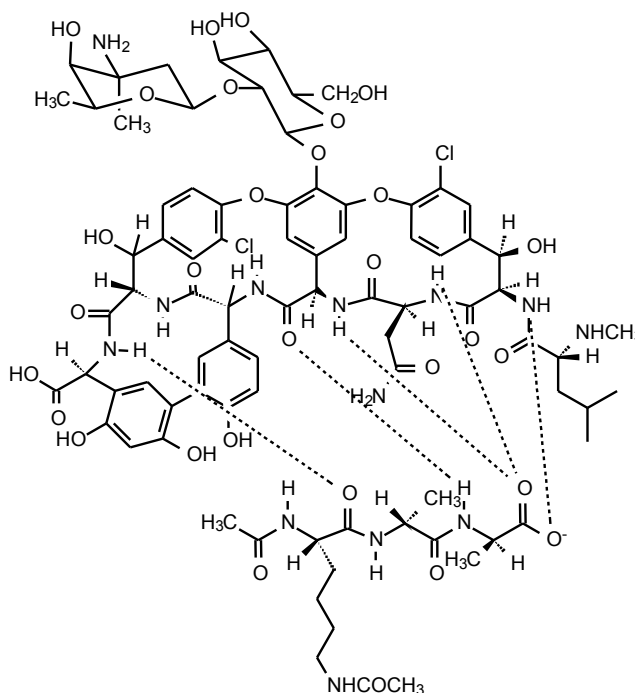




Zadanie 16 *Badania oddziaływań pochodnych wankomycyny z fragmentem ściany komórkowej bakterii Gram-dodatniej*

Wankomycyna po raz pierwszy została wyizolowana ze szczepu *Streptomyces* (obecnie *Amycolatopsis*) *orientalis* w połowie lat pięćdziesiątych ubiegłego stulecia.¹ Dzięki badaniom prowadzonym z początku lat osiemdziesiątych poznaliśmy jej strukturę krystalograficzną.² Te doniesienia pozwoliły na zaproponowanie nowej grupy antybiotyków – glikopeptydów, czyli makromolekuł zbudowanych z peptydów i węglowodanów.³



Jednym z wielu poznanych mechanizmów działania antybiotyków jest inhibicja biosyntezy ściany komórkowej bakterii, która jest wielowarstwową strukturą zbudowaną z membrany cytoplazmatycznej, warstwy peptydoglikanu (grubsza u bakterii Gram-dodatnich), z membrany zewnętrznej i perioplazmatycznej.⁴ Peptydoglikan zbudowany jest z długich łańcuchów polisacharydowych, składających się z powtarzających się jednostek *N*-acetylo-D-glukozaminy (GlcNAc) oraz kwasu *N*-acetylo-D-muraminowego (MurNAc). Do MurNAc przyłączony jest fragment peptydu, który poprzez mostek peptydowy łączy się z kolejnym łańcuchem tworząc silnie usieciowaną, sztywną strukturę, która chroni bakterie przed pękaniem wywołanym przez wysokie ciśnienie osmotyczne w cytoplazmie.⁵ Wynika z tego, że peptydoglikan jest niezbędną i najważniejszą częścią ściany komórkowej bakterii,

¹ a) Wiley, P.F.; Gerzon, K.; Flynn, E.H.; Sigal, Jr. M.V.; Weave O.; Quarck, U.C.; Chauvette, R.R.; Monahan R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6062; b) I. Paterson, M.M. Mansuri, *Tetrahedron*, **1958**, 41, 3569; c) J.D. Smilack, W.R. Wilson, F.R. Cockerill III, *Mayo Clin. Proc.*, **1999**, 66, 1270; d) D.C. Brittain, *Med. Clin. North Am.*, **1987**, 71, 1147.

² Harris, C.M.; Harris, T.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4293.

³ Rocchi, R.; Biondi, L.; Filira, F.; Golbo, M., *CHIMICA OGGI chemistry today*, **2003**, 6, 17.

⁴ Scheldon Jr. A.T., *Clin. Lab. Sci.*, **2005**, 18, 170.

⁵ Wong, C.H.; Bryan, M.C., *Pure Appl. Chem.*, **2003**, 75, 179



INNOWACYJNA
GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



ponieważ chroni ją przed degradacją.⁶ Wiedza na ten temat pozwoliła wykorzystać do walki z bakteriami antybiotyki, które wpływają na biosyntezę peptydoglikanu. Synteza ta jest procesem wieloetapowym, polegającym na: a) biosyntezie kwasu UDP-*N*-acetylo-*D*-muraminowego, b) przyłączeniu do tego kwasu fragmentu pentapeptydu, c) transporcie tego fragmentu przez błonę plazmatyczną i przyłączeniu go do powiększającego się peptydoglikanu.⁷ Przeciwdrobnoustrojowe działanie antybiotyków polega na zahamowaniu określonego etapu tej syntezy. Wankomycyna zaburza polimeryzację peptydoglikanu i/lub tworzenie się wiązań poprzecznych w wyniku oddziaływania z substratami transglikozylaz i transpeptydaz.⁸ Wrażliwość bakterii na wankomycynę jest konsekwencją powstawania kompleksu tego antybiotyku z dipeptydem *D*-Ala-*D*-Ala, będącego fragmentem prekursora peptydu w miejscu wiązania podjednostek peptydoglikanu.

Do planowanych badań planujemy wykorzystać syntetycznie otrzymane muramylopentapeptydy zarówno o typowej dla *S. Aureus* strukturze jak i opisywane w literaturze modyfikacje produkowane w mechanizmie obronnym bakterii. Drugi człon syntetyczny stanowić będzie otrzymanie modyfikowanych (z zachowaniem peptydowej części korowej) pochodnych wankomycyny. W obu tych przypadkach jako substraty używane będą odnawialne związki pochodzenia naturalnego, niektóre praktycznie nie dostępne na drodze syntezy chemicznej (wankomycyna). Do badania oddziaływania syntetycznie otrzymanych związków planujemy wykorzystać szereg technik pozwalających na badanie tworzących się makrokompleksów. Należy tutaj wymienić elektroforezę, LC-MS i przede wszystkim NMR. Obok prac syntetycznych prowadzone będą badania tych samych oddziaływań przy wykorzystaniu techniki dynamiki molekularnej. Liczymy, że w ten sposób uzyskamy szereg dodatkowych informacji dotyczących budowy tworzącego się kompleksu peptydoglikan-ściana komórkowa. Ideą tego zadania jest próba znalezienia korelacji badanych oddziaływań z wynikami badań biologicznej aktywności otrzymanych analogów wankomycyny wobec szczepów wybranych bakterii Gram-dodatnich.

⁶ Hiramatsu, K., *Lancet Infections Diseases*, **2001**, 1, 147.

⁷ Van Heijenoorn, J., *Bacterial Cell Wall*, edited by J.M. Ghuysen & R. Hakenbeck, Amsterdam, Science, 39.

⁸ Kahne, D.; Leimkuhler, K.; Lu, W.; Walsh, C., *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 425.