



## סמינריון

הנך מוזמן/ת להרצאה סמינריונית של הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון

**מרצה:** איגור פוזדניאקוב

**מנחה:** פרופ' עמרם מור

נושא הסמינר בעברית:

### הקניית פעילות לאריתרומיצין נגד חיידקים גרם שליליים

נושא הסמינר באנגלית:

### Erythromycin potentiation against Gram-negative bacteria

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

בשל מחסור בחומרים אנטיביוטיים יעילים והצלחה חלקית בלבד בשיפור הנגזרות הקיימות, נוצר הצורך להגדלת ספקטרום הפעילות של החומרים הקיימים כאלטרנטיבה לפיתוח חומרים חדשים. אריתרומיצין למשל, אנטיביוטיקה יעילה נגד חיידקים גרם חיוביים, אינה בשימוש קליני נגד חיידקים גרם שליליים בשל חוסר יעילותה הנובעת בעיקר מסילוקה מהתא ע"י מערכת משאבות. מאידך, פפטידים אנטימיקרוביאליים המבוססים על חומצות אמינו קטיוניות והידרופוביות ידועים ביכולתם לשחדר באופן סלקטיבי את ממברנות החיידקים. בעבודה הנוכחית, אשתמש בחיקוי כימי של פפטידים אלו המבוססים על פלטפורמה של אוליגומרים של קטיונים מאוצלים (OAC) על מנת להעלות את רגישות החיידקים העמידים לאריתרומיצין.

נגזרות מעגליות של OACים אלו לא פגעו בגידול החיידקים גרם שליליים- בכוחות עצמן- בשל היותן בעלות הידרופוביות גבולית בלבד. לעומת זאת, חלק מהנגזרות הפכו את החיידקים לרגישים לאריתרומיצין ולמרכיבים של פלסמה אנושית. פעילות לא ישירה מסוג זה הייתה במתאם עם עלייה בהידרופוביות של השלד האצילי. חקר מנגנון הפעולה מציע ש OACים מעגליים גורמים לאי-יציבות של שתי הממברנות ובכך הם מגבירים הצטברות אריתרומיצין בתוך התא. לפיכך, הפוטנציאל הקליני של הפלטפורמה המעגלית נראה מבטיח הן מבחינת הפעילות הסינרגטית עם אריתרומיצין והן מבחינת פשטות מבנית בהשוואה לתרופות אחרות שנבדקות נכון לעכשיו בניסויים אלו, כגון נגזרת של SPR741, polymyxin B.

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

The World Health Organization (WHO) has declared antimicrobial resistance a priority health issue. Resistance development is not a matter of if but of when, making the development of new antibiotics unprofitable business for pharma companies. Erythromycin, the first member of macrolide family of antibiotics is highly effective against most gram-positive bacteria (GPB) but struggles to inhibit gram-negative bacteria (GNB) due to reduced accumulation within the cytoplasm. Antimicrobial peptides (AMPs), cationic and hydrophobic structures, are attracted to negatively charged bacterial membranes then disrupt it by multiple non-specific modes of action, making it difficult for bacteria to develop resistance. In this work, we assessed the importance of cyclization of Oligo Acyl Cations (OAC), chemical mimics of natural AMPs.

Being mildly hydrophobic, these cyclic OACs did not inhibit bacterial growth as tested against three GNB in LB medium. However, various analogs were able to potentiate erythromycin and human plasma components against these bacteria. Such indirect antibacterial activity was found to correlate with increased backbone acyls hydrophobicity. Mechanistic studies suggest that cyclic OACs lead to transient destabilization of both cytoplasmic and outer-membrane, thereby promoting cytoplasmic accumulation of erythromycin. Thus, this cyclic platform may be considered attractive for development of erythromycin potentiators candidates due to its higher potency and simplicity compared to currently ongoing clinical trial drugs, such as the polymyxin B derivative, SPR741.

**יום ד' 20.11.2019, כיתה 300, 14:00 – 15:00**