

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΜΟΡΙΑΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΜΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΣΕ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΣ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ.**Ε. Καρύδα^{1,2*}, Γ. Σκρέτας¹**¹ Ινστιτούτο Χημικής Βιολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, Ελλάδα² Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Θεσσαλία, Ελλάδα* ekaryda@eie.gr**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η χρήση μη φυσικών (τεχνητών) αμινοξέων στην παραγωγή ανασυνδυασμένων πρωτεϊνικών μορίων έχει αναπτυχθεί ταχύτατα τα τελευταία χρόνια, συνεισφέροντας σημαντικά στην ανάπτυξη καινοτόμων εργαλείων πρωτεϊνικής μηχανικής. Οι εφαρμογές της εισαγωγής μη φυσικών αμινοξέων σε πρωτεΐνες εκτείνονται από το σχεδιασμό πρωτεϊνικών μορίων με νέες ιδιότητες μέχρι την αποσαφήνιση περίπλοκων βιολογικών φαινομένων και την κατασκευή νέων υλικών με πρωτότυπα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά¹. Σε προηγούμενες έρευνες, βακτηριακά κύτταρα *Escherichia coli* έχουν τροποποιηθεί ώστε να βιοσυνθέτουν βιβλιοθήκες εκατομμυρίων κυκλικών ολιγοπεπτιδίων και -ταυτόχρονα- να εντοπίζουν βιοδραστικά μόρια^{2,3}. Σκοπός είναι η εύρεση μορίων που αποτρέπουν την προβληματική αναδίπλωση πρωτεϊνών που σχετίζονται με ασθένειες τεράστιου κοινωνικο-οικονομικού ενδιαφέροντος (πχ. Alzheimer, Parkinson)^{2,3}. Σε αυτή την εργασία, αναπτύσσεται ένας νέος οργανισμός που μπορεί να παράγει βιβλιοθήκες κυκλικών πεπτιδίων με σημαντικά αυξημένη ποικιλομορφία, λόγω της ικανότητάς του να εισάγει πολλαπλά μη φυσικά αμινοξέα στις παραγόμενες βιβλιοθήκες.

Η εισαγωγή των μη φυσικών αμινοξέων σε πρωτεΐνες που παράγονται σε ζωντανούς οργανισμούς γίνεται μέσω ενός ενζυμικού συστήματος, του Αυτόνομου Συστήματος Μετάφρασης⁴. Αρχικά, επιλέχθηκε το κατάλληλο ενζυμικό σύστημα, το οποίο εισήχθη στα κύτταρα με μεθόδους γενετικής μηχανικής (τροποποίηση του γονιδιώματος μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού)⁵. Ως αποτέλεσμα, αναπτύχθηκε ένας νέος οργανισμός που μπορεί να παράγει πρωτεΐνες και πεπτίδια χρησιμοποιώντας μη φυσικά αμινοξέα. Στη συνέχεια, το νέο εξελιγμένο βακτηριακό στέλεχος χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή πεπτιδικών βιβλιοθηκών με αυξημένο αμινοξικό ρεπερτόριο. Αξιοποιώντας τις βιβλιοθήκες αυτές και με τη χρήση της τεχνολογίας ανακάλυψης χημικών αναστολέων, έγινε προσπάθεια εύρεσης νέων πεπτιδικών μορίων που αποτρέπουν την δημιουργία παθολογικών μορφών του Αβ42 αμυλοειδούς πεπτιδίου, το οποίο συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: γενετική τροποποίηση οργανισμών, μη φυσικά αμινοξέα, βιοδραστικά πεπτίδια, βιβλιοθήκες κυκλικών πεπτιδίων, ασθένειες προβληματικής πρωτεϊνικής αναδίπλωσης

ΑΝΑΦΟΡΕΣ[1] Nediljko Budisa, N., (2006). *WILEY-VCH* ISBN: 978-3-527-60709-9.[2] Matis, I., et al. (2017) *Nat. Biomed. Eng.* 1, 838-852.[3] Delivoria D. et. al. (2019) *Sci Adv* 5: eaax5108.

[4] Wang, L. et al. (2001) *Science* 292, 498-500.

[5] Datsenko, K. A. & Wanner B. L. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 6640