

Oddziaływanie przeciwdrobnoustrojowych peptydów z jonami metali - zrozumienie relacji między chemią koordynacyjną, strukturą, termodynamiką a sposobem działania

Inspiracją do podjęcia tematu jest znaczący wzrost lekooporności u mikroorganizmów, który obserwuje się od ponad 30 lat. Leki, na których dotąd polegaliśmy, przestają działać, ponieważ patogenne bakterie i grzyby wykształcają specyficzne mechanizmy obronne, dzięki którym stają się odporne na ich działanie. Niebywale wysokie odsetki szpitalnych infekcji spowodowanych lekoopornymi mikrobami stanowią poważne zagrożenie dla ludzkiego zdrowia i życia. Według Komisji Europejskiej, jeśli obecny stan rzeczy nie ulegnie zmianie, w roku 2050, w Europie, 390 tysięcy zgonów będzie spowodowanych inwazją drobnoustrojów opornych na działanie leków. W związku z powyższym intensywnie poszukuje się skutecznych metod eliminacji lekoopornych bakterii i grzybów. Ten poważny i nieustępujący problem był inspiracją do podjęcia tematu projektu.

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang.: antimicrobial peptides, AMP) dają dużą nadzieję w walce z patogenami opornymi na leki. Są to małe cząsteczki, które stanowią część wrodzonej odpowiedzi immunologicznej wszystkich organizmów żywych. Różne AMP są w stanie zwalczyć grzyby, bakterie, wirusy, pierwotniaki, a nawet komórki nowotworowe. Prawdopodobnie bakterie były eksponowane na AMP przez miliony lat i, z wyjątkiem kilku gatunków, nie zaobserwowano powszechnej oporności mikrobów na te cząsteczki. Dzięki temu stanowią one potencjalną "skarbnicę" punktów wyjścia do projektowania leków przeciwdrobnoustrojowych.

Istnieje ponad 2800 naturalnie występujących AMP; ich sekwencje można odnaleźć w wyspecjalizowanych bazach danych. Corocznie odkrywa się ponad 100 nowych AMP. Chociaż ta klasa związków jest intensywnie badana, ich sposób działania jest nadal niedostatecznie zrozumiały - AMP mogą oddziaływać z patogenami przez uszkodzenie błony, wytwarzanie reaktywnych form tlenu, zahamowanie syntezy ścian komórkowych, syntezy białek i kwasów nukleinowych lub usuwaniu jonów metali. Biologicznie niezbędne jony metali, takie jak Zn(II) i Cu(II), które mają kluczowe znaczenie dla tego projektu, mają dwojaki wpływ na aktywność peptydów przeciwdrobnoustrojowych: (i) AMP wiążą je, dzięki czemu mikroby nie dostają wystarczająco dużo metali istotnych dla ich przeżycia i zjadliwości (wychwytywanie jonów metali) lub (ii) AMP potrzebują danego jonu metalu do wzmocnienia ich działania przeciwdrobnoustrojowego.

W ramach naszego projektu określimy termodynamikę, strukturę i chemię koordynacyjną 38 AMP z jonami Zn(II) i/lub Cu(II) i porównamy te dane z ich aktywnością przeciwdrobnoustrojową. W ten sposób wyciągniemy wnioski na temat związku między strukturą kompleksów metal-peptyd przeciwdrobnoustrojowy a ich stabilnością, sposobem działania i skutecznością.

Najbardziej efektywne kompleksy metal-AMP posłużą do zaprojektowania nowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych lub ich kompleksów z metalami o większej skuteczności przeciwdrobnoustrojowej (np. na podstawie AMP związanych z konwencjonalnymi antybiotykami lub lekami przeciwgrzybicznymi) i ponownie sprawdzimy korelacje między ich właściwościami termodynamicznymi i strukturalnymi a ich aktywnością biologiczną.

Ta wiedza pozwoli zrozumieć nieorganiczną biochemię peptydów przeciwdrobnoustrojowych i będzie solidnym krokiem w kierunku znalezienia nowych, skutecznych leków przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych.