

Białka możemy podzielić m.in. na integralne (białka błonowe, rozpuszczalne w tłuszczach) oraz globularne (rozpuszczalne w wodzie i wodnych roztworach elektrolitów). Oba rodzaje białek różnią się sposobem organizacji, wzajemnym ułożeniem łańcucha polipeptydowego. W przypadku białek błonowych łańcuchy boczne aminokwasów hydrofobowych (Leu, Val, Ile, itp.) eksponowane są w kierunku warstwy lipidowej i oddziałują z resztami kwasów tłuszczowych, podczas gdy aminokwasy hydrofilowe (Glu, Ser, Lys, itd.) tworzą kanały modulując przepuszczalność dwuwarstwy lipidowej bądź są eksponowane do cytozolu lub macierzy międzykomórkowej. W przypadku białek globularnych sytuacja jest odwrotna niż w przypadku kanałów transbłonowych, reszty hydrofilowe eksponowane są do środowiska zewnętrznego, podczas gdy reszty hydrofobowe oddziałują wzajemnie tworząc hydrofobowy rdzeń globuli. Podobnie sytuacja się ma w przypadku agregacji peptydów, krótszych fragmentów białek. Peptydy mogą tworzyć agregaty w środowisku wodnym oraz w dwuwarstwie lipidowej, a stopień agregacji danego peptydu zależy od środowiska. Peptydy transbłonowe, mogące penetrować błonę komórkową, są ważną klasą związków posiadających pożądane właściwości farmakologiczne, np. przeciwbakteryjne, jak również mogą być wykorzystane w systemach dostarczania leków do wnętrza komórek.

Celem projektu jest opracowanie metody badania równowag agregacji peptydów w błonach biologicznych. Do badanych peptydów przyłączony zostanie układ 1,3-dimerkaptofenyłowy, który w wyniku utlenienia tlenem atmosferycznym może dawać układy cyklooligomeryczne. Wielkością powstających oligomerów steruje proces agregacji łańcuchów peptydowych, jak to zostało pokazane we wcześniejszych badaniach [1]. Odpowiednio stymulowana (ultradźwięki lub światło) mieszanina powstałych cyklooligomerów pozostaje w równowadze termodynamicznej i dostosowuje się do zmian środowiska umożliwiając selekcję najstabilniejszego produktu [2,3]. Proste pomiary LC-MS (ang. liquid chromatography – mass spectrometry) oraz HPLC-UV (ang. high-performance liquid chromatography – ultraviolet) pozwalają na analizę jakościową oraz ilościową dynamicznych bibliotek kombinatorycznych TASP'ów (ang. template-assembled synthetic proteins). Skład tych bibliotek odzwierciedla stan równowagowy między agregatami peptydowymi w danym środowisku. Dzięki tym pomiarom będzie można prześledzić proces agregacji peptydów w błonach biologicznych w zależności od stężenia peptydu w stosunku do stężenia lipidów tworzących liposomy.

W projekcie zaplanowano badania porównawcze na modelowych sekwencjach peptydowych, dla których literaturowo znany jest najstabilniejszy agregat w środowisku wodnym lub w dwuwarstwie lipidowej. Zostanie porównany skład mieszanin agregatów otrzymanych w roztworach wodnych oraz z wykorzystaniem modeli błon biologicznych, takich jak micelle i liposomy. W kolejnym kroku przebadane zostaną fragmenty białek transbłonowych oraz znane peptydy transbłonowe, o których wiadomo że tworzą kanały jonowe. Uzyskane wyniki pomogą zrozumieć różnice w zwijaniu się białek globularnych i integralnych. Opracowana metoda będzie mogła być wykorzystana w badaniu stopnia agregacji peptydów transbłonowych o znaczeniu farmakologicznym, a poznanie zależności struktura-stopień agregacji-aktywność pozwoli w przyszłości na racjonalne projektowanie ich analogów o interesujących nas właściwościach.

1. Grzegorz Wołczański, Marta Cal, Mateusz Waliczek, Marek Lisowski, Piotr Stefanowicz, *Self-Synthesizing Models of Helical Proteins Based on Aromatic Disulfide Chemistry*, Chemistry - A European Journal, Volume 24, Issue 49, 2018, Pages 12869-12878
2. Urs F. Fritze, Max von Delius, *Dynamic disulfide metathesis induced by ultrasound*, Chemm. Commun., Volume 52, 2016, Pages 6363-6366
3. Florian Klepel, Bart Jan Ravoo, *Dynamic covalent chemistry in aqueous solution by photoinduced radical disulfide metathesis*, Org. Biomol. Chem., Volume 15, 2017, Pages 3840-3842