

Popularnonaukowe streszczenie

Erytromycyny i ich pochodne (14-członowe laktonowe makrolidy) należą do najbardziej efektywnych środków przeciwbakteryjnych wykorzystywanych do tej pory w medycynie. Mechanizm działania erytromycyn polega na inhibicji procesu translacji poprzez ich wiązanie z rybosomami i steryczną blokadę tunelu rybosomalnego. W pozycjach C(3) i C(5) erytromycyn i ich pochodnych znajdują się: kladynozyna i dezozamina, które są podatne na procesy hydrolizy prowadzone przez bakterie (mechanizm oporności) co wpływa na destabilizację wiązania makrolidów z rybosomami i obniżenie ich aktywności przeciwbakteryjnej. W projekcie zaplanowane zostały modyfikacje erytromycyny i klarytromycyny z wykorzystaniem ekonomicznych przekształceń kaskadowych, chemii *click* oraz metatezy w celu przyłączenia różnych biocząstek np. cukrów (lub innych) do 14-członowego pierścienia laktonowego poprzez stabilne „mosty” triazolowe lub alkenowe odporne na procesy hydrolizy. Zastosowanie takich połączeń chemicznych - most triazolowy czy nienasycony (wzrost lipofilowości) oraz przyłączony np. sacharyd (wzrost rozpuszczalności w wodzie) będzie skutkowało otrzymaniem antybiotyków o zrównoważonych parametrach fizykochemicznych, co umożliwi niezakłócony transport tych cząsteczek do miejsca działania. Ponadto zwiększenie wielkości „ramion” przy atomach węgla C(3), C(5) i C(11) 14-członowych pierścieni laktonowych może przelożyć się na lepszą stabilizację otrzymanych antybiotyków makrolidowych w miejscu wiązania na rybosomach poprzez umożliwienie oddziaływań np. z dotychczas niedostępnym rejonem par nukleotydów 2504-2507 („dezozamina” jest zbyt krótkim podstawnikiem) lub wypełnienie luki pomiędzy podjednostkami L4, L22 i L37E podobnie jak to ma miejsce dla niezwykle aktywnych antybiotyków takich jak np. telitromycyn. Zaplanowane przekształcenia syntetyczne w ramach projektu wzbogacą wiedzę na temat chemii makrolidów 14-członowych natomiast otrzymane pochodne mogą okazać się skuteczną alternatywą dla erytromycyny i ich aktualnie stosowanych pochodnych w walce z infekcjami bakteryjnymi.

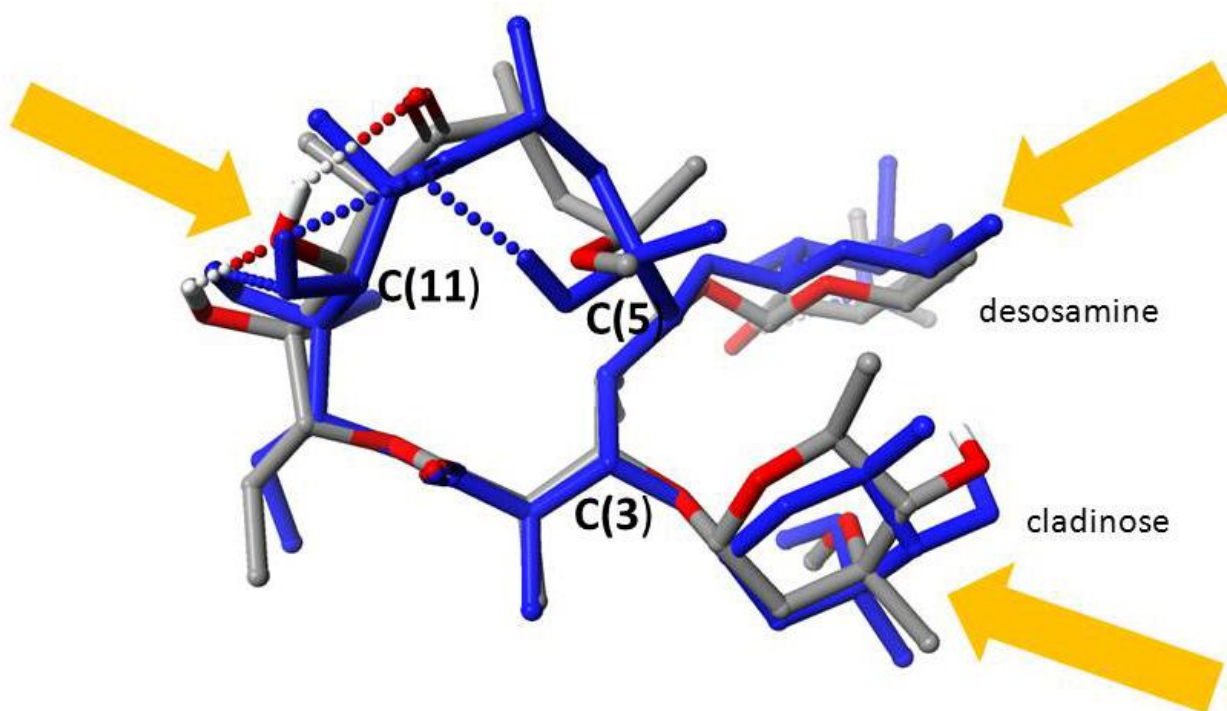


Fig. 1 Nałożone struktury 14-członowych makrolidów laktonowych: erytromycyny (niebieski) i klarytromycyny (szary), oraz proponowane miejsca modyfikacji (wprowadzenia odpornych na hydrolizę ramion).