

Streszczenie

Oksytocyna (OT) jest hormonem peptydowym i neuroprzebieżnikiem zaangażowanym w różnorodne funkcje biologiczne poprzez interakcję z pokrewnymi receptorami sprzężonymi z białkiem G. U ludzi i innych ssaków występuje jeden receptor oksytocyny i trzy blisko spokrewnione receptory wazopresyny, takie jak V_{1a} , V_{1b} i V_2 . Oksytocyna jest cyklicznym nonapeptydem z wiązaniem disulfidowym pomiędzy Cys^1 i Cys^6 . Biomedyczne zastosowanie oksytocyny jest ograniczone przez jej krótki okres półtrwania *in vivo* oraz niską selektywność receptorową. Jednak projektowanie i synteza analogów wywodzących się z OT może być interesująca między innymi do obrazowania oraz zwalczaniu różnorodnych chorób. Przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej badania mają na celu zwiększenie stabilności oksytocyny poprzez zastąpienie mostka disulfidowego stabilnym i sztywniejszym ugrupowaniem 1*H*-[1,2,3]triazol-1-ilowym. W tym kontekście zastosowano strategię makrocyclizacji łańcuchów bocznych azydka, katalizowanych przez jony Cu(I), do łańcuchów bocznych alkinu w 1,3-cykloaddycji (CuAAC) w celu ustabilizowania struktur drugorzędowych β -krotek. W tejże pracy doktorskiej przedstawiono projektowanie, syntezę, analizę preferencji konformacyjnych oraz aktywność farmakologiczną *in vitro* analogów oksytocyny różniących się długością, orientacją oraz rozmiarem mostka triazolowego. Dzięki opracowaniu odpowiedniej metody makrocyclizacji możliwe było utworzenie serii związków, które dostarczyły ciekawych informacji na temat zależności struktura chemiczna, a funkcja biologiczna.

Ponadto, drugorzędowa struktura peptydów lub białek odgrywa kluczową rolę w ich bioaktywności. W tym celu zsyntetyzowano peptydy zasadowego białka mieliny (MBP), które odgrywają znaczącą funkcję w skutecznym rozpoznawaniu przeciwciał IgM w stwardnieniu rozsianym (MuSc). MuSc jest chorobą demielinizacyjną, która atakuje ośrodkowy układ nerwowy. W tym procesie biorą udział aspekty genetyczne jak i środowiskowe, np. infekcje wirusowe i bakteryjne. MBP jest wewnętrznie nieuporządkowanym białkiem wykazującym interesujący motyw α -helisy, który można uznać za epitop konformacyjny. W niniejszej pracy doktorskiej zbadano rolę sekwencji i struktur drugorzędowych serii syntetycznych peptydów MBP, które zostały użyte do identyfikacji swoistych przeciwciał w surowicach pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wobec powyższego omówiono badania zależności między strukturą drugorzędową, a bioaktywnością serii peptydów MBP.