

Nadużywanie i nieostrożne stosowanie antybiotyków przez ludzi i w hodowli zwierząt umożliwiło bakteriom rozwinięcie kilku mechanizmów oporności na znane antybiotyki. Co gorsza, w ostatnich latach Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła listę sześciu wielolekoopornych szczepów bakterii. Bakterie te stanowią ogromne zagrożenie, ponieważ żadne antybiotyki nie są przeciwko nim skuteczne. Co gorsza, rozwój nowych antybiotyków praktycznie utknął w martwym punkcie od 1987 roku. Jednak naukowcy widzą nadzieję w antybiotykach peptydowych. Coraz częściej uważa się je za przyszłą alternatywę dla konwencjonalnych antybiotyków. Według doniesień ponad 10% wszystkich związków w fazie przedklinicznej to peptydy.

Peptydy występują we wszystkich organizmach żywych. Są to krótkie polimery zbudowane z aminokwasów, które pełnią różne funkcje biologiczne. Najczęściej peptydy wchodzi w interakcje z innymi cząsteczkami, regulując w ten sposób procesy fizjologiczne. Niektóre peptydy są kluczowym elementem systemu obronnego ze względu na swój potencjał przeciwdrobnoustrojowy. Właśnie dlatego w ostatnich latach peptydy wypełniły niszę w badaniach chemii medycznej i są cenione jako możliwe, nowe, skuteczniejsze środki lecznicze. Jednak nawet 1% związków zatwierdzonych przez Agencję Żywności i Leków jako nowe leki to peptydy.

Głównym celem tego projektu jest zaprojektowanie metody obliczeniowej pozwalającej na efektywne przewidywanie nowych antybiotyków peptydowych. Cel ten może pomóc naukowcom w walce z problemem oporności na antybiotyki. Ponadto opracuję koncepcje stabilizacji peptydów. Stabilizacja struktury peptydów pozwoli mi na zwiększenie ich potencjału antibakteryjnego i wyeliminowanie niepożądanych właściwości. Właściwości te obejmują podatność peptydów na szybkie trawienie przez enzymy proteolityczne, aktywność hemolityczną, cytotoksyczność i możliwą immunogenność. Ze względu na te ograniczenia większość peptydów nie jest zatwierdzana przez Agencję Żywności i Leków jako nowe antybiotyki.

Istnieją różne strategie przezwyciężenia powyższych ograniczeń peptydów. Przede wszystkim obejmują one modyfikacje peptydów. Z tego powodu centralną częścią projektu będzie optymalizacja modeli teoretycznych z biofizyki obliczeniowej. Modele te zostaną wykorzystane do skanowania sekwencji peptydów w celu znalezienia aminokwasu, którego mutacja zwiększyłaby jego biostabilność. Ostatnie badania wykazały, że lepsza biostabilność zwiększa potencjał antibakteryjny. Co ciekawe, niektóre metody stabilizacji peptydów wzmacniają również potencjał terapeutyczny, zwiększają helikalność i eliminują niektóre lub nawet wszystkie niepożądane właściwości. W projekcie kluczowe jest również wprowadzenie do sekwencji peptydowej niestandardowych aminokwasów, których właściwości mogą również zwiększyć biostabilność peptydu.

Równie ważną częścią projektu będzie walidacja eksperymentalna. Aby udowodnić wiarygodność modeli obliczeniowych, zsyntetyzuję zaprojektowane mutanty i określę, czy hamują one wzrost bakterii. Aktywność przeciwbakteryjna mutantów zostanie określona dla szczepów standardowych i lekoopornych. Jednak peptyd o działaniu przeciwbakteryjnym może nadal nie być uważany za skuteczny antybiotyk. Dlatego na koniec projektu wybiorę najbardziej obiecujący peptyd. Sprawdzę, czy ma cechy, aby stać się skutecznym antybiotykiem, eksperymentalnie sprawdzając, czy nie jest hemolityczny, trawiony przez enzym trypsynę i cytotoksyczny.

Podsumowując, ostatnie informacje otrzymane od Światowej Organizacji Zdrowia są niepokojące. Pomimo intensywnych badań, wiele związków nie jest zatwierdzanych jako nowe leki. Realizacja projektu zapewni innowacyjne podejście do automatyzacji procesu poszukiwania nowych i skutecznych peptydów antibakteryjnych. Zaproponuję obliczeniowo syntetyczne wprowadzenie mutacji jednopunktowej, która może doprowadzić mnie do zwiększenia biostabilności peptydu. Ponadto, zgodnie z ostatnimi badaniami, zastąpienie oryginalnych aminokwasów niestandardowymi może radykalnie zmienić działanie przeciwbakteryjne. Takie mieszane związki są bardzo pożądane.

W przyszłości proponowany przeze mnie protokół może pomóc naukowcom w opracowaniu nowych peptydów i umożliwić Agencji Żywności i Leków ostateczne zatwierdzenie nowych antybiotyków. Będzie to znaczący krok w walce z wysoce opornymi szczepami bakterijnymi.