

Wrocław, 2024

Projektowanie i synteza inhibitorów proteazy kapsydowej wirusa O'nyong-nyong

STRESZCZENIE

mgr inż. Karolina Torzyk-Jurowska

Wirus O'nyong-nyong (ang. *O'nyong-nyong virus*, ONNV) to arbowirus należący do rodziny *Togaviridae* rodzaju *Alphavirus*. Głównymi wektorami odpowiedzialnymi za jego transfer są komary z rodzaju *Anopheles*, *A. gambiae* oraz *A. funestus*. Choroba wywołana zakażeniem ONNV u ludzi nosi nazwę gorączki O'nyong-nyong. Wirus ten po raz pierwszy wyizolowano w 1959 roku w Gulu (Uganda). Jego nazwa w dosłownym tłumaczeniu oznacza „ciężki ból stawów”. Na przestrzeni kolejnych lat ONNV dotarł między innymi do Keni, Tanzanii, Malawi, Mozambiku, Demokratycznej Republiki Konga, Kamerunu, czy Senegal wywołując dwie duże epidemie, czego konsekwencją były ponad 3 miliony potwierdzonych zakażeń. Jedyny potwierdzony przypadek infekcji ONNV poza kontynentem Afryki został odnotowany w 2013 roku w Niemczech.

Proteaza kapsydowa (CP) wirusa O'nyong-nyong to proteaza serynowa, która pełni jedną z kluczowych funkcji w cyklu replikacyjnym wirusa. Odpowiada ona za proces autoproteolitycznego dojrzewania poliproteiny strukturalnej, który prowadzi do uwolnienia dojrzałego białka kapsydowego C, a w konsekwencji dalszych przekształceń także do powstania pozostałych funkcjonalnych białek strukturalnych, odpowiedzialnych za budowanie nowych wirionów potomnych.

Głównym celem niniejszej dysertacji było zaprojektowanie, zsyntetyzowanie oraz wykonanie badań enzymatycznych pierwszych fosfonowych inhibitorów a także pierwszych niskocząsteczkowych sond molekularnych proteazy kapsydowej wirusa O'nyong-nyong należących do grupy estrów diarylowych kwasów 1-amino-alkanofosfonowych. Pozostałe zaprezentowane prace badawcze przedstawiają syntezę oraz charakterystykę nowych peptydowych substratów dla proteazy kapsydowej ONNV a ich uzupełnienie stanowi opracowanie testu kinetycznego wykorzystywanego do oceny aktywności zarówno proteazy kapsydowej ONNV jak i jej inhibitorów.

Wyniki przeprowadzonych badań umożliwiły określenie optymalnej struktury łańcucha bocznego oraz grupy estrowej estrów diarylowych kwasów 1-aminoalkanofosfonowych, a także wyłoniły strukturę o największym potencjale inhibitorowym, co potwierdzono w testach kinetyki enzymatycznej. W niniejszej rozprawie po raz pierwszy zaprezentowano skuteczne drogi syntezy fosfonowych analogów tryptofanu z wykorzystaniem reakcji α -amidoalkilowania w obecności katalizatorów kwasowych.

Zaprezentowane wyniki stanowią pierwsze kompleksowe badania skupiające się na opracowaniu substratów, inhibitorów oraz niskocząsteczkowych sond molekularnych o potwierdzonej aktywności oraz specyficzności działania względem proteazy kapsydowej wirusa O'nyong-nyong. Stanowią one solidną podstawę i nadają nowy kierunek dalszym badaniom nad projektowaniem związków o właściwościach przeciwwirusowych skierowanym przeciwko wirusowi O'nyong-nyong jak również innym przedstawicielom rodzaju *Alphavirus*, które w przyszłości mogą stać się skutecznym narzędziem w walce z tymi wirusowymi infekcjami.