

Autor: Maciej Cieślak

Promotor: prof. Zofia Lipkowska

Synteza i właściwości peptydowych dendronów i ich dimerów o strukturze „bola”

Streszczenie

Choroby układu nerwowego (nowotwory, choroby neurodegeneracyjne) są obecnie drugą przyczyną zgonów w krajach rozwijających się. Współczesna medycyna poszerza zakres możliwych terapii coraz częściej wykorzystując nanocząsteczki, takie jak polimery czy dendrymery. Te ostatnie cieszą się dużym zainteresowaniem ze względu na wysoką monodispersyjność, dobrze zdefiniowane metody syntezy i praktycznie nieograniczone możliwości budowania skomplikowanych wielofunkcyjnych struktur.

Badania nad peptydowymi dendrymerami prowadzone są od lat w Instytucie Chemii Organicznej PAN pod kierownictwem prof. Z. Lipkowskiej. Te rozgałęzione makrocząsteczki zarówno pod kątem strukturalnym jak i właściwości biologicznych naśladują naturalne peptydy obecne w organizmach roślin i zwierząt, a tym samym stanowią potencjalne związki przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe oraz mogą być nośnikami np. leków lub kwasów nukleinowych. Takie konstrukty łączące w sobie wiele korzystnych właściwości pozwalają na nadanie ostatecznej strukturze biokompatybilności i biodegradowalności.

Prowadzone przeze mnie badania miały na celu zaprojektowanie i opracowanie strategii syntezy nanocząsteczkowych peptydowych dendronów i ich dimerów o strukturze „bola” klasyczną metodą w roztworze bądź na nośniku stałym oraz zbadanie struktury i właściwości uzyskanych związków. Celem biologicznym wyznaczonym dla uzyskanych nanozwiązków były choroby układu nerwowego, w szczególności linie komórkowe glejaka.

W pierwszej części badań opracowałem optymalne warunki syntezy dla peptydowych dendronów sfunkcjonalizowanych pochodnymi kwasu cyjanonowego lub pochodnymi imidazolu. Druga część moich badań dotyczyła opracowania właściwej metodologii syntezy peptydowych dendrymerów typu „bola” posiadających w swojej strukturze trwałe i degradowalne łączniki organiczne.

Dla wybranych związków przeprowadzone zostały badania oraz analizy zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną dendrymerów, w tym badania konformacji molekularnej metodą dichroizmu kołowego, badania właściwości antyoksydacyjnych, badania własności kompleksujących, oddziaływania dendronów z drugorzędowymi strukturami (PLGA i PLL) a także badania cytotoksyczności wobec kilku linii glejaka.