

Kataliza tworzenia wiązania amidowego przez enzymopodobne minibiałka w kierunku nowej metody ligacji peptydów

Łukasz Berlicki

Rozbudowana struktura minibiałek, oligomerów o masie cząsteczkowej poniżej 10 kDa i stabilnej strukturze trzeciorzędowej, zapewnia liczne możliwości konstruowania cząsteczek o fascynujących funkcjach. Postępy w strategiach projektowania *de novo* opartych na podejściach wspomaganych komputerowo znacznie zwiększyły potencjał tej klasy związków. Wbudowywanie wymagających funkcji, takich jak hamowanie oddziaływań białko-białko, stało się wykonalne. Jednak opracowywanie katalizatorów podobnych do enzymów opartych na minibiałkach pozostaje znaczącym wyzwaniem. Opublikowano kilka przykładów katalitycznych minibiałek.

Niniejszy wniosek dotyczy opracowania nowych klas wysoce stabilnych konformacyjnie minibiałek. Ponadto planowane jest opracowanie opartych na minibiałkach katalizatorów podobnych do enzymów do tworzenia amidów.

Uzyskane minibiałka będą wykazywać niespotykaną dotąd strukturę, wysoką stabilność konformacyjną i możliwość dalszej racjonalnej inżynierii w kierunku struktur funkcjonalnych. Proponowana metodologia opracowywania katalizatorów ma wiele zalet w porównaniu ze znanymi podejściami. W szczególności nowo utworzone katalizatory połączą zalety enzymów (rozbudowane struktury, wysoką wydajność i selektywność) z syntetyczną dostępnością i możliwością wielu modyfikacji.

Minibiałka zaprojektowane *de novo*, składające się zarówno z helis natywnych, jak i takich zawierających beta-aminokwasy, będą zawierać wnęki odpowiednie do budowy miejsca aktywnego sztucznych enzymów. Ich struktury trzeciorzędowe będą stabilizowane głównie przez oddziaływania hydrofobowe. Zarówno nowo uzyskane, jak i znane minibiałka zostaną dalej wykorzystane do tworzenia nowych katalizatorów. Komputerowo wspomagane iteracyjne modyfikacje wnęki wiążącej substrat i odległych reszt dadzą dostęp do wydajnych katalizatorów. Opracowane zostaną różnorodne katalizatory do tworzenia wiązań amidowych w celu przekształcania związków o niskiej masie cząsteczkowej oraz derywatyzacji i ligacji peptydów.

Projekt podejmie jedno z głównych wyzwań współczesnej chemii – opracowanie katalizatorów, a jego wyniki znacząco wpłyną na tę dziedzinę na różne sposoby. Nowo utworzone minibiałka mogą służyć jako rusztowania do konstruowania kilku innych katalizatorów. Nowe metody syntezy cennych związków wykazują liczne zalety, w tym dobrą wydajność atomową, brak rozpuszczalników organicznych, niską temperaturę i łagodne warunki. Opracowane metody derywatyzacji i ligacji peptydów otworzą nowe możliwości syntezy związków, które wcześniej były trudno dostępne, w tym białek.