

Streszczenie

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. antimicrobial peptides, AMPs) są głównymi składnikami wrodzonej odporności. AMPs to krótkie, kationowe łańcuchy peptydowe występujące u bakterii, roślin, płazów, owadów, ryb oraz ssaków. Wykazują działanie w stosunku do błon komórkowych drobnoustrojów prowadząc do ich destabilizacji a w następstwie do śmierci. Ze względu na szerokie spektrum działania są badane jako potencjalne leki w chorobach bakteryjnych, które zwalczą problem lekooporności.

Ludzka katelicydyna LL-37 to jedyny peptyd antymikrobiotyczny występujący u ludzi. Naturalnie przyjmuje formę nieaktywnej hCAP18, która pod wpływem proteiny 3 zostaje przekształcona w formę aktywną. LL-37 jest liniowym peptydem o kationowym charakterze oraz α -helikalnej strukturze. Jego nazwa jest ściśle związana ze strukturą pierwszorzędową w której na *N*-końcu występują dwie reszty leucyny a cały łańcuch składa się z 37 aminokwasów. Katelicydyna wykazuje szereg działań takich jak: udział w tworzeniu zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych, udział w procesie angiogenezy i apoptozy, działanie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe oraz immunomodulacyjne.

W ramach rozprawy doktorskiej strukturę natywnej katelicydyny LL-37 modyfikowałam wymieniając odpowiednio reszty: argininy, lizyny, izoleucyny oraz fenyloalaniny resztami DAPEG czyli kwasem *L*-2,3-diaminopropionowym modyfikowanym w łańcuchu bocznym sfunkcjonalizowanymi resztami odpowiednich oksakwasów. Wprowadzone modyfikacje zmieniały hydrofobowość łańcucha, która wpływa na aktywność przeciwdrobnoustrojową. Obecność dłuższych łańcuchów bocznych w modyfikowanych pozycjach w porównaniu do natywnej katelicydyny sprawiała, że peptydomimetyki były bardziej odporne na działanie deiminaz peptydyloargininowych.

Zsyntetyzowane analogi analizowałam metodą dichroizmu kołowego sprawdzając czy wprowadzone modyfikacje nie zmieniły α -helikalnej struktury drugorzędowej peptydu. Dodatkowo wykonałam analizę elektroforetyczną na podstawie, której potwierdziłam, że modyfikowane peptydy, wiązały się z plazmidem pUC19 oraz z dsDNA (76pz) tak samo efektywnie jak natywna katelicydyna.

Peptydomimetyki poddałam również badaniom aktywności enzymatycznej w celu określenia ich roli w stosunku do komórek linii HL-60 zróżnicowanych do cech neutrofilii.

Otrzymane związki: [Dap(MO1)^{13,20,24}]LL-37, [Dap(MO2)^{13,20,24}]LL-37

i [Dap(O₂)^{8,10,12,15,18,25}]LL-37 pełniły funkcję aktywacyjną w przypadku zróżnicowanych komórek.