



## סמינריון

הנך מוזמן/ת להרצאה סמינריונית של הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון

**מרצה: ג'ואנה ג'מאל**

**מנחה:** פרופ' עמרם מור

**נושא הסמינר בעברית: בסיס מולקולרי להגברת הפעילות נגד חיידקים גרם שליליים**

נושא הסמינר באנגלית:

### **Molecular Basis for Chemo-Sensitization of Gram-Negative Bacteria**

**\*\* ההרצאה תינתן בשפה האנגלית \*\*** תקציר ההרצאה בעברית:

התפשטותם המהירה של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה מהווה בעיה מרכזית ברפואה לאור הירידה החדה בפיתוח תכשירים אנטיביוטיים חדשים. בעיה זו חמורה במיוחד עבור חיידקים גרם שליליים, המייצגים את אחד האתגרים העיקריים עבור מערכת הבריאות ובריאות הציבור בכלל.

תרכובות הפוגעות בממברנות פתוגניות במנגנונים לא ספציפיים, הראו בעבר פוטנציאל לפיתוח מולקולות אנטיביוטיקה חדשות. ביניהן, פותחה במעבדה שלנו קבוצת מולקולות דמויות ליפופפטידים - אוליגומרים של אציל וקטיון - אשר מחקה פפטידים אנטימיקרוביאליים טבעיים.

בהרצאה, אציג תוצאות מחקר שלי בנושא זה, אשר תומכות בהיפוטזה שאנלוגים פחות הידרופוביים, אשר, כשלעצמם, אינם קוטלי חיידקים, עוברים אינטראקציות שטחיות עם ממברנות החיידק, וגורמים לנזקים בריכוזים נמוכים, פי 10 מהריכוז הדרוש לעיכוב גידול החיידק במדיום. בפלאזמה לעומת זאת, הם מציגים פעילות בקטריציטאלית חזקה. הפעילות הזאת שופרה בנוכחות ליזוזים או אנטיביוטיקות קונבנציונליות, בעוד שהיא הופחתה בנוכחות נוגדנים המכוונים נגד מערכת המשלים או על ידי טיפול בחום. הפעילות הזאת נשמרה גם במודלים שונים של זיהום חיידקי בעכברים כטיפול יחיד ואף השתפרה באופן סינרגיסטי בשילוב עם אנטיביוטיקות שונות.

תוצאות אילו ושל ניסויים מנגנוניים עולות בקנה אחד עם האפשרות של שיחדור חלקי של ממברנות החיידק, *in vitro* וגם *in vivo*.

**Abstract: \*\* Lecture will be held in English \*\***

The rise of multidrug resistant bacteria is a global health concern, due to the rapid spread of resistance coupled with a sharp decline in the number of new antibiotics under development. This problem is particularly imperative for pathogenic Gram-negative bacteria (GNB), representing one of the main challenges for the healthcare system and public health in general.

Membrane active compounds, exerting antibacterial activities through non-specific modes of action are considered attractive candidates for *de-novo* design of new antimicrobial agents. Namely, the peptidomimetic family of oligomers of acylated cations that were designed in our lab to investigate their ability to mimic host defense peptides.

The lecture will present findings from my recent studies suggesting that less hydrophobic analogs, which, on their own, are less efficient in affecting GNB growth (*i.e.*, MICs were  $>50 \mu\text{M}$ ) can induce mild membrane damages at low sub-MIC levels. In plasma, however, they have induced potent bactericidal activity. This activity was enhanced in presence of exogenous lysozyme or conventional antibiotics while reduced in presence of anti-complement antibodies or upon heat treatment. This activity was also maintained *in vivo* in affecting disease course using two different mouse infection models for mono- and combination therapies.

These and mechanistic studies support the notion that our observations are linked to the capacity of mildly hydrophobic compounds to induce mild permeabilization of bacterial membranes, *in vitro* and *in vivo*.

**יום ד' 16.1.2019, כיתה 300, 14:00 – 15:00**