

## Abstrakt

Protilátky jsou důležitou součástí řady laboratorních testů a klíčovými nástroji v biomedicíně. Polymerní konjugáty zvané iBodies byly navrženy jako možná alternativa k protilátkám v několika tradičně imunologických metodách. iBodies jsou založeny na methakrylamidových kopolymerech substituovaných záchytovými kotvami, reportéry a cílicími ligandy, které konjugátu propůjčují jeho specifitu. Nutnost návrh ligandu a způsobu jeho napojení pro každý zkoumaný cíl je však významnou překážkou pro generalizaci této technologie. Jednou z možných cest k překonání této překážky je vývoj konjugátů podobných sekundárním protilátkám a využití protilátek ke specifickému cílení na zkoumaný protein.

Za tímto účelem byly na základě literární rešerše navrženy cyklické peptidové ligandy Fc-fragmentů protilátek se spojovacími motivy pro konjugaci s polymerním nosičem. Volné a konjugované ligandy byly srovnány na základě interakčních konstant s lidským IgG, přičemž konjugace s nosičem ve všech případech vedla ke zvýšení afinity. V závislosti na způsobu cyklizace konjugáty vykazují selektivitu vůči lidskému IgG1-4 a IgM v případě jednoduché disulfidové cyklizace peptidového ligandu, v případě N→C cyklizace je vazba na IgM potlačena.

Polymery byly následně srovnány z hlediska citlivosti a selektivity pomocí tečkových blotů s několika komerčními sekundárními protilátkami. Jako vizualizační činidlo polymerní konjugáty vykazují citlivost a selektivitu v rámci panelu protilátek 16 živočišných druhů srovnatelnou s proteinem G. Při srovnání se sekundárními protilátkami vykazují v rámci jejich idiotypu o jeden až čtyři řády horší citlivost.

Jelikož je dle předložených dat nutná další optimalizace výchozího peptidového ligandu k dosažení parametrů na úrovni sekundárních protilátek, je též prozkoumána a diskutována možnost modifikace jeho aminokyselinové sekvence k dosažení vyšší citlivosti a selektivity. Analýzou kombinatoriální peptidové knihovny byly zjištěny preference variací peptidového ligandu pro protilátky několika živočišných druhů. Získané motivy budou použity jako podklad k racionálnímu návrhu optimalizovaných ligandů a konjugátů vázajících Fc-fragmenty protilátek.

**Klíčová slova:** iBody; mimetika protilátek; molekulární rozpoznávání; vazebné konstanty; buněčné receptory