



סמינריון

הנך מוזמן/ת להרצאה סמינריונית של הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון

מרצה: נתן חייקין

מנחה: פרופ' עמרם מור

נושא הסמינר בעברית:

חשיבות ההידרופוביות של נגזרות OAC קצרות בשיפור פעילות נוגדת חיידקים של ריפמפין

נושא הסמינר באנגלית:

Hydrophobicity importance in short OACs for bacterial sensitization to rifampin

תקציר ההרצאה בעברית: **** ההרצאה תינתן בשפה העברית ****

בעתיד, מחלות זיהומיות שמקורן בחיידקים עמידים, צפויות להפוך לגורם התמותה הגבוה בעולם (יותר מסרטן). לרוב, חיידקים גרם שליליים עמידים יותר לאנטיביוטיקות, בין היתר משום שהם מוקפים בשתי ממברנות. חלקה החיצון של הממברנה הנוספת (החיצונית) מהווה שכבת גבול צפופה וקוטבית אשר מונעת את מעברן של אנטיביוטיקות הידרופוביות (לדוגמת ריפמפין) אל אתרי הפעולה התוך-תאיים. מאידך, מגוון פפטידים שמקורם במערכות חיסוניות של צורות חיים שונות, ידועים כמשחדרים יעילים של ממברנות במנגנונים לא ספציפיים, כאשר אופן פעולתם תלוי בעיקר באיזון מרבי של חומצות אמינו קטיוניות והידרופוביות. המחקר שלי עוסק בתרכובות כימיות מעגליות המחקות את המבנה והפעילות של מולקולות טבעיות אלו. הנגזרות שבחנתי אינן צפויות לפגוע בגידולם של חיידקים - בכוחות עצמן - בשל היותן בעלות הידרופוביות גבולית בלבד.

אנו מציגים ראיות לכך שנגזרות חדשות גרמו לחיידקים אנטריים (Enterobacteriaceae) עמידים להפוך למאוד רגישים לריפמפין ולפלסמה אנושית. כצפוי, נגזרות הידרופוביות יותר אמנם היו פעילות יותר, אך התגלו גם נגזרות הידרופוביות פחות שהיו פעילות יותר ובכך הן מעלות את האפשרות שפעילות מיטבית יכולה לנבוע ממבנים המשלבים הידרופוביות גבוהה של השלד עם הידרופוביות נמוכה של שיירי הצד. בס"ה, נמצאו כעשרה מבנים עם פוטנציאל לטיפול בחיידקים אנטריים. חלקם מראה פעילות גבוהה יותר מזו של נגזרות של פולימיקסין (כולל הנגזרת SPR741 העוברת בימים אלה ניסויים קליניים ומיועדת לחזק את פעילותן של אנטיביוטיקות כגון ריפמפין). יתרה מזאת, הנגזרות אותן בחנו בעלות יתרונות הכרוכים בפשטות מבנית גדולה אשר מאפשרת כיוונון קל יותר של הפעילות הרצויה.

Abstract: **** Lecture will be held in Hebrew ****

It is predicted that by 2050, infectious diseases caused by antibiotic resistant bacteria will become a primary cause of death, worldwide. Moreover, efficient antibiotics are increasingly less available, particularly those that target gram negative bacteria (GNB) owing to an additional cell barrier (the outer membrane) which includes a highly dense polar monolayer of lipopolysaccharides, which prevents hydrophobic antibiotics (such as rifampin) from reaching intracellular targets. Various host defense peptides and proteins (HDPs) target bacterial membranes using non-specific modes of action that depend solely on a delicate balance between their cationic and hydrophobic amino acid constituents. Here, we studied an HDP-mimetic approach using linear and cyclic versions of short membrane active lipopeptide-like OACs.

Being mildly hydrophobic, they did not inhibit bacterial growth as tested against three GNB and one gram positive strain. However, various analogs were able to efficiently sensitize GNB to rifampin and to human plasma. As expected, more hydrophobic analogs were more active. Surprisingly however, some more hydrophilic analogs revealed high potency, suggesting that optimal sensitization of GNB is achievable by combining a high hydrophobicity backbone with low hydrophobicity cationic side chains. Compared with polymyxin analogs (including SPR741, first antibiotic potentiator drug candidate), we identified several new OACs having similar or higher potential to tackle Enterobacteriaceae infections. Also, their simplicity should be useful in better fine-tuning of molecular hydrophobicity towards distinct types of membrane activity.

יום ד' 25.09.2019, כיתה 300, 14:00 – 15:00