- Mikroorganizmi su uključeni u veliki broj različitih međusobnih interakcija uključujući i udruživanje

Hamiltonova klasifikacija

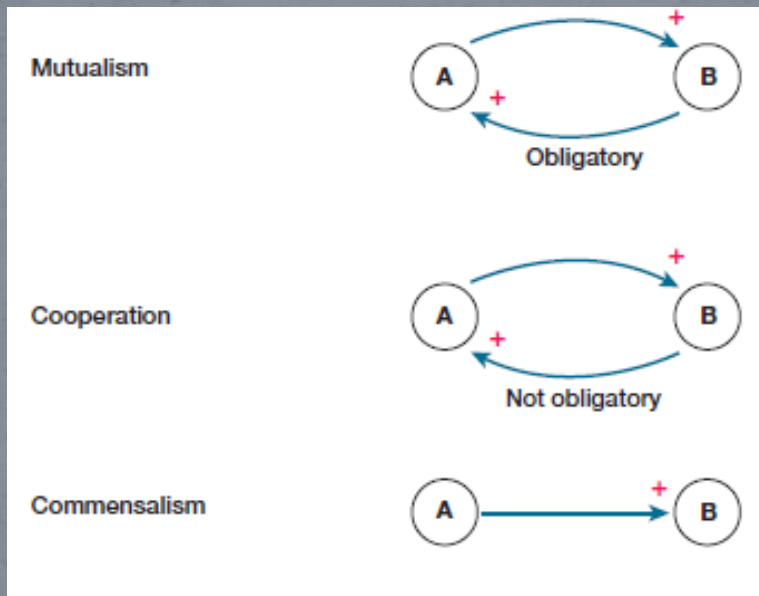
- četiri tipa socijalnog ponašanja

		Efekat na recipijenta - primaoca	
		+	-
Efekat aktora	+	Obostrana korist	Sebičnost
	-	Altuizam	Obostrana šteta

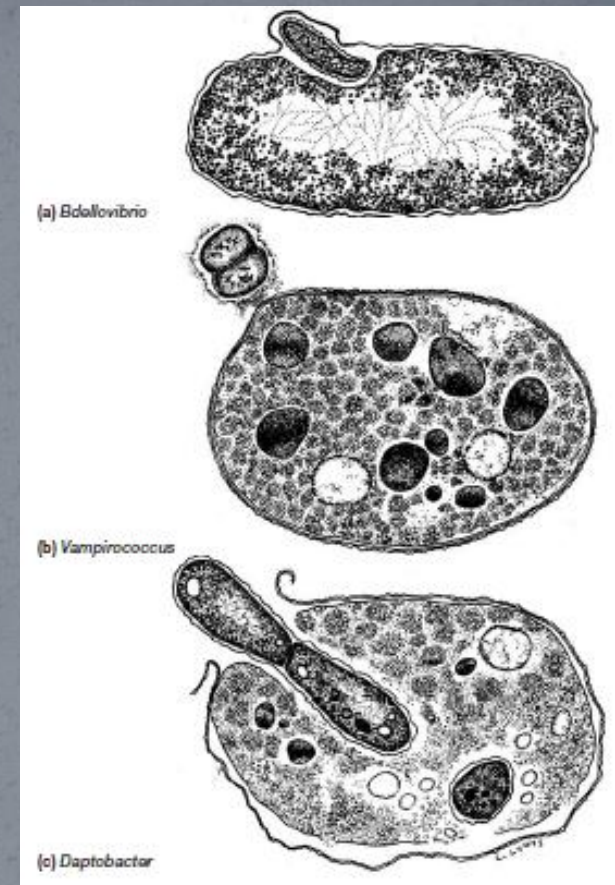
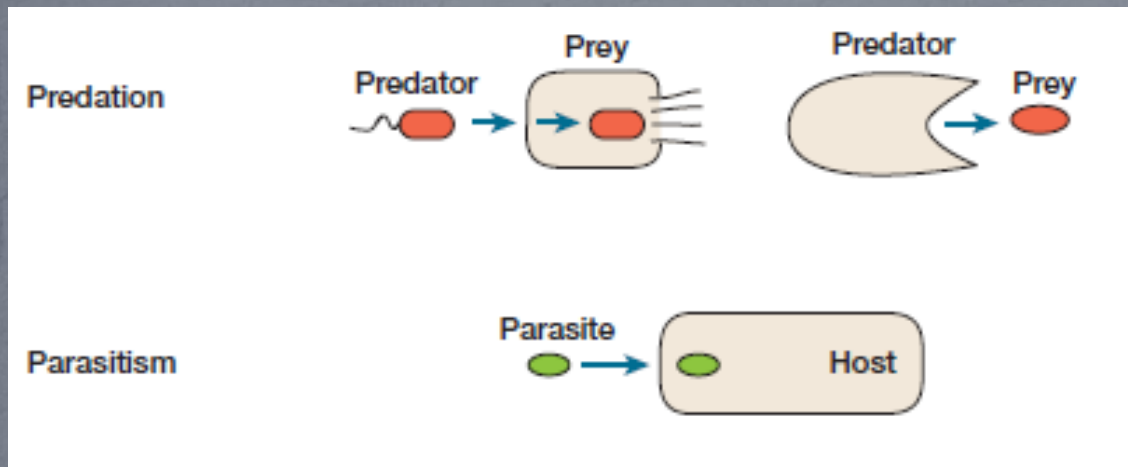
Različiti tipovi bioloških interakcija

- **Mutualizam** – obostrana korist – pozitivan/pozitivan odnos
 - **Simbioza** – bliska i dugotrajna interakcija između dve ili više bioloških vrsta
- **Komensalizam** – jedna vrsta ima korist a druga nema ni korist ni štetu pozitivan/neutralan odnos
- **Parazitizam** – jedna vrsta ima korist a druga štetu pozitivan/negativan odnos
- **Amensalizam** – jedna ili više vrsta su inhibirane odnosno uništene od strane druge vrste
 - **Kompeticija** – međusobna borba za određenim resursima
 - **Antibioza** – jedna ili više vrsta su oštećene ili ubijene hemijskih jedinjenjima koja druga vrsta proizvodi
- **Sinekroza** – obe vrste štetu koja može prouzrokovati obostranu smrt

Pozitivno/pozitivna i pozitivno/neutralna biološka interakcija

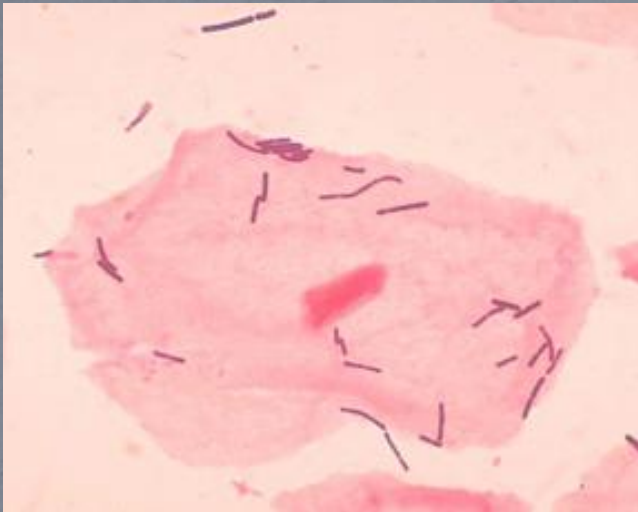


Pozitivno/negativna biološka interakcija



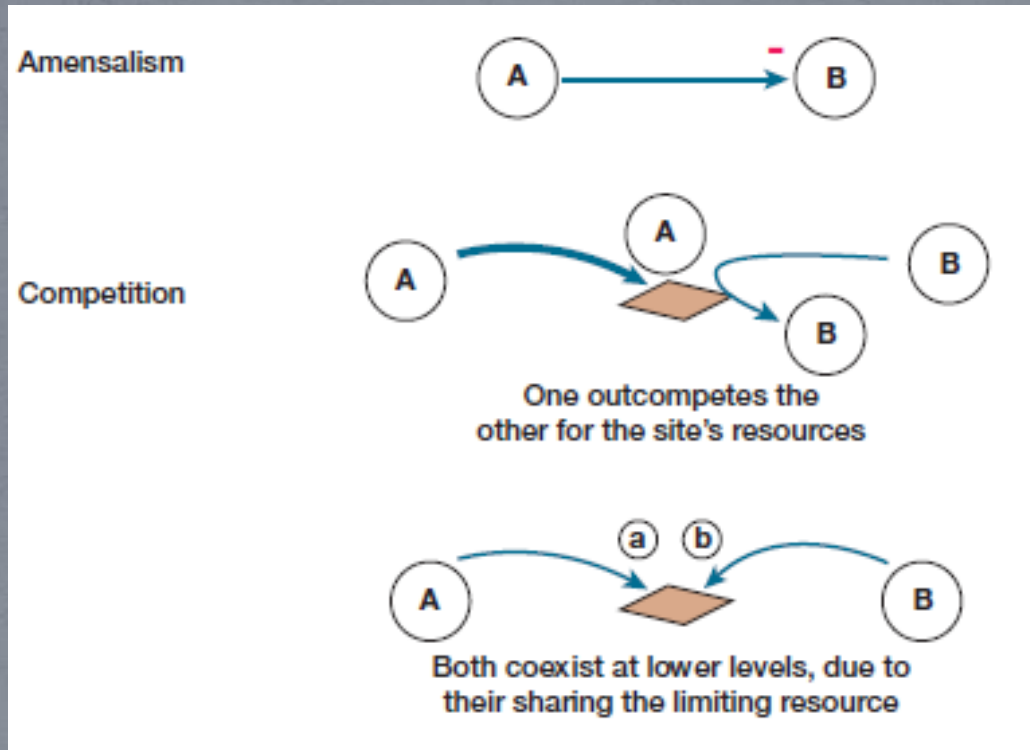
Primer predatora mikroorganizama koji proždiru druge mikroorganizme: *Bdellovibrio*, *Vampirococcus* i *Daptobacter*

Pozitivno/negativna biološka interakcija



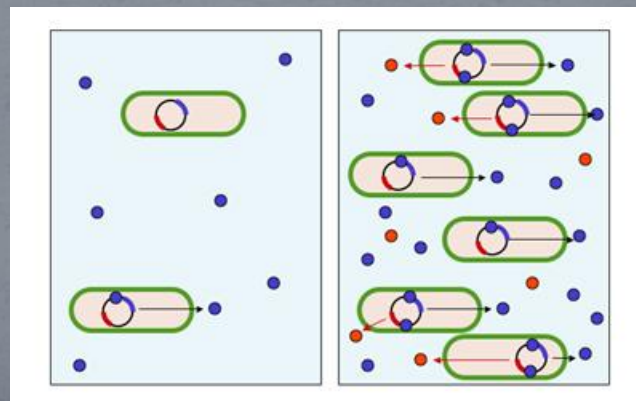
- Parazitizam – domaćin uglavnom ima štetu
- **Uspešan parazitizam – ekvilibrijum i kooegzistencija parazita i domaćina**

Pozitivno/pozitivna i pozitivno/neutralna biološka interakcija



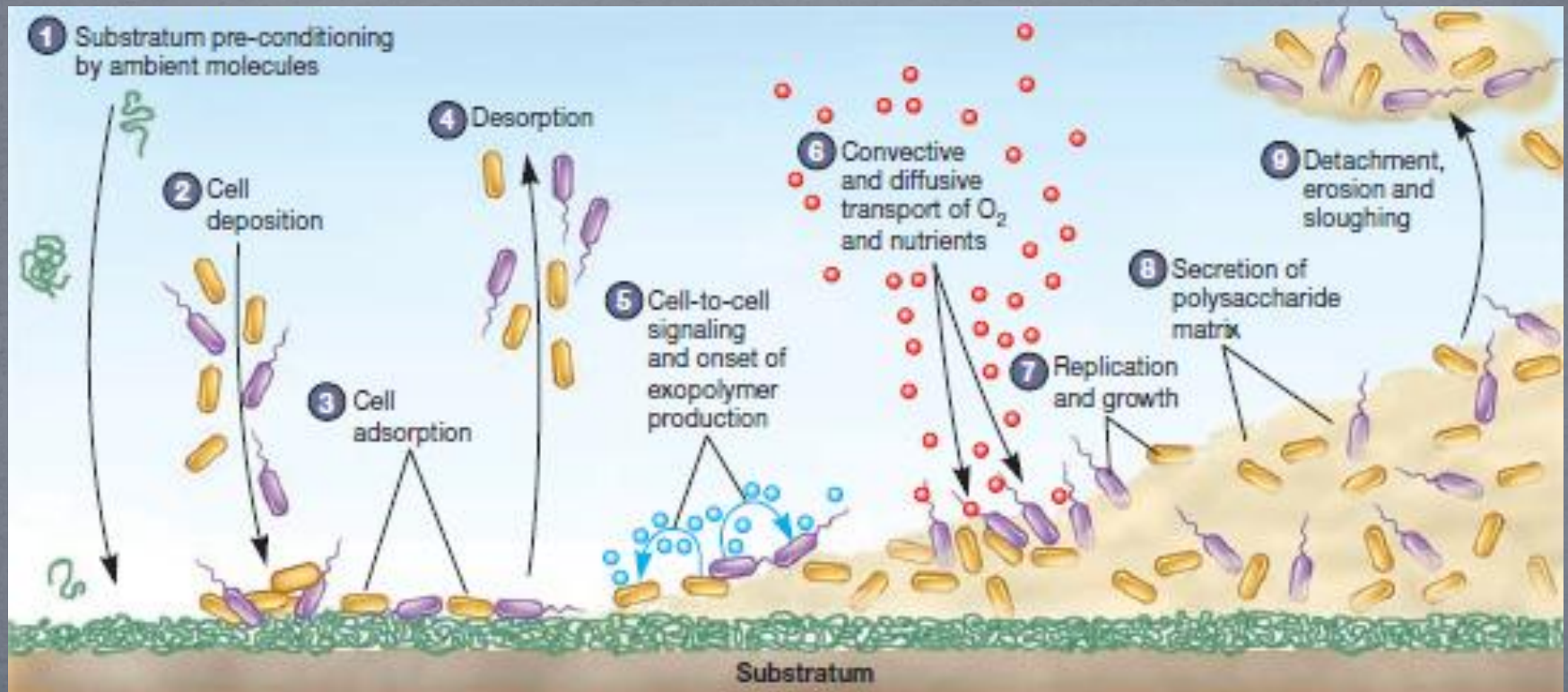
Quorum sensing - autoindukcija

- Komunikacija između bakterija se odvija razmenom signalnih molekula i od velikog je značaja kod regulisanja gustine/broja bakterija, regulisanja transkripcije određenih gena, formiranja biofilma, sticanja virulencije, transfera plazmida, simbioze...
- Kod gram negativnih bakterija signalni molekul je **N-acil homoserin lakton**, i kod gram negativnih i pozitivnih dva molekula autoindukcije **AI-1** i **AI-2**. Gram pozitivne bakterije stvaraju i kratke polipeptide kao signalne molekule.



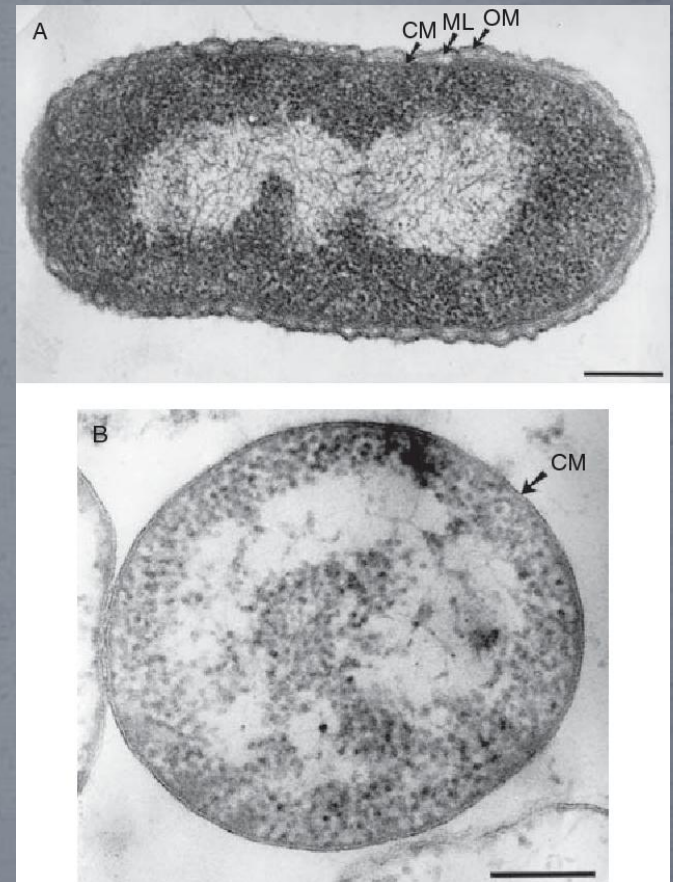
Biofilm

- Zajednice koja se sastoje od većeg broja različitih vrsta
- Hidrogel debljine oko 10 μm sa produžecima do 200 μm , matriks biofilma sačinjavaju pretežno polisaharidi ali se mogu naći i DNK i proteini



Primeri inteligencije mikroorganizama

- Stvaranje biofilma.
- Usled nedostatka hrane — nutritivni stres bakterije usporavaju svoje metaboličke aktivnosti.
- Bakterije reorganizuju sebe pod uticajem delovanja antibiotika — promene bakterijskih omotača, npr. L oblici.
- Bakterije mogu međusobno da razmenjuju gene — u okviru i između različitih vrsta.

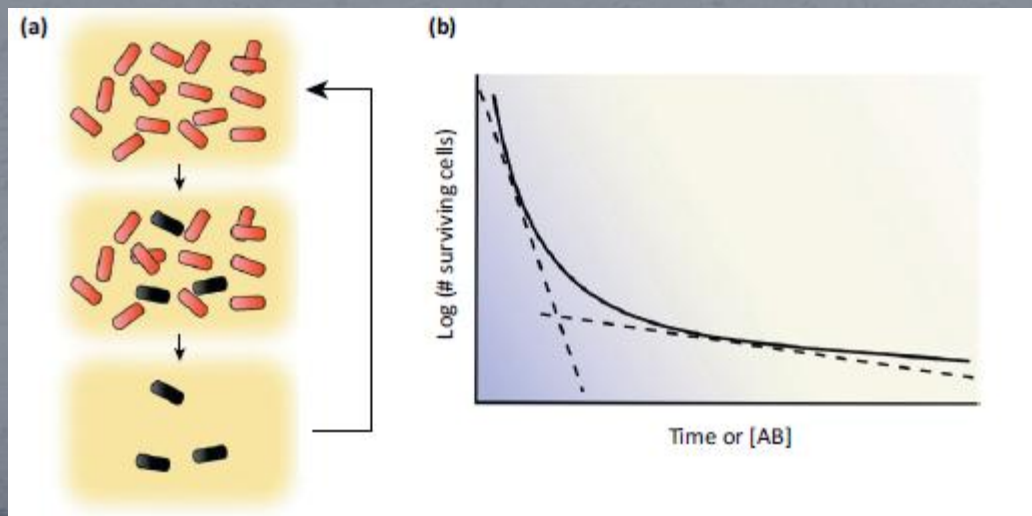


Primeri inteligencije mikroorganizama

- Populacije bakterija koristeći quorum sensing mogu da ocenjuju svoju gustinu i menjaju svoje aktivnosti.
- Mnoge bakterije da bi se vezale za površinu ili ušle u ćeliju domaćina moraju imati odgovarajuće receptore čije se prisustvo ispolji pod uticajima sredine u kojoj se nalaze.
- U nepovoljnim uslovima sredine određene vrste bakterija mogu se transformisati u endospore i time steći veću otpornost prema temperaturi odnosno dehidraciji.
- Veliki broj mikroorganizama poseduje sposobnost da izbegne prepoznavanje od strane imunskog sistema uključujući i promenu površinskih antigena – proteina odnosno polisaharida.

Modifikacija bakterija

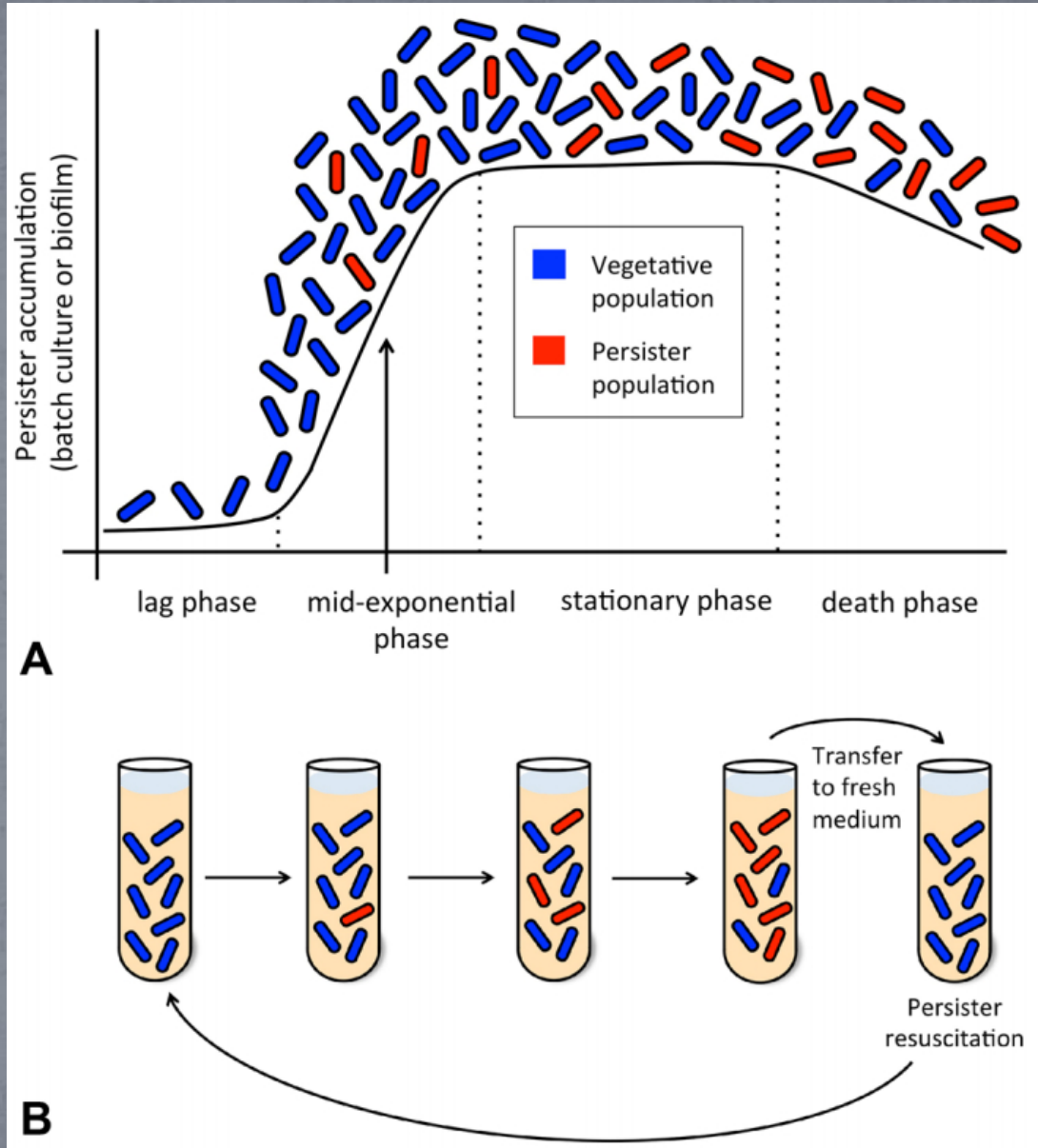
- Nastaje promenom fiziološkog stanja ili fenotipskih strukturnih karakteristika – fazne varijacije
- **Spore**
- **Perzistencija** – metabolički neaktivne bakterije jedna od deset ili sto hiljada bakterija – slika dole delovanje antibiotika na bakterije



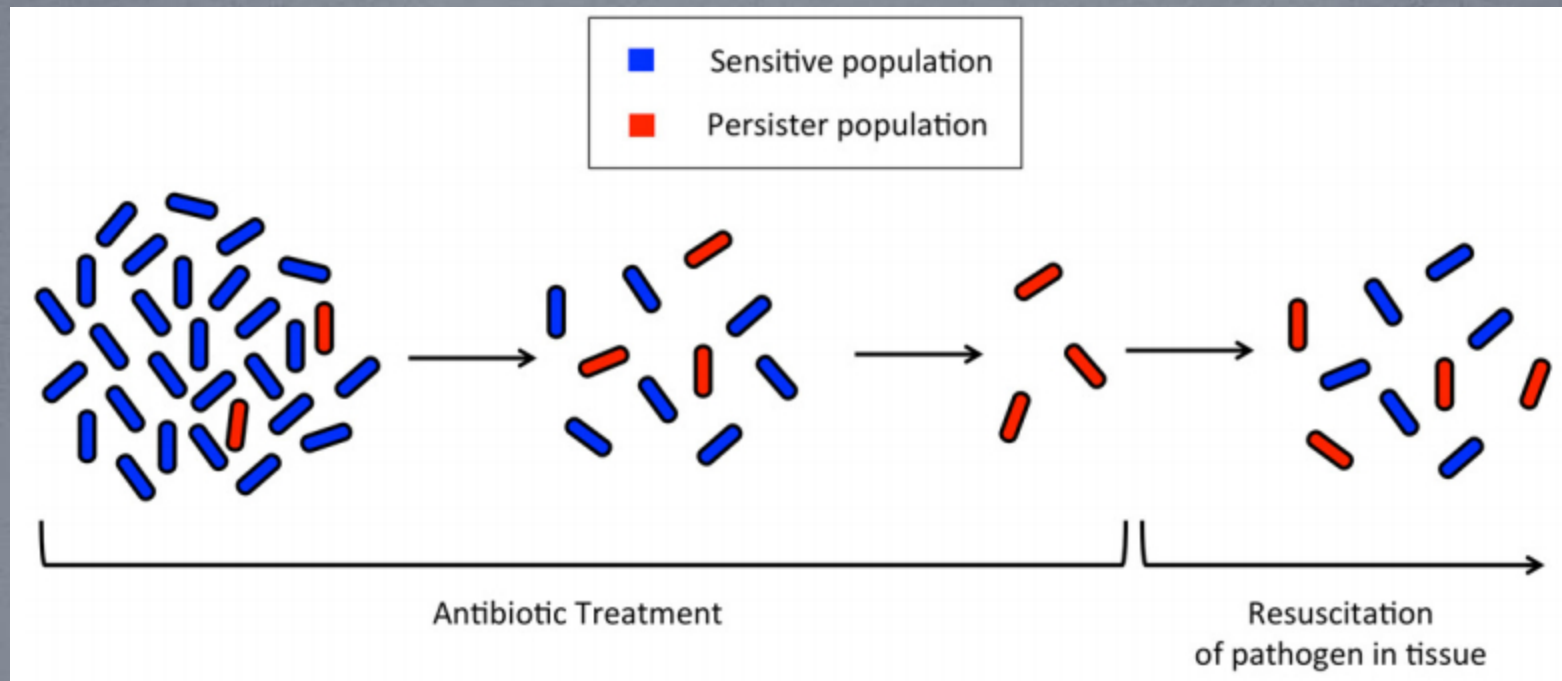
Preživljavanje bakterija

- **Bakterije stacionarne faze**
- Adaptacija u metabolički neaktivan oblik
- Omotači otporniji – modifikacija strukture
- Hromozom kondenzovan
- Metabololičke aktivnosti svedene na minimum
- Proces sličan sporulaciji
- Tuberkuloza, kolera !?

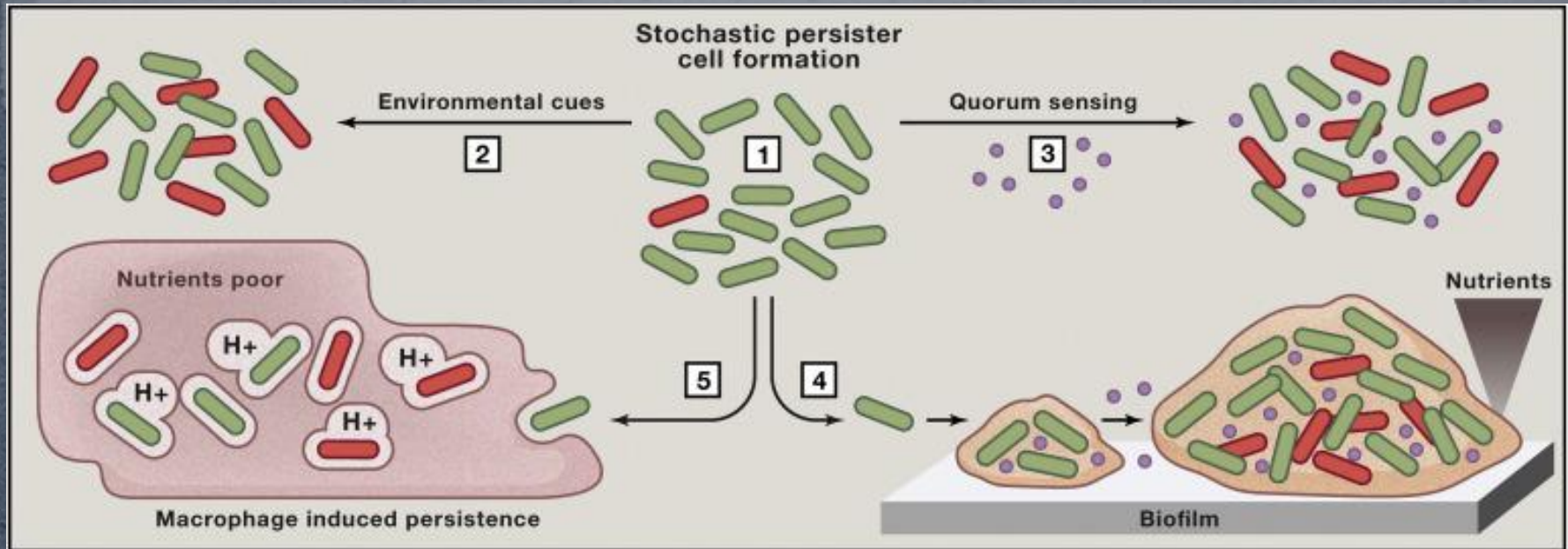
Bakterije stacionarne faze - perzistori



Bakterije stacionarne faze - perzistori

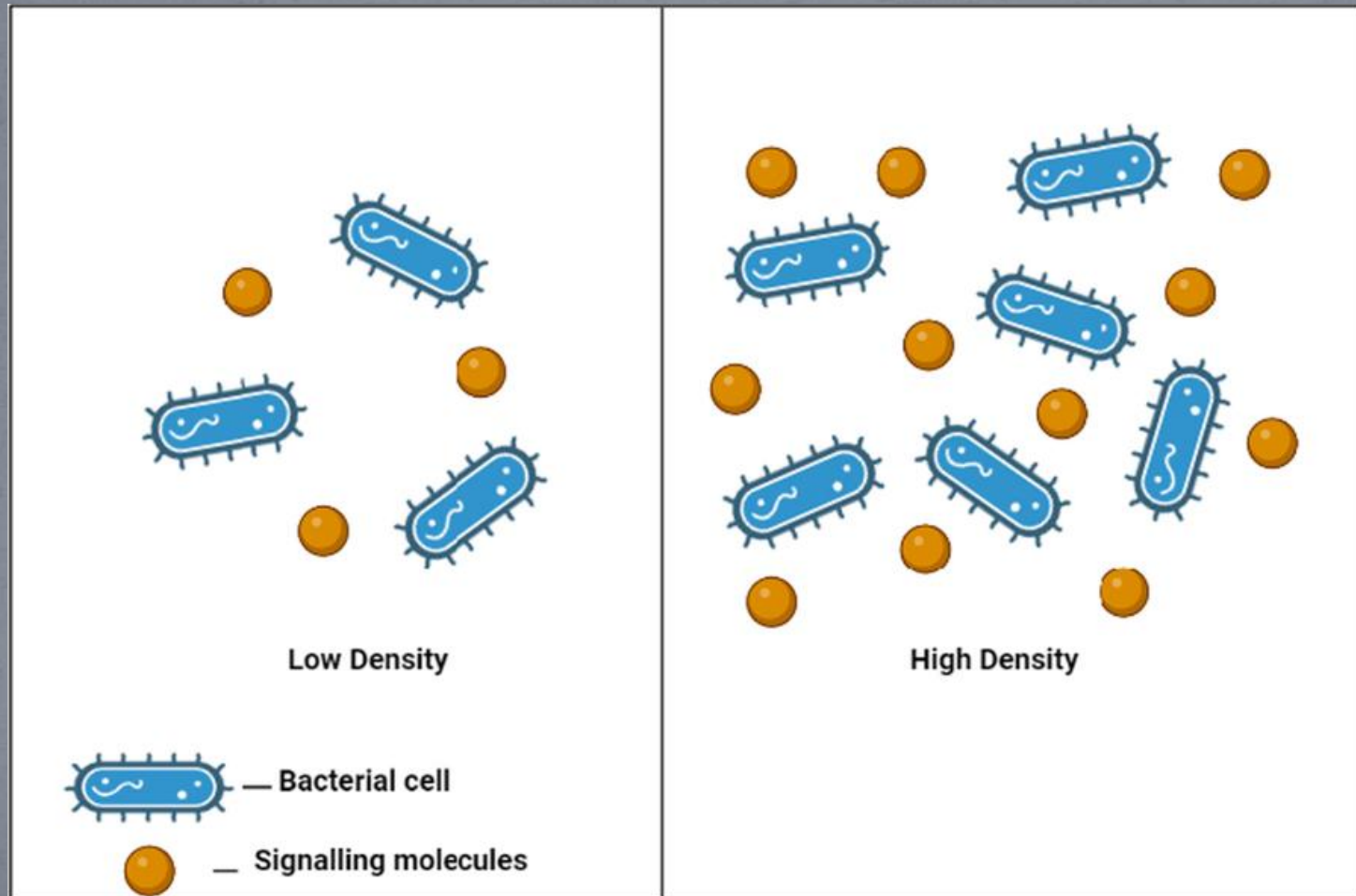


Formiranjia perzistora



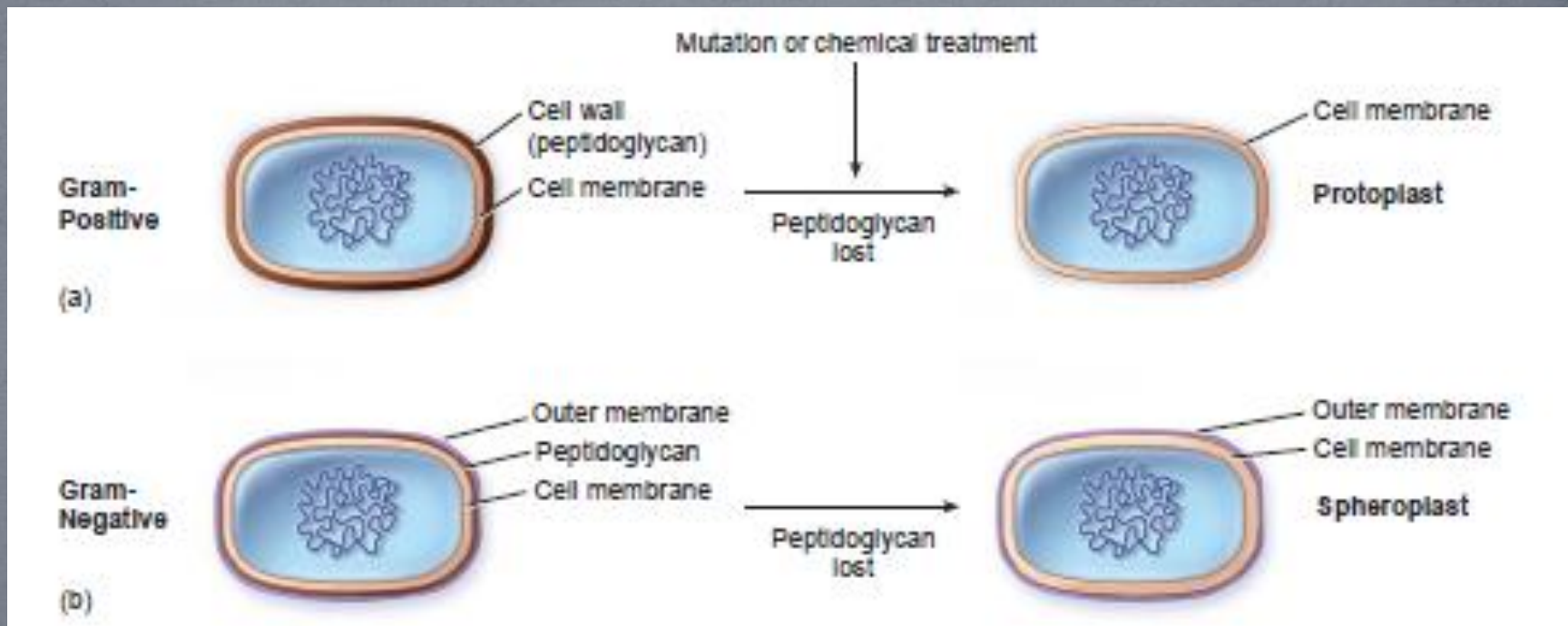
Quorum sensing

- Komunikacija bakterija putem signalnih molekula



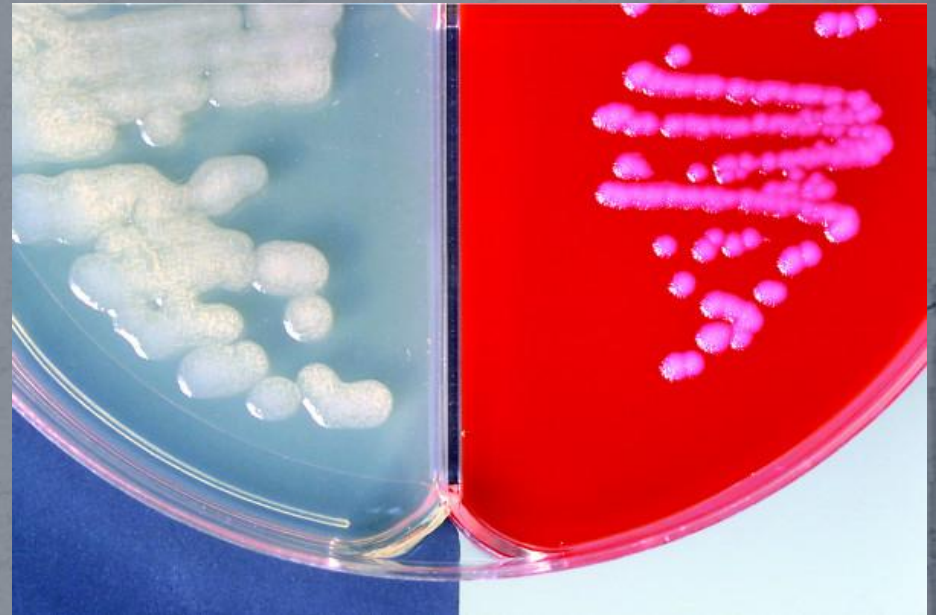
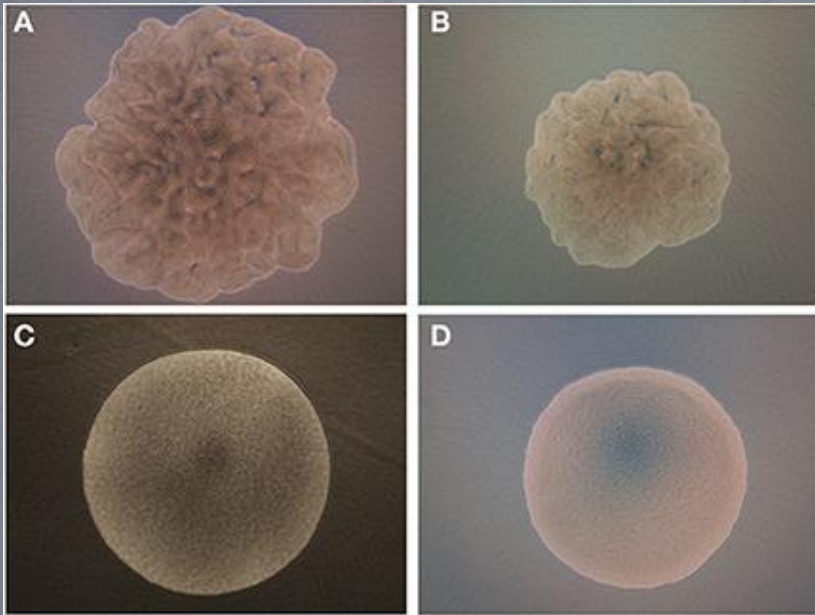
Modifikacija bakterija

- L oblici bakterija sferoplasti i protoplasti Gram negativne odnosno Gram pozitivne bakterije koje su izgubile ćelijski zid



Modifikacija bakterija

- R – rough grub i S – smooth gladak tip kolonija



Antibiotici

- Kina – usireno plesnivo sojino mleko
- Egipat – mirta *Myrtus communis* - fitobiotik
- Egipat i Nubija (Sudan) – žuto obojene kosti i zubi – pivo sa *Streptomyces aureofaciens*
- Hipokrat 400 pre nove ere – srebro, vino, sirće, ulje, 300-400 lekovitih biljaka
- Indijanski vračevi – kora kininovog drveta – malarija- *Plasmodium falciparum*
- Evropa 1459 – primena jedinjenja žive u lečenju sifilisa
- 1619 godina Peru izlečenje supruge Španskog guvernera
- Južna Amerika – koren ipekuane lečenje dizenterije oko 1860. godine

Paul Ehrlich

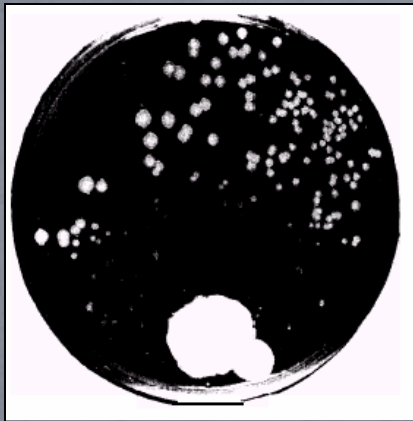
- salvarzan



- Radovi 1904-1910. godine
- Magični metak
- Izveo planiranu terapiju primenom sintetskih hemijskih jedinjenja p-rozalina i salvarzana-arsenamid
- **Princip selektivne toksičnosti**
 - **Maksimalna toksičnost prema mikroorganizmima**
 - **Minimalna toksičnost prema organizmu čoveka ili životinja**

Alexander Fleming - penicilin

- 21.09.1928. otkriva, a 13.02.1929. godine objavljuje otkriće antagonističkog dejstva *Penicillium notatum* na kulturu *Staphylococcus* spp.
- 12 godina kasnije Chain i Florey sa saradnicima ekstrakuju benzilpenicilin



Pioniri antimikrobne terapije

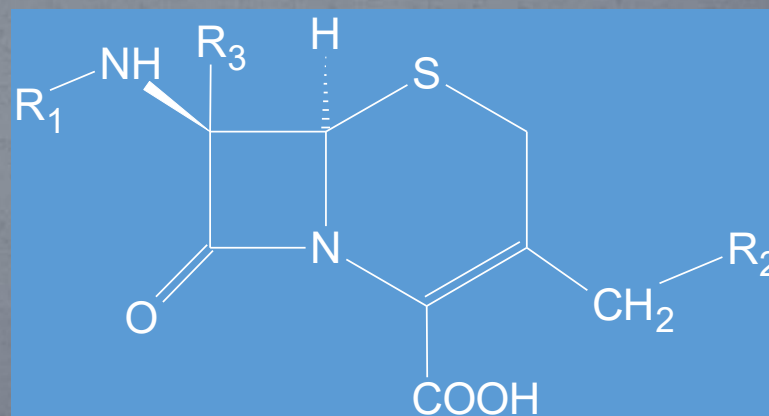
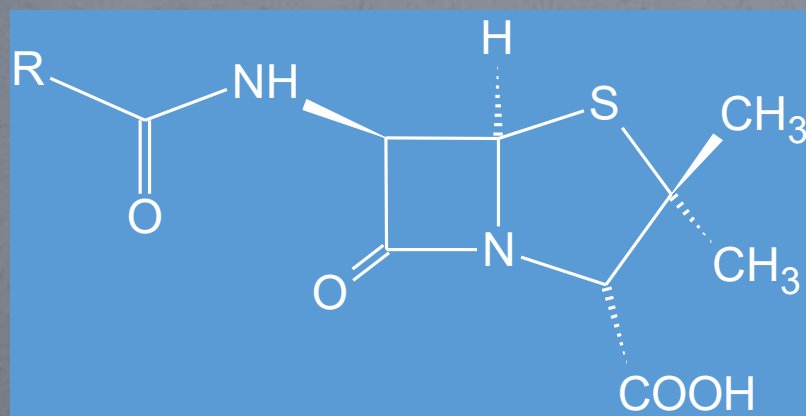
- **Domagk** 1935.godina – prontozil
 - Prva uspešna terapija 1935-1936 godina
- **Waksman** 1943. godina – streptomycin
- Tokom narednih decenija ispitana sposobnost stvaranja supstanci sa antimikrobnim dejstvom kod više od 30.000 različitih mikroorganizama

Hemoterapeutici i antibiotici

- **Hemoterapeutici** – hemijska sredstva proizvedena sintezom i koja se upotrebljavaju za lečenje bolesti
- **Antibiotici** – supstance koje sintetišu i luče neki mikroorganizmi a koja sprečavaju rast i razmnožavanje drugih mikroorganizama
- **Polusintetski antibiotici** – modifikacija prirodnih molekula primenom hemijskih metoda
- **Otkriveno do danas**
 - 4.000 prirodnih antibiotika
 - 30.000 polusintetskih antibiotika i hemoterapeutika

Klasifikacija antimikrobnih sredstava

- Postoji veći broj podela
- Najčešće se koriste
 - **Klasifikacija prema hemijskoj građi**
 - **Klasifikacija prema mehanizmu dejstva**



Podela prema spektru dejstva

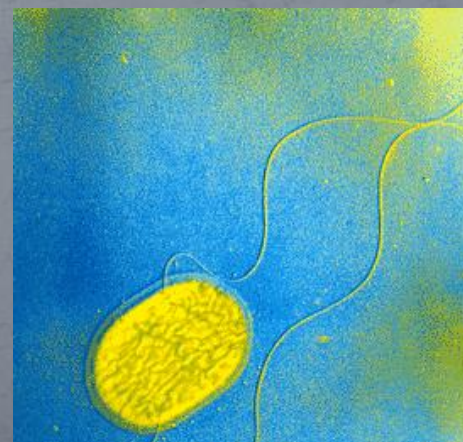
- Građa ćelijskog zida uslovljava dejstvo antimikrobnih sredstava
- Neka sredstva deluju samo na Gram pozitivne a neka samo na Gram negativne bakterije
- Određena antimikrobna sredstva deluju i na Gram pozitivne i na Gram negativne bakterije
- **Antimikrobna sredstva uskog i širokog spektra delovanja**

Bakteriostatsko- baktericidno dejstvo

- U zavisnosti da li samo sprečavaju razmnožavanje ili dovode i do destrukcije bakterije dele se :
 1. Antimikrobna sredstva sa **bakteriostatskim dejstvom** - sprečavaju razmnožavanje bakterija - tetraciklini, hloramfenikol, makrolidi i sulfonamidi
 2. Antimikrobna sredstva sa **baktericidnim dejstvom** – ubijaju bakterije - aminoglikozidi, penicilini i cefalosporini

Klasifikacija prema hemijskoj građi

- Svaka od pojedinih grupa ima istu ili sličnu hemijsku građu
- Najznačajnije grupe antimikrobnih sredstava su β -laktamski antibiotici, makrolidi, linkozamidi, aminoglikozidi, tetraciklini, polipeptidi, sulfonamidi i flouorohinoloni

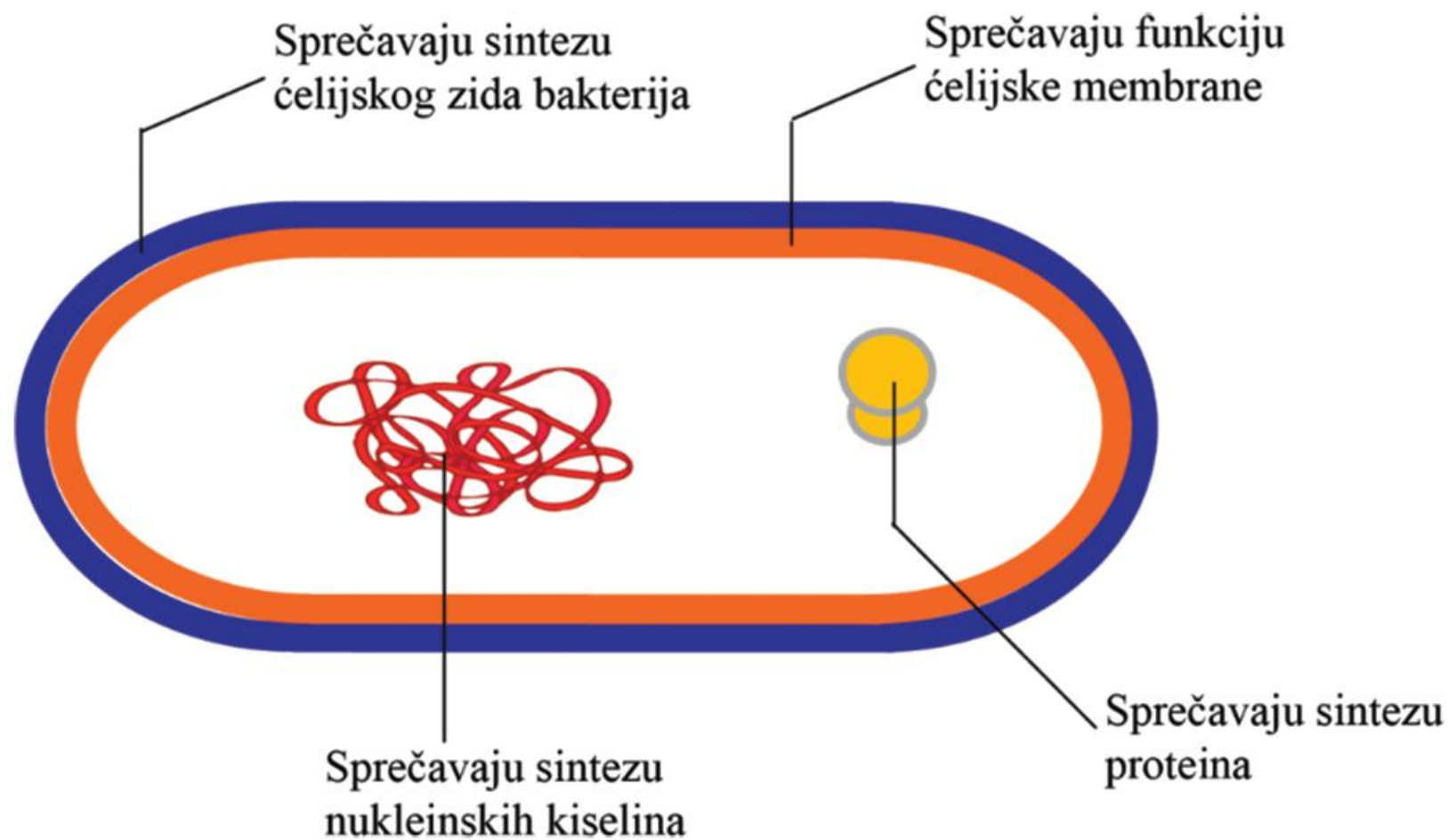


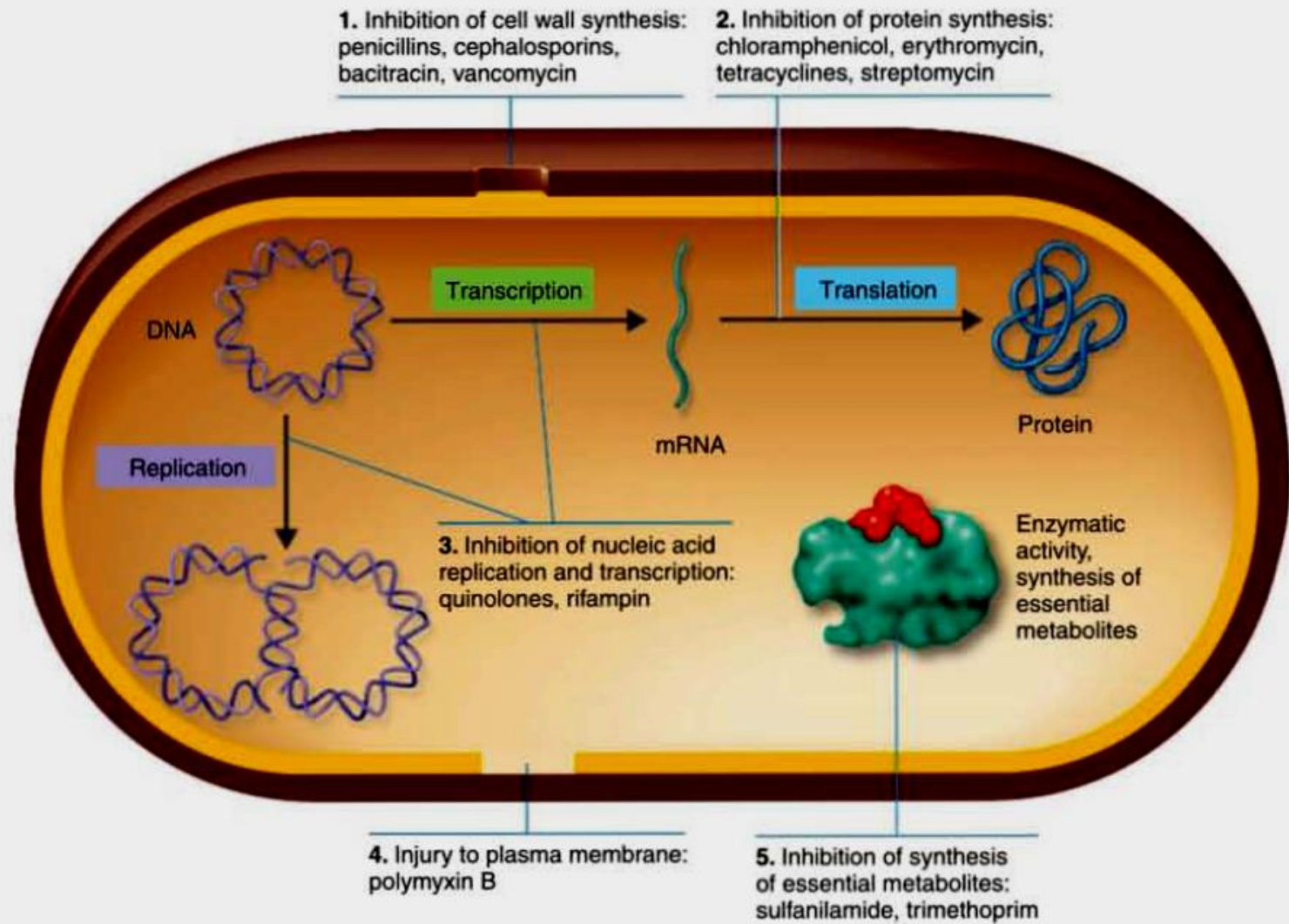
Klasifikacija prema mehanizmu dejstva

- Selektivna toksičnost povezana je sa mehanizmom dejstva antimikrobnih sredstava
- Bakterije kao prokariotske ćelije razlikuju se od eukariotskih na molekularnom, biohemijskom i strukturnom novou
- Većina antimikrobnih sredstava deluje na određene strukture bakterija ili na metaboličke i biohemijske procese prisutne samo u ovim prokariotskim ćelijama
- Njihova primena u terapijski precizno definisanim dozama je neškodljiva prema organizmu ljudi i životinja

Mehanizmi delovanja antimikrobnih sredstava

1. Inhibicija sinteze ćelijskog zida
2. Inhibicija funkcije ćelijske membrane
3. Inhibicija sinteze proteina putem sprečavanja translacije ili transkripcije
4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina
5. Inhibicija metabolizma folne kiseline

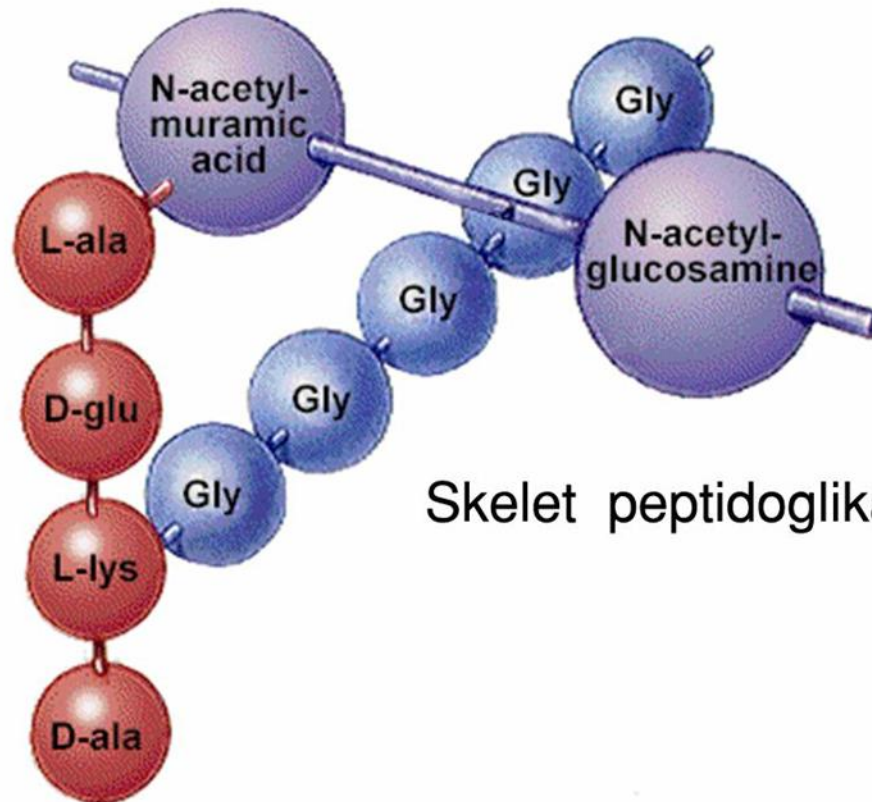




Inhibicija sinteze ćelijskog zida

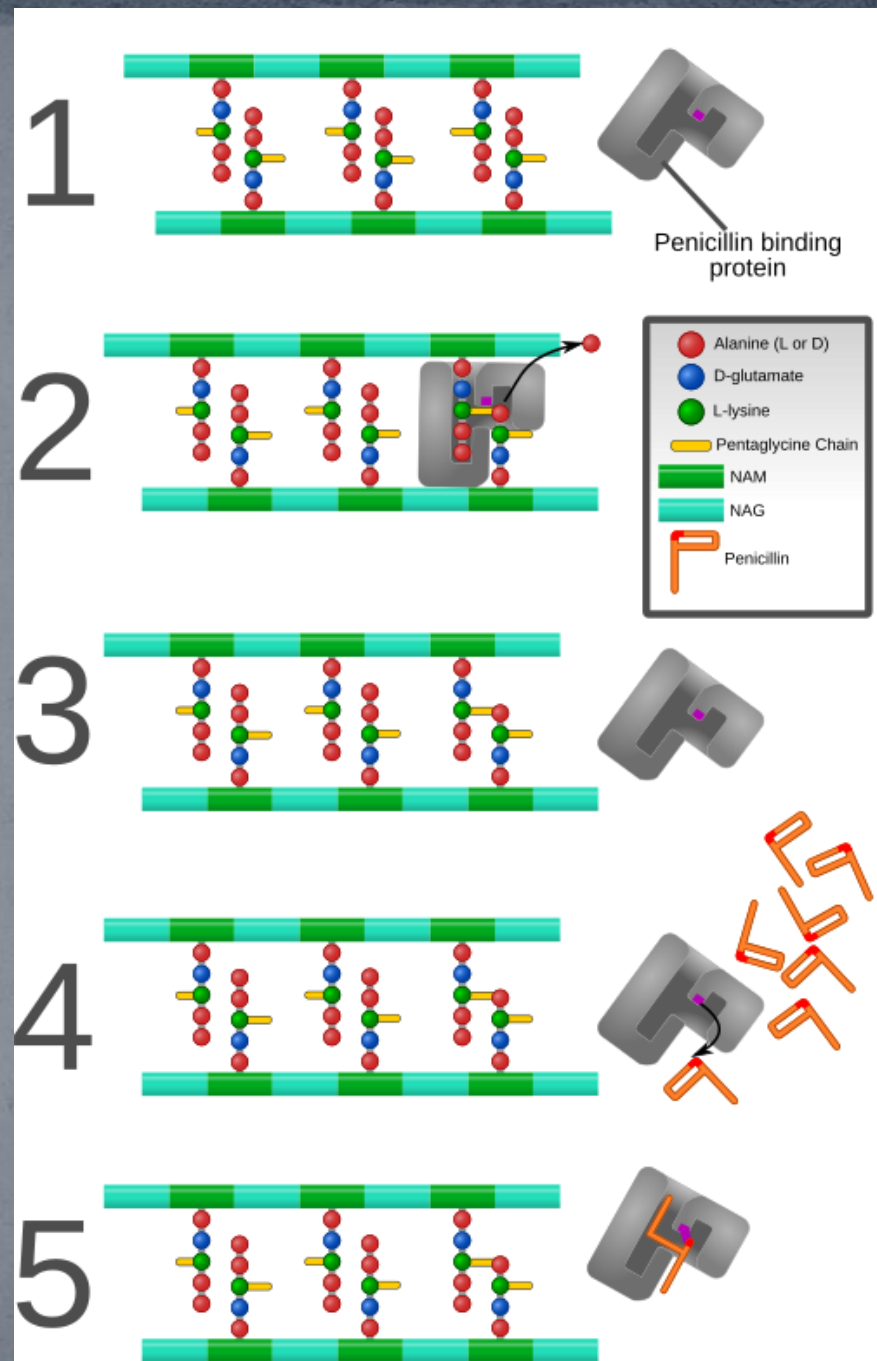
- β -laktamski antibiotici, glikopeptidi, cikloserin i bacitracin
- β -laktamski antibiotici
 - vezuju za specifične receptore - proteine vezivanja penicilina (penicillin- binding proteins- PBP)
 - inhibicija biohemijske reakcije transpeptidacije i blokiranje međusobnog povezivanja poliaminosaharidnih prstena N-acetil glukozamida i acetilmuraminske kiseline sa kratkim peptidnim lancima
 - usled inaktivacije inhibitora autolitičnih enzima ubrzo dolazi do lize bakterijskih ćelija
 - inhibicija enzima transpeptidaze je najverovatnije posledica strukturne sličnosti ovih antibiotika sa acil-D-alanil-D-alaninom – kraj peptodoglikanskih lanaca

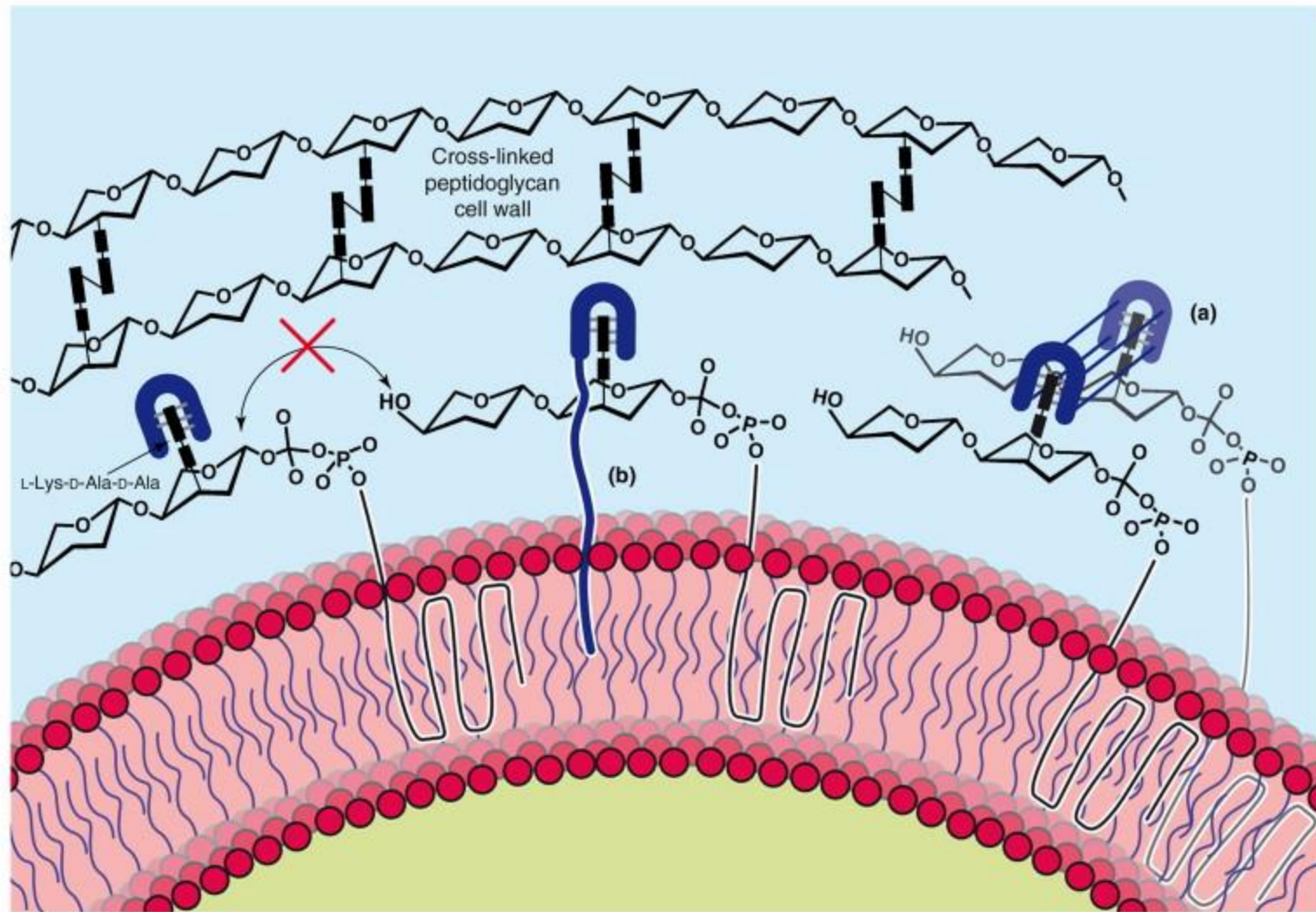
Osnovna građa peptidoglikana

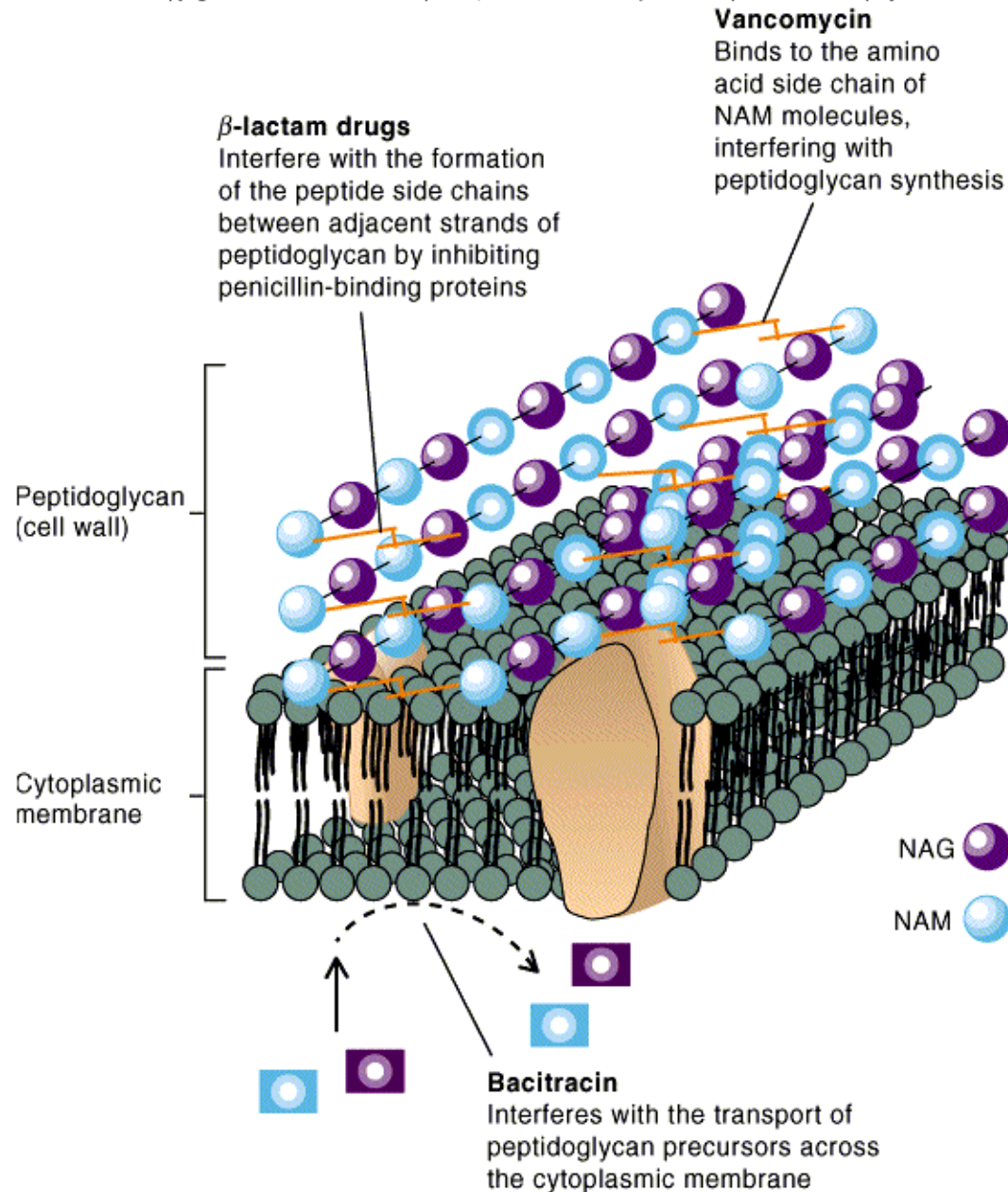


Skelet peptidoglikana

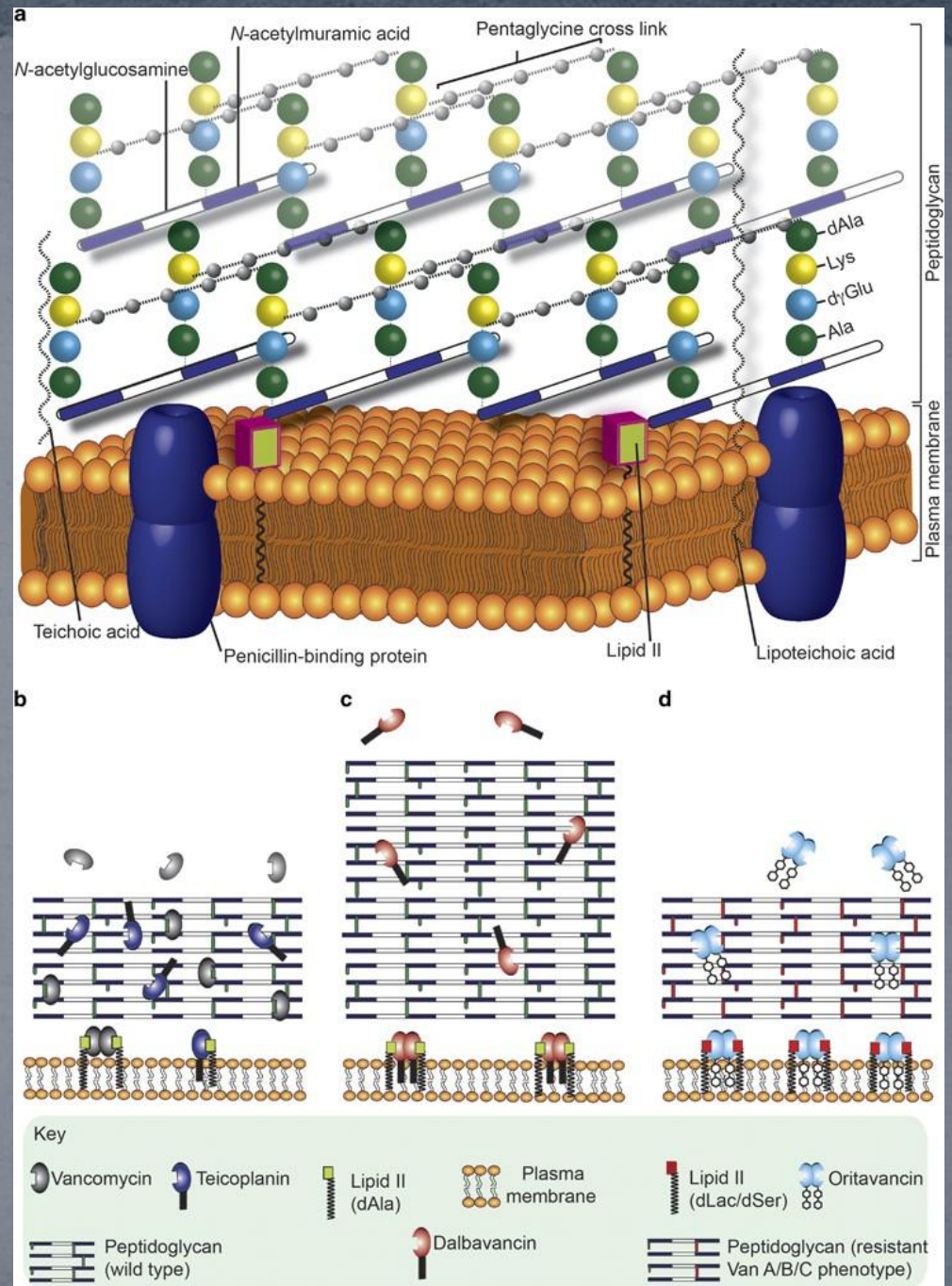
β -laktamski
antibiotici –
inhibicija enzima
transpeptidaze







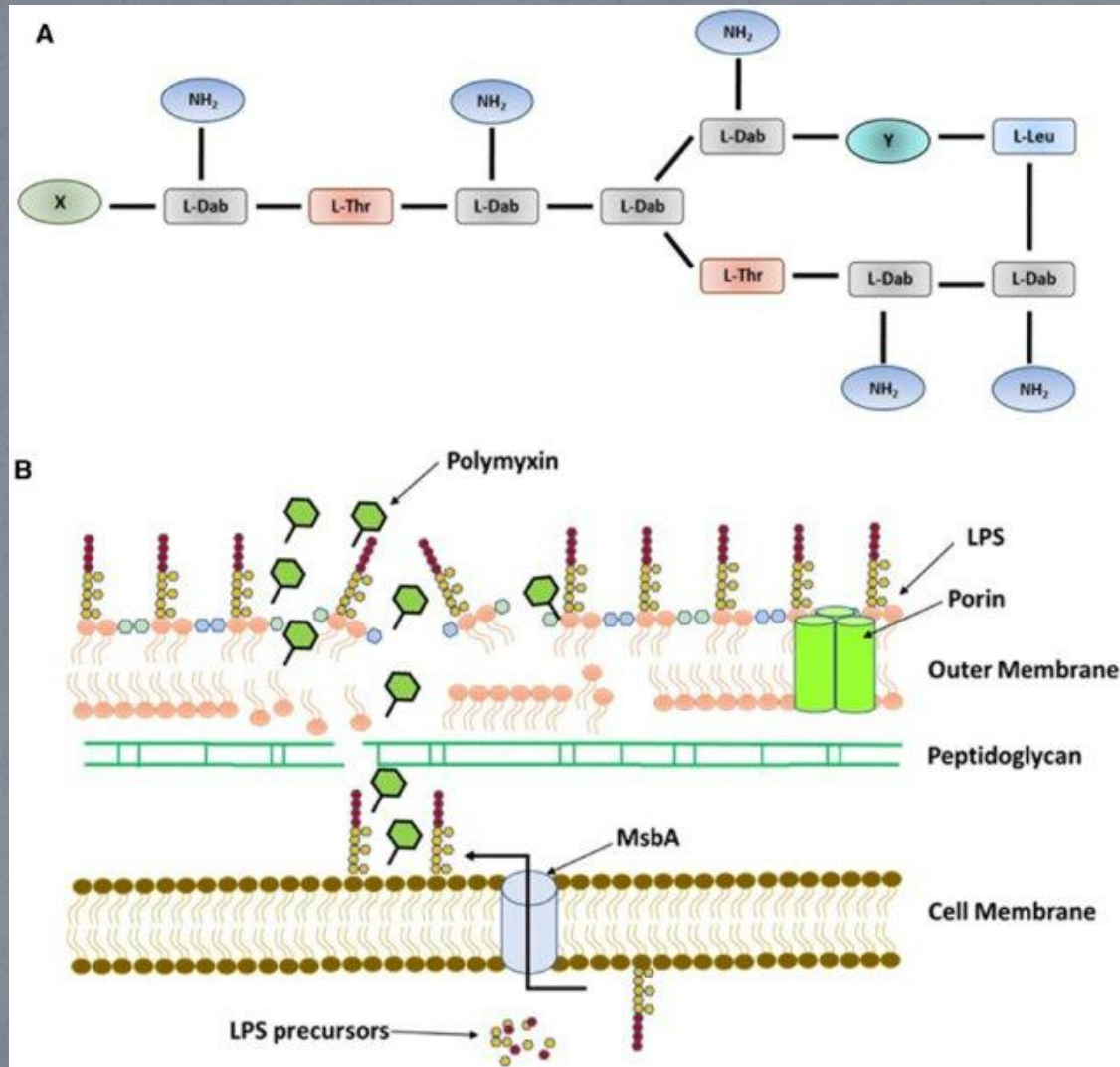
Glikopeptidi - vankomicin



Inhibicija funkcije ćelijske membrane

- Polimiksini, amfotericin B, imidazoli, triazoli i polieni su antimikrobna sredstva koja ispoljavaju svoje delovanje inhibicijom funkcija ćelijske membrane
- Primer za selektivnu toksičnost iz ove grupe su polieni za čiju aktivnost je neophodno vezivanje za sterol koji je jedino prisutan u ćelijskoj membrani gljivica, pa je razumljivo odsustvo toksičnog delovanja ne samo na ćelije sisara nego i na bakterije

Polimiksini – polimiksin B, kolistin



Inhibicija sinteze proteina putem sprečavanja transkripcije ili translacije

- Hloramfenikol, tetraciklini, aminoglikozidi, makrolidi i linkozamidi su antimikrobna sredstva koja ispoljavaju svoje dejstvo inhibicijom sinteze proteina
- Selektivna toksičnost nastaje usled toga što bakterije imaju 70S a ćelije sisara 80S ribosome

Aminoglycosides

Blocks the initiation of translation and causes the mis-reading of mRNA

Macrolides

Prevents the continuation of protein synthesis

Chloramphenicol

Prevents peptide bonds from being formed

Tetracyclines

Blocks the attachment of tRNA to the ribosome

Lincosamides

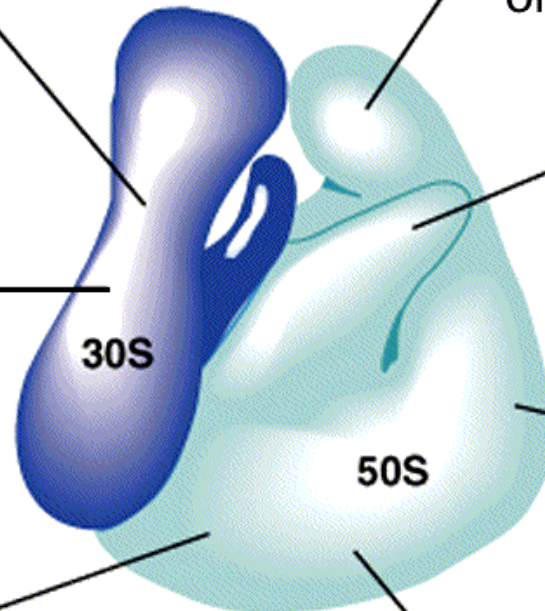
Prevents the continuation of protein synthesis

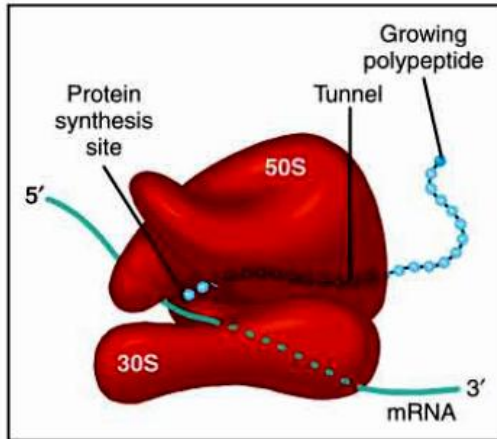
Streptogramins

Each interferes with a distinct step of protein synthesis

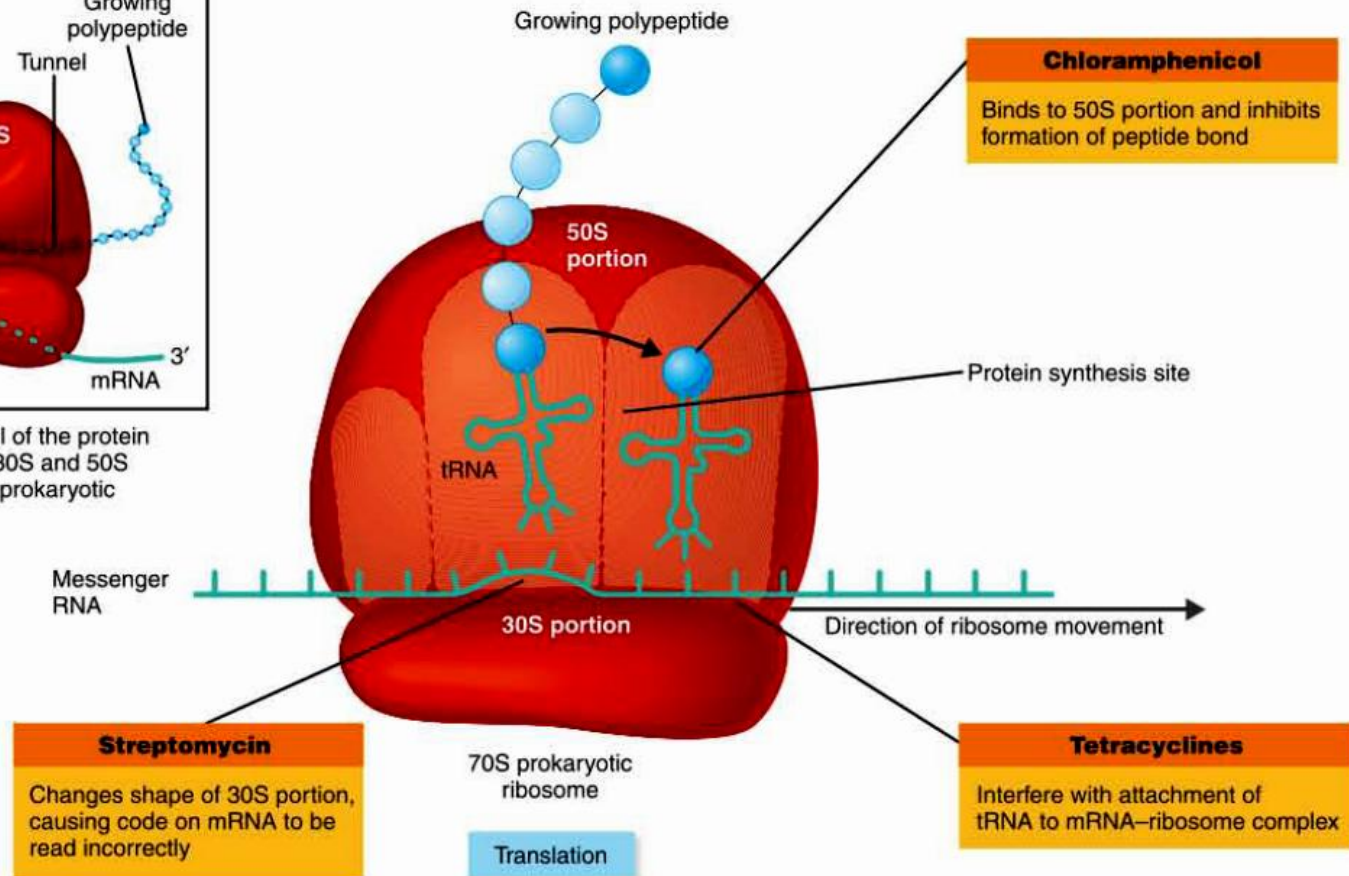
Oxazolidinones

Thought to interfere with the initiation of protein synthesis





(a) Three-dimensional detail of the protein synthesis site showing the 30S and 50S subunit portions of the 70S prokaryotic ribosome

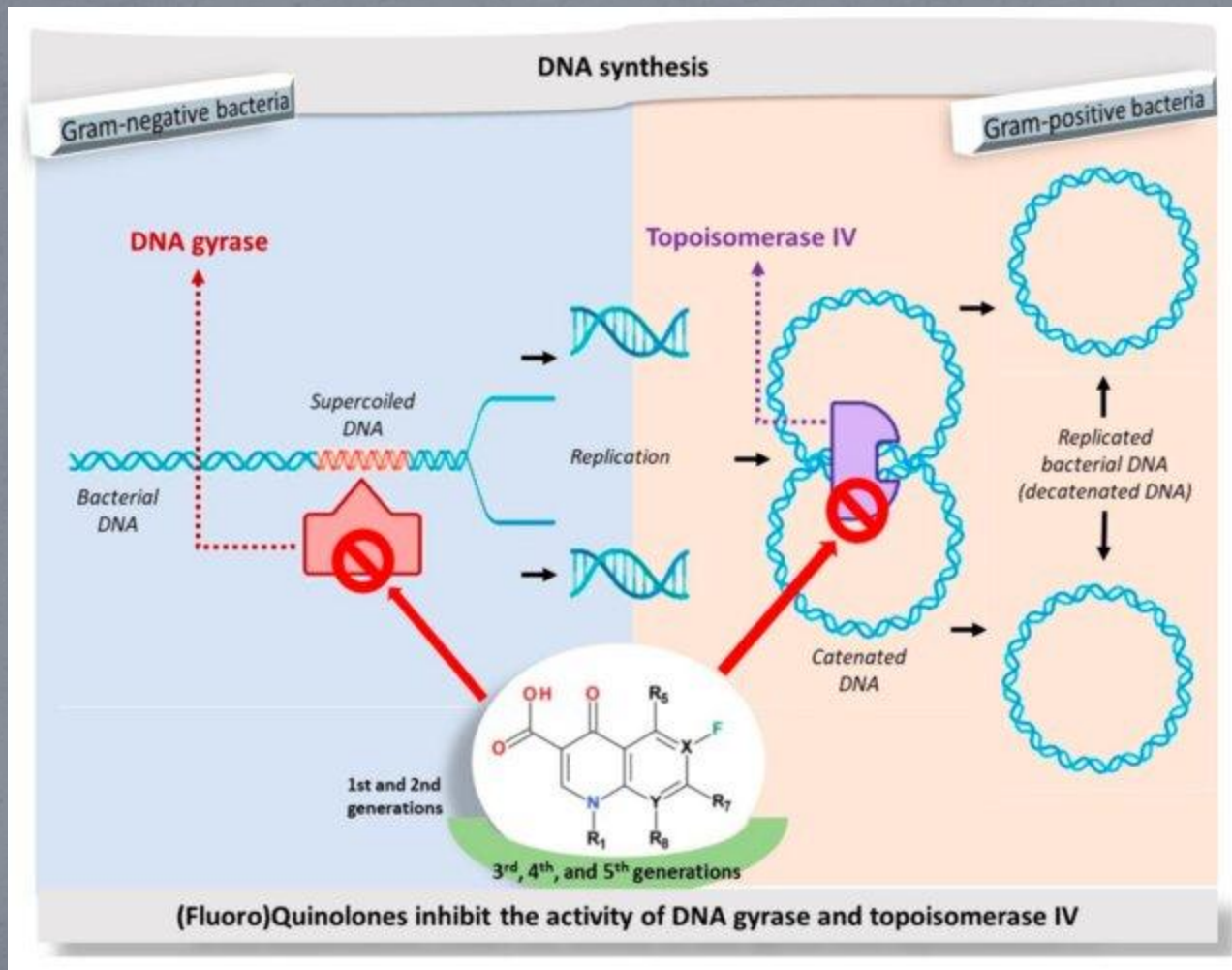


Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

- Rifampin, hinoloni
- Rifampin se vezuje za DNK zavisnu RNK polimerazu i sprečavanjem sinteze RNK onemogućava rast i razmnožavanje bakterija
- Hinoloni i hinoloni sprečavaju sintezu DNK blokiranjem enzima DNK giraze i topoizomerase IV neophodnih za odmotavanje kondenzovanog genoma bakterija

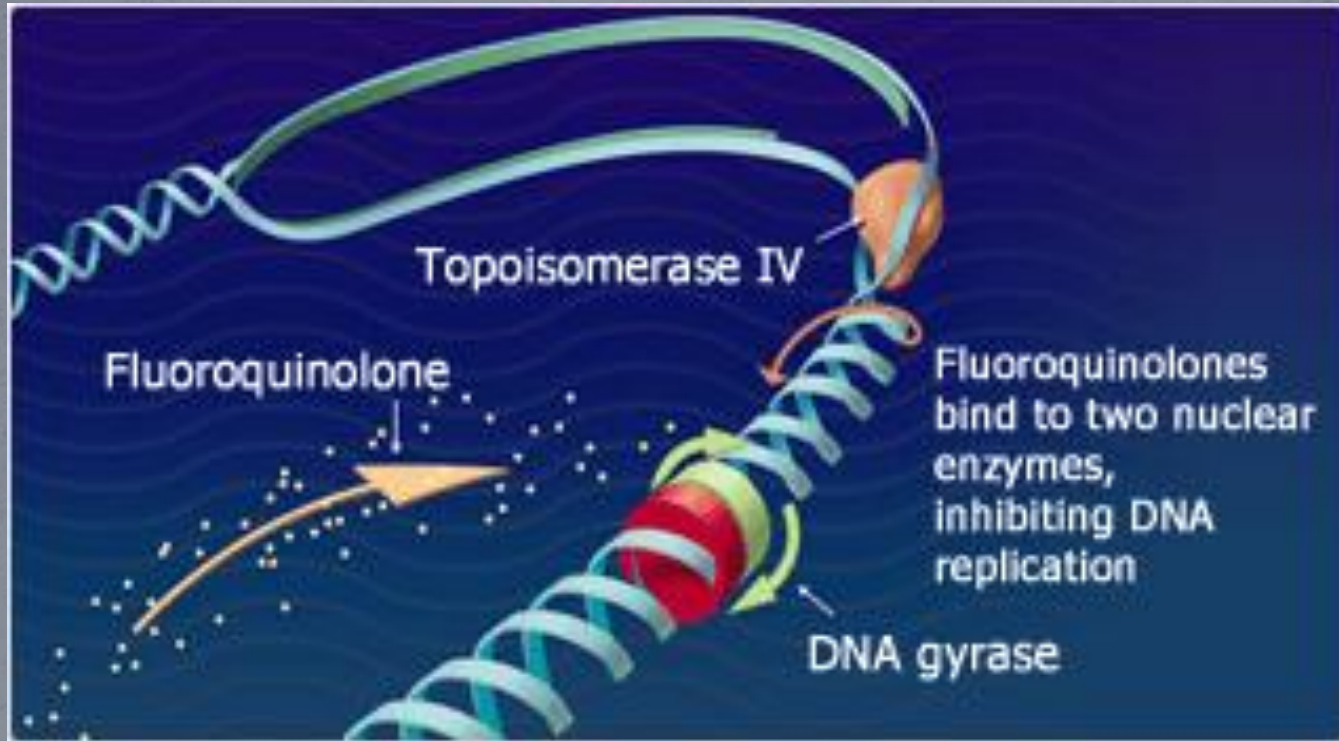
Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

- Hinoloni



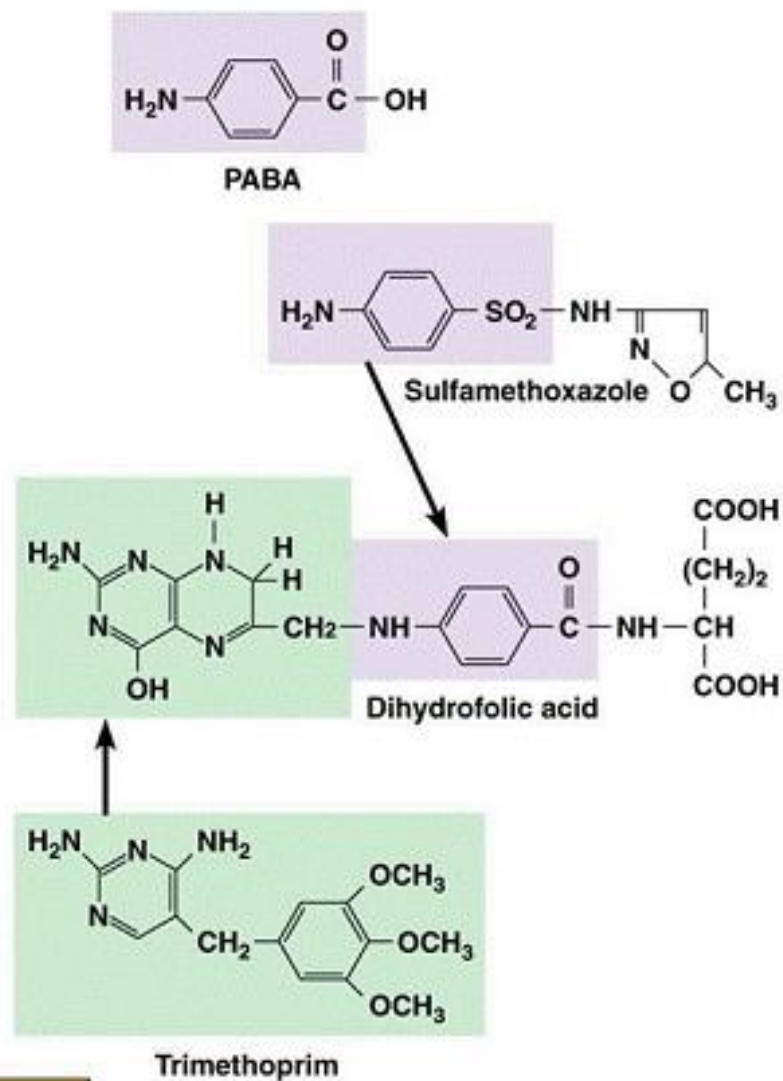
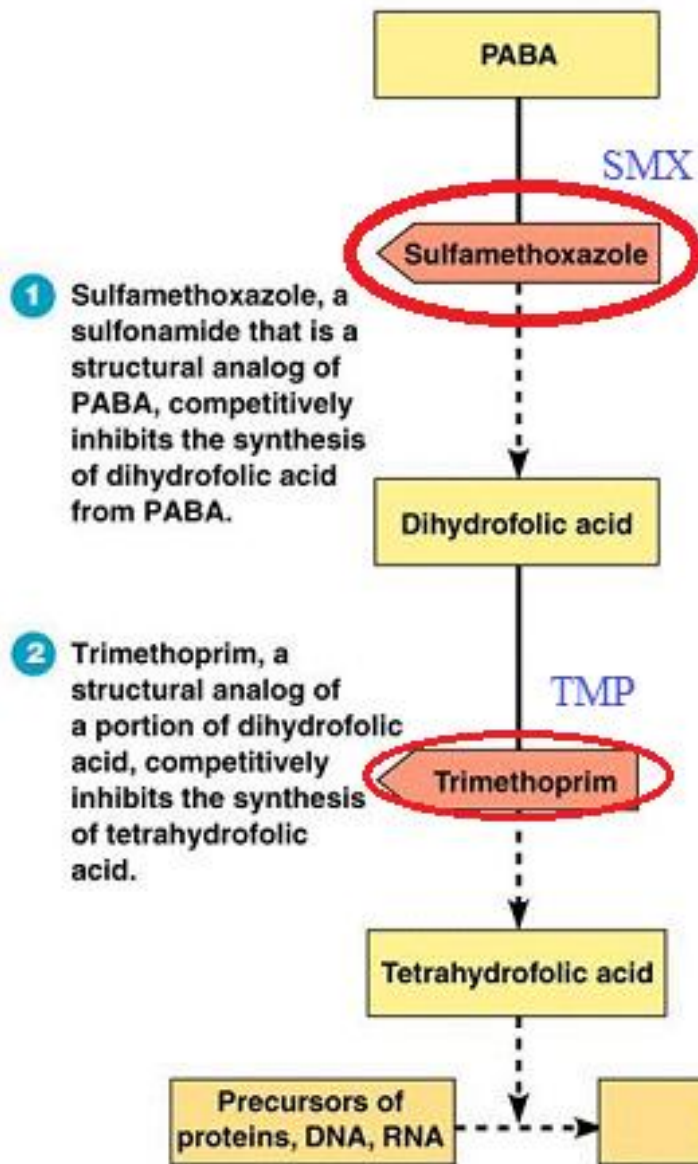
Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina

- Hinoloni



Inhibicija metabolizma folne kiseline

- Za mnoge mikroorganizme p-aminobenzoeva kiselina (PABK) je esencijalni metabolit u sintezi folne kiseline važnog prekursora nukleinskih kiselina
- **Sulfonamidi** predstavljaju strukturne analoge PABK i dovode do inhibicije enzima dihidropteroat sintetaze i doprinose formiranju nefunkcionalnih hemijskih jedinjenja sličnih folnoj kiselini
- **Trimetoprim** (3,4,5, trimetoksibenzilpirimidin) vrši inhibiciju enzima dihidrofolat reduktaze i to sa 50.000 puta jačim efektom kod bakterija nego kod ćelija sisara što ga čini selektivno toksičnim



Upotreba antimikrobnih sredstava kod domaćih životinja

- Terapija i prevencija infektivnih bolesti
- Faktori ili promoteri rasta koji obezbeđuju povećanje konverzije hrane, bolje proizvodne rezultate i značajnu ekonomsku dobit



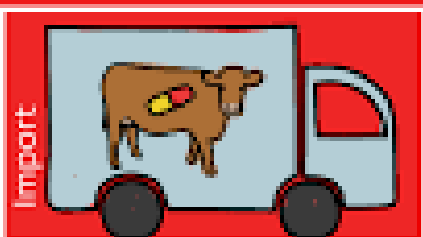
Upotreba antimikrobnih sredstava kod domaćih životinja

- Terapija infektivnih bolesti
- Profilaksa
- Metafilaksa

ANTIBIOTICS IN VETERINARY MEDICINE

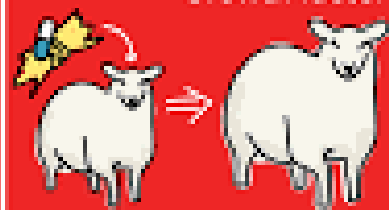


BANNED IN THE UE



Critically important preventive antibiotics

Growth factor



+ critically important antibiotics after diagnosis et analysis
METAPHYLAXIS

AUTHORISED IN THE UE

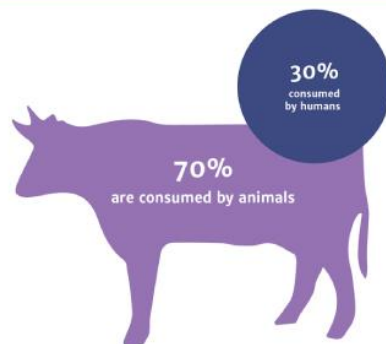
Upotreba antibiotika kod životinja

- Na globalnom nivou iznosi oko 5 milijardi dolara, od čega otpada u Sjedinjenim Američkim Državama oko 2 milijarde i u Evropi oko 1.25 milijarde dolara.
- U Sjedinjenim Američkim Državama se preko 70% celokupne količine antibiotika upotrebi kod životinja, a i u Kini potrošnja antibiotika kod životinja je premašila onu kod ljudi.
- Na svetskom nivou između 2010. i 2030. godine očekuje se za 67% povećanje potrošnje antimikrobnih sredstava u stočarstvu.

Upotreba antibiotika kod životinja

- 2013. godine ukupna svetska potrošnja antibiotika u veterinarskoj medicini iznosila je oko 131.000 tona aktivnih supstanci, dok je ukupna upotreba antibiotika u humanoj medicini oko 40.000 tona.
- Kako ima mnogo više životinja nego ljudi na planeti, upotreba antibiotika u lečenju domaćih životinja i ljudi je slična, u proseku 118 mg/PCU odnosno 133 mg/kg .

ANIMALS IN THE USA CONSUME MORE THAN TWICE AS MANY MEDICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS AS HUMANS



Source: Animal consumption figure of 8,893,103kg from FDA, 2012. Human consumption of 3,379,226kg in 2012 based on calculations by IMS Health. The figures are rounded from 72.5% used in animals and 27.5% used in humans.

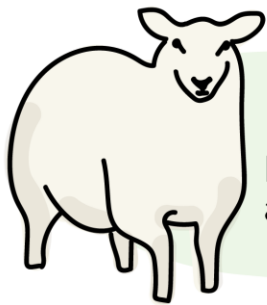
Review on
Antimicrobial
Resistance



Upotreba antibiotika kod životinja

- Od početka četrdesetih godina prošlog veka antimikrobna sredstva koristila su se kod životinja u cilju terapije za lečenje bolesti, kontrole i prevencije infekcija, stimulacije rasta i poboljšanja efikasnosti proizvodnje.

ANTIBIOTICS USE in veterinary medicine



Preserving
animal

HEALTH



Only a veterinarian can prescribe a veterinary antibiotic, whether injectable or oral..



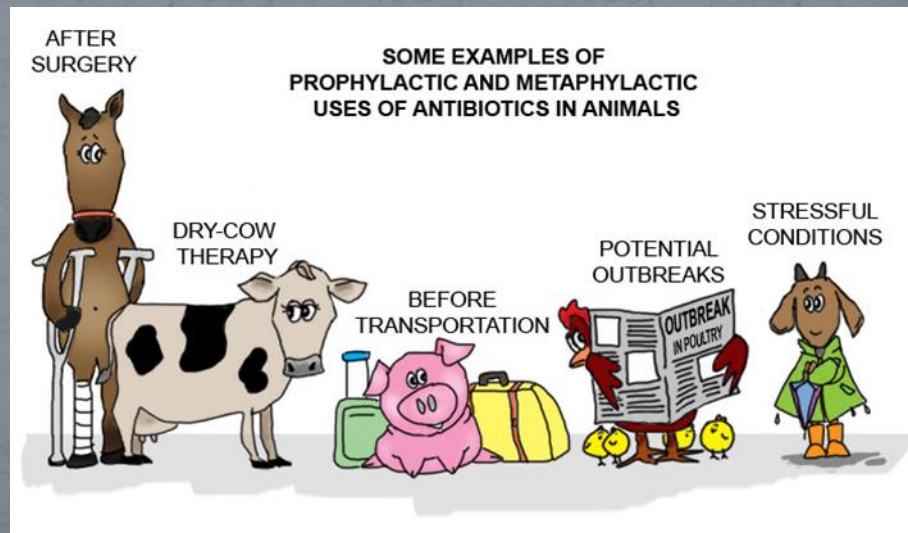
Antibiotics have been used as growth promoters. Since 2006, European regulations **HAVE PROHIBITED** the use of antibiotic additives as growth promoters in animal feed.



For **ECONOMIC**
reasons

Upotreba antibiotika kod životinja - Metafilaksa

- Metafilaksa predstavlja primenu antibiotika u slučaju kada su neke životinje u zapatu/stadu klinički obolele, dok su druge supklinički inficirane ili su u inkubaciji, odnosno kada postoji visok rizik od njihove infekcije. U ovom slučaju se tretiranje datog zapata vrši sa namerom kontrole odnosno sprečavanja daljeg širenja bolesti unutar određene grupe jedinki.



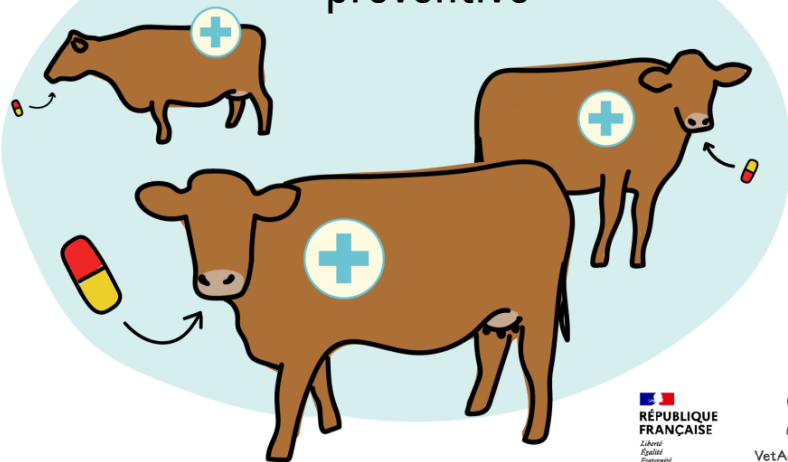
Upotreba antibiotika kod životinja - Profilaksa

- Tokom uzgoja domaćih životinja postoje visokorizični periodi za pojavu bolesti, na primer odlučenje prasadi ili transport životinja.
- Profilaktička primena antimikrobnih sredstava primenjuje se duži niz decenija u tim kritičnim periodima radi prevencije pojave bolesti odnosno smanjenja rizika od nastanka istih.
- Antibiotici se i danas koriste u profilaksi infekcija širom sveta, a u državama članicama Evropske Unije od 2012. godine ograničena je njihova primena, koja nije moguća bez prethodne saglasnosti veterinaru utemeljene na kliničkom nalazu i po mogućstvu sprovedenoj epizootiološkoj analizi.

Metafilaksa i profilaksa

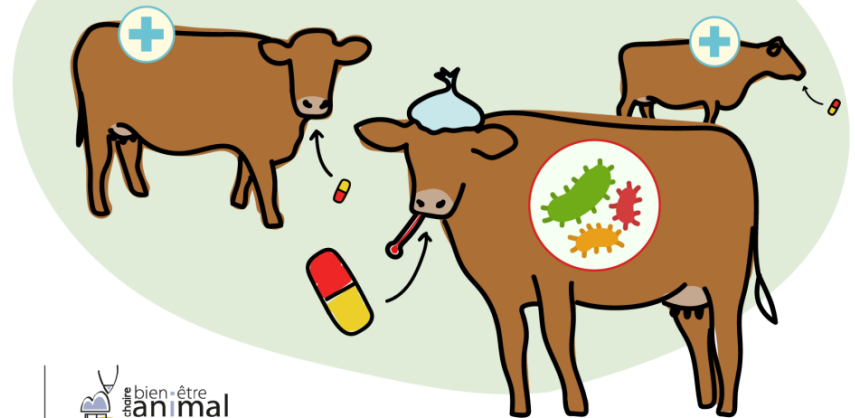
PROPHYLAXIS

- preventive -



METAPHYLAXIS

- curative et preventive -



Antibiotici kao promoteri/stimulatori rasta

- U SAD od 1951. godine upotreba antibiotika u supterijskim dozama kao stimulatora ili promotera rasta kao aditiva hrani za životinje.
- Redukovana pojava bolesti, poboljšana konverzija hrane i prirast životinja. U svetu u periodu od 1960. do 1990. godine između 40% i 50% celokupne količine proizvedenih antibiotika korišćeno u ovu svrhu.
- U EU zabranjena je upotreba antibiotika kao stimulatora rasta od 01.01.2006. godine, a u SAD od 01.01.2017. godine.



Antimikrobna sredstva:

antibiotici
antivirusni lekovi
antiparazitici
antiprotozoici
antimikotici
dezificijensi
konzervansi

Antibakterijska sredstva

1. Prirodni antibiotici -
proizvodi sekundarnog metabolizma bakterija i gljivica
2. Polusintetski
3. Sintetski - hemioterapeutici

Termin “antibiotici” je prihvaćen i za hemioterapeutike
Antibiotici deluju samo na bakterije

Upotreba antibiotika:

1. Terapija bakterijskih infekcija
2. Profilaksa - preventivno lečenje
3. Metafilaksa - pored obolele, terapija i drugih jedinki u zapatu
4. Promoteri rasta (EU - zabranjena upotreba u EU i Srbiji)

Bakteriostatski antibiotici -
zaustavljaju razmnožavanje bakterija
Baktericidni antibiotici -
ubijaju bakterije

