

Projekt TopFUNG zawiera propozycję kompleksowych badań interdyscyplinarnych mających na celu ocenę molekularnych podstaw racjonalnego projektowania nowych środków przeciwgrzybiczych ukierunkowanych na grzybową topoisomerazę II (topoII). Wysokie podobieństwo biochemiczne między komórkami grzybów i ssaków oraz powstawanie oporności na już stosowane środki chemioterapeutyczne sprawiają, że poszukiwanie nowych celów molekularnych jest pożądane. Topoisomerazy należą do rodziny enzymów biorących udział w procesach związanych z metabolizmem DNA: transkrypcją, replikacją, rekombinacją i kondensacją chromosomów. Choć są ważnymi celami molekularnymi w chemioterapii przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej, niewiele wiadomo na temat możliwości ich wykorzystania w leczeniu grzybic. Badania wskazują jednak, że topoisomerazy grzybowe są niezbędne dla przeżywalności niektórych szczepów, enzymy ssaków i grzybów wykazują różnorodność pod względem struktury molekularnej i wrażliwości na niektóre inhibitory. Zasadniczy cel projektu zostanie zweryfikowany w wyniku realizacji trzech linii działań badawczych: opartych na metodach *in silico* (modelowanie molekularne, skryning struktur oraz techniki „dokowania”), związanych z testami inhibicyjnymi enzymu oraz końcowej ocenie właściwości biologicznych zsyntetyzowanych inhibitorów (selektywność działania). Przeprowadzenie wszystkich planowanych badań powinno umożliwić uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy związki hamujące topoisomerazę II mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu grzybic.