

Streszczenie pracy doktorskiej

„Synteza i ocena aktywności biologicznej peptydów sygnałowych” Urszula Tałałaj

Głównym zadaniem peptydów sygnałowych jest stymulowanie produkcji białek macierzy komórkowej oraz synteza kolagenu i elastyny, dodatkowo posiadają one zdolność zmniejszenia aktywności kolagenazy. Ich działanie polega również na stymulacji wzrostu fibroblastów, a także proliferacji elastyny, fibronektyny, proteoglikanu i glikozaminoglikanu. Jako główny przedstawiciel – najczęściej używany w medycynie estetycznej i kosmetologii – jest pentapeptyd KTTKS. Jego efekt stymulujący zaobserwowano w stosunku do ekspresji kolagenu typu I i III oraz fibronektyny. Efektem jest działanie przeciwstarzeniowe i przeciwzmarszczkowe.

Badania przeprowadzone w pracy obejmują badanie aktywności biologicznej zsyntetyzowanych 32 peptydów sygnałowych. Zaprojektowane peptydy KTTKS zostały zsyntetyzowane przy pomocy syntezy na fazie stałej. Modyfikacje obejmowały C- i N-terminalny fragment. Grupa karboksylowa peptydów została przekształcona w amidową. Aminowa grupa peptydów została zablokowana przy użyciu kwasu palmitynowego, liponowego i reszty acetylowej. Modyfikacje opierały się także na zamianie aminokwasu lizyny na argininę.

Dla zaprojektowanych peptydów została oceniona aktywność antyamidolityczna wobec siedmiu enzymów z grupy proteaz serynowych – plazminy, uPA, trombiny, trypsyny, tPA, kalikreiny i chymotrypsyny. Jednak tylko wobec pierwszych trzech peptydy wykazały aktywność. Najbardziej aktywne jako inhibitory aktywności plazminy, uPA oraz trombiny okazały się peptydy Pal-Arg-Thr-Thr-Arg-Ser-OH (**20**, Pal-RTTRS-OH) i Pal-Arg-Thr-Thr-Lys-Ser-OH (**28**, Pal-RTTKS-OH), które hamują aktywność wszystkich trzech enzymów na poziomie powyżej 90%.

Dla otrzymanych związków wykonano również badanie cytotoksyczności na fibroblastach. Wszystkie otrzymane związki nie wykazały działania cytotoksycznego na te komórki. Peptydy H-Lys-Thr-Thr-Arg-Ser-NH₂ (**13**, KTTRS-NH₂), Ac-Lys-Thr-Thr-Arg-Ser-NH₂ (**14**, Ac-KTTRS-NH₂) i Ac-Arg-Thr-Thr-Lys-Ser-OH (**26**, Ac-RTTKS-OH) wykazały wpływ na wzrost komórek. W przypadku tych trzech związków zbadano ich wpływ na biosyntezę kolagenu oraz DNA. Stwierdzono wzrost syntezy zarówno DNA, jak i kolagenu dla

wszystkich testowanych peptydów, jednak nie zauważono bezpośredniej korelacji stężenie-aktywność.