

Joanna Śliwa-Dominiak, Martyna Witkowska, Wiesław Deptuła

BIOLOGICZNE ALTERNATYWY DLA ANTYBIOTYKÓW

BIOLOGICAL ALTERNATIVES TO ANTIBIOTICS

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych,
Uniwersytet Szczeciński

STRESZCZENIE

Praca przedstawia charakterystykę biologicznych alternatyw dla antybiotyków, to jest bakteriofagów, hydrolaz ściany komórkowej bakterii (BCWH) oraz peptydów antybakteryjnych. To właśnie te substancje, w dobie antybiotykooporności są obiecującymi kandydatami, które mogą (lub) zastępują wiele chemioterapeutyków.

Słowa kluczowe: antybiotyki, antybiotykooporność, bakteriofagi, hydrolazy ściany komórkowej bakterii, peptydy antybakteryjne

ABSTRACT

The paper presents the characteristics of biological alternatives to antibiotics, that are bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases and antimicrobial alternatives. Those substances are promising candidates that can successfully replace a lot of chemioterapeutics at the time of antibiotic-resistance.

Key words: antibiotics, antibiotic-resistance, bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, antimicrobial peptides

WSTĘP

Przez ponad pół wieku leczenie chorób zakaźnych wywoływanych przez patogenne bakterie polegało przede wszystkim na stosowaniu antybiotyków. Jednakże pojawienie się oporności bakterii na wiele antybiotyków spowodowało, że są one coraz mniej skuteczne. Przemysł farmaceutyczny, w ciągu ostatnich czterech dekad wprowadził na rynek chemioterapeutyków tylko trzy nowe klasy antybiotyków, to jest lipopeptydy, oksazolidinony i streptograminy, stosowane głównie w leczeniu Gram-dodatnich zakażeń bakteryjnych (1). Jednak wciąż narastająca antybiotykooporność bakterii wyznaczyły potrzebę znalezienia nowych czynników antybakteryjnych, z odmiennymi mechanizmami działania, aniżeli tradycyjne antybiotyki. Obecnie przyjmuje się (1), że dobrymi i obiecującymi kandydatami do tej roli są bakteriofagi (fagi), hydrolazy ściany bakteryjnej (BCWH) oraz peptydy antybakteryjne (AMP) – (tab.I).

BAKTERIOFAGI

Pomimo, że bakteriofagi były odkryte w tym samym okresie co antybiotyki, nie znalazły szerokiego zastosowania, ze względu na nieznaną mechanizm ich działania (1). Antybiotyki były związkami o bardziej zrozumiałym mechanizmie funkcjonowania i szerokim spektrum działania, co spowodowało, że stały się bardziej powszechne w użyciu. Pierwsze doniesienie doty-

czące leczenie fagami gronkowcowych schorzeń skóry ukazało się w 1921 roku (2). W tym czasie, w Paryżu uruchomiono produkcję pięciu fagowych preparatów przeciwko chorobom infekcyjnym: Bacte-coli-phage, Bacte-rhino-phage, Bacte-intestini-phage, Bacte-pyo, Bacte-staphy-phage. W Polsce pierwsze udokumentowane przypadki użycia fagów w leczeniu ludzi miały miejsce w 1925 r., w klinice chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie 40 pacjentom z infekcjami gronkowcami podano sterylne lizaty fagowe oraz w 1942 r., kiedy fagi były wykorzystywane do leczenia żołnierzy w armii polskiej (3). Bardzo szeroko terapia fagami była stosowana głównie w dawnym Związku Radzieckim, w tym w obecnej Gruzji (1). W ostatnich dwóch dekadach na świecie doszło do dużego wzrostu zainteresowania terapią fagową, co związane było i jest z dużym wzrostem oporności bakterii na antybiotyki (3,4,5). Najbardziej poznanymi bakteriofagami są duże fagi lityczne z materiałem genetycznym dsDNA, wykorzystujące system „virolizyna-holina” (1). Wykazano, że virolizyna jest enzymem degradującym peptydoglikan w ścianie komórki bakterii, jednakże do pełnej aktywności i zakończenia procesu lizy, większość virolizyn wymaga holin. Opisano, że przeciw *Pseudomonas aeruginosa* stosuje się genetycznie zmodyfikowane bakteriofagi (6). Modyfikacja ich polega na tym, że zastępuje się gen odpowiedzialny za uwalnianie cząsteczek fagów z komórki gospodarza lub gen, który koduje enzym restrykcyjny powodujący, że bakteriofagi tracą zdolność do opuszczania komórki bakteryjnej i nabierają umie-

Tab. I. Alternatywne elementy biologiczne dla antybiotyków (1, 3, 10, 13, 16, 17, 20).

Tab. I. Alternative biological elements to antibiotics (1, 3, 10, 13, 16, 17, 20).

Lp	Nazwa-rodzaj biologicznych alternatywnych elementów dla antybiotyków	Podział rodzajów biologicznych alternatywnych elementów dla antybiotyków	Zalety stosowania	Wady stosowania													
1	Bakteriofagi	Bakteriofagi DNA i RNA	<ul style="list-style-type: none"> - skuteczność wobec wielolekowej oporności bakterii chorobotwórczych, - zabijanie tylko bakterii chorobotwórczych, - możliwość szybkiej reakcji na pojawiające się zmutowane bakterie odporne na bakteriofagi, - niskie koszty leczenia i bardzo rzadkie skutki uboczne oraz mała możliwość rozwoju oporności bakterii, - możliwość krążenia po całym organizmie, 	<ul style="list-style-type: none"> - szybka liza komórki bakteryjnej, która może doprowadzić do uwolnienia dużych ilości endotoksyn, - kodowanie przez niektóre fagi toksyn, - brak szczegółowych danych farmakokinetycznych, - neutralizacja faga przez układ odpornościowy gospodarza, - konwersja fagów litycznych do lizogenicznych, 													
2	Hydrolazy ściany komórkowej bakterii (BCWH)	Lizozym, Autolizyny, Virolizyny	<ul style="list-style-type: none"> - bardzo skuteczny mechanizm działania wobec bakterii opornych na antybiotyki dzięki całkiem innemu niż w przypadku antybiotyków mechanizmowi działania, - wydajne, tanie i szybkie w działaniu 	<ul style="list-style-type: none"> - brak wpływu na większość bakterii G- 													
3	Peptydy antybakteryjne (AMP)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="3">AMP eukariotyczne</td> <td>Peptydy działające na struktury bakteryjne</td> <td>LZM, seprocydyny (proteinaza 3, katepsyna G, elastaza)</td> </tr> <tr> <td>Peptydy wiążące pierwiastki</td> <td>kaktoferryina, kalprotektyna, hepacydyna</td> </tr> <tr> <td>Peptydy przerywające błony komórkowe</td> <td>defensyny, katelicydyny (PR-39, protegryny), histatyny, biako BPI</td> </tr> <tr> <td>Bakteriocyny</td> <td colspan="2">kolicyny, lantibiotyki, halocyny, bakteriocyny podobne do „ogonów” fagowych</td> </tr> <tr> <td>AMP kodowane przez fagi</td> <td colspan="2">lityczne czynniki kodowane przez fagi, kompleksy „ogonów” fagowych</td> </tr> </table>	AMP eukariotyczne	Peptydy działające na struktury bakteryjne	LZM, seprocydyny (proteinaza 3, katepsyna G, elastaza)	Peptydy wiążące pierwiastki	kaktoferryina, kalprotektyna, hepacydyna	Peptydy przerywające błony komórkowe	defensyny, katelicydyny (PR-39, protegryny), histatyny, biako BPI	Bakteriocyny	kolicyny, lantibiotyki, halocyny, bakteriocyny podobne do „ogonów” fagowych		AMP kodowane przez fagi	lityczne czynniki kodowane przez fagi, kompleksy „ogonów” fagowych		<ul style="list-style-type: none"> - szerokiego spektrum działania wobec bakterii, wirusów i grzybów - niski poziom odporności indukowanej 	<ul style="list-style-type: none"> - brak wysokiej wydajności w stosunku do istniejących standardów, - spora toksyczność i wysokie koszty ich otrzymywania
AMP eukariotyczne	Peptydy działające na struktury bakteryjne	LZM, seprocydyny (proteinaza 3, katepsyna G, elastaza)															
	Peptydy wiążące pierwiastki	kaktoferryina, kalprotektyna, hepacydyna															
	Peptydy przerywające błony komórkowe	defensyny, katelicydyny (PR-39, protegryny), histatyny, biako BPI															
Bakteriocyny	kolicyny, lantibiotyki, halocyny, bakteriocyny podobne do „ogonów” fagowych																
AMP kodowane przez fagi	lityczne czynniki kodowane przez fagi, kompleksy „ogonów” fagowych																

jętności trawienia bakteryjnych kwasów nukleinowych (6). Taka modyfikacja sprawia, że są one skutecznymi czynnikami zwalczającymi infekcje i ograniczającymi uwalnianie LPS. W niektórych przypadkach wykazano, że jedna dawka tak zmodyfikowanych fagów jest bardziej wydajna w leczeniu zakażeń niż wielokrotne podanie różnych antybiotyków (3,6). Nadto doustne podawanie bakteriofagów nie powoduje zaburzeń w naturalnej florze bakteryjnej jelit oraz nie powoduje zmian w błonie śluzowej jelit, a co często obserwuje się przy stosowaniu antybiotyków (3). Obecnie bakteriofagi są wykorzystywane do leczenia oraz profilaktyki chorób zakaźnych spowodowanych nie tylko bakteriami Gram-ujemnymi, ale także Gram-dodatnimi (3,7). Skutecznie likwidują groźne zatrucia pokarmowe wywołane np.:

przez *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* czy *Salmonella sp.* (8). Istnieją także próby zastosowania bakteriofagów w leczeniu chorób spowodowanych antybiotykoopornymi szczepami *Mycobacterium sp.* (3). Wśród zalet fagoterapii wymienia się skuteczność bakteriofagów wobec wielolekowej oporności bakterii chorobotwórczych i ich zdolność do rozprzestrzeniania się po całym organizmie, w tym także w obrębie centralnego układu nerwowego, a nadto stymulowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza, co jeszcze bardziej zwiększa szansę niszczenia i neutralizacji bakterii (tab.1). Negatywną stroną fagoterapii może być m.in. uwalnianie sporych ilości endotoksyn przez bakteriofagi, a także konwersja z fagów litycznych do fagów lizogennych. Nadto bakterie zawierające pro-

fagi są odporne na atak właściwych fagów litycznych prowadząc do nabytej oporności i zmiany zjadliwości bakterii (9).

HYDROLAZY ŚCIANY KOMÓRKOWEJ BAKTERII (BCWH)

BCWH są enzymami rozkładającymi główny składnik ściany komórkowej bakterii - peptydoglikan i powodującymi bakteriolizę. Mogą być stosowane w leczeniu chorób zakaźnych oraz wzmocnieniu odporności organizmu gospodarza (10). Źródłem BCWH są zwierzęta, rośliny, owady, bakterie, a także bakteriofagi (1). Pomimo, że enzymy te pochodzą z różnych źródeł i mają podobną strukturę, ich funkcje są odmienne. Obecnie podzielono BCWH na trzy kategorie: lizozymy (LZM-y), autolizyny oraz virolizyny (tab.I).

LZM-y, to BCWH pochodzenia eukariotycznego. U ludzi i zwierząt tworzą ważne elementy odporności naturalnej (11). Wykazują one szerokie spektrum działania, głównie wobec bakterii Gram-dodatnich, ale także wobec bakterii Gram-ujemnych (10). Wykazano, że LZM jest ważnym czynnikiem biorącym udział w zakażeniach wirusowych zwierząt (12). Jego zwiększoną ilość i aktywność stwierdzono u bydła zakażonego naturalnie i eksperymentalnie *Herpes virus* 1, wirusem biegunki i choroby błon śluzowych, rotawirusami i wirusem białaczki bydła oraz u owiec zakażonych adenowirusem-5, wirusem parainfluenzy-3 i wirusem syncytialnym, zaś u lisów zakażonych wirusem nosówki, a u królików - wirusem pomoru królików i wirusem syndromu brązowych zajęcy (12). Autolizyny są białkami związanymi zwykle z błoną komórkową i mogą one powodować bakteriolizę prowadząc do śmierci bakterii (13). Wykazano, że wykorzystywane jako szczepionki posiadają zdolności pobudzania odpowiedzi immunologicznej przeciw bakteriom (14). Virolizyny są BCWH kodowanymi przez lityczne bakteriofagi dsDNA i są bardzo wydajnymi czynnikami przeciwbakteryjnymi (1). Stosowanie ich nawet w małych dawkach prowadzi do szybkiego niszczenia bakterii, co może być wykorzystywane także w kontrolowaniu rozwoju bakterii komensalicznych, np.: zasiedlających błony śluzowe (15).

Wykazano, że podstawowym mechanizmem działania BCWH jest ich lityczna aktywność prowadząca do hydrolizy peptydoglikanu, a w konsekwencji do bakteriolizy (10). Ponadto powodują one zaburzenia w budowie błony komórkowej lub aktywacji systemu autolizy bakterii (1,10). Wśród wielu ich zalet jest to, że wykazują większą skuteczność wobec bakterii opornych na antybiotyki, a także są one wydajniejsze, szybsze w działaniu i tańsze (1). Natomiast główną wadą działania BCWH jest brak u nich silnego oddziaływania na większość bakterii Gram-ujemnych, czego przyczyną

jest obecność zewnętrznej błony komórkowej u tych mikroorganizmów (1).

PEPTYDY ANTYBAKTERYJNE (AMP)

Związki te (AMP) to duża rodzina naturalnie występujących peptydów o różnej strukturze i funkcjach. Jest to grupa peptydów charakteryzująca się ogromną różnorodnością, wśród których wyodrębnia się obecnie AMP eukariotyczne, bakteriocyny oraz AMP kodowane przez bakteriofagi.

AMP eukariotyczne to naturalnie występujące kationowe peptydy (16,17). Ze względu na strukturę i funkcje podzielono je na trzy grupy: peptydy (enzymy) trawienne – działające na struktury bakteryjne, peptydy wiążące pierwiastki oraz peptydy przerywające błony komórkowe (16,17). Do peptydów trawiennych należą: wcześniej opisany LZM oraz seprocydyny (proteinaza 3, katepsyna G, elastaza), które są ważnym elementem odporności naturalnej u ssaków (17). Białka te wykazują dużą aktywność proteolityczną i katalityczną, co powoduje m.in. podwyższenie właściwości bakterioobójczych komórek PMN (17).

Do peptydów wiążących pierwiastki należą laktoferryina (Lf), kalprotektyna oraz hepcydyna (17). Lf wykazuje aktywność bakteriostatyczną oraz bakterioobójczą przeciwko bakteriom zarówno Gram-dodatnim, jak i Gram-ujemnym oraz aktywność przeciwwirusową, przeciwpasożytniczą i przeciwgrzybiczą (17). Kalprotektyna to białko mające zdolność wiązania jonów wapnia oraz cynku, dzięki której posiada ona silne właściwości bakteriostatyczne. Natomiast hepcydyna wykazuje aktywność bakterioobójczą, grzybobójczą i ma charakter białka ostrej fazy (17).

Do grupy peptydów, które przerywają błonę bakteryjną i tworzą AMP eukariotyczne zaliczono defensyny, katelicydyny, protegryny, histatyny, białko BPI oraz peptyd PR-39 (17). Defensyny wykazują wielostopniowy mechanizm działania, a który polega na związaniu się ich z błoną atakowanej komórki, a następnie z jej internalizacją i endocytozą, co prowadzi do uruchomienia procesów metabolicznych i apoptozy (11). Wykazują one działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe, a po części przeciwgrzybicze i przeciwpasożytnicze (11,18). Katelicydyny to AMP u ssaków, które wykazują różnorodną aktywność antybakteryjną, co czyni je dobrymi kandydatami także w terapii u ludzi i zwierząt (1). Występują one we krwi oraz w tkankach i wykazują szerokie spektrum aktywności wobec bakterii, wirusów i grzybów (18). Do rodziny tych białek należy m.in. peptyd PR-39, opisywany w komórkach PMN u świń, który wykazuje aktywność przeciw *E. coli*, *Salmonella enterica* serowar *typhimurium*, *Bacillus subtilis* i *Streptococcus pyogenes* (17). Protegryny są białkami

kationowymi występującymi w leukocytach u świń (17). Spośród nich najsilniejszym działaniem przeciwbakteryjnym charakteryzuje się protegryna-1, której aktywność bakteriobójcza skierowana jest przeciw *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis* serowary L2, E oraz MoPn (17). Histatyny są grupą małych, kationowych i wielofunkcyjnych białek, występujących głównie w ślinie ssaków, w tym człowieka i u innych naczelnych (1). Najbardziej znaczącą rolą histatyn jest ich aktywność grzybobójcza, m.in. przeciw *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans* (19). Także białko BPI (*bactericidal/permeability - increasing protein*) jest polipeptydem kationowym, występującym w ziarnistościach komórek PMN ludzi, królików i bydła (17). Charakteryzuje się ono właściwościami bakteriobójczymi, które wynikają z silnego powinowactwa do składnika LPS w ścianie komórkowej bakterii Gram-ujemnych, tj. lipidu A (17).

Bakteriocyny należą do antybakteryjnych peptydów i produkowane są prawie przez wszystkie bakterie (1). W zależności od źródła pochodzenia w ich obrębie wyróżniono: kolicyny (*colicins*) pochodzące od bakterii Gram-ujemnych, lantibiotyki (*lantibiotics*) pochodzące od bakterii Gram-dodatnich; halocyny (*halocins*) pochodzące od archeobakterii oraz bakteriocyny podobne do „ogonów” bakteriofagowych (ang. *phage tail-like bacteriocin*) (tab.1). Kolicyny są najlepiej poznanymi bakteriocynami. Wykazano, że bakterie produkujące określoną kolicynę posiadają gen kodujący oporność na nią. W obrębie bakteriocyn produkowanych przez *E. coli* opisano mikrocyyny, które z powodu znacznie mniejszej masy cząsteczkowej są traktowane jako oddzielna klasa (20). Lantibiotyki są bakteriocynami produkowanymi przez bakterie Gram-dodatnie, głównie przez bakterie kwasu mlekowego, *Staphylococcus sp.* oraz *Bacillus subtilis*. Do najbardziej powszechnych należy nizyna, która należy do lantibiotyków A (17). Działanie nizyn polega na ich wiązaniu się z lipidami oraz prekursorami lipidowymi, które są elementami ściany komórkowej bakterii, co prowadzi do blokowania biosyntezy ściany bakteryjnej (17). Halocyny są substancjami powszechnie produkowanymi przez bakterie z rodziny *Halobacteriaceae*, należącymi do zarazków z domeny *Archaea* i tylko nieliczne z nich, zostały oczyszczone i opisane szczegółowo (17). Bakteriocyny podobne do „ogonów” bakteriofagowych są grupą bakteriocyn stanowiących szczególną kategorię antybakteryjnych peptydów, cechująca się dużą masą cząsteczkową w porównaniu z innymi AMP (tab. I). Należą do nich m.in. bakteriocyny enterocolityczne wytwarzane przez *Yersinia enterocolitica*, serratyny - wytwarzane przez *Serratia plymthicum*, karotowocyna Er - wytwarzana przez *Erwinia carotovora* i ksenorabdycyna - wytwarzana przez bakterie *Xenorhabdus nematophilus* (1).

Do AMP kodowanych przez bakteriofagi należą czynniki lityczne kodowane przez określone fagi oraz kompleksy „ogonków” fagowych (tab.1). Do tej pory, wśród wszystkich bakteriofagów o materiale genetycznym ssDNA lub ssRNA, wyizolowano trzy różne typy genów litycznych (21). Wykazano, że lityczne czynniki kodowane przez fagi funkcjonują jak system „viroliny-holiny” i występują u dużych litycznych fagów. Natomiast kompleksy „ogonów” bakteriofagowych są dużymi molekularnymi agregatami podjednostek peptydowych, odpowiedzialnymi za rozpoznanie i wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni bakterii Gram-ujemnych oraz przenikanie przez ich zewnętrzną błonę i powodowanie lokalnej lizy peptydoglikanu w miejscu mocowania do ściany komórki, a w konsekwencji wprowadzanie genomu faga do bakterii (21).

Większość AMP ma szeroki i swoisty zakres działania. Jednym z mechanizmów ich funkcjonowania jest tworzenie kanałów jonowych lub porów w całej błonie cytoplazmatycznej bakterii, co prowadzi do zaburzeń w budowie błony lub utraty zawartości komórki (22). Drugi mechanizm polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej, zaś trzeci związany jest z aktywnością rybonuklasy (RNaza) lub deoksyrybonukleazy (DNaza) niektórych AMP. Tak jest w przypadku kolicyny E9, unieszkodliwiającej wrażliwe komórki *E. coli* poprzez degradację DNA wyniku działalności DNazy (23) lub kolicyny E3, która w wyniku działalności RNazy rozszczepia 16s rRNA (24). Czwarty mechanizm ich działania, polega na zabijaniu bakterii poprzez specyficzne wiązanie się ich do receptorów bakterii, co prowadzi do depolaryzacji i perforacji błony cytoplazmatycznej, a w konsekwencji do obumierania i likwidacji ściany komórkowej (25). Wykazano, że AMP pochodzenia prokariotycznego charakteryzują się wysoką skutecznością w eliminacji poszczególnych gatunków bakterii ściśle związanych ze szczepami, które je produkują (26). Dalszą pozytywną cechą działania AMP, jest ich wysoka skuteczność przeciw wielu bakteriom, zarówno Gram-ujemnym, jak i Gram-dodatnim, wirusom, grzybom i pasożytom (1). Ich pozytywna rola została także wykazana w stanach zapalnych oraz w chorobach układu oddechowego, jelit, łuszczyca, reumatoidalnym zapaleniu stawów, a nawet miażdżycy (1). Wadą w ich zastosowaniu mogą być m.in. stosunkowo wysokie koszty otrzymywania.

PODSUMOWANIE

W celu przezwyciężenia wciąż rosnącego problemu oporności bakterii na antybiotyki, poszukuje się potencjalnych przeciwarzazkowych czynników – które mogą skutecznie zastąpić antybiotyki i są to bakteriofagi,

hydrolazy ściany komórkowej bakterii (BCWH) oraz peptydy antybakteryjne (AMP). Najbardziej opłacalną obecnie alternatywą dla antybiotyków są bakteriofagi, które specyficznym, skutecznym i bezpiecznie można stosować w terapii wielu chorób zakaźnych u ludzi i zwierząt. Wśród BCWH, najbardziej korzystne są virolizyny, ze względu na swoją wysoką specyficzność i zdolność do szybkiego eliminowania chorobotwórczych zarazków. Natomiast AMP wykazują małą toksyczność względem komórek eukariotycznych oraz brak oporności bakterii na nie.

PIŚMIENNICTWO

1. Parisien A, Allain B, Zhang J, i in. Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. *J Appl Microbiol* 2008; 104: 1-13.
2. Niczyporuk JS, Bartoszcze M. Fagowe enzymy lityczne – nowe nadzieje w walce z zakażeniami bakteryjnymi. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 713-721.
3. Górski A, Borysowski J, Międzybrodzki R, i in. Bacteriophages in medicine. W: *Bacteriophage: genetics and molecular biology*. Ed. Stephan McGarth, Douwe van Sinderen; 2007: 125-157.
4. Brussow H. Phage therapy: the *Escherichia coli* experience. *Microbiology* 2005; 151: 2133-2140.
5. Skurnik M, Strauch E. Phage therapy: facts and fiction. *Int J Med Microbiol* 2006; 296: 5-14.
6. Hagens S, Habel A, von Ahsen U, i in. Therapy of experimental *Pseudomonas* infections with a nonreplicating genetically modified phage. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3817-3822.
7. Bull JJ, Levin BR, Derouin T, i in. Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections. *BMC Microbiol* 2002; 2: 35-45.
8. Greer GG. Bacteriophage control of foodborne bacteria. *J Food Prot* 2005; 68: 1102-1111.
9. Cheng CM, Wang HJ, Bau HJ, i in. The primary immunity determinat in modulating the lysogenic immunity of the filamentous bacteriophage. *J Mol Biol* 1999; 287: 867-876.
10. Masschalck B, Michiels CE. Antimicrobial properties of lysozyme in relation to foodborne vegetative bacteria. *Crit Rev Microbiol* 2003; 29: 191-214.
11. Niedźwiedzka – Rystwey P, Deptuła W. Defensyny- ważny wrodzony element układu odpornościowego. *Post Hig Med Dośw* 2008; 62: 524-529.
12. Deptuła W, Buczek J. Odporność w chorobach wirusowych zwierząt. *Medycyna Wet* 1994; 50: 357-360.
13. Garcia DL, Dillard J.P. AmiC function as an N-acetylmuramyl-L-alanine amidase necessary for cell separation and can promote autolysis in *Naisseria gonorrhoea*. *J Bacteriol* 2006; 188: 7211-7221.
14. Lock RA, Hansman D, Paton JC. Comparative efficacy of autolysin as immunogens protecting mice against infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Pathog* 1992; 12: 137-143.
15. Fishetti VA, Nelson D, Schuch R. Reinventing phage therapy: are the parts greater than the sum? *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1508-1511
16. Straus SK, Hancock REW. Mode of action of the new antibiotic for gram-positive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta Biomembranes* 2006; 1758: 1215-1223.
17. Niedźwiedzka-Rystwey P, Mękal A, Deptuła W. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Alergia Astma Immunologia* 1, 51-57, 2009
18. Giuliani A, Pirri G, Nicoletto F. Antimicrobial peptides: an overview of a promising class of therapeutics. *CEJB* 2007; 2: 1-33.
19. Tsai H, Bobek LA. Human salivary histatins: promising anti-fungal therapeutic agents. *Crit. Rev. Oral Biol Med* 1998; 9: 480-497.
20. Gratia JP. Andre Gratia: a fortuneer in microbial and viral genetics. *Genetics* 2005; 156: 471-476.
21. Arisaka F, Kanamaru S, Leiman P, i in. The tail lysozyme complex of bacteriophage T4. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2003; 35: 16-21.
22. Lohner K, Blondelle SE. Molecular mechanisms of membrane perturbation by antimicrobial peptides and the use of biophysical studies in the design of novel peptide antibiotics. *Combinatorial Chem High Throughput Screen* 2005; 8: 241-256 .
23. Vankemmelbeke M, Healy B, Moore GR, i in. Rapid detection of colicin E9-induced DNA damage using *Escherichia coli* cells carrying SOS promoter-*lux* fusions. *J Bacteriol* 2005; 187: 4900-4907.
24. Zarivach R, Ben-Zeev E, Wu N, i in. On the interaction of colicin E3 with the ribosome. *Biochimie* 2002; 84: 447-454.
25. Damasko C, Konietzny A, Kasper H, i in. Studies of the efficiency of enterocolitacin, a phage-tail like bacteriocin, an antimicrobial agent against *Yersinia enterocolitica* serotype 03 in a cell culture system and In mice. *J Vet Med B* 2005; 52: 171-179.
26. Riley MA, Wertz J.E. Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Ann Rev Microbiol* 2002; 56: 117-137.

Otrzymano: 10.05.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 02.06.2010 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Wiesław Deptuła
Katedra Mikrobiologii i Immunologii
Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego
ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin
tel. 091 444 16 05;
email: kurp13@univ.szczecin.pl