

Powrót do ery przedantybiotykowej? Morska alternatywa w walce z lekoopornymi mikroorganizmami

Wiktoria Dołynny

Wydział Oceanografii i Geografii, Instytut Oceanografii

E-mail: victooriadream@hotmail.com

Tutor: dr Anna Toruńska-Sitarz

Wydział Oceanografii i Geografii, Instytut Oceanografii,

Zakład Biotechnologii Morskiej

Słowa kluczowe – *antybiotykooporność, superbakterie, antybiotyki, mikroorganizmy morskie, aktywność antybakteryjna*

Wstęp

Odkrycie właściwości antybakteryjnych substancji produkowanych przez grzyba *Penicillium notatum* w roku 1929 zrewolucjonizowało medycynę XX wieku, dając tym samym początek tzw. „Złotej erze antybiotyków”. W latach 1930–1960 odkryto szereg związków wykazujących działanie antybiotyczne, które skutecznie zwalczały choroby zakaźne (Butler i Cooper, 2012). Zanim wprowadzono bezpieczne leki przeciwdrobnoustrojowe do leczenia, urazy były przyczyną śmierci i powikłań spowodowanych infekcjami bakteryjnymi wśród wielu ludzi. W obliczu coraz częściej obserwowanego we wszystkich zakątkach świata zjawiska zwanego lekoopornością mikroorganizmów powiedzieć można, że historia zatoczyła pełne koło. Po ponad pięciu dekadach powszechnego stosowania antybiotyków nie tylko w medycynie, ale i w rolnictwie, ich skuteczność nad wyraz zmalała. Stwarza to niebagatelne zagrożenie dla ludzkiego życia i zdrowia, ponieważ leczenie nawet najbardziej pospolitych infekcji bywa trudne, kosztowne, a w niektórych przypadkach niemożliwe (O'Neill, 2016). Tym samym odnalezienie nowych biologicznie aktywnych związków, które mogłyby posłużyć, jako oręż w walce z mikroorganizmami opornymi na obecnie funkcjonujące na rynku antybiotyki, jest niezbędne. W tej materii środowisko oceaniczne stanowi bogatą i nadal niezbadaną skarbnicę rozmaitych związków chemicznych o potencjalnym zastosowaniu farmakologicznym.

Antybiotykooporność bakterii – występowanie, przyczyny i skutki

Z opornością wśród mikroorganizmów (ang. Antimicrobial Resistance, AMR) mamy do czynienia wówczas, gdy mogą one żyć i rozmnażać się mimo ekspozycji na lek, który pierwotnie był dla nich letalny lub hamował ich wzrost. W przypadku wystąpienia infekcji wywołanej przez oporny patogen antybiotykoterapia nie przynosi pożądanego efektu. Z drugiej strony antybiotyk może powodować śmierć mikroorganizmów, które nie wykształciły oporności, w tym drobnoustrojów

wchodzących w skład mikroflory fizjologicznej człowieka. W efekcie powstają idealne warunki do szybkiego namnażania i rozprzestrzeniania się wyjątkowo opornych szczepów tzw. superbakterii (ang. superbugs), np. gronkowca złocistego opornego na metycylinę (ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA) (O'Neill, 2016). O możliwości występowania lekoopornych mikroorganizmów ostrzegali Aleksander Fleming już w roku 1945 podczas ceremonii wręczenia Nagrody Nobla (Fleming, 1945a).

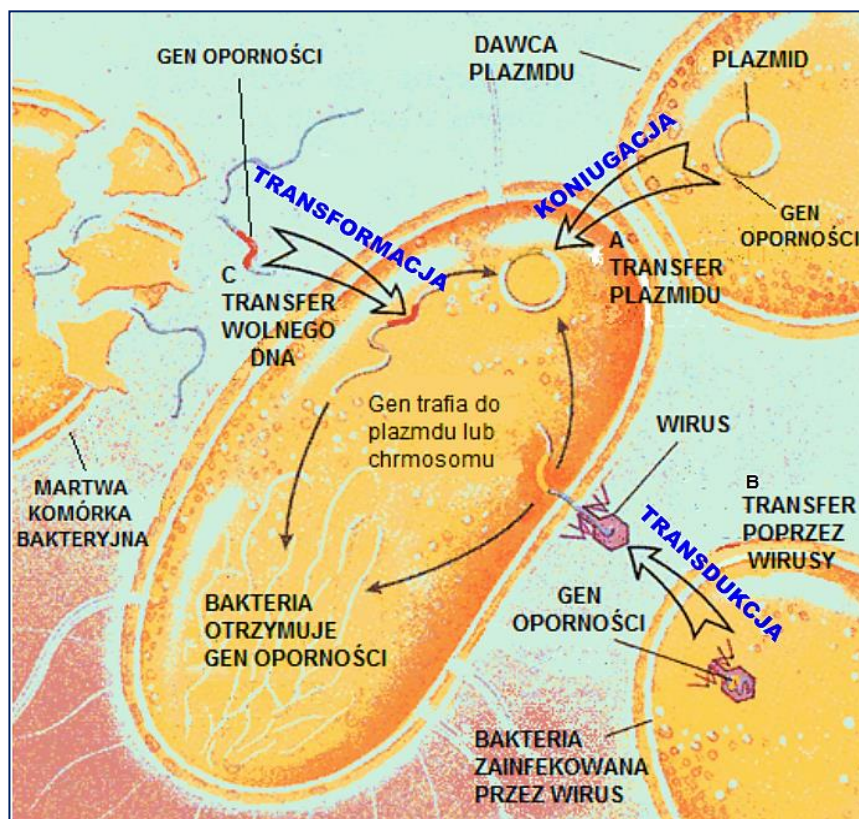
Około 50% wszystkich leków obecnych na rynku to związki pochodzenia naturalnego (Bérdy, 2012). W środowisku substancje antybiotyczne produkowane są najprawdopodobniej w celu obrony przed innymi mikroorganizmami. W efekcie gatunki konkurencyjne wystawione są na działanie szkodliwych metabolitów, które z drugiej strony stają się siłą napędową do rozwoju mechanizmów przeciwdziałających ich aktywności. Te nieustanne, antagonistyczne interakcje między mikroorganizmami wzbogacają środowisko w nowe zasoby genów oporności, które następnie mogą zostać przeniesione i uaktywnione w komórkach patogenów (Blair i in., 2015). Powołując się na rezultaty współczesnych badań, geny kodujące oporność na antybiotyki istniały już na długo przed pojawieniem się ludzkiej cywilizacji. Bhullar i in. (2012) zidentyfikowali w jaskini Lechuguilla w Nowym Meksyku szczepy bakterii, które wykazywały oporność na większość stosowanych obecnie leków antybakteryjnych. Środowisko jaskini pozostawało w całkowitej izolacji od reszty świata przez około cztery miliony lat. Kolejnym dowodem na istnienie szczepów lekoopornych przed nastaniem ery antybiotyków jest odkrycie genów oporności w próbkach materiału DNA datowanego na ok. 30 tys. lat (D'Costa i in., 2011). Antybiotykooporne szczepy rozpoznano również w wnętrznościach mumii starożytnych Inków (Coghlan, 2016).

Zaznaczyć trzeba, że lekooporność niekoniecznie wiąże się z patogennością danego szczepu. Informacja genetyczna kodująca oporność może być przekazywana pomiędzy różnymi gatunkami, w niektórych przypadkach - odległymi filogenetycznie. Cecha ta może zostać nabyta na różne sposoby lub posiadać charakter wrodzony. Oporność pierwotna nie jest zależna od uprzedniego kontaktu z lekiem. Pomimo tego, że istnieje kilka mechanizmów oporności wrodzonej, każdy z nich opiera się na podobnej zasadzie działania. Polega to na tym, że komórka bakteryjna nie zawiera w swych strukturach wewnętrznych lub na swoich osłonach elementu, na który skierowane jest działanie danego chemioterapeutyku. Na przykład triklosan jest biocydem będącym pochodną fenolu o szerokim spektrum działania, a mimo to nie wykazuje działania na pospolity w wodach naturalnych gatunek *Pseudomonas aeruginosa*. Mechanizm oporności tego gatunku polega na tym, że nie wytwarza on enzymu (reduktazy enolowej), wrażliwego na działanie triklosanu (Zhu i in., 2010). Z kolei daptomycyna to antybiotyk działający na przepuszczalność błony komórkowej, aktywny tylko wobec bakterii Gram-dodatnich. Oporność bakterii Gram-ujemnych wynika z pewnych różnic w kompozycji błony cytoplazmatycznej; bakterie Gram-ujemne zawierają niższy udział fosfolipidów anionowych w strukturze błony. Wpływa to na efektywność migracji jonów Ca^{2+} , które biorą udział w transporcie daptomycyny do wnętrza komórki (Randall i in., 2013).

Komórki bakteryjne zdolność do oporności na antybiotyki mogą nabyć również poprzez mutacje genów chromosomalnych i/lub przez tzw. lateralny oraz horyzontalny transfer genów. Przekazywanie genów oporności między komórkami mikroorganizmów na drodze mutacji chromosomalnych występuje z mniejszą częstotliwością i efektywnością niż w przypadku innych mechanizmów transferu genów (Aleksun i Levy, 2007). Do głównych sposobów, w jaki zachodzi horyzontalny transfer genów, należą procesy koniugacji, transformacji i transdukcji (Ryc. 1). Podczas koniugacji dochodzi do najbardziej efektywnej wymiany genów poprzez pilusy płciowe, jednak wymiana materiału genetycznego jest ograniczona do osobników należących do tego samego gatunku lub ze sobą spokrewnionych. Proces transformacji oparty jest na transporcie obecnych w środowisku

elementów genetycznych do wnętrza komórki. Transdukcja jest związana z przenoszeniem fragmentów informacji genetycznej za pośrednictwem fagów. W przypadku dwóch ostatnich procesów transfer genów może zachodzić między przedstawicielami różnych gatunków, a nawet rodzajów bakterii. Nośnikami informacji genetycznej w w/w procesach są tzw. ruchome elementy genetyczne, czyli plazmidy, transpozony, integrony i kaskady genowe. Plazmidy są to koliste cząsteczki pozachromosomowego DNA zdolne do autonomicznej replikacji. Zawierają informację genetyczną, która jest przenoszona na drodze koniugacji i transformacji oraz koduje oporność na główne klasy antybiotyków (Aleksun i Levy, 2007). Transpozony to fragmenty sekwencji DNA, których transport z jednego plazmidu do drugiego lub do chromosomu odbywa się na drodze wszystkich mechanizmów należących do horyzontalnego transferu genów (Hawkey, 2008). Integrony pojedynczo lub w połączeniu z kasetami genowymi nie są zdolne do swobodnego przemieszczania się w obrębie genomu, w tym celu muszą zostać przyłączone do chromosomu lub plazmidu. Kaskady genowe stanowią najmniejszy ruchomy element genetyczny, ale wiążą się z tzw. wielolekoopornością, czyli MDR (ang. Multi Drug Resistant), gdyż dostarczają komórce bakteryjnej informacji o oporności na szerokie spektrum leków (Blair i in., 2015).

Przekazywany materiał genetyczny może zawierać zakodowaną informację o modyfikacji enzymatycznej cząsteczki antybiotyku, czyli przyłączaniu innych grup funkcyjnych lub zmianie konformacji cząsteczki, wykształceniu alternatywnego szlaku metabolicznego (reakcja „by-pass”), wytwarzaniu pomp białkowych usuwających antybiotyki z wnętrza komórki (efluks), modyfikacji na poziomie mutacji lub produkcji związków mających na celu ochronę elementu, na który działa dany antybiotyk, enzymatycznej hydrolizy cząsteczki antybiotyku (Blair i in., 2015).



Ryc. 1. Trzy główne mechanizmy transferu genów lekooporności u bakterii

A) koniugacja B) transdukcja C) transformacja

(źródło: Levy, 1998)

Lekooporność drobnoustrojów stanowi zagrożenie na skalę światową dla stanu zdrowia ludzi i zwierząt. Według pierwszego raportu brytyjskiego ekonomisty Jim'a O'Neill'a z 2014 roku około 700 tys. osób rocznie umiera z powodu infekcji wywołanych przez lekooporne szczepy bakterii oraz wirusy HIV, gruźlicy czy malarii. Jeżeli problem lekooporności nie zostanie rozwiązany, to według najnowszych prognoz do końca 2050 roku w wyniku postępującej oporności wśród mikroorganizmów śmiertelność wśród ludzi może wzrosnąć aż do 10 mln rocznie. Tak dramatyczny scenariusz jest pochodną wielu czynników pochodzących z jednego źródła – działań człowieka. Gdy zaczęto stosować antybiotyki, uważano, że systematyczny rozwój nowych farmaceutyków zdoła nadążyć za szybkim tempem ewolucji i mutacji wśród drobnoustrojów chorobotwórczych. Jednak, w ciągu ostatnich 30 lat na rynek wprowadzone zostały tylko dwie nowe klasy antybiotyków (Butler i Cooper, 2012). Punktem zwrotnym może być odkrycie tejsobaktyny, którą wyizolowano ze szczepu bakterii glebowych z wykorzystaniem niekonwencjonalnej metody hodowli tzw. iChip (Stone, 2015). O dużym potencjale leczniczym tej substancji może świadczyć jej niekonwencjonalny mechanizm działania. Tejsobaktyna wiąże się z lipidami błony komórki bakteryjnej, w przeciwieństwie do innych chemioterapeutyków z tej grupy, które łączą się z białkami.

Pomimo tego, że problem lekooporności stanowi realne zagrożenie, wiele koncernów farmaceutycznych nie jest zainteresowane opracowaniem nowych leków antybakteryjnych. Badania biotechnologiczne są skupione głównie na poszukiwaniu chemioterapeutyków o działaniu antynowotworowym. Od drugiej połowy 2016 roku jedynie kilkadziesiąt nowych antybiotyków trafiło do fazy testów klinicznych w Stanach Zjednoczonych, w odróżnieniu od setek leków antynowotworowych (Willyard, 2017). Tak niewielkie zaangażowanie w rozwój nowych antybiotyków wynika głównie z faktu, że proces odkrywania i wdrażania związków o działaniu antybakteryjnym jest żmudnym i kosztownym przedsięwzięciem. Ponadto istnieje duże ryzyko, że lek zostanie odrzucony w końcowej fazie testów klinicznych, pochłaniając 80% zainwestowanego kapitału. Krótki czas trwania antybiotykoterapii (od kilku do kilkunastu dni) wiąże się z niewielkim znaczącym zyskiem w stosunku do poniesionych nakładów pieniężnych w procesie technologicznym. Tym samym produkcja leków antybakteryjnych stanowi nieopłacalną inwestycję dla firm farmaceutycznych w porównaniu do innych stosowanych w leczeniu terapii.

Malejąca skuteczność dostępnych na rynku chemioterapeutyków wynika głównie z nadmiernego stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych w różnych sektorach rolnictwa i w leczeniu. Antybiotyki stosowane są w takich gałęziach rolnictwa, jak: hodowla zwierząt gospodarskich, akwakultura oraz uprawa roślin. Ponad 70% sprzedawanych antybiotyków w Stanach Zjednoczonych (oraz ponad 50% w innych krajach na świecie) jest zużywane w hodowli zwierząt przeznaczonych do konsumpcji (O'Neill, 2016). Chociaż hodowcy posługują się lekami przeciwdrobnoustrojowymi w terapii osobników dotkniętych chorobą, powszechne jest również „nieterapeutyczne” ich zastosowanie. Zwierzęta gospodarskie i ryby są hodowane w gęsto upakowanych skupiskach, w warunkach niehigienicznych. W rezultacie współczesne farmy hodowlane stanowią idealne miejsca do rozwoju i mutacji mikroorganizmów. Dlatego też w rolnictwie większość antybiotyków stosuje się do celów profilaktycznych. Co więcej, leki dodawane do pasz wywodzą się z głównych klas antybiotyków, tych samych, które stosuje się w leczeniu ludzi. Podawane farmaceutyki nie są całkowicie metabolizowane i wraz z odchodami zwierząt trafiają do środowiska, np. do wód powierzchniowych, które są stosowane do nawadniania roślin spożywczych. Lekooporne szczepy transportowane są również na mięsie i pracownikach farm (Marshall i Levy, 2011).

Nowe związki antybakteryjne z organizmów morskich

Na rynku farmaceutycznym funkcjonują antybiotyki syntetyczne lub półsyntetyczne, których większość stanowią leki będące pochodnymi związków produkowanych przez drobnoustroje glebowe (Ng i in., 2015). Więcej niż połowa ze znanych antybiotyków to metabolity promieniowców (*Actinobacteria*) z rodzaju *Streptomyces*, jak również grzyby, z których m.in. pozyskano penicylinę (Demain, 2014). Z uwagi na fakt, że przeważająca większość antybiotyków została wyizolowana z organizmów lądowych, znacznie bardziej obiecujące wydaje się poszukiwanie alternatywnych leków w morzu. Ekosystem ten jest zupełnie obcy dla drobnoustrojów lądowych, również dla tych patogennych, które wykształciły lekooporność. Specyficzne i niestabilne warunki fizyczno-chemiczne przyczyniły się z kolei do rozwinięcia rozmaitych przystosowań metabolicznych wśród mikroorganizmów morskich. W efekcie metabolity produkowane przez organizmy bytujące często w ekstremalnym otoczeniu odznaczają się dużym zróżnicowaniem strukturalnym. Różnorodność jest także cechą organizmów patogennych i produkowanych biomolekuł o właściwościach antybiotycznych. Zatem prawdopodobieństwo odkrycia związków pochodzenia morskiego o zastosowaniu terapeutycznym jest ogromne. Niestety, głównie ze względu na ograniczenia sprzętowe i metodyczne, różnorodność mikroorganizmów morskich jest nadal bardzo słabo poznana.

Pierwszym produktem pochodzącym ze środowiska wodnego, działającym na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne była mieszanina kwasów tłuszczowych wyizolowana w roku 1944 z kultury zielenicy *Chlorella vulgaris* i *Chlorella pyrenoidosa* (Pratt i in., 1944). Ponad 10 lat później po raz pierwszy zaobserwowano właściwości antybakteryjne u przedstawiciela fitoplanktonu *Phaeocystis* sp. (Sieburth, 1959). Od tamtej pory szerokie spektrum substancji, m.in. pigmenty, kwasy tłuszczowe, peptydy, alkaloidy, które wyekstrahowano z morskich mikroorganizmów, tj. sinic, okrzemek, bruzdnic i in., wykazało właściwości bakteriobójcze i bakteriostatyczne (Trick i in., 1984, Seraspe i in., 2012). Ponadto w roku 1950 zidentyfikowano antybiotyk produkowany przez morskiego grzyba *Cephalosporium acremonium* – cefalosporynę C, związek należący do grupy β -laktamowców (Newton i Abraham, 1955).

W większości prac naukowych analizowana jest aktywność surowych ekstraktów z komórek mikroorganizmów. Wśród zidentyfikowanych związków aktywnych dominują lipidy i ich pochodne. Desbois i in. (2009) opisali hamujące działanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wytwarzanych przez *Phaeodactylum tricornutum* na wzrost komórek bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Ponadto lipidy produkowane przez ten gatunek okrzemek były aktywne wobec szczególnie opornego szczepu gronkowca złocistego MRSA. Bardzo obiecującym producentem biologicznie aktywnych związków o działaniu antybakteryjnym są sinice z rodzaju *Fischerella*. Związki wyizolowane z lądowych, słodkowodnych i morskich szczepów tego rodzaju hamowały wzrost prątków gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*) (Shunyan i in., 2009) oraz *Staphylococcus aureus* (Ishida i in., 1997). Drugą grupą metabolitów o szerokim spektrum bioaktywności, produkowanych nie tylko przez mikroorganizmy, ale i wyższe organizmy morskie, są peptydy (Reen i in., 2015). Charakteryzują się one dużym potencjałem chemioterapeutycznym. Dodatkowo peptydy te mogą być wykorzystane, jako doskonałe substancje pomocnicze, dzięki którym transport cząsteczek leku przez tkanki i błony komórkowe będzie bardziej efektywny. Antybiotyki peptydowe (ang. Antibacterial peptides AMP), czyli białka o małej masie cząsteczkowej, podzielono na peptydy rybosomalne m.in. bakteriocyny i peptydy pozarybosomalne. Peptydy rybosomalne mogą być alternatywą dla antybiotyków, ponieważ wykazują niską toksyczność. Znaczenie ma również fakt, że drobnoustroje wykształcają mniej efektywną oporność na te związki (Piper i in., 2009). Bakteriocyny odznaczają się szerokim spektrum aktywności antybakteryjnej. Przeważnie związki z tej grupy oddziałują na błonę komórkową blisko spokrewnionych gatunków bakterii. Udokumentowano jednak również, że

bakteriocyny wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową w szerszym zakresie wobec niespokrewnionych gatunków, w tym szczepów wielolekoopornych bakterii (Line i in., 2008; Knerr i van der Donk, 2012). Związki bakteriocynopodobne zidentyfikowano u mikroorganizmów morskich, zarówno u sinic, jak i u bakterii. Co więcej, wszystkie przebadane substancje wykazywały działanie na mikroorganizmy chorobotwórcze przenoszone w żywności i patogeny zwierząt (Nguyen i in., 2014).

Podsumowanie

Antybiotyki uznawane są za jedno z najważniejszych osiągnięć medycyny XX wieku, jednak niewłaściwe i zbyt częste ich stosowanie doprowadziło do sytuacji, w której człowiek padł ofiarą własnego wynalazku. Z historii wiemy, że nieodzownymi elementami rozwoju cywilizacji są cyklicznie pojawiające się sytuacje kryzysowe. Wraz z postępującą industrializacją i globalizacją pojawia się coraz więcej tzw. megatrendów, które stanowią niebezpieczeństwo dla ludzkości. Obecny obraz i licznie stawiane prognozy dla śmiertelności z powodu zakażeń wywoływanych przez oporne drobnoustroje w jednoznaczny sposób wskazują na to, że i tym razem mamy do czynienia z kryzysem na skalę światową. Większość dziedzin współczesnej medycyny bazuje na antybiotykoterapii. Leczenie ludzi o osłabionym systemie immunologicznym, przechodzących chemioterapię, przeprowadzanie różnych zabiegów chirurgicznych, a nawet zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej dzieciom przedwcześnie urodzonym bez skutecznych antybiotyków jest niemożliwe. Proces dynamicznego nabywania oporności na leki przez drobnoustroje implikuje niebagatelne zagrożenie nie tylko dla zdrowia naszego gatunku, ale i dotychczasowego stylu życia. W rzeczywistości bez efektywnych środków nawet drobne skaleczenie przy przygotowywaniu posiłku, podczas jazdy na rowerze czy innych codziennych czynnościach mogłoby oznaczać wyrok śmierci. Tak fatalne skutki zignorowania zjawiska nabywania antybiooporności przez mikroorganizmy przewidział odkrywca pierwszego antybiotyku – Aleksander Fleming. W jednym z przeprowadzonych z nim wywiadów powiedział:

*"Bezmyślna osoba, która bawi się w leczenie penicyliną,
jest moralnie odpowiedzialna za śmierć człowieka, który
cierpi na infekcję wywołaną przez bakterie odporne na penicylinę.
Mam nadzieję, że unikniemy tego zła"* (Fleming, 1945b).

Niestety, wygląda na to, że ludzkość zabrnęła w ślepią uliczkę typowego dla siebie, nie zrównoważonego sposobu wykorzystywania, w tym przypadku środków antybiotycznych. Przeciwdziałanie zagrożeniom związanym z narastającą antybioopornością jest trudne i wymaga ogólnoswiatowych zintegrowanych przedsięwzięć. Jest to bardzo duże wyzwanie, ponieważ zmagania dotyczą prądowej cechy najprostszych form życia, które istniały na naszej planecie na długo przed pojawieniem się człowieka. Należy również wziąć pod uwagę, że szerzenie się antybiooporności wśród mikroorganizmów zachodzi dużo szybciej niż proces wprowadzania nowych antybiotyków na rynek. Niemniej jednak, aby zahamować wymykający się spod kontroli problem, bez wątpienia potrzebne są nowe, obce dla superbakterii metabolity o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Potencjalnym źródłem związków biologicznie aktywnych o szerokim spektrum działania jest środowisko morskie. Poszukiwanie alternatyw dla konwencjonalnych antybiotyków w innym środowisku niż to, z którego się wywodzą, stwarza duże szanse na mniej efektywne wykształcanie oporności wśród mikroorganizmów patogennych. Uważam, że wśród działań wymienionych w dokumencie O'Neill'a (2016) najważniejsza jest racjonalizacja antybiotykoterapii oraz wspieranie inicjatyw poszukiwania i rozwoju nowatorskich leków w celu podjęcia walki z opornymi mikroorganizmami.

Literatura

- Alekshun, M.N., Levy, S.B., 2007. *Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance*. Cell, 128, 1037-50. doi: 10.1016/j.cell.2007.03.004.
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A., Wright, G.D., 2012. *Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome*. PLOS One, 7, e34953. doi:10.1371/journal.pone.0034953.
- Blair, J.M., Webber, M.A., Baylay, A.J., Ogbolu, D.O., Piddock, L.J., 2015. *Molecular mechanisms of antibiotic resistance*. Nature Reviews Microbiology, 13, 42-51. doi:10.1038/nrmicro3380.
- Bérdy, J., 2012. *Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading*. The Journal of Antibiotics, 65, 385–395. doi:10.1038/ja.2012.27.
- Butler, M. S., Cooper, M.A., 2012. *Screening strategies to identify new antibiotics*. Current Drug Targets, 13, 373-87. doi: 10.2174/138945012799424624.
- Coghlan, A., 8 lipiec 2016., *Antibiotic resistance discovered in the guts of ancient mummies*. New Scientist. Pozyskano z www.newscientist.com/article/2096495-antibiotic-resistance-discovered-in-the-guts-of-ancient-mummies/.
- D’Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G.B., Poinar, H.N., Wright, G.D., 2011. *Antibiotic resistance is ancient*. Nature, 477, 457-61. doi:10.1038/nature10388.
- Demain, A.L., 2014. *Importance of microbial natural products and the need to revitalise their discovery*. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 41,185–201. doi: 10.1007/s10295-013-1325-z.
- Desbios A.P., Mearns-Spragg A., Smith V.J., 2009. *A fatty acids from the diatom Phaeodactylum tricornutum in antibacterial against diverse bacteria including multi-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. Marine Biotechnology, 11, 45-52.
- Fleming, A., 1945a. *Penicilin, Nobel Lecture*. Nobel Lectures: Physiology or Medicine 1942-1962, 1964, 83-93.
- Fleming, A., 1945b. *Penicilin’s finder assays its future*. New York Times, 21.
- Hawkey, P. M., 2008. *Molecular epidemiology of clinically significant antibiotic resistance genes*. British Journal of Pharmacology, 153, 406–413. doi: 10.1038/sj.bjp.0707632.
- Ishida, K., Matsuda, H., Murakami, M., Yamaguchi, K., 1997. *Kawaguchipectin B, an antibacterial cyclic undecapeptide from the cyanobacterium Microcystis aeruginosa*. Journal Natural Products, 60, 724-726.
- Knerr, P.J., van der Donk, W.A., 2012. *Discovery, biosynthesis, and engineering of lantipeptides*. Annual Review of Biochemistry, 81, 479–505. doi: 10.1146/annurev-biochem-060110-113521.
- Levy, S.B., 1998. *The challenge of antibiotic resistance*. Scientific American, 46-53.
- Line, J.E., Svetoch, E.A., Eruslanov, B.V., Perelygin, V.V., Mitsevich, E.V., Mitsevich, I.P., Levchuk, V.P., Svetoch, O.E., Seal, B.S., Siragusa, G.R., Stern, N.J., 2008. *Isolation and purification of enterocin E-760 with broad antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria*. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 52, 1094–1100.
- Marshall, B.M., and Levy, S.B., 2011. *Food animals and antimicrobials: impacts on human health*. Clinical Microbiology Reviews, 24(4), 718-33. doi:10.1128/CMR.00002-11.
- Newton, G. G. F., Abraham, E. P., 1955. *Cephalosporin C, a new antibiotic containing sulphur and D- α -aminoadipic acid*. Nature, 175, 548–548. doi: 10.1038/175548a0.
- Ng, T.B., Cheung, R.C.F., Wong, J.H., Bekhit, A.A., Bekhit Ael-D., 2015. *Antibacterial products of marine organisms*. Applied Microbiology and Biotechnology, 99(10), 4145-73. doi:10.1007/s00253-015-6553-x.
- Nguyen, V.D., Pham, T.T., Nguyen, T.H., Nguyen, T.T., Hoj, L., 2014. *Screening of marine bacteria with bacteriocin-like activities and probiotic potential for ornate spiny lobster (Panulirus ornatus) juveniles*. Fish Shellfish Immunology, 40, 49–60. doi: 10.1016/j.fsi.2014.06.017.
- O’Neill, J., 2016. *Antimicrobial Resistance: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*, Wellcome Trust, http://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.

- O'Neill, J., 2014. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*, Wellcome Trust, http://www.jpiamr.eu/wp-content/uploads/2014/12/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations_1-2.pdf.
- Piper, C., Cotter, P.D., Ross, R.P., Hill, C., 2009. *Discovery of medically significant antibiotics*. Current Drug Discovery Technologies, 6, 1–18. doi: 10.2174/157016309787581075.
- Pratt, R., Daniels, T.C., Eiler, J.J., Gunnison, J.B., Kumler, W.D., Oneto, J.F., Strait, L.A., Spoehr, H.A., Hardin, G.J., Milner, H.W., Smith, J.H., Strain, H.H., 1944. *Chlorellin, an antibacterial substance from chlorella*. Science, 99(2574), 351-352. doi: 10.1126/science.99.2574.351.
- Randall, C. P., Mariner, K. R., Chopra, I., O'Neill, A. J., 2013. *The target of daptomycin is absent from Escherichia coli and other Gram-negative pathogens*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57, 637–639. doi: 10.1128/AAC.02005-12.
- Reen, F.J., Gutiérrez-Barranquero, J.A., Dobson, A.D., Adams, C., O'Gara, F., 2015. *Emerging concepts promising new horizons for marine biodiscovery and synthetic biology*. Marine Drugs, 13, 2924-54. doi: 10.3390/md13052924.
- Seraspe, E.B., Ticar, B.F., Formacion, M.J., Pahila, I.G., De la Pena, M., Amar E.C., 2012. *Antibacterial properties of the microalgae Chaetoceros calcitrans*. Asian Fisheries Science, 25, 343-356.
- Shunyan, M., Aleksey, K., George, C., 2009. *Antimicrobial ambiguan isonitriles from the cyanobacterium Fischerella ambigua*. Journal of Natural Products, 72(5), 894-899.
- Sieburth, J.M., 1959. *Antibacterial activity of Antarctic marine phytoplankton*. Limnology and Oceanography, 4(4), 419-424.
- Stone, J., 8 luty 2015. *Teixobactin and iChip promise hope against antibiotic resistance*. Forbes. Pozyskano z www.forbes.com/sites/judystone/2015/01/08/teixobactin-and-ichip-promise-hope-against-antibiotic-resistance/#56a281a47cb1.
- Trick, Ch. G., Andersen, R.J., Harrison, P.J., 1984. *Environmental factors influencing the production of an antibacterial metabolite from a marine dinoflagellate, Prorocentrum minimum*. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 41(3), 423-432.
- Willyard, C., 28 luty 2017. *The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats*. Nature. Pozyskano z <http://www.nature.com/news/the-drug-resistant-bacteria-that-pose-the-greatest-health-threats-1.21550>.
- Zhu, L., Lin, J., Ma, J., Cronan, J.E., Wang, H., 2010. *Triclosan resistance of Pseudomonas aeruginosa PAO1 is due to FabV, a triclosan-resistant enoyl-acyl carrier protein reductase*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 54(2), 689–698. doi: 10.1128/AAC.01152-09.

Krótką notkę o autorze: Studentka pierwszego roku studiów magisterskich na kierunku oceanografia. Swoją pracę dyplomową realizuje w Zakładzie Chemii Morza i Ochrony Środowiska Morskiego. Jej zainteresowania badawcze koncentrują się wokół biogeochemicznego obiegu węgla, a w szczególności procesów związanych z rozpuszczoną materią organiczną. Choć jej zainteresowania naukowe przede wszystkim dotyczą środowiska morskiego, w ramach tutoriali prowadzonych na WOIG zgłębiała literaturę z zakresu mikrobiologii, medycyny, farmacji i etyki.