

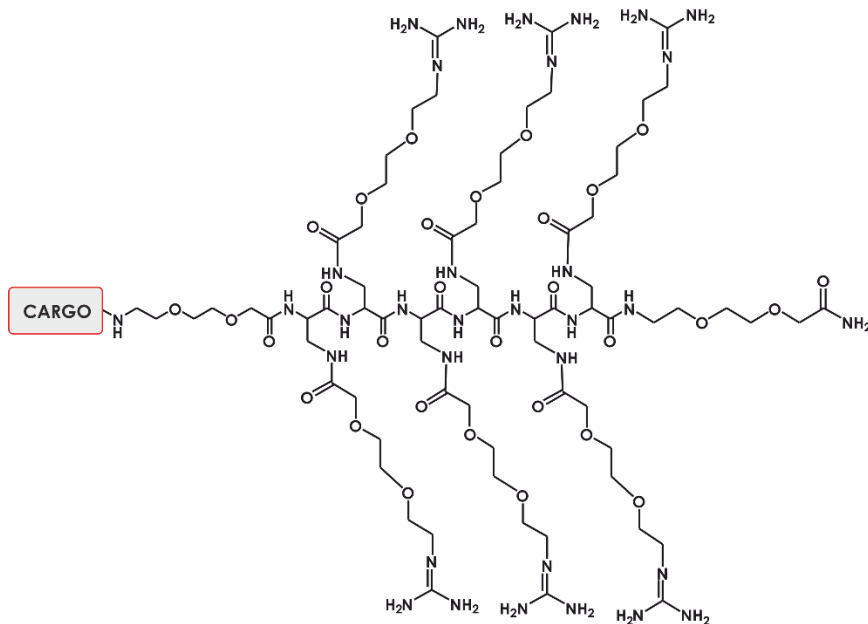
Nowa klasa peptydów penetrujących jądro komórkowe. Projektowanie, synteza, mechanizm działania.

Dr hab. Magdalena Wysocka
Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański

Peptydy bogate w reszty argininy należą do grupy peptydów penetrujących błonę komórkową zdolnych do transportowania do wnętrza komórki całego repertuaru związków chemicznych (DNA, RNA, peptydy, białka i niskocząsteczkowe substancje terapeutyczne). Częsteczki poliargininy zawierające powyżej pięciu reszt Arg efektywnie przenikają przez błonę komórkową, a czasami stanowią część większego peptydu, który przenosi transportowany związek bezpośrednio do jądra komórki wykorzystując sekwencję lokalizacji jądrowej (ang. nuclear localisation signal (NLS)).

Ogólnym celem tego projektu jest określenie mechanizmu działania nowego peptydomimetyku penetrującego błonę komórkową, którego strukturę przedstawiono na rysunku 1. Związek ten zbudowany jest z sześciu reszt DAPEG (kwasu L-2,3-diaminopropionowego (DAP) modyfikowanego w łańcuchu bocznym resztami sfunkcjonalizowanego glikolu etylenowego (PEG)). Nasze badania pokazują, że związek ten oznakowany 5/6-karboksyfluoresceiną efektywnie penetruje błonę komórkową testowanych komórek i jest akumulowany w jądrze komórkowym nie wykazując przy tym istotnej cytotoksyczności. Ponadto związek ten jest stabilny proteolitycznie. Wobec braku doniesień dotyczących peptydomimetyków penetrujących jądro komórkowe proponujemy szereg eksperymentów dotyczących określenia właściwości i wymagań strukturalnych tego typu związków wpływających na ich transport do jądra komórkowego. Ponadto planujemy ocenić wpływ obecności takich związków na cykl życiowy komórek nowotworowych i zdrowych. Zsyntetyzujemy koniugaty otrzymanego związku z różnymi typami cząsteczek (RNA, peptydy, chemoterapeutki) i zbadamy wpływ tak otrzymanych cząsteczek na żywotność i właściwości badanych komórek. W tym celu planujemy otrzymać szereg analogów związku wiodącego które wykorzystamy jako narzędzia do realizacji niniejszego projektu.

W wyniku realizacji projektu planujemy otrzymać nową klasę peptydomimetyków penetrujących błonę komórkową jądra.



RYSUNEK 1. Struktura peptydomimetyku zbudowanego z reszt DAPEG, gdzie w pozycji cargo znajduje się 5/6-karboksyfluoresceina.