

## Streszczenie popularnonaukowe

### Inhibitory oddziaływania ludzkiego ACE2 i białka S z SARS-CoV-2 bazujące na foldamerach peptydowych

Łukasz Berlicki

Choroba Covid-19 jest wywoływana przez wirus SARS-CoV-2, który należy do koronawirusów. Powierzchnia wirusa SARS-CoV-2 pokryta jest białkiem S. Ostatnio udowodniono, że oddziaływanie domeny wiążącej receptor białka S z ludzkim enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ACE2) jest niezbędne dla wejścia wirusa do wnętrza komórki. Z tego powodu oddziaływanie białek ACE2 i S SARS-Cov-2 jest nowym, bardzo obiecującym celem dla potencjalnych leków Covid-19.

Foldamery są oligomerami o wysokiej skłonności do tworzenia dobrze określonych struktur trójwymiarowych w roztworze. W szczególności foldamery peptydowe stanowią klasę związków o unikalnych właściwościach, które obejmują przyjmowanie przewidywalnych i rozbudowanych struktur trójwymiarowych, możliwość włączenia dowolnych grup funkcyjnych w dowolnym rozkładzie przestrzennym, dostępność syntetyczną oraz możliwość użycia szeregu skutecznych metod określania struktury. Znaczący potencjał foldamerów peptydowych został już udowodniony poprzez uzyskanie szeregów związków o wysokiej aktywności biologicznej.

Głównym celem projektu jest opracowanie nowych związków z grupy foldamerów peptydowych, które byłyby zdolne do hamowania oddziaływania ludzkiego ACE2 i białka S wirusa SARS-Cov-2. Do konstrukcji planowanych inhibitorów oddziaływania białko-białko zostaną zastosowane peptydy zawierające usztywnione fragmenty. Takie podejście pozwoli na skuteczną optymalizację wymaganej aktywności biologicznej przez umieszczenie odpowiednich grup funkcyjnych na powierzchni foldameru i jednoczesną kontrolę jego struktury trójwymiarowej. Jako rusztowania cząsteczek planowane są dwie grupy struktur foldamerowych: helisy i mini-białka. Związki zostaną zaprojektowane z użyciem metod komputerowych oraz otrzymane i przeanalizowane z zastosowaniem współczesnych metod chemii peptydów. Cały proces będzie powtarzany iteracyjnie w celu uzyskania cząsteczek o pożądanej aktywności inhibitorowej.

Wyniki uzyskane w ramach projektu mogą mieć znaczący wpływ na różne dziedziny nauki. Zweryfikowana i ulepszona zostanie ogólna metodologia opracowywania inhibitorów oddziaływania białko-białko na bazie foldamerów peptydowych. Inhibitory oddziaływania białek ACE2 i S SARS-CoV-2 będą mogły być wykorzystane jako narzędzia do badań nad lepszym zrozumieniem procesu wnikania wirusa do komórek ludzkich, a także mogą być kandydatami na leki przeciwko Covid-19. Ponadto metodologia hamowania wnikania koronawirusa do komórki może być przydatna w leczeniu innych chorób spowodowanych podobnymi infekcjami, które mogą pojawić się w przyszłości.