

Název práce: Studium transportních systémů mikroorganismů

Autor: Mgr. Iva Jančíková

Katedra / Ústav: Fyzikální ústav Univerzity Karlovy

Vedoucí disertační práce: doc. RNDr. Dana Gášková, CSc., Fyzikální ústav UK

Abstrakt: Nadprodukce transportních proteinů, které aktivně odstraňují cizorodé látky z buněk, je zodpovědná za fenomén nazývaný mnohočetná léková rezistence (MDR). Zjištění, že potenciometrická fluorescenční sonda diS-C<sub>3</sub>(3) je substrátem hlavních MDR pump u tří druhů kvasinek, *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces lactis* a *Candida albicans*, nám umožnilo použít diS-C<sub>3</sub>(3) fluorescenční metodu pro sledování inhibice činnosti těchto membránových transportérů účinkem různých chemických stresorů (společných substrátů). Z porovnání míry inhibice transportu sondy pumpami *ScPdr5p* a *KIPdr5p* vyplynulo odlišné uspořádání jejich vazebné kapsy, které je v případě *KIPdr5p* těsnější. U kvasinky *K. lactis* jsme dále zjistili, že zatímco delece genu *KIPDR16* neovlivňuje aktivitu *KIPdr5p*, vede pouze k hyperpolarizaci buněk, delece genu *KIERG6* se projeví jak změnou membránového potenciálu, tak potlačením činnosti *KIPdr5p*. Skutečnost, že sonda je substrátem nejenom dvou hlavních pump *ScPdr5p* a *ScSnq2p* u *S. cerevisiae*, ale také dvou hlavních pump *CaCdr1p* a *CaCdr2p* u *C. albicans*, nám umožnila vyvinout efektivní postup pro vyhledávání účinných inhibitorů těchto MDR proteinů. S jeho pomocí se nám podařilo identifikovat látku H, nově syntetizovaný derivát 1,4-dihydropyridinu, účinně inhibující činnost pumpy *CaCdr1p*. Prokázali jsme, že k úplné inhibici transportu sondy z buněk rezistentních klinických izolátů *C. albicans* je zapotřebí použít látky účinně blokující činnost obou pump *CaCdr1p* i *CaCdr2p*.

Klíčová slova: mnohočetná léková rezistence, fluorescenční sonda diS-C<sub>3</sub>(3), MDR pumpa, inhibitor, substrát