

Název práce: Analýza uspořádání vazebné kapsy MDR pumpy Cdr1p patogenní kvasinky *Candida albicans* – hlavního přispěvatele ke klinické lékové rezistenci

Autor: Tomáš Bartl

Katedra / Ústav: Fyzikální ústav UK

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

Abstrakt: Kandidózní infekce jsou častou příčinou úmrtí hospitalizovaných pacientů. U nejvýznamnějšího kvasinkového patogenu, *Candida albicans*, je za jeho klinicky významnou rezistenci vůči používaným lékům (azolům) zodpovědná nadprodukce proteinů transportních pump, které léčivé látky odstraňují z buněk, a vzniká tak fenomén mnohačetné lékové rezistence – MDR. Cílem této práce bylo ověřit vhodnost použití kmenů kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* využívajících heterologní expresi MDR pump z patogenní kvasinky *Candida albicans*, a na tomto systému potvrdit výsledky získané přímo na *C. albicans* s homologní expesí. Skutečnost, že azolová léčiva mikonazol, bifonazol a ketokonazol, a potenciometrická fluorescenční sonda diS-C<sub>3</sub>(3), jsou substráty pump *CaCdr1p* a *CaCdr2p*, ale nikoliv, nebo minimálně, pumpy *CaMdr1p*, tedy odpovídají dříve publikovaným výsledkům. Za pomoci jednak zónových testů, jednak diS-C<sub>3</sub>(3) fluorescenční metody, byla studována vazebná kapsa *CaCdr1p* s využitím strukturně podobných látek vorikonazolu, flukonazolu, ravukonazolu a jeho intermediátů. Tyto látky kompetují o transport ven z buněk jak navzájem, tak se sondou diS-C<sub>3</sub>(3), přičemž ravukonazol obsahující benzonitrilovou skupinu inhibuje aktivitu pump nejvíce. Vyšlo najevo, že azoly bez benzonitrilové skupiny a samotná benzonitrilová skupina vzájemně nekompetují, z čehož lze usoudit na existenci minimálně dvou vazebných míst ve vazebné kapse *CaCdr1p*. Výsledky práce přispívají k pochopení mechanismu substrátové specificity u MDR pump.

Klíčová slova: mnohačetná léková rezistence, MDR, *Candida albicans*, Cdr1p, fluorescenční sonda diS-C<sub>3</sub>(3)