

Nowe tricykliczne glikomimetyki jako ligandy receptora DC-SIGN

Trwająca pandemia koronawirusa (Covid-19), spowodowana przez zakaźną chorobę układu oddechowego, którą wywołuje drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (*ang.* Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), pociąga za sobą intensywne naukowe prace badawcze w obszarze leków przeciwwirusowych i szczepionek. W tym kontekście glikomimetyki (związki, które naśladują strukturę i aktywność węglowodanów), ze względu na ich wyjątkowe właściwości (np. powinowactwo, stabilność i biodostępność), są bardzo obiecującymi kandydatami na leki. W organizmach żywych glikomimetyki mogą wchodzić w interakcje z lektynami, które są wiążącymi węglowodany glikoproteinami. Wśród lektyn, DC-SIGN (*ang.* *Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*) jako receptor znajdujący się na komórkach dendrytycznych, odgrywa istotną rolę we wrodzonej odporności. Ten typ lektyn pełni funkcję portu dla patogenów (np. SARS-CoV, SARS-CoV-2, HIV, ludzki Norowirus, wirus grypy, wirus Zika, itp.). Dlatego DC-SIGN jest niewątpliwie bardzo obiecującym celem badań w kontekście kształtowania odpowiedzi immunologicznej. A opracowanie skutecznych antagonistów receptora DC-SIGN jest bardzo pożądane.

Głównym celem projektu jest stworzenie efektywnych ligandów receptora DC-SIGN, które mogą znaleźć zastosowanie jako preparaty antywirusowe.

Cel ten zostanie zrealizowany poprzez:

1. Screening wirtualny dużej biblioteki tricyklicznych pochodnych węglowodanów.
2. Syntezę i charakterystykę szeregu wybranych związków.
3. Badania oddziaływań syntezowanych glikomimetyków z receptorem DC-SIGN.

Projekt łączy w sobie obliczenia teoretyczne, syntezę organiczną oraz badania biofizyczne. Aby przewidzieć zdolność do kompleksowania związków, użyjemy oprogramowania do symulacji komputerowej oddziaływań białko-ligand. Ligandy z przewidywanym wysokim powinowactwem zostaną zsyntetyzowane i wybrane do oceny eksperymentalnej.

Część syntetyczna, najbardziej pracochłonna, będzie obejmować opracowanie ogólnej i wydajnej metody otrzymywania nowych ligandów receptora DC-SIGN, wykorzystując jako substraty proste monosacharydy (glukozę, mannozę, galaktozę).

Badania oddziaływań syntezowanych glikomimetyków z białkiem DC-SIGN będzie przeprowadzone za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego oraz izotermicznej kalorymetrii miareczkowej. Uzyskane wyniki pozwolą na ustalenie wpływu czynników strukturalnych na właściwości kompleksujące badanych związków.

Po opracowaniu skutecznych monowalentnych ligandów, multiwalentne ligandy receptora DC-SIGN zostaną zsyntezowane i zbadane.

Podsumowując, w trakcie realizacji projektu zostanie poszerzona podstawowa wiedza w dziedzinie chemii glikomimetyków. Ponadto otrzymane tu cząsteczki mogą mieć praktyczne zastosowanie jako potencjalne leki przeciwwirusowe.