

Zakład: Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

Pracownia: Teorii i Zastosowań Elektrod

Lipooligomoczniki – nowe związki farmakologiczne działające na gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*).

Antonina Gajek

Promotor: **Dr. Damian Dziubak**

Antybiotykooporność bakterii *Staphylococcus aureus* na metycylinę oraz wankomycynę stanowi zagrożenie dla zdrowia publicznego [1]. Z tego powodu, w ramach niniejszej pracy magisterskiej, prowadzono badania nad ustaleniem mechanizmu działania leku, stanowiącego alternatywę do stosowanej wankomycyny, jakim jest związek z grupy lipooligomoczników. Podobnie jak powyżej wspomniane leki wykazuje działanie membranolityczne. Różnica tkwi w jego budowie. Powszechnie stosowane leki membranolityczne to najczęściej peptydy, w których występują wiązania peptydowe. Leki w grupie związków lipooligomoczników zastąpiono wiązania peptydowe na mocznikowe, dzięki temu stały się one odporne na degradację proteolityczną. Badania nad mechanizmem działania leku prowadzono przy użyciu dwóch modeli błon komórkowych których skład lipidowy odzwierciedlał fizykochemiczne właściwości błony komórkowej gronkowca złocistego [2]. Pierwszy model stworzony był z monowarstwy lipidowej wytworzonej na granicy faz woda - powietrze, pozwalając na analizę oddziaływań leku z lipidami oraz z monowarstwą zawierającą mureinę (składnik ściany komórkowej bakterii). Drugi model (stBLM), dokładniej odzwierciedlający naturalną strukturę błony komórkowej wytworzony był na powierzchni złotych elektrod zmodyfikowanych cząstkami tiolowanymi. Zastosowanie drugiego modelu podczas pomiarów elektrochemicznych oraz spektroskopii w podczerwieni (SEIRAS), umożliwiły zbadanie występujących interakcji między membraną a lekiem i mureiną oraz na określenie właściwości badanych układów.

Wyniki badań jednoznacznie wskazują na skuteczność leku przeciwko badanemu gronkowcowi: lipooligomocznikowy antybiotyk oddziałuje zarówno z lipidową membraną komórkową, jak i ze strukturą peptydoglikanu budującego ścianę komórkową bakterii gram dodatnich. Wyniki oddziaływania leku z membraną oraz składnikiem ściany komórkowej sugeruje, że działa on zgodnie z mechanizmem opisywanym jako dywanowy. Ulega wbudowaniu w strukturę membrany, prowadząc do jej destabilizacji a następnie lizy komórkowej. Badania te powinny być kontynuowane pod kątem optymalizacji stężeń leku oraz jego działaniem na błony komórkowe zawierające białka integralne w celu lepszego odwzorowania błony komórkowej. Niezbędne są również badania nad cytotoksycznością leku, które pozwolą na ocenę bezpieczeństwa jego stosowania. Dodatkowo, istnieje potencjał rozszerzenia badań na inne szczepy bakterii, co mogłoby przyczynić się do rozwoju nowych terapii przeciwko szerokiemu spektrum patogenów antybiotykoopornych.

Literatura:

[1] Rai, A.; Khairnar, K. Overview of the Risks of *Staphylococcus Aureus* Infections and Their Control by Bacteriophages and Bacteriophage-Encoded Products. *Braz J Microbiol* 2021, 52

[2] Hines, K. M.; Alvarado, G.; Chen, X.; Gatto, C.; Pokorny, A.; Alonzo, F.; Wilkinson, B. J.; Xu, L. Lipidomic and Ultrastructural Characterization of the Cell Envelope of *Staphylococcus Aureus* Grown in the Presence of Human Serum. *mSphere* 2020, 5.