

## Trójwymiarowe Peptydowo-Organiczne Szkielety Supramolekularne

W przeszłości większość leków odkrywano przez przypadek lub niezmiernie czasochłonną i kosztowną metodą prób i błędów. Dziś projektowanie leków zdominowane jest przez podejście racjonalne, oparte na wiedzy strukturalnej. Polega ono na tym, iż na początku należy dokładnie zdefiniować cel molekularny terapii (zwykle białko), a następnie zaprojektować optymalne „pociski” (leki) do jego zaatakowania. Podstawową metodą, która dostarcza badaczom wiedzy o trójwymiarowej strukturze tych celów molekularnych jest krystalografia. Zbadanie struktury kryształu dostarcza precyzyjnej informacji o położeniu w przestrzeni każdego z wielu tysięcy (czasem setek tysięcy) atomów biomolekuły. Metodą krystalograficzną polega na naświetleniu kryształów badanej substancji (np. białka) promieniami Rentgena i wykorzystaniu zarejestrowanego obrazu dyfrakcyjnego do odtworzenia rozkładu atomów (tj. struktury) w sieci krystalicznej. Otrzymanie kryształów białka jest ciągle nie lada sztuką. Dlatego nadal poszukuje się w tym kierunku nowych rozwiązań.

W naszym projekcie planujemy konstruowanie trójwymiarowych szkieletów supramolekularnych, które stanowiąby matrycę do krystalizacji białek. Nasze szkielety zbudowane będą na zasadzie samoskładających się klocków Lego, o trzech precyzyjnie zaprojektowanych kształtach. Jednym z takich małych elementów budulcowych będą molekuly o charakterze peptydów, tj. takich samych komponentów, jakie odnajdujemy w gigantycznych strukturach białek. Ponieważ nasze klocki Lego oprócz części peptydowej będą zawierały stosunkowo proste elementy znane z chemii organicznej, nasze struktury nazwaliśmy POF-ami, od angielskiego terminu Peptide-Organic Frameworks. Chemicy oraz inżynierowie materiałowi (konstruujący nowe materiały na poziomie atomów i molekuł) znają już inne sieci (frameworks), ale o POF-ach nikt dotąd jeszcze nie myślał. A ich potencjał może być ogromny, choćby ze względu na powinowactwo (kompatybilność) elementów peptydowych ze strukturą białek. Przewidujemy, że nasze POF-y będą idealnym środowiskiem do porządkowania w ich wnękach - a w rezultacie do tworzenia sieci krystalicznej - białek nie poddających się krystalizacji tradycyjnymi metodami. Stosowane przez nas peptydy mają szereg dalszych zalet, jak ogromna różnorodność (duży zestaw klocków Lego), dostępność, czy biokompatybilność. Nie będzie dla nas zaskoczeniem, jeśli nasze POF-y znajdą także inne zastosowania jako nowe materiały w medycynie czy technice.

Do skonstruowania pierwszych POF-ów (które są już dokładnie rozrysowane na desce kreślarskiej) jesteśmy doskonale przygotowani. Opracowaliśmy bowiem niedawno oraz wdrożyliśmy analogiczną koncepcję tworzenia Peptydowo-Organicznych Kapsuł molekularnych, w których z powodzeniem możemy umieszczać zaplanowany „ładunek” chemiczny. W przyszłości mógłby to być np. lek dostarczany do miejsca, w którym ma zadziałać. Przejście od samoorganizujących się zamkniętych kapsuł POK do otwartych sieci trójwymiarowych POF będzie oparte na zmianach geometrycznych. Znane są zresztą podobne przypadki. Np. popularne sferyczne micelle (zanurzone w wodzie kropelki detergentu o strukturze warstwy podwójnej) udało się przeprowadzić w trójwymiarowe sieci LCP (Lipidic Cubic Phase), w których z powodzeniem krystalizuje się „trudne” białka błonowe. Nasz projekt przeniesie ten pomysł także do świata białek rozpuszczalnych w wodzie.