Szybko rosnąca oporność bakterii na powszechnie stosowane środki przeciwdrobnoustrojowe stanowi jeden z największych problemów dla zdrowia publicznego. Oporność powstaje wówczas, gdy bakterie tworzą mechanizmy chroniące je przed działaniem antybiotyków. Choroby wywołane przez oporne formy drobnoustrojów są bardziej problematyczne i często drogie w leczeniu. Pacjenci wymagają przyjmowania większych dawek leków lub środków alternatywnych, co może być toksyczne i wydłużać hospitalizację. Najbardziej groźne i trudne do leczenia są choroby powodowane przez drobnoustroje oporne na kilka środków przeciwdrobnoustrojowych, określane wielolekoopornymi (MDR). Okres pomiędzy rokiem 1950 a 1970, kiedy odkryto wiele nowych klas antybiotyków, został nazwany „złotym wiekiem antybiotyków". Możliwe stało się wtedy leczenie wielu dotychczas nieuleczalnych schorzeń, nawet tych śmiertelnych. Niemniej jednak od tamtej pory liczba nowo odkrytych antybiotyków znacznie spadła, a oporne bakterie rozpowszechniają się coraz bardziej. Obecnie do walki z antybiotykoopornością stosuje się wiele strategii, a opracowanie leków hybrydowych jest jedną z nich. Lek hybrydowy składa się z połączonych w jedną cząsteczkę różnych bioaktywnie czynnych fragmentów. Odrębne części farmakoforowe działają przeciwko różnym celom molekularnym, w związku z czym mniejsze jest ryzyko, że bakterie zmutują i wykształcą mechanizmy obronne przeciwko wielu podjednostkom leku. Co ciekawe, najszerzej opisywanymi w literaturze związkami hybrydowymi są fluorochinolony (FQ) połączone z innymi antybiotykami. FQ to całkowicie syntetyczne leki bakteriobójcze o szerokim spektrum działania odkryte przez George'a Leshera w 1962 r. Są stosowane w infekcjach dróg rodnych i moczowych oraz zakażeniach szpitalnych. Ogólnie FQ są dobrze tolerowane, jednak czasami mogą powodować działania niepożądane, najczęstsze z nich to biegunka, nudności, wymioty, bezsenność, zerwanie ścięgien, uszkodzenie nerwów i problemy ze zdrowiem psychicznym. Celem molekularnym FQ są enzymy bakteryjne zaangażowane w proces replikacji DNA. Czwartorzędowe sole amoniowe (QAS) stanowią kolejny rodzaj związków mogących wchodzić w skład leków hybrydowych. Należą do kationowych detergentów (środków powierzchniowo czynnych) i wykazują aktywność przeciwbakteryjną działając dezynfekująco i antystatycznie. Są stosowane w przemyśle kosmetycznym, spożywczym i papierniczym, służą też do odkażania nieuszkodzonej skóry przed operacją lub sterylizacji niekrytycznych powierzchni i narzędzi. Wykorzystywane są w produkcji artykułów weterynaryjnych, preparatów antykoncepcyjnych, szczepionek, testów diagnostycznych, preparatów do nosa, czy zmiękczaczy tkanin. W związku z powyższym racjonalnym wydaje się podjęcie programu badawczego poświęconego badaniu nowatorskich hybryd łączących FQ i QAS. Prezentowany projekt dotyczący chemii medycznej ma na celu opracowanie nowej klasy antybakteryjnych środków hybrydowych. W ramach niniejszej pracy planujemy zaprojektować, zsyntezować i scharakteryzować serię nowych niskocząsteczkowych związków zawierających ugrupowania FQ i QAS. Niniejsza koncepcja opierają się na wynikach wstępnych badań wskazujących, że tego typu związki odznaczają się potwierdzoną aktywnością przeciwbakteryjną. Nasze badania zweryfikują hipotezę, że otrzymane związki wykazują unikalny podwójny mechanizm działania obejmujący hamowanie enzymów bakteryjnych dzięki obecności FQ oraz destabilizację struktur błon lipidowych wywołaną przez QAS. Planowane podejście jest korzystne ze względu na prostą i niedrogą syntezę planowanych cząsteczek, a także ich regulowaną lipofilowość, kluczową dla aktywności biologicznej, którą można zmienić poprzez wprowadzenie do struktury czwartorzędowej różnych podstawników alkilowych. Trwały ładunek dodatni obecny w QAS powinien zmniejszać zdolność związków do przenikania bariery krew-mózg, a tym samym osłabiać niekorzystne skutki wywołane przez FQ w ośrodkowym układzie nerwowym. Głównym celem projektu jest zaprojektowanie i otrzymanie panelu nowych cząsteczek na drodze reakcji wyczerpującego alkilowania. W dalszej kolejności planowane prace skoncentrują się na zbadaniu ich właściwości fizykochemicznych, tj. lipofilowości oraz powinowactwa do fosfolipidów i białek surowicy ludzkiej, gdyż udokumentowano, że czynniki te wpływają na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie leku oraz jego wychwyt i akumulację komórkową. Kolejne kroki badawcze obejmą kompleksową ocenę bioaktywności otrzymanych związków. Ich zdolność do zabijania bakterii i podatność na rozwój oporności zostanie przetestowana wobec powszechnych ludzkich patogenów, w tym szczepów opornych na antybiotyki. Dodatkowo analizowana będzie aktywność wobec niezwykle trudnych do usunięcia biofilmowych form drobnoustrojów. Biofilm złożony jest z komórek adherentnych i macierzy zewnątrzkomórkowej, szacuje się, że bierze on udział w ok. 80% wszystkich infekcji powodując chroniczne i nawracające stany zakaźne. Biofilm wykazuje znacznie wyższą antybiotykooporność, jego eliminacja może wymagać nawet 1000-krotnie wyższych stężeń antybiotyków, a co za tym idzie stanowi zagrożenie dla zdrowia publicznego głównie poprzez kolonizację biomateriałów i wyrobów medycznych. W celu zweryfikowania aspektów bezpieczeństwa i wyselekcjonowania najbardziej obiecujących związków przeprowadzona zostanie ocena toksyczności związków wobec ludzkich i zwierzęcych linii komórkowych. Badania na myszach zostaną wykonane celem oceny parametrów farmakokinetycznych oraz skuteczności *in vivo*. Na ostatnim etapie projektu zostanie przeprowadzone modelowanie komputerowe w celu zracjonalizowania wyników eksperymentalnych. Opracowane hybrydy mogą stanowić nową grupę przeciwbakteryjnych środków o zwiększonej aktywności przewyższającej kombinację jednocześnie podawanych leków w stosunku 1:1.