

Glikosomy to organelle charakterystyczne dla niektórych organizmów jednokomórkowych, w tym pasożytów z rodzaju Świdrowców (*Trypanosoma*). Glikosomy są genetycznie spokrewnione z peroksosomami występującymi u wyższych organizmów, jednak u pasożytów pełnią one znacznie ważniejsze funkcje. Wystarczy wymienić glikolizę, która jest jedynym źródłem energii w postaci adenosynotrójfosforanu (ATP) dla *T. brucei*, pasożyta wywołującego Śpiączkę Afrykańską. Glikoliza jest mniej istotnym źródłem energii dla *T. cruzi* powodującego chorobę Chagasa, jednak ten drobnoustrój przeprowadza w glikosomach inne ważne procesy biochemiczne, takie jak synteza sterol, pirymidyn oraz redukcja trypanotyonu.

Glikosomy nie są w stanie wytworzyć własnych enzymów prowadzących te istotne procesy, stąd białka te muszą one zostać przetransportowane z cytozolu. Ich kierowanie do tego organellum zachodzi przy udziale białek zwanych peroksynami (PEX). Spośród nich najważniejsze są PEX14 i PEX5. Uważa się, że ich połączenie umożliwia przeniesienie enzymu przez membranę glikosomu. Stąd, zablokowanie powstania takiego kompleksu może zahamować transport enzymatyczny i w konsekwencji doprowadzić do poważnych negatywnych skutków metabolicznych. Dowiedziono, że zahamowanie aktywności pojedynczych enzymów glikolitycznych przez małocząsteczkowe związki organiczne skutkować może śmiercią komórki pasożyta. Upośledzenie czynności wszystkich enzymów na raz poprzez zablokowanie ich importu do docelowego organellum powinno mieć co najmniej równie poważne konsekwencje.

Niniejszy projekt zakłada otrzymanie nowych związków chemicznych, małocząsteczkowych inhibitorów, które nie dopuszczą do połączenia białek PEX14-PEX5, zablokują import białek enzymatycznych do glikosomu i w efekcie spowodują śmierć komórki pasożyta. Dotychczas otrzymano jedną tylko klasę takich związków, które w dodatku charakteryzowały się nieodpowiednimi właściwościami farmakologicznymi, a więc potencjalnie niską aktywnością w układach biologicznych. Nadrzędnym celem projektu jest więc stworzenie nowych klas inhibitorów o co najmniej równej wiązalności z PEX14 i aktywności pierwotniakobójczej, jednak o lepszych właściwościach takich jak rozpuszczalność czy profil farmakokinetyczny. Do tego celu wykorzystane zostaną takie metody badawcze jak wspomagane komputerowo projektowanie ligandów w oparciu o strukturę białka, synteza organiczna oraz oznaczenia biofizyczne i komórkowe. Wnioski wyciągnięte z badań pozwolą nie tylko lepiej zrozumieć procesy biochemiczne zachodzące w glikosomach, lecz również mogą dać podłoże do projektowania nowych, alternatywnych strategii terapeutycznych w śmiertelnych chorobach tropikalnych powodowanym przez pasożyty z rodzaju Świdrowców.