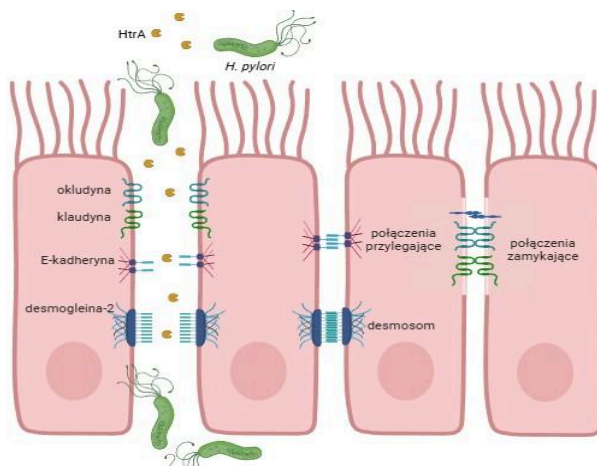


Synteza α -ketoamidowych pseudopeptydów – potencjalnych inhibitorów enzymu HtrA *Helicobacter pylori*

Maja Bogusz

Kierownik: dr Anna K. Puszeko

Helicobacter pylori to powszechnie występujące bakterie, którymi zainfekowane jest ponad 50% populacji. Mogą one kolonizować nabłonek żołądka, prowadząc do różnych powikłań np. przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej, a nawet nowotworów. Jednym z czynników wirulencji w początkowej fazie infekcji *H. pylori* jest wydzielany przez nie enzym HtrA (ang. *high-temperature requirement A*). Jest to proteaza serynowa, która hydrolizuje białka wchodzące w skład połączeń międzykomórkowych nabłonka żołądka – E-kadherynę, okludynę, kładynę oraz desmogleinę-2. Umożliwia to iniekcję kolejnego czynnika wirulencji – białka CagA – do komórek gospodarza i dalszy rozwój infekcji [1].



Rysunek 1: Działanie HtrA *H. pylori* na komórki nabłonka żołądka.

Popularną strategią w projektowaniu inhibitorów proteaz jest odwracalna inhibicja kowalencyjna. Pozwala ona ograniczyć typową dla inhibitorów kowalencyjnych toksyczność leków, spowodowaną nieodwracalnym wiązaniem się z niepożądanymi celami molekularnymi. Jednocześnie pozwala zachować zalety wiązania kowalencyjnego, takie jak silniejsze wiązanie i dłuższy czas działania. Jedną ze szczególnie dobrze działających grup funkcyjnych odwracalnych inhibitorów kowalencyjnych jest ugrupowanie α -ketoamidowe [2].

Celem badań było zaprojektowanie i synteza α -ketoamidowych pseudopeptydów, potencjalnych odwracalnych inhibitorów kowalencyjnych enzymu HtrA *Helicobacter pylori*. Zsyntezowano zabezpieczony α -ketokwasowy blok budulcowy (pochodną Fmoc-Ala), który następnie zastosowano w klasycznej syntezie peptydów na fazie stałej (Fmoc SPPS) [3]. Otrzymano cztery pseudopeptydy oraz cztery analogiczne związki, zawierające dodatkowo kwas dekanowy na N-końcu w celu zmniejszenia ich polarności. Związki zostaną przebadane pod kątem działania biologicznego na *H. pylori*.

Literatura:

- [1] Bernegger S., Brunner C., Vizovisek M. et al., Sci Rep. 2020, 10(1), 10563.
- [2] Faridoon, Zheng J., Zhang G., Li J. J., Future Med Chem. 2025, 17(4), 389–392.
- [3] Rohrbacher F., Zwicky A., Bode J. W., Helv. Chim. Acta. 2018, 101(5), e1800039.