

Peptydy, to związki chemiczne zbudowane, podobnie jak białka z aminokwasów. Pełnią one bardzo ważne funkcje biologiczne; znaczna część hormonów i neurotransmiterów to właśnie peptydy. Endogenne peptydy działają też przeciwdrobnoustrojowo stanowiąc ważny element systemu obronnego organizmu. Z uwagi na stosunkowo niewielkie rozmiary cząsteczek, wysoką aktywność i specyficzność, niską toksyczność, oraz praktycznie brak oddziaływań z innymi lekami, naturalnie występujące peptydy i ich syntetyczne analogi uważane są za potencjalnie atrakcyjne związki o znaczeniu terapeutycznym. Niestety większość z nich jest w układach biologicznych nietrwała i ulega szybkiemu rozpadowi. Z tego powodu bardzo niewiele peptydów znalazło zastosowanie w praktyce medycznej. Z kolei stosowane antybiotyki charakteryzują się stosunkowo niewielką specyficznością (uszkadzają nie tylko komórki zmienione chorobowo, ale też i zdrowe), niewielką biodostępnością (tylko część cząsteczek leku dociera do celu) wynikającą także z ich niskiej rozpuszczalności. Celem projektu jest otrzymanie nowej klasy potencjalnych terapeutyków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Związki te to tzw. biokoniugaty, powstałe z połączenia dwóch peptydów (hybrydy peptydowe) lub peptydu z antybiotykiem. Związki te mają łączyć korzystne cechy leków (bardzo dobrze zdefiniowany i ukierunkowany na konkretne schorzenie profil farmakologiczny) z peptydami. Te o podobnej aktywności biologicznej do leku mają wzmacnić jego działanie. Inne charakteryzujące się zdolnościami przechodzenia do wnętrza komórki (tzw. peptydy penetrujące komórki - CPPs), ułatwić dostęp chemioterapeutyku do miejsca działania. Obie składowe koniugatu połączone będą łącznikami, które będą trwałe w układach biologicznych (wiązania amidowe), lub też w warunkach odbiegających od fizjologicznych ulegać degradacji. W tym wypadku łącznikami będą wrażliwe na działanie czynników redukujących wiązania disulfidowe lub krótkie peptydy degradowane przez enzymy. Dzięki takiemu podejściu, peptyd będący składnikiem koniugatu ułatwi dostęp do miejsca działania (komórek patogennego mikroorganizmu), a uwolniony lek będzie działał zgodnie ze swoim przeznaczeniem. Syntetyzowane koniugaty będą zawierały jeden z trzech antybiotyków; nystatynę, polienowy związek chemiczny o działaniu przeciwgrzybiczym, flukonazol powszechnie stosowany lek przeciwgrzybiczy oraz lewofloksacynę, antybiotyk z grupy fluorochinolonów o szerokim spektrum działania wobec bakterii gram dodatnich i gram ujemnych. Peptydami przeciwdrobnoustrojowymi wykorzystywanymi w badaniach będą peptydy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym (występujące w organizmach kręgowców katelicyny, laktoferrycyny, laktoferrampina, syntetyczne peptydy o aktywności przeciwdrobnoustrojowym (HLOpt2, Lfpep) Peptydy penetrujące komórki, które planuje się wykorzystać w tworzeniu koniugatów to transportan 10, analogi inhibitora trypsyny SFTI-1 wyodrębnionego z nasion słonecznika. Planowane do syntezy hybrydy peptydowe zawierać będą dwa różne peptydy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Wszystkie hybrydy i koniugaty peptydowe syntetyzowane będą w laboratorium Kierownika projektu, natomiast badania biologiczne przeprowadzane będą głównie w laboratorium prof. Tzi Bun Nga ze Szkoły Nauk Biomedycznych Chińskiego Uniwersytetu w Hongkongu. Wśród związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej szczególnym zainteresowaniem objęte będą te hamujące aktywność grzybów szczepu *Candida spp*, a zwłaszcza *C. albicans*. Patogeny te mają istotny (ponad 50%) udział w infekcjach w szpitalach, podnosząc znacząco zachorowalność i śmiertelność. Niektóre ze szczepów wykazują oporność na działanie wielu antybiotyków. Stąd konieczność opracowania nowych antybiotyków. Najbardziej aktywne związki zostaną poddane badaniom na szczepach lekoopornych oraz in vivo na myszach. Ponadto, do związków o największej aktywności zostaną wprowadzone ugrupowania wykazujące fluorescencję, dzięki temu możliwe będzie śledzenie (pod mikroskopem fluorescencyjnym) rozmieszczenia tych związków w komórkach. Wyniki uzyskane w ramach projektu zostaną przedstawione na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, opublikowane w specjalistycznych, międzynarodowych czasopismach naukowych. W wypadku otrzymania związków o dużym potencjale aplikacyjnym (nowe leki o lepszych właściwościach niż dotychczas stosowane) zostaną podjęte dalsze działania w kierunku komercjalizacji uzyskanych wyników. W proponowane badania zaangażowani będą oprócz pracowników naukowych także młodzi badacze ze stopniem doktora, doktoranci i studenci. Ponieważ syntezy tych związków nie należą do rutynowych i podejmowane są tylko przez zespoły badawcze o dużym doświadczeniu, w trakcie realizacji proponowanego programu badawczego, osoby te uzyskają bardzo cenne doświadczenie. Specjaliści z zakresu syntez koniugatów są bardzo poszukiwani, zarówno na rynku krajowym, jak i międzynarodowym.