

W jamie ustnej znajduje się druga co do wielkości i zróżnicowania mikroflora w organizmie człowieka, w której **bytuje ponad 700 szczepów bakterii, a także grzyby, wirusy i pierwotniaki**. Mikrobiom jamy ustnej odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy w jamie ustnej. Brak równowagi między bakteriami, a zdolnością obronną żywiciela może prowadzić nie tylko do zakażeń przyzębia, ale także do innych, ogólnoustrojowych chorób, takich jak np. infekcje układu oddechowego (poprzez bezpośrednie inhalacje drobnoustrojów przez dolne drogi oddechowe) lub choroby serca, łuszczyca, zapalenie stawów, kancerogeneza w różnych miejscach ciała (poprzez przenoszenie patogenów przez krwiobieg). Choroby układu oddechowego są odpowiedzialne za znaczną zachorowalność i śmiertelność w populacji ludzkiej. Narastające **trudności w skutecznej profilaktyce i leczeniu wielu infekcji** są związane z rosnącą opornością bakterii, pasożytów i grzybów na powszechnie stosowane antybiotyki. **Oporność na antybiotyki jest głównym problemem XXI wieku** i globalnym zagrożeniem dla życia ludzkiego, zwłaszcza teraz, w dobie kryzysu związanego z nowym koronawirusem SARS-CoV-2, obserwowanych jest wiele infekcji współistniejących, wywołanych przez inne wirusy, bakterie czy grzyby, pochodzące w znacznej mierze z jamy ustnej.

Ze względu na przerażająco szybkie tempo wzrostu bakterii opornych na antybiotyki, należy opracować nowe strategie zwalczania patogenów chorobotwórczych. **Ślina jest pierwszą linią obrony** jamy ustnej przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. W tym płynie ustrojowym, **unikalny zestaw peptydów przeciwdrobnoustrojowych** (AMPs, ang. antimicrobial peptides), **zwalcza patogeny w obronie gospodarza**. **Jony metali** są często niezbędne do ich funkcji biologicznych, odgrywając ważną rolę jako kofaktory enzymów ślinowych i powodując zmiany konformacyjne w białkach śliny, prowadząc ostatecznie do istotnej modulacji ich funkcjonalności, w tym do **wzmocnienia ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej**. AMPs (a także leki oparte na AMPs) posiadają również wady - jedną z głównych jest ich **słaba stabilność proteolityczna**, która poważnie ogranicza zastosowanie kliniczne.

Najbardziej rozsądnym rozwiązaniem wspomnianego problemu, a także **celem tego projektu, jest zaprojektowanie opartych na peptydach przeciwdrobnoustrojowych ze śliny, metabolicznie stabilnych, nietoksycznych oraz wzmocnionych obecnością metali, peptydomimetyków, w celu wyeliminowania patogennych mikroorganizmów z jamy ustnej. Włączenie nienaturalnie występujących bloków budulcowych** do naturalnie występujących peptydów (np. w miejscach najbardziej podatnych na degradację metaboliczną) **może zmienić ich właściwości fizykochemiczne bez osłabiania aktywności przeciwdrobnoustrojowej**, co jest kluczowe w projektowaniu nowych peptydomimetyków.

W celu osiągnięcia jak najlepszych wyników zostanie przeprowadzonych szereg etapów badań od **zaprojektowania peptydomimetyków, poprzez syntezę, po scharakteryzowanie ich właściwości strukturalnych i termodynamicznych**. Obliczenia teoretycznego modelowania molekularnego uzupełnią charakterystykę kompleksów utworzonych z jonami metali, a **testy biologiczne** na wybranych szczepach bakterii pozwolą zweryfikować, czy działanie przeciwbakteryjne zostało utrzymane (lub, najlepiej, poprawione).

**Efektom tej pracy będą nowe, stabilne proteolitycznie i skuteczniejsze w zwalczaniu drobnoustrojów, pochodne wybranych peptydów ze śliny i ich kompleksów z jonami Zn(II) oraz Cu(II).**

Uzyskane wyniki pozwolą wyciągnąć wnioski, czy „uzbrojenie” naturalnie występujących w ślinie peptydów w doskonałą „amunicję”: D-, β-, γ- i nienaturalne aminokwasy oraz jony cynku lub miedzi, będzie w stanie zwalczać patogeny odporne na antybiotyki. Takie podejście pozwoli nam **uzyskać nowej klasy środki przeciwdrobnoustrojowe, oparte na jonach metali**, posiadające wyższą stabilność metaboliczną i prawdopodobnie zwiększoną skuteczność działania przeciwko patogenom kolonizującym jamę ustną.