

Pasożyty z rodzaju *Trypanosoma* (*Świdrowce*) cechują się unikalną fizjologią komórkową, ponieważ przeprowadzają istotne procesy glikolityczne i peroxysomalne w jednym organellum, glikosomie. Ponieważ glikosomy nie zawierają informacji genetycznej, wszystkie enzymy aktywne w tym kompartmentcie muszą być tam dostarczane posttranslacyjnie. Grupa enzymów zwanych peroksynami (małe białka peroxysomalne, PEX#) zawiadują tym transportem. Spośród nich, PEX5 oraz PEX14 pełnią ważną rolę w tym szlaku biochemicznym, ponieważ wytworzenie kompleksu między nimi jest niezbędne do zaimportowania białek z macierzy komórkowej do glikosomu. Z tego względu postuluje się iż niedopuszczenie do wytworzenia tego kompleksu, np. za pomocą małowcząsteczkowej substancji lekopodobnej mogło by być interesującą strategią walki z chorobami powodowanymi przez *Świdrowce*, jak również metodą poznawania procesów biochemicznych zachodzących w glikosomach.

Interakcje międzybiałkowe należą do celów molekularnych szczególnie trudnych. Tak jak w przypadku wielu innych interakcji międzybiałkowych, oddziaływanie PEX14 z PEX5 jest głównie natury hydrofobowej i aromatycznej, z zaledwie dwoma płytkimi, eksponowanymi kieszeniami wiążącymi zlokalizowanymi na dużej powierzchni kontaktu. W rezultacie, aby być zdolną do konkurowania o miejsca wiążące na powierzchni PEX14, 'konwencjonalna', 'lekopodobna' cząsteczka chemiczna musiała by mieć ściśle lipofilowy charakter. To z kolei implikuje trudności z zachowaniem parametrów farmakochemicznych w pożądanym zakresie. Z tego względu istnieje konieczność poszukiwania strategii alternatywnych inhibicji tego trudnego celu molekularnego, innych niż 'klasyczne' małowcząsteczkowe związki chemiczne.

Celem tego projektu jest próba wykorzystania mimetyków alfa helisy, pochodnych oksopiperazyny, jako nowych inhibitorów interakcji białek PEX14 i PEX5 o wysokiej skuteczności przeciwpasożytniczej i odpowiednich właściwościach farmakochemicznych. Multidyscyplinarne podejście do tego realizacji tego celu będzie opierać się na takich metodach badawczych jak synteza chemiczna, komputerowe projektowanie ligandów w oparciu o strukturę białka, jak również na oznaczeniach biofizycznych i komórkowych. Wnioski wyciągnięte z tych badań mogą być ważne nie tylko dla projektowania przyszłych potencjalnych leków przeciw chorobom tropikalnym, lecz także powinny przysłużyć się lepszemu zrozumieniu procesów biochemicznych zachodzących w glikosomach.