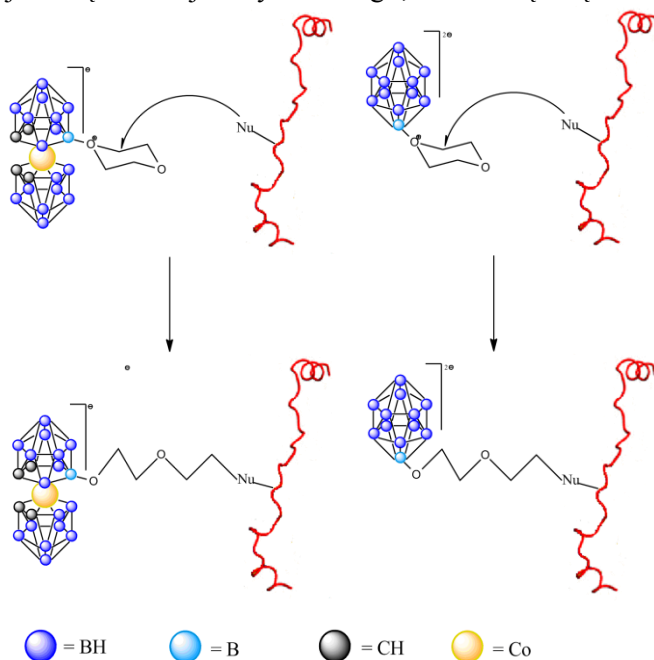


Celem projektu jest określenie wpływu kowalencyjnego przyłączenia klasterów boru do peptydu, tymozyny β_4 (T β_4) na jej właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczną. Klaster boru są związkami składającymi się z atomów boru, wodoru i opcjonalnie atomów węgla i mają strukturę przypominającą klatkę. Klaster boru mogą być użyte do modyfikacji właściwości farmakokinetycznych peptydów terapeutycznych, ponieważ mogą tworzyć agregaty, oddziaływać z cyklodextrynami i białkami osocza krwi. Farmakokinetyka opisuje jak organizm wpływa na lek po jego podaniu. W tym projekcie zsyntezowane zostaną koniugaty z dwoma klasterami boru o różnych właściwościach fizykochemicznych. Badania będą także dotyczyły określenia właściwości fizykochemicznych otrzymanych koniugatów, ich aktywności biologicznej i oddziaływania z albuminą surowicy.

T β_4 jest peptydem, który posiada szeroką aktywność biologiczną prowadzącą do zwiększenia regeneracji różnych tkanek po urazie. Jednakże, T β_4 ma krótki czas półtrwania w osoczu, co osłabia jej działanie. Tworzenie koniugatów T β_4 – klaster boru pozwoli peptydowi na tworzenie kompleksów kilku peptydów oraz oddziaływanie z białkami surowicy. Klaster boru mogą tworzyć silne kompleksy z cyklodekstrynami. Cyklodextryny są związkami składającymi się z cząsteczek cukrów, które tworzą pierścien. Wnętrze tego pierścienia jest hydrofobowe i może służyć do kompleksowania wielu związków. Cyklodekstryny przyłączone do nośnika mogą służyć za platformy, do których mogłyby kompleksować koniugaty T β_4 – klaster boru. T β_4 znajdująca się w takich kompleksach charakteryzowałaby się dłuższym czasem półtrwania i wzmocnionym działaniem na docelowe tkanki. Klaster boru mogą także tworzyć agregaty oraz oddziaływać z albuminą surowicy, głównym białkiem osocza krwi, która służy jako transporter np. dla kwasów tłuszczowych, hormonów i farmaceutyków. Te oddziaływania także mogą zwiększyć czas półtrwania T β_4 w osoczu krwi oraz zwiększyć jej aktywność biologiczną.

W tym projekcie zostaną zsyntezowane koniugaty T β_4 z wybranymi klasterami boru. W otrzymanych koniugatach, T β_4 zostanie zmodyfikowana w różnych regionach swojej sekwencji, pozwalając na określenie zależności pomiędzy miejscem modyfikacji a aktywnością biologiczną. Zostaną wybrane koniugaty o najlepszych właściwościach. Zbadane zostaną właściwości fizykochemiczne, takie jak struktura peptydu oraz zdolność do agregacji. Określony zostanie wpływ koniugatów na przeżycie szczurzych kardiomiocytów i miocytów hodowanych w warunkach o obniżonym stężeniu tlenu. W końcowej części projektu, zbadane zostaną oddziaływania koniugatów z ludzką i bydlęcą albuminą surowiczą.

Wiele peptydów, które wykazują obiecującą aktywność farmakologiczną posiada krótki czas półtrwania w osoczu, a przez to mniejszą aktywność w badaniach klinicznych. Czas półtrwania T β_4 podanej dożylnie ludziom wynosi 1 – 2h, w zależności od dawki, co oznacza, że peptyd jest szybko usuwany z organizmu. Sytuacja, w której podana dawka leku powoduje wysokie stężenie początkowe tego leku, a następnie stężenie szybko obniża się, zmniejsza wydajność leczenia. Potrzebne staje się częste podawanie leku, co prowadzi do dużych fluktuacji stężenia leku w organizmie, co może być szkodliwe dla pacjenta. Potrzebny jest więc rozwój nowych strategii, które zwiększą czas półtrwania T β_4 .



Schemat mechanizmu reakcji przyłączenia kowalencyjnego klasterów boru do tymozyny β_4 .