

## Bis(benzosiloksaborole) jako nowa klasa potencjalnych antybiotyków - odpowiedź na rosnący problem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe

Związki boroorganiczne, czyli związki organiczne zawierające co najmniej jedno bezpośrednie wiązanie bor-węgiel, są dobrze rozpoznawalne głównie dzięki ogromnej użyteczności we współczesnej syntezie organicznej i szeroko rozumianej chemii materiałowej. W ostatnich latach znalazły również obszerne zastosowanie w chemii medycznej, jako atrakcyjne środki przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe czy przeciwzapalne. Ich ogromny potencjał w tej dziedzinie związany jest z unikalnymi właściwościami fizykochemicznymi atomu boru, który może odpowiadać za specyficzne interakcje z biomolekułami. Dzięki tym właściwościom związki boroorganiczne mogą oddziaływać na szerokie spektrum celów biologicznych, często wykorzystując nowe, nieznanie wcześniej mechanizmy działania. Wiodącą rolę w tej dziedzinie odgrywają związki boracykliczne, a zwłaszcza benzoksaborole. Benzoksaborole to związki organiczne, które składają się z pierścienia benzenowego skondensowanego z pięcioczłonowym pierścieniem boracyklicznym zawierającym połączenie B–O–C. Dzięki intensywnym wysiłkom naukowców poczynionym w ciągu ostatnich dwóch dekad, dwa związki należące do tej grupy – Tavaborole i Crisaborole – zostały już z powodzeniem wprowadzone na rynek jako leki stosowane w leczeniu, odpowiednio grzybicy paznokci oraz atopowego zapalenia skóry. Inne benzoksaborole, np. ukierunkowane na leczenie ciężkich infekcji wywoływanych przez bakterie Gram-ujemne, znajdują się na różnych etapach badań klinicznych. Kilka lat temu skierowaliśmy naszą uwagę na krzemowe analogi benzoksaboroli – benzosiloksaborole. Stanowią one atrakcyjną alternatywę dla tych pierwszych związków ze względu na nieco odmienne właściwości i syntezę. Nasze wstępne badania wykazały, że niektóre funkcjonalizowane benzosiloksaborole charakteryzują się obiecującym działaniem przeciwrzybiczym i przeciwbakteryjnym, podczas gdy inne pochodne odznaczają się działaniem hamującym wobec enzymów odpowiedzialnych za lekooporność u bakterii.

Niedawno odkryliśmy, że specyficzne układy diboronowe, takie jak bis(benzosiloksaborole) oparte na rdzeniu bifenylu, wykazują silne działanie przeciwbakteryjne. Wyniki te wskazują, że obecność dwóch pierścieni siloksaborolu w strukturze jednej cząsteczki zwiększa siłę działania przeciwbakteryjnego, co można tłumaczyć efektami synergicznymi. Zainspirowani tym odkryciem uznaliśmy za zasadne, aby sprawdzić, czy rodzaj połączenia dwóch podjednostek benzosiloksaborolu może wpływać na aktywność. W związku z tym zaprojektowaliśmy serię nowych bis(benzosiloksaboroli) z różnymi grupami funkcyjnymi w roli łączników. Głównym celem projektu jest przeprowadzenie syntez tych związków, a następnie ich podstawowej charakterystyki strukturalnej i fizykochemicznej. Otrzymane pochodne zostaną poddane badaniom aktywności przeciwdrobnoustrojowej na bogatej kolekcji szczepów bakterii i grzybów drożdżopodobnych, w tym na wielolekoopornych szczepach klinicznych. Ponadto podjęte zostaną również badania teoretyczne z wykorzystaniem najnowocześniejszych metod bioinformatycznych w celu sprawdzenia powinowactwa nowych związków do domniemanych celów molekularnych. Po otrzymaniu pierwszych związków docelowych, zarówno badania mikrobiologiczne, jak i modelowanie molekularne prowadzone będą równoległe do prac syntetycznych. Regularna ocena potencjału przeciwdrobnoustrojowego pozwoli na analizę zależności struktura-aktywność (SAR) i w efekcie na zaprojektowanie i syntezę silniejszych pochodnych.

Jesteśmy przekonani, że zaprojektowane bis(benzosiloksaborole) staną się nową atrakcyjną klasą środków przeciwdrobnoustrojowych. W tym miejscu należy podkreślić, że prowadzenie badań podstawowych ukierunkowanych na opracowanie nowych antybiotyków jest wysoce priorytetowe. Według WHO oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR) należy do dziesięciu największych współczesnych zagrożeń dla ludzkości. W związku z tym, bardzo pożądane jest natychmiastowe wielosektorowe działanie obejmujące zarówno środowisko akademickie, jak i przemysł.

