

## ***Peptydomimetyczna strategia poprawy przeciwdrobnoustrojowych właściwości kalcyterminy***

### **Cel projektu**

Celem tego projektu jest synteza nowych biomolekuł do zastosowania w leczeniu chorób zakaźnych oraz zbadanie ich interakcji z niektórymi biologicznie jonami metali (cynk i miedź), które mogą poprawić aktywność przeciwdrobnoustrojową. Spróbujemy zmodyfikować natywną strukturę aktywnej biomolekuły (kalcyterminy, naturalnej cząsteczki antybiotyku występującej w drogach oddechowych człowieka) w celu zwiększenia jej potencjału; w ten sposób zbadamy właściwości potencjalnej nowej klasy środków przeciwdrobnoustrojowych opartych na metalach o wyższej stabilności metabolicznej i prawdopodobnie ulepszonej skuteczności przeciwko mikroorganizmom chorobotwórczym.

### **Powody podjęcia próby tematu badawczego**

Przyczyny tego tematu badawczego można znaleźć w potrzebie innowacyjnych terapii farmakologicznych. W rzeczywistości, pomimo poprawy środków przeciwdrobnoustrojowych w ciągu ostatnich dziesięcioleci, obecnie istnieje tylko ograniczona liczba skutecznych leków przeciw chorobom zakaźnym, a zjawisko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (oporność wywołana przez mikroorganizmy chorobotwórcze na poprzednio skuteczne leczenie) nadal stanowi kliniczne oraz obciążenie finansowe światowego systemu opieki zdrowotnej. Jednak zastosowanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP) stanowi obiecującą strategię projektowania nowych leków, głównie dzięki ich rzadkiemu podejściu do wywołania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Peptydy są krótkimi łańcuchami połączonych ze sobą aminokwasów, odróżniają się od białek na podstawie wielkości i są naturalnie obecne w organizmie ludzkim, pełniąc różne role biologiczne. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe są zatem peptydami zaangażowanymi w ludzką odpowiedź immunologiczną, szczególnie podczas infekcji. Niemniej jednak, aby zaprojektować terapię opartą na peptydzie przeciwdrobnoustrojowym, należy zoptymalizować te bioaktywne cząsteczki, poprawiając ich potencjał terapeutyczny, a w szczególności ich stabilność metaboliczną. Takie cele można osiągnąć, zmieniając strukturę peptydu, stosując nienaturalnie występujące elementy budulcowe i zmiany chemiczne. Naszym pierwszym kandydatem jako nowych środków przeciwdrobnoustrojowych jest kalcytermina, bioaktywny peptyd występujący w drogach oddechowych człowieka. Wybór ten wynika z jego zdolności do hamowania wzrostu bakterii i grzybów, z lepszymi wynikami, gdy wiąże się z jonami Zn(II) i Cu(II), dwoma kluczowymi metalami dla życia ludzi i patogenów.

### **Opis badan**

Pierwszym celem tego projektu jest zaprojektowanie i synteza nowych peptydów pochodzących z kalcyterminy. Istnieją różne możliwe strategie i zbadamy różne możliwości, w tym kilka syntez peptydów zawierających aminokwasy, które nie są rozpoznawane przez ludzkie enzymy, aby mogły oszukać procesy biodegradacji. Synteza sekwencji peptydowych zostanie osiągnięta za pomocą dobrze opisanych procedur, podczas gdy oczyszczenie produktów zostanie przeprowadzone za pomocą chromatografii cieczowej. Testowana będzie stabilność enzymatyczna wszystkich nowych cząsteczek. Ich aktywność przeciwdrobnoustrojowa w obecności i nieobecności jonów metali będzie następnie badana na najczęstszych patogenach (bakterie Gram-dodatnie i ujemne, grzyby). Szczególna uwaga zostanie poświęcona wirusowi SARS-CoV-2, ponieważ kalcytermina jest obecna w płynie śluzowym ludzkich dróg oddechowych. Takie analizy pozwolą nam wybrać najbardziej obiecujące pochodne kalcyterminy i jej kompleksy z metalami metali – kalcytermina wykazuje lepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową w obecności jonów metali. Projekt skupi się również na tym, w jaki sposób metale oddziałują z naszymi syntetyzowanymi cząsteczkami, w celu znalezienia powiązań z ich aktywnością biologiczną. Zastosowany zostanie szeroki zakres technik eksperymentalnych w celu uzyskania parametrów termodynamicznych interakcji metal-ligand oraz identyfikacji miejsc wiązania i geometrii koordynacyjnej utworzonych kompleksów metali.

### **Oczekiwane rezultaty**

Oczekujemy, że znajdziemy nowe, nienaturalne peptydy lub peptydomimetyki o ulepszonej stabilności enzymatycznej i obiecującej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Modyfikacje struktury peptydu zapewnią wyższą stabilność proteolityczną. Ponadto zdolność do interakcji z metalami zostanie prawdopodobnie zachowana i sprawdzona pod kątem nowych zsyntetyzowanych i najbardziej obiecujących pochodnych peptydowych. Oczekujemy, że aktywność bakteriobójcza jest związana ze zdolnością koordynacyjną metalu peptydu, biorąc pod uwagę, że metale mogą działać jako kofaktory (cząsteczki, które oddziałują z peptydem / białkiem w celu zagwarantowania jego aktywności biologicznej), pełniąc funkcję strukturalną i interweniując jako „składnik odżywczy” zarówno dla człowieka, jak i patogenu. Biorąc pod uwagę możliwość znalezienia korelacji między aktywnością biologiczną a interakcją metalu, jesteśmy również pewni, że uzyskamy nowe klasy środków przeciwdrobnoustrojowych, które będą służyć jako materiał wyjściowy do nowych strategii terapeutycznych przeciwko chorobom zakaźnym.