

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Surfaktanty kationowe to związki o udowodnionej aktywności antybakteryjnej i stosowane jako nośniki leków i DNA. Ogólnie związki te, posiadające charakterystyczną amfipatyczną strukturę i dodatni ładunek mają potencjalnie ogromne znaczenie w szeregu zastosowań medycznych, farmaceutycznych i biotechnologicznych jako substancje antybakteryjne, nośniki leków i w terapii genowej. Jednak czasami ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na oporność bakterii, niewystarczającą efektywność i toksyczność w kierunku komórek ssaków. Dlatego systematycznie syntezuje się i bada nowe kationowe amfifile o pożądanym właściwościach. Do tej grupy związków należą tri-estry fosfatydylocholin (P-O-etylofosfatydylocholin; EPCs) nazywane kationowymi lipidami. Związki te zostały otrzymane z di-acylofosfatydylocholin (PCs) przez przyłączenie grupy etylowej do grupy fosforanowej w wyniku reakcji estryfikacji i są strukturalnymi analogami naturalnych fosfatydylocholin. Ponieważ EPCs są pochodnymi naturalnych fosfolipidów mają one zredukowaną w stosunku do innych kationowych surfaktantów toksyczność oraz są lepiej metabolizowane w organizmie [1,2]. Wykazano, że związki te są dobrymi kandydatami do zastosowania w terapii genowej oraz przygotowywania systemów dostarczania leków [1-5]. Chociaż nigdy nie badano właściwości antybakteryjnych tych związków można oczekiwać, przez analogię do innych kationowych amfifili, że również one mogą posiadać aktywność antybakteryjną. Antymikrobiologiczny wpływ kationowych lipidów jak również ich zastosowanie jako nośniki leków/DNA jest bezpośrednio związane z oddziaływaniem tych związków z membranami komórkowymi. Znaczenie tych lipidowych struktur otaczających komórki z punktu widzenia aktywności tych związków wynika również z cech strukturalnych EPCs (natury amfipatycznej i dodatniego ładunku), które naturalnie determinują powinowactwo tych związków do cząsteczek lipidów.

Z drugiej strony EPCs jako stosunkowo nowa grupa substancji nigdy nie były badane w kontekście ich wpływu na membrany. W literaturze można znaleźć jedynie fragmentaryczne informacje na temat oddziaływań wybranych EPCs z jedynie 3 lipidami [6-8]. Dlatego w niniejszym projekcie planujemy wykonać systematyczne badania oddziaływań strukturalnie różnych EPCs (e.g. chlorek dipalmitoilo-*sn*-glicero-3-etylofosfocholiny – EDPPC, chlorek 1-palmitoilo-2-oleoilo-*sn*-glicero-3-etylofosfocholiny – EPOPC i chlorek dioleoilo-*sn*-glicero-3-etylofosfocholiny - EDOPC) z szeroką grupą lipidów (fosfatydylocholin, fosfatydyloetanoloaminy, sfingomieliny, sterol, fosfatydyloglicerole, kardiolipiny i fosfatydyloseryny) typowych dla membran bakterii i ssaków i z wieloskładnikowymi układami membranowymi. Eksperymenty zostaną wykonane w układach modelowych to znaczy monowarstwach Langmuira i biwarstwach, z zastosowaniem szerokiej grupy technik eksperymentalnych. Takie podejście pozwoli szczegółowo opisać wpływ EPCs na kondensację, przepuszczalność, morfologię i organizację molekularną badanych układów. Uzyskane wyniki dostarczą zupełnie nowych informacji na temat wpływu EPCs na układy lipidowe, co z kolei może być istotne dla wyjaśnienia wielu aspektów aktywności tych związków i określenia ich dalszych medycznych zastosowań. Na przykład w oparciu o wyniki badań możliwe będzie wyszczególnienie czynników strukturalnych (zarówno EPCs jak i lipidów membranowych) odpowiedzialnych za wpływ lipidów kationowych na membrany, opisanie zależności między składem i morfologią membrany a wpływem EPCs oraz porównanie wpływu EPCs na membrany ludzkie i bakteryjne. Wszystko to może pomóc w planowaniu syntez nowych, efektywnych, mniej toksycznych lipidów kationowych, zweryfikować genezę toksyczności tych związków i wyselekcjonować EPCs o potencjalnej aktywności antybakteryjnej.

1. R. J. McDonald, H. D. Liggitt, L. Roche, H. T. Nguyen, R. Pearlman, O. G. Raabe, L. B. Bussey, C. M. Gorman, *Pharm. Res.* 15 (1998) 671.
2. R. C. MacDonald, G. W. Ashley, M. M. Shida, V. A. Rakhmanova, Y. S. Tarahovsky, D. P. Pantazatos, M. T. Kennedy, E. V. Pozharski, K. A. Baker, R. D. Jones, H. S. Rosenzweig, K. L. Choi, R. Qiu, T. J. McIntosh, *Biophys. J.* 77 (1999) 2612.
3. R. C. MacDonald, V. A. Rakhmanova, K. L. Choi, H. S. Rosenzweig, M. K. Lahiri. *J. Pharm. Sci.* 88 (1999) 896.
4. C.M. Gorman, M. Aikawa, B. Fox, E. Fox, C. Lapuz, B. Michaud, H. Nguyen, E. Roche, T. Sawa, J. P. Wiener-Kronish. *Gene Ther.* 4 (1997) 983.
5. J. S Matsumura, R. Kim, V. P. Shively, R. C. MacDonald, W. H. Pearce. *J. Surgical Res.* 85 (1999) 339.
6. L. Faxälv, J. Humeb, B. Kasemo, S. Svedhem, *J. Colloid Interface Sci.* 364 (2011) 582.
7. R. Koynova, B. Tenchov, L. Wang, R. C. MacDonald, *Mol. Pharm.* 6 (2009) 951.
8. H. Faneca, A.S. Cabrita, S. Simões, M.C. Pedroso de Lima, *Biochim. Biophys. Acta* 1768 (2007) 1093.