

Celem projektu jest **uzyskanie nowych, efektywnych i stabilnych metabolicznie kompleksów metali z przeciwdrobnoustrojowymi analogami klawanin opartych na peptydach retro-inverso** oraz **zrozumienie, w jaki sposób modyfikacja retro-inverso wpływa na zdolność wiązania metali i właściwości przeciwdrobnoustrojowe.**

Dlaczego chcemy rozwiązać tą zagadkę? Inspiracją dla tego projektu jest rosnąca oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe – Komisja Europejska twierdzi, że jeśli nie zostaną opracowane nowe klasy owoców przeciwdrobnoustrojowych, to w 2050 roku prawie 50 milionów zgonów na całym świecie będzie spowodowanych opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe. Ta drastyczna wizja sprawia, że aktywnie poszukuje się nowych, skutecznych metod leczenia. Gdzie szukać możliwych rozwiązań? Ze względu na ogólny brak oporności na peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMP), uważa się je za potencjalną „skarbnicę” nowych klas leków. Jednak ich największa wada, **niestabilność proteolityczna**, poważnie ogranicza ich zastosowanie kliniczne.

Planujemy rozwiązać ten problem za pomocą tzw. **peptydów-inverso**; mają odwrócone sekwencje i chiralność w stosunku do ich cząsteczek macierzystych, jednocześnie zachowują identyczny układ łańcuchów bocznych, a w niektórych przypadkach podobną strukturę. Obecność D-aminokwasów, która skutkuje odwróconą chiralnością, czyni je **mniej podatnymi na degradację proteolityczną**, przewyżając główną wadę leków opartych na peptydach – ich brak stabilności. Aby zmaksymalizować podobieństwo do ich natywnych analogów, w peptydach retro-inverso, D-aminokwasy są wprowadzane do sekwencji w odwrotnym kierunku. Daje to w rezultacie peptyd, w którym łańcuchy boczne nakładają się na łańcuchy natywnego L-peptydu, ale mają „odwrócone” wiązania amidowe oraz grupy N- i C-końcowe.

Wydaje się, że **zarówno AMP, jak i peptydy retro-inverso są zatem potencjalną skarbnicą do odkrywania nowych, bezpiecznych leków o wydłużonym okresie półtrwania i zwiększonym potencjale jako nowe leki.** W ramach tego projektu planujemy wykorzystać obie strategie do zwiększenia siły działania przeciwbakteryjnego kompleksów metal-klawanina C.

Jednym z najbardziej ekscytujących wyników naszego projektu NCN Sonata Bis było wyjaśnienie wpływu koordynacji Zn(II) do klawaniny C (bogatego w His AMP z hemocytów z osłonic *Styela clava*) na strukturę, termodynamikę i przeciwbakteryjny sposób działania tego kompleksu. Pokazaliśmy, w jaki sposób **Zn(II)** (i, w mniejszym stopniu, również Cu(II)) **zmienia strukturę klawaniny C i drastycznie poprawia jej właściwości przeciwbakteryjne** oraz wyjaśniliśmy wpływ sekwencji niewiążących metale na aktywność przeciwdrobnoustrojową klawanin.

Planujemy **zwiększyć stabilność proteolityczną kompleksów metal-klawinina C**, a tym samym **zwiększyć ich aktywność biologiczną poprzez wprowadzenie modyfikacji retro-inverso**. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, nigdy wcześniej nie badano nie tylko chemii koordynacyjnej antybakteryjnych klawanin retro-inverso, ale **nie badano chemii koordynacyjnej peptydów retro-inverso**; nic nie wiemy o wpływie odwróconej sekwencji opartej na D-aminokwasach na sposób wiązania metalu do peptydu, selektywność względem metalu, strukturę i stabilność termodynamiczną.

Planujemy (i) **zaprojektować i zsyntetyzować modyfikowane (retro(-inverso)) analogi klawaniny (ModClav)** (Cel 1); (ii) przeanalizować **termodynamikę i strukturę** ich kompleksów Zn(II) i Cu(II) (Cel 2); (iii) określić ich **aktywność biologiczną** (MIC i cytotoksyczność ligandów ModClav i ich kompleksów z metalami na regularnych liniach komórkowych, Cel 3); (iv) ocenić **stabilność proteolityczną kompleksów metal-ModClav** i porównać je z odpowiednimi naturalnie występującymi formami (Cel 4), aby ostatecznie **zrozumieć związek między modyfikacjami retro-inverso klawanin, ich chemią koordynacyjną, stabilnością proteolityczną, strukturą, termodynamiką i sposobem działania**, które pozwolą nam (v) **zaprojektować chimeryczne kompleksy metal-ModClav, kowalencyjnie połączone z odpowiednimi antybiotykami lub cząsteczkami kierującymi** (Cel 5).

Wyniki, które planujemy uzyskać, będą miały wpływ na co najmniej kilka dziedzin badawczych: (i) po pierwsze, **będzie to duży wkład w ogólną wiedzę o pięknej, podstawowej chemii bionieorganicznej (jeszcze nie zbadanych(!)) kompleksów peptydów retro-inverso z Zn(II) i Cu(II) – wyjaśnimy, w jaki sposób różnica w chiralności wpływa na zdolności koordynacyjne peptydów retro-inverso**; po drugie (ii), wyniki projektu pozwolą nam zrozumieć nieorganiczną biochemię ModClav, związków, które są rzeczywiście istotne dla biologii; po trzecie (iii), może to naprawdę być **krokiem milowym w kierunku znalezienia nowych, stabilnych proteolitycznie leków przeciwdrobnoustrojowych.**