

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Wzrost przypadków wielolekowej oporności bakterii osiągnął obecnie alarmujący poziom, co potwierdzają liczne raporty Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Sytuacja ta, stanowi istotne zagrożenie dla ludzkiego zdrowia, ponieważ nawet pozoru błahe infekcje lub skaleczenia mogą skutkować poważnymi powikłaniami, a w skrajnych przypadkach nawet śmiercią. Z tego powodu istnieje pilna potrzeba poszukiwania nowych związków o działaniu antybiotykowym, których mechanizm działania minimalizowałby możliwość występowania przypadków oporności. Stosowane obecnie antybiotyki, w większości przypadków działają dość specyficznym wpływając na konkretne procesy biochemiczne zachodzące w komórkach. Niestety nadużywanie leków antybiotykowych spowodowało, że liczne szczepy w wyniku mutacji wykształciły mechanizmy obronne, które niwelują działanie leku. Potencjalnie, aby rozwiązać ten problem, antybiotykowe działanie leku powinno być zatem mniej specyficzne. Efekt taki można osiągnąć poprzez zastosowanie naturalnych związków o charakterze peptydów antybiotykowych, które produkowane są przez liczne organizmy żywe jako swoiste elementy ich systemu obronnego. Działanie tego typu związków jest mniej specyficzne, ponieważ ukierunkowane jest na niszczenie błony komórkowej, dzięki czemu wykształcenie mechanizmów oporności jest utrudnione. Naturalne peptydy antybiotykowe są badane przez liczne grupy naukowców od wielu lat i niejednokrotnie wykazano ich właściwości bakteriobójcze, grzybobójcze, a niektóre z nich wydają się być dobrymi kandydatami na leki przeciwnowotworowe. Niemniej jednak, mają one swoje istotne wady, które często ograniczają ich zastosowanie kliniczne. Jednym z kluczowych problemów jest podatność peptydów na działanie szczególnego rodzaju enzymów – proteaz występujących w płynach biologicznych takich, jak ślina, krew, soki trawienne. Wspomniane enzymy mają zdolność rozkładania peptydów, co z kolei powoduje ich dezaktywację zanim dotrą do założonego celu. Co więcej, liczne peptydy antybiotykowe wykazują działanie hemolityczne, innymi słowy, powodują rozpad np. czerwonych krwinek, co jest efektem wysoce niepożądanym. Dlatego też, nadal poszukuje się związków, które charakteryzowałyby się podobnymi właściwościami do naturalnych peptydów antybiotykowych, ale jednocześnie nie wykazywały ich wad. W związku z powyższym, celem niniejszego projektu jest opracowanie i zbadanie nowej klasy syntetycznych związków przeciwdrobnoustrojowych, które nazwalibyśmy lipo-oligomocznikami. Związki te stanowią połączenie doskonale znanych wszystkim kwasów tłuszczowych oraz tak zwanych foldamerów, czyli cząsteczek, które są w stanie naśladować swoją strukturą naturalne peptydy. Oligomoczniki są szczególnym przypadkiem wspomnianej grupy foldamerów i składają się z połączonych ze sobą jednostek mocznikowych, które mogą być podstawione analogicznymi grupami, jak te występujące w aminokwasach. Proponowane w projekcie lipo-oligomoczniki wydają się mieć ogromny potencjał w obszarze zastosowań związanych ze zwalczaniem bakterii, co wynika z unikalnych właściwości foldamerów: są one odporne na działanie wcześniej wspomnianych enzymów, a co więcej, można je zaprojektować w taki sposób, aby ich struktura naśladowała naturalne peptydy o właściwościach przeciwbakteryjnych. Zatem aby osiągnąć założony w projekcie cel, konieczne będzie odpowiednie zaprojektowanie oraz zsyntezowanie szeregu lipo-oligomoczników. Z założenia ich celem działania ma być błona komórkowa i dlatego też planujemy przebadać ich wpływ na sztuczne membrany lipidowe. Umożliwi nam to określenie potencjalnej aktywności lipo-oligo-moczników, a dzięki zastosowaniu modeli membran lipidowych naśladujących swoim składem te występujące w bakteriach Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych, możliwe będzie stwierdzenie, czy działają one selektywnie na dany rodzaj membrany. Wykorzystując nowoczesne techniki spektroskopowe oraz mikroskopowe możliwe będzie określenie mechanizmu działania lipo-oligomoczników, czyli w jaki sposób wbudowują się one w membranę lipidową oraz jak zmieniają jej właściwości. Oprócz charakterystyki fizykochemicznej, planujemy również zweryfikować aktywność biologiczną lipo-oligomoczników badając ich wpływ na wzrost komórek bakteryjnych.