

PEPTYDOMIMETYKI I FOLDAMERY AROMATYCZNE W CHEMII BIOLOGICZNEJ

PEPTIDOMIMETICS AND AROMATIC FOLDAMERS IN BIOLOGICAL CHEMISTRY

**Patrycja Ledwoń^{1,2}, Agnieszka Staśkiewicz^{1,3},
Michał Jewgiński¹, Rafał Latajka^{1,*}**

¹*Katedra Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska,
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław, Polska*

²*Interdepartmental Research Unit of Peptide and Protein Chemistry and Biology,
Department of NeuroFarBa, University of Florence, Via Ugo Schiff 6,
50019 Sesto Fiorentino, Italy*

³*Interdepartmental Research Unit of Peptide and Protein Chemistry and Biology,
Department of Chemistry "Ugo Schiff", University of Florence,
Via della Lastruccia 13, 50019 Sesto Fiorentino, Italy
e-mail: rafal.latajka@pwr.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Projektowanie, struktura i aktywność inhibitorów różnych klas enzymów
2. Korelacja pomiędzy strukturą a aktywnością peptydów i peptydomimetyków
3. Foldamery aromatyczne

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Patrycja Ledwoń jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Pracę magisterską realizowała w Zespole Chemii i Stereochemii Peptydów i Białek pod kierownictwem prof. dr. hab. Zbigniewa Szewczuka. Po stażu odbytym w 2018 r. na Uniwersytecie Florenckim, rozpoczęła badania do pracy doktorskiej w Katedrze Chemii Bioorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem prof. dr. hab. Rafała Latajki oraz prof. Paolo Rovero (Uniwersytet Florencki). Skupia się na projektowaniu, syntezie i zastosowaniu peptydów w leczeniu chorób skóry.



<https://orcid.org/0000-0003-2382-390X>

Mgr Agnieszka Staśkiewicz w latach 2013-2018 była studentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W 2018 roku została jego absolwentką i rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod opieką prof. dr. hab. Rafała Latajki. Współpracuje z grupą badawczą prof. Anny Marii Papini z Uniwersytetu Florenckiego. Jej zainteresowania naukowe głównie skupione są na syntezie peptydów na podłożu stałym oraz na badaniach ich aktywności biologicznej.



<https://orcid.org/0000-0003-2111-6726>

Dr inż. Michał Jewgiński jest adiunktem w Katedrze Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Pracę doktorską, realizowaną pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Pawła Kafarskiego, obronił w 2009 roku. Jego zainteresowania naukowe skupiają się na syntezie oraz badaniu struktury i aktywności biologicznej różnej klasy foldamerów peptydowych.



<https://orcid.org/0000-0003-4931-5452>

Prof. dr hab. Rafał Latajka jest pracownikiem Katedry Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Pracę doktorską, realizowaną pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Pawła Kafarskiego, obronił w 2001 roku, w 2009 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego, a 2022 roku tytuł profesora. Jego zainteresowania naukowe skupiają się wokół badań peptydomimetyków oraz foldamerów peptydowych, jak również badań zależności struktura-aktywność.



<https://orcid.org/0000-0003-2943-2838>

ABSTRACT

The interests of the research group working under the supervision of professor Rafał Latajka at the Department of Bioorganic Chemistry at the Wrocław University of Science and Technology are focused on several projects in the field of biological chemistry. Regardless of whether a given project concerns – the synthesis and activity of new enzyme inhibitors, peptides, peptidomimetics, or aromatic foldamers – the thread of correlation between the structure and activity of the studied systems always plays a pivotal role. In this article we are presenting current projects in our research group.

Keywords: inhibitors of enzymes, peptidomimetics, conformation, cosmeceutics, aromatic foldamers, SAR

Słowa kluczowe: inhibitory enzymów, peptydomimetyki, konformacja, kosmeceutyki, foldamery aromatyczne, SAR

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BLI	– ang. <i>Bio-Layer Interferometer</i>
CuAAC	– Reakcja cykloaddycji pomiędzy azydkiem i alkinem katalizowana jonami miedzi(I) (ang. <i>Copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition</i>)
DMSO	– Dimetylosulfotlenek
ff14SB	– ang. <i>Force field 14 Stony Brook</i>
GPCR	– Receptor sprzężony z białkiem G (ang. <i>G Protein-Coupled Receptor</i>)
MBP	– Zasadowe białko mieliny (ang. <i>Myelin Basic Protein</i>)
MR	– Rozpoznawanie molekularne (ang. <i>Molecular Recognition</i>)
MS	– Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
OT	– Oksytocyna
OTR	– Receptor oksytocyny
RuAAC	– Reakcja cykloaddycji pomiędzy azydkiem i alkinem katalizowana jonami rutenu(II) (ang. <i>Ruthenium(II)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>)
TZLff	– ang. <i>Triazole force field</i>

WPROWADZENIE

Zespół badawczy pracujący pod kierunkiem profesora Rafała Latajki ma swe początki w Zakładzie Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, którego kierownikiem był profesor Paweł Kafarski. W związku z tym początkowo tematyka badań dotyczyła nurtów rozwijanych przez profesora Kafarskiego, czyli badań strukturalnych fosfono- i fosfinopeptydów oraz dehydropeptydów, a także prób zrozumienia korelacji między strukturą a aktywnością w podanych grupach związków chemicznych. Zainteresowania badawcze ewoluowały i aktualnie grupa profesora Latajki wchodzi w skład Katedry Chemii Bioorganicznej, której kierownikiem jest profesor Łukasz Berlicki, skupia się na trzech głównych i ząębiających się wątkach badawczych:

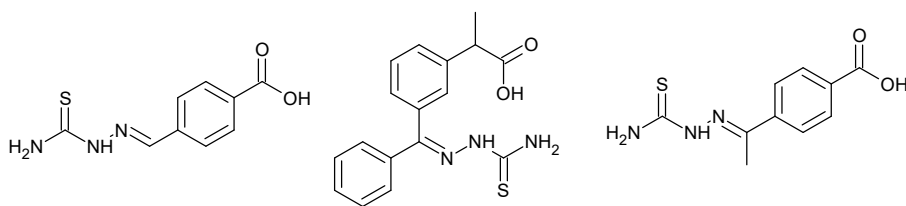
- projektowanie, struktura i aktywność inhibitorów różnych klas enzymów,
- korelacja pomiędzy strukturą a aktywnością peptydów i peptydomimetyków,
- foldamery aromatyczne.

1. PROJEKTOWANIE, STRUKTURA I AKTYWNOŚĆ INHIBITORÓW RÓŻNYCH KLAS ENZYMÓW

Niezwykle istotnym obszarem prowadzonych przez nas badań było poszukiwanie inhibitorów tyrozynazy, enzymu odgrywającego ważną rolę w procesie melanogenezy [1, 2]. Niniejszy kierunek badań jest ważny nie tylko ze względu na zastosowanie inhibitorów tegoż enzymu w przemyśle spożywczym, kosmetycznym czy w medycynie, ale również dlatego, że wszystkie dotąd znane związki o takiej aktywności wykazują szereg niekorzystnych dla człowieka efektów ubocznych w czasie stosowania.

Pierwszym problemem badawczym było zbadanie pirydynowych pochodnych kwasów fosfonowych. Na podstawie metod modelowania molekularnego oraz badań kinetycznych stwierdziliśmy, że prezentowane układy są słabymi inhibitorami tyrozynazy (stałe inhibicji na poziomie milimolowym), a na ich aktywność ma wpływ podstawienie grupy fenylovej na grupie aminowej lub fosfonowej [3]. W czasie realizowania wspomnianych wyżej badań, w literaturze pojawiły się pierwsze doniesienia na temat dużego potencjału pochodnych tiosemikarbazonów jako inhibitorów tyrozynazy. Biorąc pod uwagę, że raportowane w piśmiennictwie wyniki były obiecujące [4], a synteza tej klasy związków jest tania i mało problematyczna, zdecydowaliśmy się na podjęcie tegoż tematu. W ramach projektu zsyntezowano i przebadano aktywność inhibitorową kilkudziesięciu pochodnych tiosemikarbazonu – aromatycznych [5], halogenopochodnych [6] oraz pochodnych acetofenonu [7], co pozwoliło na pełne zbadanie korelacji pomiędzy strukturą i aktywnością tej grupy związków. Zestawie-

nie wyników modelowania molekularnego, badań kinetyki oddziaływania inhibitorów z enzymem oraz badań inhibicji procesu melanogenezy jak i toksyczności przeprowadzone na liniach komórkowych stanowi solidną podstawę do racjonalnego projektowania jeszcze silniejszych i bardziej selektywnych inhibitorów. Wymiernym efektem tego kilkietapowego projektu było uzyskanie jednych z najsilniejszych znanych inhibitorów tyrozynazy. Uwzględniając fakt, że krótkie peptydy zawierające głównie reszty fenyloalaniny, tryptofanu oraz tyrozyny okazały się być dobrymi inhibitorami wspomnianego enzymu [8], a ich koniugaty z kwasem kojowym, komercyjnie dostępnym inhibitorem tyrozynazy, charakteryzują się niższą wartością IC_{50} w stosunku do samego kwasu kojowego (poniżej 20 μ M), kolejnym przedmiotem naszych badań są koniugaty tiosemikarbazonów (Rysunek 1) z krótkimi łańcuchami peptydowymi. Układy tego typu powinny wykazywać mniejszą cytotoksyczność niż same tiosemikarbazony oraz charakteryzować się zwiększoną zdolnością penetracji przez warstwy skórne.



Rysunek 1. Struktura chemiczna trzech przykładowych tiosemikarbazonów z grupą karboksylową, które zostały wykorzystane w syntezie opisanych koniugatów

Figure 1. Chemical structure of three examples of thiosemicarbazones which were applied during the synthesis of described conjugates

Nasze zainteresowania naukowe związane z kosmeceutykami nie ograniczają się jedynie do inhibitorów tyrozynazy. Peptydy stanowią interesującą grupę składników aktywnych zawartych w kosmeceutykach, a w ostatnich latach produkty z peptydami i ich pochodnymi stały się łatwiej dostępne i szerzej stosowane [9]. Jednym z opatentowanych peptydów mających wpływ na wzrost stężenia kolagenu w komórkach fibroblastów ludzkiej naskórki jest sekwencja Ac-MGKVVNPTQK-NH₂ [10, 11]. Głównymi czynnikami wpływającymi na taki postęp są m.in. łatwość syntezy oraz niska toksyczność peptydów [12]. Niemniej jednak, istotne są również stabilność takich związków, ich zdolność do penetracji przez warstwy naskórki oraz biodostępność. Stosuje się wiele metod korzystnie działających na wspomniane aspekty, zarówno mechanicznych, np. zastosowanie mikroigieł, jak i chemicznych, np. cyklizacja czy użycie D-aminokwasów [13]. Swoją szczególną rolę w procesach biosyntezy i hamowaniu degradacji kolagenu mają również peptydomimetyki i koniugaty peptydowe [14].

Jednym z enzymów biorących udział w procesie degradacji kolagenu jest enzym elastaza [15]. Warto zauważyć, że w skórze obserwujemy przynajmniej dwa typy elastazy – neutrofilową (EC 3.4.21.37) i produkowaną przez fibroblasty, wykazującą znaczne podobieństwo strukturalne do neprilizyny (EC 3.4.24.11) [16]. Pierwsza z nich to proteaza serynowa, a druga to metaloproteza, co wiąże się z dwoma odrębnymi mechanizmami zarówno działania jak i inhibicji [17]. Niemniej jednak, każda z zaprezentowanych elastaz jest odpowiedzialna za rozpad włókien kolagenowych, tworzenie zmarszczek oraz zanik elastyczności skóry.

Główną grupę peptydowych i nieodwracalnych inhibitorów elastazy stanowią ketony chlorometrylowe, których grupa karbonylowa zajmuje miejsce aktywne w enzymie (wnęka między His⁵⁷ a Ser¹⁹⁵), co wpływa na utrudnienie zajścia reakcji katalitycznej [18, 19]. Przykładami takich związków są Ac-Ala-Ala-Pro-AACH₂Cl (gdzie AA=Ile, Val), ze szczególnym uwzględnieniem MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-AACH₂Cl (gdzie AA=Val, Ala), które stały się komercyjnie dostępnymi inhibitorami elastazy. Nowe, niskocząsteczkowe inhibitory ludzkiej elastazy neutrofilowej oparte na strukturze *N*-benzoilopirazolu, opisane w literaturze w 2007 roku, wskazały szczególną rolę heterocyklicznych inhibitorów tego enzymu [20]. Kontynuacją i potwierdzeniem tej tezy były wyniki opublikowane w 2011 roku, dotyczące pochodnych *N*-benzoilindazolu [21]. Obecnie nasza grupa badawcza zajmuje się projektowaniem i syntezą nowych, peptydowych inhibitorów elastazy zawierających ugrupowanie heterocykliczne położone na N-końcu bądź w łańcuchach bocznych aminokwasów znajdujących się w łańcuchu peptydowym. Zaprojektowane cząsteczki są krótkimi peptydami wzbogaconymi o dodatkowe modyfikacje strukturalne, które jako klasyczne peptydomimetyki cechują takie właściwości jak lepsze oddziaływanie cząsteczki z docelowym białkiem, odporność na rozpad enzymatyczny czy zwiększona rozpuszczalność w środowisku wodnym. Dodatkową cechą zsintezowanych układów są ich właściwości fluorescencyjne.

2. KORELACJA POMIĘDZY STRUKTURĄ A AKTYWNOŚCIĄ PEPTYDÓW I PEPTYDOMIMETYKÓW

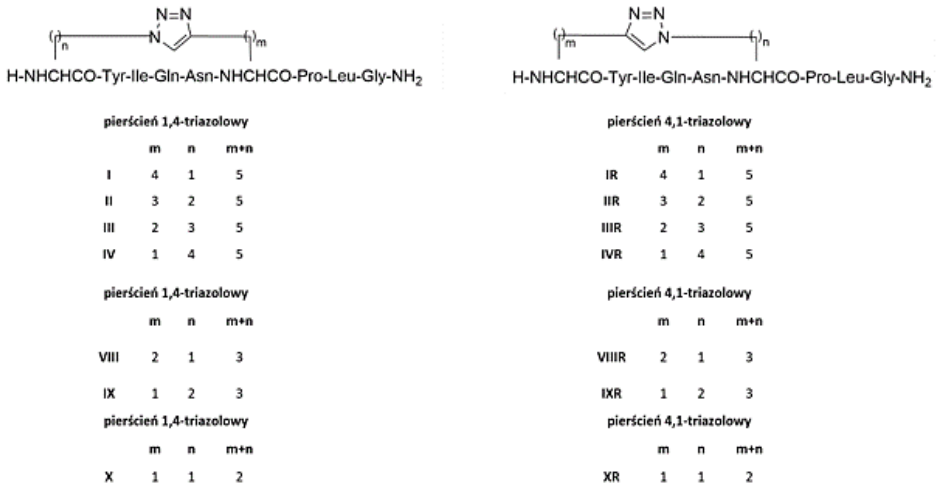
Jednym z wątków badawczych realizowanych w naszym zespole w ciągu ostatnich lat, wpisującym się w tematykę peptydomimetyków, był projekt dotyczący syntezy krótkich peptydów zawierających pierścienie triazolowe w łańcuchu peptydowym. Układy tego typu są obiecującym celem badań ze względu na właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i antygrzybiczne, jak również z uwagi na możliwość ich zastosowania jako inhibitory różnych klas enzymów. Uzupełniając, są one typowym przykładem peptydomimetyków posiadających wszystkie zalety w stosunku do klasycznych peptydów. Powszechnie

wiadomo, że wiele chorób neurodegeneracyjnych jest związanych z agregowaniem nieuporządkowanych łańcuchów białkowych. W związku z tym rozpoczęliśmy projekt mający na celu syntezę oraz określenie konformacji tego typu peptydomimetyków – peptydotriazolamerów jako inhibitorów procesu agregacji białek. Niniejsze badania były realizowane we współpracy z profesorem Norbertem Sewaldem z Uniwersytetu w Bielefeld. Pierwszym krokiem w ramach projektu, wykonanym przez naszych niemieckich współpracowników, była synteza peptydów zawierających układ *trans*-amidowy 1,4-dipodstawionych pierścieni 1*H*-1,2,3-triazolowych na podstawie procedury CuAAC (ang. *Copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*) oraz łańcuchów zawierających 1,5-dipodstawione pierścienie 1*H*-1,2,3-triazolowe, lecz mimikujące wiązanie *cis*-amidowe według procedury RuAAC (ang. *Ruthenium(II)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*). Wykonane w naszym zespole badania preferencji konformacyjnych otrzymanych peptydów wykazały, że obliczenia populacji konformerów, w oparciu o wyniki eksperymentów NMR, wykonane przy użyciu dotychczas stosowanego pakietu oprogramowania X-PLOR, nie przyniosły satysfakcjonujących rezultatów. Problematyczną kwestią był brak właściwej parametryzacji pola siłowego dla tego typu układów.

Wspomniany problem metodologiczny zdeterminował kierunek naszych dalszych badań, które były realizowane we współpracy z profesorem Iris Antes z Uniwersytetu Technicznego w Monachium. Stworzyliśmy pierwszy kompletny zestaw parametrów dedykowany tej grupie związków o nazwie TZLff (ang. *Triazole force field*). Następująca parametryzacja jest kompatybilna z wersją pola siłowego AMBER (ff14SB, ang. *Force field 14 Stony Brook*) i może być zastosowana do modelowania peptydomimetyków zawierających pierścienie triazolowe. Walidacja parametryzacji pola siłowego zestawionego z systemami referencyjnymi opartymi na obliczeniach jak i wynikach pomiarów NMR pokazuje, że otrzymaliśmy satysfakcjonujące rezultaty, które właściwie wychwytyją cechy konformacyjne tego rodzaju peptydomimetyków. Co istotne, algorytm parametryzacji został opracowany na tyle uniwersalnie, że można go zastosować w prosty sposób do parametryzacji innych peptydomimetyków oraz biopolimerów [22]. Stworzona przez nas metodologia została zastosowana do badań preferencji konformacyjnych peptydotriazolamerów – w przypadku 1,5-dipodstawionych pochodnych stwierdziliśmy, że dla układu homochiralnego dominuje konformacja β -zwrotu, podczas gdy dla łańcucha heterochiralnego o naprzemiennej chiralności obserwowana jest konformacja poliproliny typu I [23]. Pochodne zawierające 1,4-dipodstawione pierścienie triazolowe wykazywały tendencje do tworzenia konformacji helikalnej oraz typu „S” w DMSO, co więcej tej tendencji nie obserwowaliśmy w roztworze wodnym [24].

Kolejnym wątkiem badawczym, który był *de facto* konsekwencją naszych wcześniejszych zainteresowań, jest synteza, badanie struktury i aktywności triazolowych pochodnych oksytocyny. Oksytocyna (OT) jest hormonem neuropeptydowym wytwarzanym w podwzgórzu i wydzielanym do krwiobiegu przez tylną część przysadki mózgowej. Jest zaangażowana w różnorodne funkcje biologiczne, m.in. reprodukcję, laktację, osmoregulację, proces pamięci czy uczenia się dzięki oddziaływaniu z receptorem sprzężonym z białkiem G (GPCR) i receptorem oksytocyny (OTR) [25, 26].

Sekwencja aminokwasowa OT: [Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys]-Pro-Leu-Gly-NH₂ sugeruje, iż wspomniany hormon zawiera w swojej budowie mostek disulfidowy odpowiadający za stabilizację struktury. Ponadto, w przytoczonym peptydzie występują charakterystyczne układy β -zgięć stabilizowane za pomocą wiązań wodorowych [27-29]. Badania zależności struktura-aktywność, oddziaływań ligand-receptor czy analiza konformacyjna OT dowiodły, że Ile³, Gln⁴ oraz Pro⁷ są aminokwasami odpowiedzialnymi za wiązanie z receptorem, natomiast Tyr² i Asn⁵ odgrywają kluczową rolę w aktywności uterotonicznej. Co więcej, eliminacja N-końcowego aminokwasu, a także zastąpienie wiązania disulfidowego przyczyniają się do zmniejszenia podatności na degradację enzymatyczną oraz zwiększenia stabilności [30, 31]. Aktywność biologiczna OT jest ściśle związana ze zmianami konformacyjnymi [32]. Wprowadzenie ugrupowania 1,2,3-triazolowego do łańcucha peptydowego jest powszechną techniką wpływającą na stabilizację struktury i poprawiającą odporność na rozpad pod wpływem proteaz, zwiększając tym samym ich stabilność *in vitro* oraz *in vivo* [31, 33-35]. Celem niniejszych badań jest zaprojektowanie serii analogów OT, w których mostek disulfidowy został zastąpiony wiązaniem 1,2,3-triazolowym, aby zwiększyć selektywność oraz stabilność [36]. Zaprojektowane i zsyntezowane układy zostały przedstawione na Rysunku 2. W ramach projektu zsyntezowano i przeprowadzono optymalizację struktur, analizę konformacyjną oraz zbadano aktywność biologiczną otrzymanych peptydomimetyków – aktualnie publikacja dotycząca tej tematyki jest w przygotowaniu.



Rysunek 2. Zaprojektowane triazolowe analogi oksytocyny
 Figure 2. Designed triazole oxytocin analogues

Ostatni z aktualnie realizowanych projektów dotyczy stwardnienia rozsianego (MS, ang. *Multiple Sclerosis*), które jest przewlekłą, zapalną, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Dochodzi w niej do złożonego uszkodzenia tkanki nerwowej w mózgu i rdzeniu kręgowym wywołanym przez infekcje wirusowe i/lub bakteryjne [37]. Aktualne badania sugerują, iż limfocyty B w znacznym stopniu przyczyniają się do jej inicjacji i przewlekłej propagacji [38]. W związku z tym charakterystyka przeciwciał przeciwko białkom mieliny może prowadzić do opracowania wydajnych biomarkerów [39].

W prowadzonych przez nas badaniach skupiliśmy się na różnego rodzaju peptydach MBP (ang. *Myelin Basic Protein*). Jest to wewnętrznie nieuporządkowane białko, składające się z 170 reszt aminokwasowych, charakteryzujące się motywem helikalnym oraz będące drugim najliczniej występującym składnikiem osłonki mielinowej. Zawiera epitop konformacyjny prawdopodobnie zaangażowany w wyzwalanie przeciwciał w MS [40]. W niniejszym projekcie badamy znaczenie struktury helikalnej w rozpoznawaniu przeciwciał przez serię peptydów MBP różniących się długością łańcucha peptydowego [41].

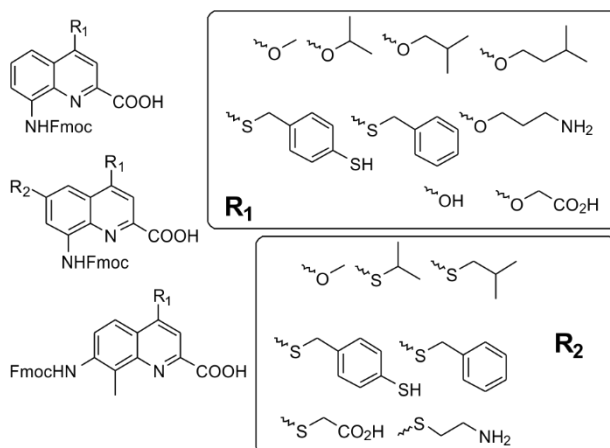
3. FOLDAMERY AROMATYCZNE

Rozpoznawanie molekularne (MR, ang. *Molecular Recognition*) jest specyficznym oddziaływaniem pomiędzy minimum dwiema cząsteczkami. Zachodzi ono na drodze oddziaływań niekowalencyjnych, takich jak wiązania

wodorowe, oddziaływania hydrofobowe, oddziaływania van der Waalsa, oddziaływania elektrostatyczne czy też oddziaływania π - π elektronów. Proces ten pełni kluczową rolę w wielu układach biologicznych. Obserwowany jest pomiędzy receptorami a ligandami, np. w procesie regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia przez pompy wapniowe podczas kontrolowanej śmierci komórki. Pełni on również zasadniczą rolę w procesach odpowiedzi immunologicznej układu w stanach zapalnych. Dzięki selektywnemu rozpoznawaniu występującemu na linii antygen-przeciwciało, uruchamiana jest cała kaskada procesów biochemicznych i fizjologicznych prowadzących do zwalczenia zaistniałego stanu patologicznego. Dlatego też projektowanie nowych, skutecznych i selektywnie rozpoznających cele molekularne związków aktywnych biologicznie, nieustannie znajduje się w centrum zainteresowania wielu zespołów badawczych. Cząsteczki takie nie tylko mogą pozwolić kontrolować szereg procesów zachodzących w żywych organizmach, jak ma to miejsce w przypadku inhibitorów rozmaitych enzymów, ale również znajdują one zastosowanie w monitorowaniu stanów patologicznych, służąc jako ich markery, jak w przypadku związków zwanych sondami molekularnymi.

Zagadnieniem ściśle powiązanim z tematem projektowania sond molekularnych jest ich stabilność proteolityczna, umożliwiająca odpowiednio długi czas trwania w warunkach zastosowania. Wiele układów pełniących rolę sond molekularnych zbudowanych jest w oparciu o naturalnie występujące bloki budulcowe, takich jak m.in. aminokwasy. Niestety związki tego typu mają jedną niewątpliwą wadę, mianowicie podatne są na szybką degradację proteolityczną.

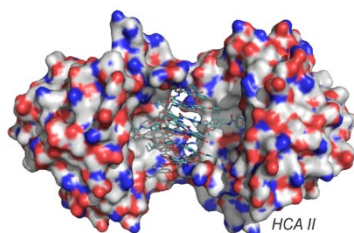
W centrum naszego zainteresowania znalazły się sondy molekularne projektowane w oparciu o układy oligoamidowych foldamerów aromatycznych, wykorzystujących szkielet węglowy chinoliny.



Rysunek 3. Struktura chemiczna chinolinowych bloków budulcowych

Figure 3. Chemical structure of quinoline building blocks

Foldamery są to związki organiczne o masie molekularnej od kilkuset do kilku tysięcy Daltonów, o wysoce zorganizowanej budowie przestrzennej. Niewątpliwą zaletą zastosowania układów oligoamidowych, a w szczególności pochodnych kwasu aminochinolinokarboksyłowego, jest możliwość zastosowania strategii *Fmoc/tBu* do ich syntezy na podłożu stałym. Równie ważna jest relatywnie łatwa synteza potrzebnych bloków budulcowych z pożądanymi grupami funkcyjnymi (Rysunek 3). Wobec zastosowania nietypowych bloków budulcowych i ze względu na brak odpowiedniej maszyny biochemicznej, niniejsze związki cechują się wysoką stabilnością proteolityczną. Jak pokazują uzyskane wyniki zastosowanie pochodnych kwasu 8-aminochinolino-2-karboksyłowego pozwalają otrzymać foldamery o helikalnej budowie. Zastosowanie helikalnych sond molekularnych pozwoliło zaprojektować związki zdolne rozpoznawać powierzchnie takich białek jak ludzka anhidraza węglanowa (Rysunek 4), interleukina 4 czy też cyklofilina A [42-44].



Rysunek 4. Struktura krystalograficzna kompleksu ludzkiej anhidrazy węglanowej II oraz foldamerów chinolinowych (PDB ID: 5L6K)

Figure 4. Crystal Structure of the complex of human carbonic anhydrase II and quinoline foldamers (PDB ID: 5L6K)

UWAGI KOŃCOWE

Zainteresowania grupy badawczej pracującej pod kierunkiem profesora Rafała Latajki w Katedrze Chemii Bioorganicznej na Politechnice Wrocławskiej skupiają się na kilku projektach wpisujących się w obszar chemii biologicznej. Niezależnie czy dany projekt dotyczy syntezy i aktywności nowej grupy inhibitorów enzymów, peptydów, peptydomimetyków czy foldamerów aromatycznych, nieustannie przewija się wątek korelacji pomiędzy strukturą a aktywnością badanych układów.

Planowane prace badawcze, czy to w najbliższej przyszłości, czy też rozumiane perspektywicznie, niewątpliwie związane będą z poszukiwaniem zastosowania dla syntezowanych w naszej grupie peptydomimetyków, takich jak tiosemikarbazony czy triazolamery i ich koniugaty peptydowe jako nowych i zarówno efektywnych jak i selektywnych inhibitorów nowych klas enzymów. Do grupy tych enzymów zaliczyć można metalozależne beta-laktamazy. Enzymy te, ze względu na swoje zdolności do inaktywacji szeregu beta-laktamowych antybiotyków, odpowiedzialne są za wysoką lekooporność wielu szczepów bakterii. Problem ten wydaje się interesujący ze względu na fakt, że do dnia dzisiejszego nie wprowadzono na rynek skutecznego inhibitora metalo-beta-laktamaz. Drugim nurtem badawczym, który aktualnie będzie rozwijany w zespole jest zastosowanie techniki BLI (ang. *Bio-Layer Interferometer*) do badania oddziaływań w układach białko-peptyd i peptyd-peptyd.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Upadhyay, J. Chompoo, N. Taira, M. Fukuta, S. Gima, S. Tawata, *J. Agric. Food Chem.*, 2011, **59**, 24, 12858.
- [2] J.K Yang, E. Lee, I.J. Hwang, D. Yim, J. Han, Y.S. Lee, *Bioconjugate Chem.*, 2018, **29**, 1000.
- [3] E. Wolińska, K. Hałdys, J. Góra, T.K. Olszewski, B. Boduszek, R. Latajka, *Chem. Biodiversity*, 2019, **16**, art. e1900167.
- [4] K. Hałdys, R. Latajka, *MedChemComm*, 2019, **10**, 378.
- [5] K. Hałdys, W. Goldman, M. Jewgiński, E. Wolińska, N. Anger, J. Rossowska, R. Latajka, *Bioorg. Chem.*, 2018, **81**, 577.
- [6] K. Hałdys, W. Goldman, M. Jewgiński, E. Wolińska, N. Anger-Góra, J. Rossowska, R. Latajka, *Bioorg. Chem.*, 2020, **94**, 103419.
- [7] K. Hałdys, W. Goldman, N. Anger-Góra, J. Rossowska, R. Latajka, *Pharmaceuticals*, 2021, **14**, 74.
- [8] N.W. Hsiao, T.S. Tseng, Y.C. Lee, W.C. Chen, H.H. Lin, Y.R. Chen, Y.T. Wang, H.J. Hsu, K.C. Tsai, *J. Chem. Inf. Model.*, 2014, **54**, 3099.
- [9] F. Errante, P. Ledwoń, R. Latajka, P. Rovero, A.M. Papini, *Front. Chem.*, 2020, **8**, 572923.
- [10] C. Cipriani, S. Pascarella, F. Errante, B. Menicacci, L. Magnelli, A. Mocali, P. Rovero, L. Giovannelli, *Cell Biol. Int.*, 2018, **42**, 1340.
- [11] F. Errante, L. Giovannelli, A.M. Papini, P. Rovero, WO 2020/245772 A1, December 10, 2020.
- [12] Z.D. Draelos, *Clin. Dermatol.*, 2008, **26**, 627.

- [13] P. Ledwoń, F. Errante, A.M. Papini, P. Rovero, R. Latajka, *Chem. Biodiversity*, 2021, **18**, e2000833.
- [14] P. Ledwoń, A.M. Papini, P. Rovero, R. Latajka, *Materials*, 2021, **14**, 3217.
- [15] N. Tsuji, S. Moriwaki, Y. Suzuki, Y. Takema, G. Imokawa, *Photochem. Photobiol.*, 2001, **74**, 283.
- [16] N. Morisaki, S. Moriwaki, Y. Sugiyama-Nakagiri, K. Haketa, Y. Takema, G. Imokawa, *J Biol Chem*, 2010, **285**, 39819.
- [17] G. Godeau, W. Hornebeck, *Pathol Biol (Paris)*, 1988, **36**, 1133.
- [18] J.C. Powers, B.F. Gupton, A.D. Harley, N. Nishino, R.J. Whitley, *Biochim Biophys Acta*, 1977, **485**, 156.
- [19] M.A. Navia, B.M. McKeever, J.P. Springer, T.Y. Lin, H.R. Williams, E.M. Fluder, C.P. Dorn, K. Hoogsteen, *PNAS*, 1989, **86**, 7.
- [20] I.A. Schepetkin, I.A. Khlebnikov, M.T. Quinn, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 4928.
- [21] L. Crocetti, M.P. Giovannoni, I.A. Schepetkin, M.T. Quinn, A.I. Khlebnikov, A. Cilibrizzi, V.D. Piaz, A. Graziano, C. Vergelli, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 4460.
- [22] A. Marion, J. Gora, O. Kracker, T. Frohr, R. Latajka, N. Sewald, I. Antes, *J. Chem. Inf. Model.*, 2018, **58**, 90.
- [23] O. Kracker, J. Góra, J. Krzciuk-Gula, A. Marion, B. Neumann, H.G. Stammler, A. Niess, I. Antes, R. Latajka, N. Sewald, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 953.
- [24] D.C. Schröder, O. Kracker, T. Fröhr, J. Góra, M. Jewginski, A. Nieß, I. Antes, R. Latajka, A. Marion, N. Sewald, *Front. Chem.*, 2019, **7**, 1.
- [25] Z.R. Donaldson, L.J. Young, *Science*, 2008, **322**, 900.
- [26] C. McCall, T. Singer, *Nat. Neurosci.*, 2012, **15**, 681.
- [27] A.I. Brewster, V.J. Hruba, A.F. Spatola, F.A. Bovey, *Biochemistry*, 1973, **12**, 1643.
- [28] C.W. Gruber, J. Koebach, M. Muttenthaler, *Future Med. Chem.*, 2012, **4**, 1791.
- [29] A.I. Brewster, V.J. Hruba, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1973, **70**, 3806.
- [30] M.G. Di Giglio, M. Muttenthaler, K. Harpsøe, Z. Liutkeviciute, P. Keov, T. Eder, T. Rattei, S. Arrowsmith, S. Wray, A. Marek, T. Elbert, P.F. Alewood, D.E. Gloriam, C.W. Gruber, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 1.
- [31] C.J. Pickens, S.N. Johnson, M.M. Pressnall, M.A. Leon, C.J. Berkland, *Bioconjug Chem.*, 2018, **29**, 686.
- [32] E. Muratspahić, E. Monjon, L. Duerrauer, S.M. Rogers, D.A. Cullen, J. Vanden Broeck, C.W. Gruber, *Vitam. Horm.*, 2020, **113**, 29.
- [33] A.A.H. Ahmad Fuaad, F. Azmi, M. Skwarczynski, I. Toth, *Molecules*, 2013, **18**, 13148.
- [34] M. Empting, O. Avrutina, R. Meusinger, S. Fabritz, M. Reinwarth, M. Biesalski, S. Voigt, G. Buntkowsky, H. Kolmar, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2011, **50**, 5207.
- [35] A. Staśkiewicz, P. Ledwoń, P. Rovero, A.M. Papini, R. Latajka, *Front. Chem.*, 2021, **9**, 1.
- [36] C. Testa, M. Scrima, M. Grimaldi, A.M. D'Ursi, M.L. Dirain, N. Lubin-Germain, A. Singh, C. Haskell-Luevano, M. Chorev, P. Rovero, A.M. Papini, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 9424.
- [37] N. Ghasemi, S. Razavi, E. Nikzad, *Cell J.*, 2017, **19**, 1.
- [38] S. Häusser-Kinzel, M.S. Weber, *Front. Immunol.*, 2019, **10**, 1.
- [39] A.L. Greenfield, S.L. Hauser, *Ann. Neurol.*, 2018, **83**, 13.
- [40] F. Lolli, P. Rovero, M. Chelli, A.M. Papini, *Expert Rev. Neurother.*, 2006, **6**, 781.
- [41] A. Staśkiewicz, M. Quagliata, F. Real-Fernandez, F. Nuti, R. Lanzillo, V. Brescia-Morra, H. Rusche, M. Jewginski, A. Carotenuto, D. Brancaccio, R. Aharoni, R. Arnon, P. Rovero, R. Latajka, A.M. Papini, *Front. Chem.*, 2022, **10**, 1.
- [42] M. Jewginski, L. Fischer, C. Colombo, I. Huc, C.D. MacKereth, *ChemBioChem*, 2016, **17**, 727.
- [43] M. Jewginski, T. Granier, B. Langlois D'Estaintot, L. Fischer, C.D. Mackereth, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 2928.

-
- [44] M. Vallade, M. Jewginski, L. Fischer, J. Buratto, K. Bathany, J.M. Schmitter, M. Stupfel, F. Godde, C.D. Mackereth, I. Huc, *Bioconjugate Chem.*, 2019, **30**, 54.

Praca wpłynęła do Redakcji 28 maja 2022 r.

