

Zakład Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej  
Grupa badawcza „Biomimetyki strukturalne i funkcjonalne”

## Foldamery oligomocznikowe o potencjalnym działaniu antybakteryjnym

Bartłomiej Jedliński

Kierownik: **dr hab. Karolina Pułka-Ziach, prof. ucz.**

Opiekun: **mgr inż. Kinga Chaniewicz**

Melityna to 26-aminokwasowy peptyd będący głównym składnikiem jadu pszczoły miodnej (*Apis mellifera*). Wykazuje nieselektywną aktywność lityczną wobec błon komórkowych, co warunkuje jej silne działanie przeciwdrobnoustrojowe, ale też hemolityczne oraz cytotoksyczne [1][2]. Jedną ze strategii poprawy profilu terapeutycznego tego związku jest wykorzystanie jego skróconego 15-aminokwasowego fragmentu C-końcowego, określanego jako Mel(12-26). Badania zależności struktura–aktywność (SAR) peptydu Mel(12-26) wykazały, że przestrzenne rozmieszczenie hydrofobowych i hydrofilowych łańcuchów bocznych bezpośrednio warunkuje zarówno aktywność antybakteryjną, jak i hemolityczną tego związku [3].

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe wykazują ogromny potencjał jako innowacyjne terapeutyki w obliczu rosnącej antybiotykooporności, jednak ich głównym ograniczeniem pozostaje niska stabilność proteolityczna i krótki czas półtrwania *in vivo*. W celu zwiększenia odporności na degradację enzymatyczną projektuje się peptydomimetyki. Jedną z grup takich związków są *N,N'*-podstawione oligomoczniki, analogi  $\gamma$ -peptydów. Zastąpienie wiązań peptydowych wiązaniami mocznikowymi pozwala na tworzenie wysoce stabilnych struktur helikalnych o znacznie podwyższonej odporności na działanie proteaz [4][5].

W ramach pracy magisterskiej zaprojektowano kilka analogów melityny: analogi peptydowe, analogi oligomocznikowe oraz hybrydy peptydowo-oligomocznikowe.

W celu otrzymania pochodnych oligomocznikowych otrzymano z aminokwasów karbaminianowe bloki budulcowe z grupą azydkową jako zamaskowaną grupą aminową. Syntezy prowadzono na fazie stałej wobec promieniowania mikrofalowego. Sekwencje wszystkich analogów zostały potwierdzone za pomocą spektrometrii mas, natomiast struktura drugorzędowa zostanie potwierdzona za pomocą spektroskopii dichroizmu kołowego oraz dwuwymiarowego NMR.

Otrzymane związki zostaną przebadane pod kątem aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Sekwencje analogów melityny oraz wyniki badań zostały utajnione ze względu na możliwość objęcia ich procedurą patentową.

Literatura:

- [1] Asthana N., Yadav S., Ghosh J., J. Biol. Chem. 2004, 279, 55042-55050.
- [2] Terwilliger T. C., Weissman L., Eisenberg D., Biophys. J. 1982, 37(1), 353-361.
- [3] Yan H., Li S., Sun X., Mi H., He B., FEBS Letters. 2003, 554, 100-104.
- [4] Yoo S. H., Li B., Dolain C., Pasco M., Guichard G., Urea based foldamers, w: Methods in Enzymology, Academic Press, 2021.
- [5] Fischer L., Claudon P., Pendem N., Miclet E., Didierjean C., Ennifar E., Guichard G., Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 1067-1070.