

Niniejsza dysertacja skupia się na zagadnieniu otrzymywania dynamicznych bibliotek kombinatorycznych TASP (ang. *Template-Assembled Synthetic Proteins*) w ujęciu DCvC (ang. *Dynamic Covalent Chemistry*), które może być realizowane dwójako: 1) poprzez dynamiczną wymianę łańcuchów peptydowych w sztywnej makrocyklicznej matrycy lub 2) wykorzystując odwracalne reakcje do dynamicznego tworzenia matrycy z odpowiednio zaprojektowanych koniugatów peptydowych. Oba podejścia były wcześniej badane, jednak ograniczały się do otrzymywania układów o z góry założonej wielkości (krotności łańcuchów peptydowych). W rozprawie zaprezentowano wyniki badań, których nowość pomysłu zasadza się na wykorzystaniu koniugacji peptydów z tritiolami aromatycznymi poprzez utworzenie wiązania tioeterowego z bromoacetylowanym peptydem. Opracowane koniugaty poddane reakcji utleniania tworzą DCL (ang. *Dynamic Combinatorial Libraries*) związków makrocyklicznych o różnej wielkości, prowadząc do otrzymania bibliotek TASP'ów pozwalających na uzyskanie informacji o preferencjach względem wielkości tworzonych asocjacji peptydowych. Połączenie tioeterowe, dzięki swobodzie konformacyjnej i geometrii wiązania C-S-C optymalizuje wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania międzyłańcuchowe w przeciwieństwie do stosowanego wcześniej połączenia amidowego, które promuje oddziaływania międzycząsteczkowe w bibliotekach makrocykli opartych o koniugaty peptydowe kwasu 3,5-dimerkaptobezoesowego. Opracowano następujące nowe koniugaty tego typu: 1) N -[S-(3,5-dimerkaptofen-1-ylo)merkaptocetylo]peptydy (TMB-peptydy)¹⁷¹, N -{S-[3,5-bis(dimerkaptometylo)fen-1-ylometylo]merkaptocetylo}peptydów (TMMB-peptydy) oraz N -[S-(4,6-dimerkapt-1,2,3-triazyn-2-ylo)merkaptocetylo]peptydy (TMT-peptydy). Ponadto badania nad trwałością TMT-peptydów skutkowały opracowaniem trwałych hydrofilowych koniugatów peptydowych, N -(4,6-dimerkapt-1,3,5-triazyn-2-ylo)peptydów (DMT-peptydów) oraz odkryciem chemoselektywnej odwracalnej reakcji aromatycznej substytucji nukleofilowej w tiocyjanuranach alkilowych przebiegającej na drodze transtioestryfikacji w obecności tioli, która jest wysoce chemoselektywna i zachodzi efektywnie w łagodnie zasadowych buforach wodnych, a zakwaszenie pozwala na zamrożenie równowagi termodynamicznej. Z kolei DMT-peptydy są zdolne do wysoce odwracalnego tworzenia metastabilnych TASP'ów o hydrofilowej matrycy, niwelującej wpływ oddziaływań hydrofobowych między matrycami TASP oraz między matrycą i hydrofobowymi łańcuchami bocznymi reszt aminokwasowych, które w przypadku TMB- i TMMB-peptydów mają realny wpływ na wielkość tworzących się połączeń. Wiazania disulfidowe między DMT-peptydami są częściowo niestabilne w buforach wodnych i nawet w obecności łagodnych utleniaczy tworzy się równowaga między monomerem a biblioteką cyklicznych oligomerów, podczas gdy w kwaśnym środowisku połączenia te są stabilne.

Efektom pracy badawczej prezentowanej w rozprawie jest przede wszystkim 1) opracowanie zbioru narzędzi bazujących na relatywnie nowej koncepcji dynamicznego tworzenia makrocykli oligodisiarczowych kierowanego oddziaływaniami peptydowymi oraz 2) opisanie nowej odwracalnej reakcji wymiany ligandów sulfanylowych w estrach kwasu tiocyjanurowego wraz z walidacją możliwości jej wykorzystania w DCvC. Opracowane rozwiązania mogą znaleźć powszechne zastosowanie w badaniach nad asocjacją peptydów, tworzeniem struktur supramolekularnych przez oddziaływania pomiędzy peptydami, poszukiwaniu selektywnych katalizatorów i receptorów molekularnych.