

Wykorzystanie oddziaływań niekowalencyjnych i elektrostatycznych w projektowaniu helikalnych oligomerów mających na celu destabilizację bakteryjnych błon komórkowych.

Odkrycie w 1928 r. penicyliny zapoczątkowało szereg badań nad nowymi lekami, antybiotykami, które były i są w stanie walczyć z infekcjami bakteryjnymi. Jednak już w 1945 r. zaobserwowano przypadki oporności bakterii na penicylinę. Od tego czasu dramatycznie szybko rośnie oporność bakterii na powszechnie stosowane antybiotyki. Szacuje się, że tylko w 2019 r. zmarło ok. 1.27 miliona chorych cierpiących na zakażenia bakteryjne odporne na antybiotyki. Najnowsze raporty przewidują, że do 2050 roku liczba zgonów związanych z opornością na leki przeciwbakteryjne może osiągnąć nawet 10 milionów rocznie. Liczby te są przerażające, dlatego też poszukuje się nowych leków, o innych mechanizmach działania niż antybiotyki znane do tej pory. Okazało się, że peptydy o odpowiedniej budowie (AMPs - *antimicrobial peptides*), mogą wykazywać takie działanie, polegające na niszczeniu błon bakteryjnych. Ze względu jednak na chemiczną strukturę peptydów, powodującą m.in. podatność na działanie enzymów proteolitycznych, zastosowanie peptydów jako leków jest utrudnione. Poszukuje się więc nowych związków, tzw. peptydomimetyków strukturalnych i funkcjonalnych o podobnym mechanizmie działania, ale odpornych na degradację enzymatyczną. W niniejszym projekcie chcemy otrzymać związki należące do grupy peptydomimetyków, ale również foldamerów, których łańcuch główny zawiera wiązania mocznikowe (oligomoczniki). Sekwencje tych związków będą bazowały na sekwencjach peptydów i oligomoczników o potwierdzonej aktywności przeciwbakteryjnej. Naszym celem jest otrzymanie foldamerów selektywnych w kierunku bakterii Gram-ujemnych, które powodują szereg niezwykle groźnych infekcji, takich jak np. zapalenie płuc, zakażenia krwi, zakażenia miejsca operowanego czy zapalenia opon mózgowych w placówkach opieki zdrowotnej.

Oryginalność prezentowanego projektu polega na tym, że planujemy otrzymywać związki - foldamery, które będą zdolne do niszczenia błony bakteryjnej, poprzez oddziaływanie z jej poszczególnymi elementami budulcowymi, tj. fosforanami, cukrami oraz jonami magnezu, których obecność jest konieczna do zachowania integralności warstwy zewnętrznej. Modyfikacje strukturalne oligomoczników będą wprowadzane pojedynczo. Następnie zbadamy oddziaływanie otrzymanych foldamerów z modelowymi związkami, naśladującymi elementy strukturalne tworzące błonę zewnętrzną bakterii Gram-ujemnych, takimi jak proste fosforany, cukry oraz sole magnezu, a na końcu z modelowymi błonami bakteryjnymi. Wybrane peptydomimetyki zostaną kolejno przebadane pod kątem właściwości antibakteryjnych, jak również cytotoksycznych w stosunku do komórek eukariotycznych. W ostatnim etapie projektu spróbujemy wprowadzić do jednej cząsteczki wszystkie elementy strukturalne, będące miejscami wiązania komponentów błony bakterii. Będzie to największe wyzwanie projektu polegające na takiej optymalizacji struktury tej nowej cząsteczki (np. wydłużenie sekwencji foldameru, tak, żeby miejsca wiążące znalazły się w odpowiedniej odległości lub połączenie kilku helis odpowiednim linkerem), żeby osiągnąć synergii działania poszczególnych elementów budulcowych. W ten sposób, mamy nadzieję otrzymać tzw. „super-foldamer”, który powinien wielotorowo walczyć z bakteriami Gram-ujemnymi.

Wyniki otrzymane w trakcie wykonywania projektu powinny przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów działania peptydów i peptydomimetyków antibakteryjnych, a tym samym do otrzymywania nowych aktywnych związków, przeciwdziałających rozwijaniu oporności bakterii.