

บทคัดย่อ

เชื้อแบคทีเรีย *Burkholderia pseudomallei* (*Bps*) เป็นแบคทีเรียแกรมลบที่ก่อโรคมะเร็งโอดซีส ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อร้ายแรงที่มีอุบัติการณ์สูงในประชากรทางภาคเหนือและภาคอีสานของประเทศไทย การรักษาโรคมะเร็งโอดซีสทำได้ยากเนื่องจากแบคทีเรียมีความสามารถในการต้านทานต่อยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่สูง มีรายงานว่า การดื้อต่อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียชนิดนี้เกิดจากช่องพอริน *BpsOmp38* ที่อยู่ปริมาณมากบนเยื่อหุ้มเซลล์ด้านนอกของแบคทีเรียมีความสามารถในการรับยาได้ต่ำ ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้ใช้เทคนิค two-fold microbiological assay แสดงให้เห็นว่าเชื้อ *Bps* ดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่ทดสอบเกือบทั้งหมดยกเว้น ceftazidime และ meropenem นอกจากนี้เชื้อ *E. coli* ที่มียีนสร้างช่องพอริน *BpsOmp38* มีความไวต่อยาปฏิชีวนะลดลงมากกว่าเซลล์ที่ไม่มียีนพอรินหรือเซลล์ควบคุม เมื่อทำการกลายพันธุ์กรดอะมิโน Tyr119 ที่อยู่ตรงกลางช่องพอริน *BpsOmp38* เป็น Ala (พอรินกลายพันธุ์ *BpsOmp38Y119A*) ส่งผลให้เกิดการเพิ่มความไวในการรับยาของ *E. coli* ได้ดีขึ้น ส่วนการแทนที่พอรินด้วย Phe (พอรินกลายพันธุ์ *BpsOmp38Y119F*) ทำให้อัตราการแพร่ผ่านยาปฏิชีวนะลดลง การตรวจวัดด้วยเทคนิค BLM แสดงให้เห็นว่า ความสามารถในการรับสารผ่านพอรินกลายพันธุ์ *BpsOmp38Y119A* ได้ดีเนื่องจากแขนงข้างของ Ala มีขนาดเล็กทำให้ช่องพอรินมีขนาดกว้างขึ้น ส่วนแขนงข้างของ Phe เป็นวงแหวนที่มีความไม่แข็งทำให้เกิดความหนืดขึ้นภายในช่องพอรินทำให้เกิดการชะลอการแพร่ผ่าน ผลการทดลองจาก liposome swelling assays แสดงให้เห็นว่าการแพร่ผ่านของยาที่เชื้อ *Bps* มีความไวในการนำเข้าคือ ceftazidime and meropenem แต่ไม่มีการแพร่ผ่านของยาอื่น ๆ ที่เชื้อดื้อต่อยานั้น

ABSTRACT

Burkholderia pseudomallei (Bps) is a Gram-negative bacterium that causes melioidosis, an highly infectious disease with high incidence in the populations in the northern and north-eastern parts of Thailand. Successful treatment of melioidosis is difficult due to high intrinsic resistance of Bps to most antibacterial agents. It has been suggested that the antimicrobial resistance of this organism may result from poor permeability of the porin BpsOmp38 channel located abundantly in the outer membrane (OM) of the bacterium. In this study, we employed two-fold microbiological assay to show that the clinical Bps strain was resistant to most antimicrobial agents and sensitive only to ceftazidime and meropenem. An *E. coli*, expressing BpsOmp38, exhibited considerably lower antimicrobial susceptibility than the control strain. In addition, mutation of Tyr119, the most prominent pore-lining residue in BpsOmp38, markedly increased drug susceptibility of the *E. coli*, substitution with Ala (mutant BpsOmp38Y119A), while substitution with Phe (mutant BpsOmp38Y119F) caused decreased membrane permeability. BLM measurements suggested that the higher permeability of BpsOmp38Y119A was caused by widening of the pore interior through removal of the bulky side chain. In contrast, the lower permeability of BpsOmp38Y119F was caused by introduction of the hydrophobic side chain (Phe), increasing the 'greasiness' of the pore lumen. Considerably, liposome swelling assays showed high permeability to ceftazidime and meropenem was observed, these being agents to which Bps is sensitive. No permeability of other antibiotics was observed.