



Ryc. 3.16. Schematyczne przedstawienie głównych rodzin bakteryjnych systemów *efflux*. Transportery ABC (ang. *ATP binding cassette*); transportery MFS (ang. *major facilitator superfamily*); transportery MATE (ang. *multidrug and toxic compounds extrusion*); transportery PACE (ang. *proteobacterial antimicrobial compound efflux*); transportery SMR (ang. *small-multidrug resistance*); transportery AbgT (ang. *p-aminobenzoyl-glutamate transporter*); transportery RND (ang. *resistance-nodulation-cell division*), CM – błona cytoplazmatyczna, IMP – białko transportowe, MFP – peryplazmatyczne białko łączące, OM – błona zewnętrzna, OMF – białko błony zewnętrznej, PP – przestrzeń peryplazmatyczna

Geny kodujące transportery, które są odpowiedzialne za wyrzut związków antybakteryjnych, w tym antybiotyków, nie pojawiły się w odpowiedzi na stres związany z wprowadzeniem do leczenia antybiotyków i powszechnym ich stosowaniem począwszy od lat 40. XX wieku. Analizy sekwencji genomów bakteryjnych pokazują, że geny kodujące potencjalne pompy usuwające szkodliwe substancje mogą stanowić od 6% do 18% wszystkich transporterów obecnych w komórkach i im większy genom, tym więcej w nim genów kodujących różne rodziny pomp. W większości przypadków geny zlokalizowane są w chromosomach i w związku z tym nie są łatwo przenoszone pomiędzy bakteriami w wyniku transferu horyzontalnego (HGT). Dodatkowo, geny te są silnie konserwowane (wszystkie szczepy danego gatunku posiadają takie same geny pomp), a ich ekspresja jest ściśle regulowana przez białka regulatorowe należące zarówno do białek działających lokalnie, jak i do sieci globalnej regulacji komórkowej. Geny często nie ulegają ekspresji lub ich ekspresja zachodzi na bardzo niskim poziomie i nie zapewnia odpowiedniego stopnia oporności.

Geny kodujące bakteryjne pompy *efflux* mogą być również związane z ruchomymi elementami genomu, takimi jak plazmidy czy transpozony, i wówczas mogą być łatwo wymieniane pomiędzy bakteriami na drodze HGT, przyczyniając się do szerzenia oporności. Niezależnie od lokalizacji w genomie, ekspresja

genów pomp może być indukowana przez podłoże, warunki środowiskowe lub mutacje w genach regulatorowych.

Badania prowadzone w ostatnich latach pokazały, że pompy *efflux* nie tylko usuwają z komórek związki o działaniu antibakteryjnym, takie jak antybiotyki, toksyny, środki dezynfekcyjne i antyseptyczne oraz jony metali, ale również odgrywają bardzo ważną rolę w fizjologii bakterii. Wykazano, że białka te mogą być zaangażowane w transport lipidów, utrzymanie równowagi kwasowo-zasadowej w komórce, proces patogenezy, zjawisko wyczuwania liczebności (ang. *quorum sensing*) czy tworzenie biofilmów, a ich naturalnymi substratami są kwasy tłuszczowe, sole kwasów żółciowych, peptydy przeciwbakteryjne czy autoinduktory. Na przykład trójskładnikowy system transportowy AcrAB-TolC u *E. coli* i *Salmonella* serovar Typhimurium usuwa sole żółci, które są naturalnymi substancjami bakteriobójczymi produkowanymi przez ssaki i ptaki. Podobną rolę pełni pompa MdrT Gram-dodatniej bakterii – *Listeria monocytogenes*. Badania na modelu mysim pokazały również, że MdrT oraz drugi transporter, MdrM, odgrywają rolę w procesie kolonizacji komórek wątroby i woreczka żółciowego.

Pompy mają również wpływ na homeostazę komórki. Nadekspresja genu kodującego białko MdfA *E. coli* nie tylko nadaje bakterii oporność na antybiotyki, lecz w warunkach fizjologicznego poziomu ekspresji genu kodowane przezeń białko funkcjonuje jako antyporter Na^+/H^+ . W ten sposób pomaga komórce utrzymać homeostazę pH w środowisku alkalicznym. Transportery *efflux*, zamiast usuwać substancje dostające się do komórki z zewnątrz, mogą wypompowywać endogenne metabolity wtórne, np. syderofory lub toksyczne produkty metabolizmu. Ta właściwość warunkuje udział pomp w komunikacji międzykomórkowej (ang. *quorum sensing*) dzięki której bakterie, poprzez wykorzystanie rozpuszczalnych cząsteczek sygnałowych, wyczuwają zmiany gęstości ich populacji i wspólnie odpowiadają na bodźce ze środowiska. Najlepiej poznanymi cząsteczkami sygnałowymi wytwarzanymi przez bakterie Gram-ujemne są **laktony N-acylo-L-homoseryny** (ang. **AHL**, *acylhomoserine lactones*). Zbudowane są one z laktonu homoseryny (ang. **HSL**, *homoserine lactone*), który jest podstawiony w pozycji α kwasem tłuszczowym (grupa acylowa). Wielkość cząsteczek AHL wpływa na sposób ich transportu z cytoplazmy na zewnątrz komórki bakteryjnej. Cząsteczki AHL zawierające krótkie łańcuchy kwasów tłuszczowych mogą swobodnie przemieszczać się na zewnątrz komórki na drodze dyfuzji. Natomiast autoinduktory, zawierające powyżej 6 atomów węgla w grupie acylowej, wymagają obecności wyspecjalizowanych transporterów. Wykazano, że trójskładnikowy system transportu MexAB-OprM *Pseudomonas aeruginosa* uczestniczy w transporcie z komórki do środowiska zewnętrznego autoinduktora, laktonu 3-okso-dodekanylo-homoseryny (3OC₁₂-HSL). W momencie gdy ilość tego autoinduktora przekracza stężenie progowe, dochodzi m.in. do aktywacji regulatora transkrypcji