



## סמינריון

הנך מוזמן/ת להרצאה סמינריונית של הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון

**מרצה:** פאדיה זכנון

**מנחה:** פרופ' עמרם מור

נושא הסמינר בעברית:

## הגברת פעילות הפלסמה נגד חיידקים גרם-שליליים

נושא הסמינר באנגלית:

## Plasma potentiation against Gram-Negative Bacteria

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

בשנים האחרונות חלה עליה ניכרת במקרי התמותה כתוצאה ממחלות הנגרמות ע"י חיידקים עמידים לאנטיביוטיקות קונבנציונליות, מה שמאלץ מעבדות מחקר ברחבי העולם לשים דגש על מציאת חלופות הולמות לאנטיביוטיקות. מבין החלופות המוצעות, פפטידים אנטימיקרוביאליים או חיקויים סינתטיים שלהם.

בעבודה הנוכחית, מוצגת תת ספריה של מולקולות דמויות פפטידים, המבוססת על פנטא-פפטיד מורכב משני אצילים ושלוש חומצות-אמינו קטיוניות. שימוש באסטרטגיות לוויסות עדין של ההידרופוביות הובילו אותנו אל נגזרת ( $C_{14(\omega 5)}OOc_{10}O$ ) חסרת פעילות ישירה נגד חיידקים גרם שליליים במדיום טיפואי כגון LB. אך בבדיקה בפלזמה של בעלי חיים שונים, נגזרת זו גרמה להרג מהיר של חיידקים שונים. מחקרת מנגנון הפעילות עולה שהנגזרת החדשה פוגעת בשתי הממברנות של החיידק אך באופן לא-זהה ובעל השלכות ייחודיות: 1. הנגזרת משחדרת את הממברנה החיצונית למולקולות הידרופוביות (לדוגמת האנטיביוטיקה ריפמפיין) ובכך מאפשרת את עיכוב גידול החיידקים בריכוז נמוך יותר (ב 4-5 סידרי גודל). 2. הנגזרת פוגעת בפוטנציאל הטרנס-ממברנאלי של הממברנה הפנימית ובכך משבשת פעילות משאבות האיפלקס, וגורמת לכך שאריטרומיצין, סובסטרט ידוע של המשאבות, יסולק פחות ויפגע בריבוי. בנוסף, הפגיעה בממברנה הפנימית גורמת לירידה בתכולת ה-ATP התוך תאי. הפעילות שנצפתה *in-vitro* נצפתה גם בעכברים תוך שימוש במודל טיפול בנגעים עוריים.

לסיכום, הממצאים פותחים אשנב להרחבת האסטרטגיות הקימות לטיפול בחיידקים גרם שליליים.

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

Infections caused by multi-antibiotic-resistant Gram-negative bacteria (GNB) represent a serious threat to our modern life style and are predicted to lead to heavy losses of lives. One of the approaches to combat such infections is to develop novel molecular structures that assist established antimicrobial agents to overcome bacterial resistance. In this work, we designed and synthesized a novel lipopeptide-like platform, leading to a promising sequence (Cis-9)-tetradecanoyl-Ornithyl-Ornithyl-decanoyl-Ornithyl-amide ( $C_{14(\omega 5)}OOc_{10}O$ ) which is devoid of direct antibiotic activity. Nevertheless, at sub-inhibitory concentrations  $C_{14(\omega 5)}OOc_{10}O$  has transiently disrupted both bacterial membranes, albeit to distinct extents and consequences. Thus, the outer membrane was permeated to hydrophobic agents that normally cannot effectively cross it (hence, leading to sensitization to rifampicin) and the inner membrane was mildly perturbed in a manner that dissipated the trans-membrane potential to a level manifested in malfunction of efflux pumps (hence, leading to sensitization to erythromycin) and in reduction of intracellular ATP. Such membrane-active properties are likely to explain the potent antibiotic-like activity of plasma, induced by sub-inhibitory concentrations of  $C_{14(\omega 5)}OOc_{10}O$ .

Finally, using a wound infection model, the synergistic action of  $C_{14(\omega 5)}OOc_{10}O$  and rifampicin as observed in-vitro, was reenacted in-vivo, thereby suggesting a potentially useful approach to expand the currently used therapeutic strategies against GNB.

**יום ד' 15.01.2020, כיתה 300, 14:00 – 15:00**