

Mechanizmy cytotoksyczności i aktywności antybakteryjnej polikationów

Wiele chorób jest wywoływanych przez **bakterie** i chociaż niektóre z nich można leczyć antybiotykami, stale rosnąca oporność patogenów na wiele antybiotyków zmusza naukowców do poszukiwania innych substancji zdolnych do szybkiego zabijania komórek bakteryjnych. Jedną z klas takich substancji chemicznych są "**polikationy**": cząsteczki składające się z długich łańcuchów powtarzających się jednostek, podobnych do naszyjnika z pereł, gdzie każda jednostka ("koralik" naszyjnika) niesie ze sobą ładunek dodatni ("kation"). Wiadomo, że niektóre z tych cząsteczek są bardzo skuteczne w przyleganiu do patogenów, a następnie ich zabijaniu. Oczywiście, takie substancje zabijające bakterie powinny być nieszkodliwe dla ludzi. Niestety, wiele polikationów może zabijać komórki ludzkie (zwierzęce) tak samo jak bakteryjne, co jest ich niepożądanym działaniem. Jak dokładnie to robią pozostaje tajemnicą. Ponadto polikationy są wykorzystywane jako "nośniki" dla ujemnie naładowanych biomolekuł, takich jak DNA czy RNA, które często muszą być dostarczane bezpośrednio do komórek, np. w szczepionkach RNA.

W tym projekcie staramy się odpowiedzieć na kilka ważnych pytań związanych z polikationami, w szczególności jakie mechanizmy działania polikationów powodują ich toksyczność dla komórek ludzkich. Pozwoli to nam i innym badaczom zaprojektować polikationy o pożądanych właściwościach. W szczególności stawiamy hipotezę, że toksyczność polikationów może wynikać z blokowania przez nie kanałów jonowych. **Kanały jonowe** to duża rodzina białek błonowych, które znajdują się w błonie plazmatycznej i umożliwiają jonom przemieszczanie się do i z komórki. Te procesy transportowe ważne dla funkcjonowania każdej komórki naszego ciała, a jednocześnie stanowią mikroskopijną podstawę przekazywania impulsów nerwowych. Nie jest więc zaskoczeniem, że nieprawidłowe działanie tych białek może być bardzo niebezpieczne, a nawet prowadzić do śmierci komórki. Znaczenie kanałów jonowych zostało docenione w ostatnich dwóch dekadach, a naukowcy zajmujący się nimi otrzymali dwie Nagrody Nobla: Nagroda Nobla w dziedzinie chemii w 2003 roku została przyznana "za odkrycia dotyczące kanałów w błonach komórkowych" wspólnie dla Petera Agre "za odkrycie kanałów wodnych" i dla Rodericka MacKinnona "za badania strukturalne i mechanistyczne kanałów jonowych", a Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny w 2021 roku została przyznana "za odkrycia receptorów dla temperatury i dotyku" dla Davida Juliusa i Ardemę Patapoutiana.

W przyrodzie, niektóre zwierzęta, między innymi skorpiony i ślimaki stożkowe, wykorzystują skłonność do blokowania kanałów jonowych do polowania na swoje ofiary. Jad tych zwierząt zawiera małe cząsteczki (peptydy), które wiążą się i blokują kanały jonowe jak "korek w butelce", powodując paraliż lub śmierć. Bardzo interesujące jest to, że wiele z tych peptydów wygląda bardzo podobnie do polikationów, co nasunęło nam pomysł, aby przyjrzeć się podobieństwom i różnicom między mechanizmem działania tych dwóch klas cząsteczek.

Projekt na celu i) zaprojektowanie i zsyntetyzowanie grupy polikationów, o różnej architekturze łańcucha polimerowego, ii) zmierzenie ich **cytotoksyczności** w stosunku do komórek bakteryjnych i ludzkich, iii) zmierzenie ich zdolności do blokowania kanałów jonowych, iv) zrozumienie fizykochemicznych zasad cytotoksycznego działania polikationów. Aby osiągnąć te cele, połączymy kilka technik eksperymentalnych i obliczeniowych. Nowe polikationy o znaczącej aktywności przeciwbakteryjnej zostaną otrzymane na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia oraz procesu poliaddycji. Następnie, toksyczność polikationów będzie testowana na kilku ludzkich liniach komórkowych, co może być wizualizowane za pomocą technik mikroskopowych. Używając pomiarów elektrofizjologicznych, zmierzemy, czy polikationy rzeczywiście mogą blokować kanały jonowe, podobnie jak toksyny zwierzęce. W tego typu pomiarach mierzone są właściwości elektryczne komórek, które wynikają z działania kanałów jonowych. Wreszcie, symulacje komputerowe pozwolą nam zwizualizować i zrozumieć zmierzoną aktywność polikationów. Symulacje te łączą zasady fizyczne i chemiczne z zaawansowanymi algorytmami komputerowymi, dając "film" przedstawiający atomy i cząsteczki w ruchu, co naśladuje ich rzeczywiste zachowanie. Zapewnia to unikalny wgląd w działanie badanych cząsteczek na poziomie atomowym i stanowi pomost pomiędzy różnymi technikami eksperymentalnymi w kierunku pełnego zrozumienia badanego zjawiska.

Oczekujemy, że projekt przyczyni się do lepszego zrozumienia, dlaczego polikationy są toksyczne oraz jaki mechanizm(y) stoi za tą toksycznością. W szczególności, planujemy potwierdzić lub odrzucić hipotezę, że polikationy blokują kanały jonowe. Wyniki będą miały istotne znaczenie dla projektowania i otrzymywania nowych mniej toksycznych polikationów w przyszłości. Biorąc pod uwagę szerokie zastosowanie polikationów w wielu dziedzinach, nasze badania będą prowadziły w kierunku lepszych, mniej toksycznych i bardziej wydajnych nośników opartych na polikationach.