

## Popularnonaukowe streszczenie projektu

### Zaprojektowane *de novo*, strukturalnie rozbudowane foldamery peptydowe i ich użycie do konstrukcji inhibitorów oddziaływania PD-1/PD-L1

Łukasz Berlicki

Foldamery peptydowe stanowią ważną grupę związków chemicznych, które są zdefiniowane jako oligomery o znaczącej tendencji do tworzenia zwartych konformacji w roztworze.  $\alpha/\beta$ -Peptydy zawierające usztywnione  $\beta$ -aminokwasy są jedną z najbardziej obiecujących grup foldamerów peptydowych ze względu na możliwość racjonalnego projektowania struktur drugorzędnych i wbudowywania wybranych funkcji. Choć opublikowano wiele badań na temat foldamerów peptydowych, ogólna strategia konstrukcji strukturalnie rozbudowanych oligomerów zawierających struktury trzeciorzędowe nie jest wciąż dostępna. Foldamery  $\alpha/\beta$ -peptydowe wykazują także szereg zalet w budowaniu związków biologicznie czynnych, w tym: wysoką stabilność proteolityczną, biokompatybilność i możliwość wprowadzania różnorodnych niekanonicznych aminokwasów.

Głównymi celami tego projektu są: opracowanie komputerowej metodologii konstruowania *de novo* strukturalnie rozbudowanych foldamerów peptydowych o wybranej geometrii oraz zastosowanie stworzonych struktur jako rusztowań do budowania efektywnych inhibitorów wybranego oddziaływania białko-białko, a mianowicie PD-1/PD-L1, które mogą być przydatne w immunoterapii nowotworów.

Na podstawie wybranych topologii zawierających zarówno helisy, jak i harmonijki, oraz znanych struktur drugorzędowych  $\alpha/\beta$ -peptydów zawierających usztywnione  $\beta$ -aminokwasy, wygenerowane zostaną trójwymiarowe szablony, które opisują przebieg łańcucha głównego peptydu. Następnie, na podstawie tych szablonów, projektowane będą sekwencje foldamerów peptydowych za pomocą metod komputerowych. Peptydy będą otrzymywane z użyciem zautomatyzowanej syntezy peptydów na fazie stałej wspomaganą mikrofalami, a ich trójwymiarowe struktury będą badane w roztworze i w stanie stałym.

Inhibitory oddziaływania białko-białko zostaną skonstruowane przy użyciu rusztowań opracowanych w pierwszej części projektu. Strukturalnie rozbudowane foldamery peptydowe będą projektowane za pomocą metod komputerowych tak, aby wiązały się do białka PD-1 lub PD-L1. Zsyntetyzowane peptydy będą analizowane pod kątem ich preferencji konformacyjnych w roztworze oraz aktywności inhibitorowej względem oddziaływania PD-1/PD-L1. Sposób wiązania najbardziej aktywnych inhibitorów zostanie dodatkowo szczegółowo przeanalizowany.

Jest wiele innowacyjnych aspektów tego projektu, które będą miały wpływ na różne dziedziny nauki. Lepsze zrozumienie zasad fałdowania białek zostanie osiągnięte poprzez badania nad strukturalnie rozbudowanymi foldamerami peptydowymi, które zawierają struktury trzeciorzędowe. Zostanie również wykonana analiza struktur tworzonych przez rozbudowane  $\alpha/\beta$ -peptydy. Opracowana metodologia budowania strukturalnie złożonych cząsteczek z dostępną syntezą może znaleźć wiele zastosowań w różnych dziedzinach nauki i technologii, w tym w chemii medycznej, katalizie, nauce o materiałach i nanotechnologii. W szczególności, zostanie oceniona możliwość zastosowania strukturalnie rozszerzonych foldamerów peptydowych do opracowania inhibitorów oddziaływań białko-białko. To podejście będzie szczególnie przydatne w najbardziej problematycznych przypadkach, w których nie występują specyficzne wnęki wiążące w docelowych białkach. Znalezione inhibitory oddziaływań PD-1/PD-L1 mogą znaleźć zastosowanie w immunoterapii raka.