

Wpływ motywów sekwencyjnych i modyfikacji peptydomimetycznych na koordynację jonów metali oraz konsekwencje biologiczne

Prezentowane osiągnięcie naukowe tłumaczy wpływ architektury motywów sekwencyjnych oraz modyfikacji peptydomimetycznych na koordynację jonów metali oraz jej konsekwencje biologiczne. Badania wpisują się w obszar chemii bionieorganicznej, analizującej zależność pomiędzy strukturą kompleksów metal-peptyd a ich funkcją w układach biologicznych.

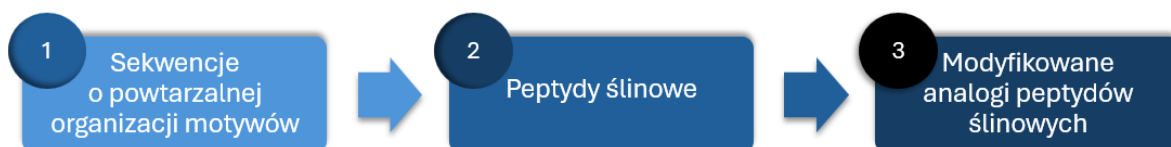
W ramach **Osiągnięcia 1** wykazałam, że powtarzalne motywy aminokwasowe, oparte na donorach azotowych (His) i siarkowych (Cys), stanowią funkcjonalne moduły koordynacyjne. O selektywności i stabilności kompleksów Cu(II), Ni(II), Zn(II) i Cd(II) decyduje nie tylko liczba donorów, lecz przede wszystkim ich organizacja przestrzenna, dostępność N-końcowej grupy aminowej oraz elastyczność konformacyjna sekwencji, które determinują pełnione funkcje biologiczne [H1-H7].

Osiągnięcie 2 stanowi rozwinięcie koncepcji sformułowanej w Osiągnięciu 1 poprzez jej zastosowanie do ślinowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Wykazałam, że koordynacja jonów Cu(II) i Zn(II) z histatynami, fragmentami mucyny 7 i C-końcowym fragmentem chemokiny CCL-28 moduluje ich strukturę i aktywność biologiczną w sposób zależny od pH i rodzaju metalu, sugerując przy tym wysoce prawdopodobny mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego [H8-H13].

Wnioski płynące z Osiągnięcia 2 stały się fundamentem do przejścia od opisu naturalnych mechanizmów do ich racjonalnego wykorzystania w projektowaniu stabilnych i funkcjonalnie wzmocnionych analogów. Stąd w **Osiągnięciu 3** opracowałam strategię racjonalnego projektowania peptydomimetyków opartych na ślinowych peptydach przeciwdrobnoustrojowych, wzmacnianych jonami metali, z wykorzystaniem modyfikacji D-aminokwasowych oraz strategii *retro-inverso*. Po raz pierwszy scharakteryzowałam kompleksy Cu(II) i Zn(II) z analogami MUC7 typu *retro-inverso*, formułując przy tym wytyczne projektowe dla enzymatycznie stabilnych i wzmocnionych obecnością jonów metali peptydomimetyków zachowujących aktywność przeciwdrobnoustrojową [H14-H17].

Całość badań pokazuje, że kontrola architektury donorów i modyfikacji strukturalnych stanowi skuteczne narzędzie precyzyjnego modulowania właściwości układów metal-peptyd, istotne zarówno w regulacji homeostazy metali, jak i w projektowaniu nowych strategii przeciwdrobnoustrojowych.

FUNKCJONALNY WPŁYW KOORDYNACJI METALI NA:



[H1]. Wątył J., Hecel A., Kołkowska P., Kozłowski H., Rowińska-Żyrek M., *Curr. Med. Chem.*, 2018, **25**, 22-48;

[H2]. Wątył J., Hecel A., Rowińska-Żyrek M., Kozłowski H., *Inorg. Chim. Acta*, 2018, **472**, 119-126;

[H3]. Wątył J., Hecel A., Wieczorek R., Świętek-Kozłowska J., Kozłowski H., Rowińska-Żyrek M., *Dalton Trans.*, 2019, **48**, 13567-13579;

[H4]. Wątył J.*, Hecel A., Wieczorek R., Rowińska-Żyrek M., Kozłowski H., *Inorg. Chem.*, 2022, **61**, 14247-14251;

[H5]. Szarszoń K., Mikołajczyk A., Grelich-Mucha M., Wieczorek R., Matera-Witkiewicz A., Olesiak-Bañska J., Rowińska-Żyrek M., Wątył Joanna*, *J. Inorg. Biochem.*, 2024, **253**, 112476/1-112476/10;

[H6]. Wątył J.*, Szarszoń K., Mikołajczyk A., Grelich-Mucha M., Matera-Witkiewicz A., Olesiak-Bañska J., Rowińska-Żyrek M., *Inorg. Chem.*, 2023, **62**, 19786-19794;

[H7]. Wątył J., Łuczowski M., Padjasek M., Krężel A., *Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 4657-4675;

[H8]. Dzień E., Wątył J.*, Kola A., Mikołajczyk A., Miller A., Matera-Witkiewicz A., Valensin D., Rowińska-Żyrek M., *Dalton Trans.*, 2024, **53**, 7561-7570;

[H9]. Dzień E., Wątył J.*, Hecel A., Mikołajczyk A., Matera-Witkiewicz A., Adrover M., Barceló-Oliver M., Domínguez-Martín A., Rowińska-Żyrek M., *Dalton Trans.*, 2024, **53**, 19202-19213;

[H10]. Szarszoń K., Baran N., Śliwka P., Wiloch M., Janek T., Wątył J.*, *Inorg. Chem.*, 2024, **63**, 19105-19116;

[H11]. Szarszoń K., Andrä S., Janek T., Wątył J.*, *Inorg. Chem.*, 2024, **63**, 11616-11627;

[H12]. Gawłowski J., Ślusarczyk A., Szarszoń K., Zobi F., Janek T., Wątył J.*, *Dalton Trans.*, 2025, **54**, 13257-13270;

[H13]. Krynicka A., Lizak W., Szarszoń K., Ślusarczyk A., Janek T., Wątył J.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2025, e202500263;

[H14]. Wątył J.*, Miller A., Kozłowski H., Rowińska-Żyrek M., *J. Inorg. Biochem.*, 2021, **217**, 111386/1-111386/17;

[H15]. Wątył J.*, Szarszoń K., Sabieraj M., Kola A., Wieczorek R., Janek T., Valensin D.; *Inorg. Chem.*, 2025, **64**, 6365-6377;

[H16]. Wątył J.*, Szarszoń K., Kola A., Zobi F., Janek T., Valensin D., *Dalton Trans.*, 2025, **54**, 12189-12200;

[H17]. Szarszoń K., Kachnowicz J., Janek T., Dominguez-Martin A., Jezierska, A., Wątył J.*, *Inorg. Chem.*, 2026, praca zaakceptowana, ic-2025-058499.R2