

Streszczenie

Szeroki wachlarz funkcji molekularnych pełnionych przez naturalnie występujące białka jest możliwy dzięki ich precyzyjnie ukształtowanym strukturom, które zakodowane są w ich sekwencjach aminokwasowych. Struktury białkowe przeszły zmiany ewolucyjne tak, aby wykazywały różnorodne i odrębne funkcje istotne dla procesów biologicznych. Co więcej, interakcje między białkami (ang. *protein-protein interactions*, PPI), odgrywają kluczową rolę w większości procesów biologicznych. Nieprawidłowe fałdowanie białek lub nieprawidłowe PPI wiąże się z wieloma chorobami, takimi jak nowotwory, infekcje lub choroby neurodegeneracyjne. Dlatego zrozumienie związania się białek i jego związku z funkcjonalnością ma kluczowe znaczenie dla efektywnego projektowania białek lub modulatorów PPI.

W ostatnich dziesięcioleciach minibiałka stały się doskonałym systemem modelowym do badania fałdowania białek. Minibiałka, które są polipeptydami o masie mniejszej niż 10 kDa, mogą tworzyć dobrze zdefiniowane struktury, które zdolne są do naśladowania elementów strukturalnych i funkcjonalnych białek pełnej długości. Ze względu na ich stosunkowo mały rozmiar minibiałka są dostępne syntetycznie, co pozwala na badanie wpływu pojedynczych mutacji na fałd, warunki rozpuszczalnika i/lub aktywność. Oprócz wzbogacenia naszej wiedzy na temat natywnych struktur białkowych, minibiałka okazały się cennymi narzędziami w projektowaniu białek *de novo* oraz leków. Manipulując sekwencją aminokwasów, można konstruować minibiałka o wybranych strukturach, otwierając nowe możliwości racjonalnego projektowania związków biologicznie czynnych.

Od czasu wprowadzenia folderamerów w latach 90. XX wieku przez Seebacha i Gellmana, badania α/β -peptydów były szeroko rozwijane. Zastosowanie α -aminokwasów umożliwia wprowadzenie określonych funkcjonalności poprzez dostępne łańcuchy boczne, natomiast β -aminokwasy są powszechnie stosowane do kontrolowania ogólnego kształtu cząsteczki. Połączenie folderamerów peptydowych z konstrukcją minibiałek może skutkować powstaniem wielu nowych struktur i funkcjonalności niespotykanych w naturze. Nie ma jednak ustalonej metodologii projektowania *de novo* minibiałek zawierających β -aminokwasy. W niniejszej rozprawie naszym celem jest opracowanie metodologii, która skutecznie umożliwi zaprojektowanie złożonej struktury trzeciorzędowej zawierającej cykliczne β -aminokwasy. Zaprojektowane minibiałka zostaną wykorzystane jako rusztowania do projektowania złożonych inhibitorów PPI.