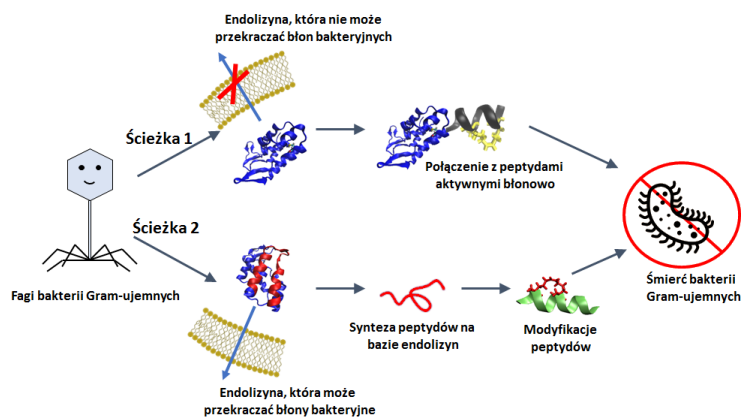


Zwalczanie patogenów opornych na antybiotyki stało się jednym z największych wyzwań stojących przed badaczami współczesnego świata. Nadużywanie antybiotyków spowodowało gwałtowny wzrost antybiotykooporności, szczególnie teraz, podczas i po epidemii COVID-19. W związku z tym niezbędne jest opracowanie nowych skutecznych leków antybakteryjnych przeciwko wielolekoopornym szczepom bakterii. Priorytetowe stało się poszukiwanie nowych możliwości walki z bakteriami Gram-ujemnymi, które zostały uznane przez Światową Organizację Zdrowia za poważne zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka.

Endolizyny pochodzące od bakteriofagów są proponowane jako alternatywna terapia przeciwbakteryjna. Są to enzymy, które działają poprzez zrywanie wiązań w obrębie peptydoglikanu, jednego z głównych składników ściany komórkowej bakterii. Obecnie jest prowadzonych wiele badań z udziałem tych enzymów. Podczas gdy większość endolizyn jest skierowana przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, bakterie Gram-ujemne były dotychczas uważane za niewrażliwe na działania endolizyn. Założenie o niewrażliwości Gram-ujemnych patogenów na endolizyny wynikało z obecności błony zewnętrznej w ich ścianach komórkowych. Taka błona działa jak naturalna bariera, uniemożliwiająca endolizynom dotarcie do peptydoglikanu z zewnątrz komórki. Ten stary paradygmat został w dużej mierze zakwestionowany przez wprowadzenie zmodyfikowanych endolizyn, np. poprzez połączenie ich metodami inżynierii genetycznej z peptydami oddziałującymi z błonami zewnętrznymi bakterii. Ponadto ostatnio stwierdzono, że niektóre endolizyny, mogą być aktywne przeciwko bakteriom Gram-ujemnym. Stwierdzono, że takie endolizyny zawierają w swoich strukturach peptydy helikalne, z dużą liczbą aminokwasów zasadowych, które oddziałują z ujemnie naładowanymi elementami błony zewnętrznej u bakterii Gram-ujemnych.

W tym projekcie **zaproponowano wykorzystanie endolizyn bakteriofagów, jako źródeł nowych środków antybakteryjnych oddziałujących na błony.** Zaplanowano: 1) połączenie metodami chemicznymi endolizyn, które nie przechodzą samoczynnie przez błony bakterii z peptydami degradującymi ścianę bakteryjną i 2) wykorzystanie fragmentów sekwencji endolizyn, które przenikają przez błony bakterii Gram-ujemnych do identyfikacji nowych peptydów o właściwościach antybakteryjnych. Dodatkowo, w celu zwiększenia aktywności i stabilności proponowanych związków, zaplanowano modyfikacje peptydów, które mają stabilizować ich aktywne błonowo struktury helikalne.



Schemat przedstawiający cel naukowy projektu

By zaprojektować, otrzymać i zbadać aktywność proponowanych cząsteczek zostanie zastosowany szereg technik eksperymentalnych z zakresu chemii organicznej, biochemii, biotechnologii, biofizyki i mikrobiologii. Zaplanowano sprawdzenie wpływu zaprojektowanych cząsteczek na przepuszczalność błon bakteryjnych i zdolność do wiązania się z jej elementami. Zostaną zbadane struktury peptydów w obecności sztucznych błon bakteryjnych (miceli, liposomów). Dodatkowo sprawdzona zostanie stabilność otrzymanych cząsteczek w obecności naturalnych enzymów degradujących peptydy. Najważniejsze, zostanie zbadana ich aktywność wobec szczepów bakterii Gram-ujemnych oraz brak toksyczności wobec czerwonych krwinek i komórek eukariotycznych. Zbadana zostanie także możliwość nabycia przez bakterie oporności na proponowane, potencjalne antybiotyki. Najbardziej obiecujące cząsteczki zostaną przetestowane na myszach z ranami zainfekowanymi bakteriami.

Projekt ten otworzy nowe możliwości wykorzystania endolizyn fagowych jako źródeł biologicznie aktywnych cząsteczek. Opracowane w ramach realizacji proponowanych zadań strategie mogą doprowadzić do odkrycia nowych ścieżek projektowania antybiotyków przeciwko bakteriom Gram-ujemnym.