

Antybiotyki są stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych od czasów II wojny światowej. Jednak leki te są coraz mniej skuteczne, gdyż ich nadużywanie u ludzi i zwierząt hodowlanych powoduje, że bakterie stają się odporne na znane antybiotyki. Z tego powodu wielu infekcji bakteryjnych nie da się wyeliminować za pomocą obecnie dostępnych leków. Niestety, tempo opracowywania nowych antybiotyków jest wciąż zbyt wolne, aby rozwiązać ten aktualny i krytyczny problem.

Trudność w projektowaniu nowych antybiotyków jest związana z ich dostarczaniem do komórek bakterii. Cytoplazma bakterii jest otoczona złożoną warstwą ochronną i większość antybiotyków musi przez nią przejść, aby spełnić swoją rolę. Zazwyczaj, bakterie nie wchłaniają związków, które nie są im potrzebne do wzrostu lub metabolizmu. Jednym z podejść jest wykorzystanie strategii konia trojańskiego i połączenie antybiotyku z cząsteczką naturalnie absorbowaną przez bakterie, która w efekcie dostarczy dany antybiotyk do komórki. Niestety, takie nośniki mogą zależeć od typu bakterii i dostarczanego antybiotyku, więc są trudne do zidentyfikowania czy zaprojektowania. Dodatkowo, mechanizm dostarczania powinien być dobrze rozpoznany, aby można było mądrze zaprojektować nośnik.

Jako nośniki wykorzystamy cząsteczki naturalnie zaangażowane w bakteryjny transport żelaza. Żelazo jest niezbędne bakteriom do wzrostu, ale w środowisku występuje w postaci nierozpuszczalnej. W ramach strategii pozyskiwania żelaza, bakterie wydzielają chelatory żelaza, zwane sideroforami. Te naturalne związki wyszukują żelazo i wiążą je z dużym powinowactwem. Następnie, kompleks sideroforu z jonem żelazowym wraca do komórki przez receptory błony zewnętrznej, rozpoznające takie kompleksy. Zatem analogi sideroforów mogą być dobrymi kandydatami na nośniki związków aktywnych do bakterii. **Planujemy wykorzystać siderofory i ich systemy transportu, aby dostarczyć cząsteczki do komórek bakterii.**

Cząsteczki, które zamierzamy dostarczyć to krótkie oligonukleotydy. Zaprojektujemy je tak, aby oddziaływały z bakteryjnym RNA zgodnie z zasadami parowania zasad typu Watsona-Cricka. Poprzez takie komplementarne wiązanie, oligonukleotydy zablokują produkcję kluczowego białka, tym samym hamując wzrost bakterii. Jednak, naturalne oligonukleotydy są niestabilne, więc **zastosujemy syntetyczne oligomery peptydowych kwasów nukleinowych (PNA)**. Oligomery PNA efektywnie oddziałują z RNA i nie są rozkładane w komórkach.

Niestety, bakterie samoczynnie nie pobierają oligonukleotydów, w tym PNA, ze środowiska. Nasza strategia opiera się na **zaprojektowaniu przeciwbakteryjnego PNA i kowalencyjnym połączeniu go z sideroforem jako nośnikiem, co spowoduje transport PNA do komórek bakterii.** Komputerowo wspomagane projektowanie analogu sideroforu zapewni rozpoznanie koniugatu przez specyficzny dla sideroforu receptor błony zewnętrznej i pobranie go do cytoplazmy z jednoczesnym "wciągnięciem" cząsteczki PNA.

Co ważne, metabolizm żelaza odgrywa kluczową rolę w infekcjach bakteryjnych; w organizmie gospodarza dostępność żelaza jest ograniczona, więc bakterie wydzielają siderofory. Na naszą korzyść działa fakt, że naturalne antybiotyki, sideromycyny, które składają się z sideroforu połączonego z antybiotykiem, stosują podobną strategię przejścia przez błonę bakteryjną.

Podsumowując, **zaprojektujemy, przeprowadzimy syntezy i przetestujemy koniugaty zbudowane z analogu sideroforu jako nośnika i antybakteryjnej sekwencji PNA.** Naszym celem jest opracowanie nieinwazyjnego sposobu dostarczania antybakteryjnego PNA do komórek bakterii Gram-ujemnych przez bakteryjne systemy transportu żelaza i przeprowadzenie pełnoatomowych symulacji tego transportu.