

## STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Analiza skutków wyboru modelu zrekonstruowanej pętli na funkcjonalność białka  
mgr Karolina Mitusińska  
promotor: dr hab. Artur Góra

Wyniki badań przedstawionych w poniższej rozprawie doktorskiej dotyczą problematyki modelowania homologicznego struktur przestrzennych białek. Na strukturę przestrzenną białek składają się uporządkowane  $\alpha$ -helisy oraz  $\beta$ -kartki, a także nieuporządkowane, często o zmiennej konformacji pętle. Na podstawie ruchliwości i możliwości zmian konformacyjnych pętle można podzielić na statyczne i elastyczne. Pętle statyczne stabilizują strukturę białka, z kolei elastyczne, dzięki możliwości szybkiej zmiany konformacji, najczęściej pełnią ściśle zdefiniowane funkcje związane wprost z regulacją aktywności, selektywności lub transdukcją sygnału.

Pracy wyznaczono dwa cele: i) opracowanie metody wspomagającej selekcję modeli pętli na podstawie ich parametrów geometrycznych oraz ii) opracowanie metody analizy symulacji dynamiki molekularnej pozwalającej na zbadanie funkcjonalnych przestrzeni znajdujących się wewnątrz białka.

Metoda selekcji modeli pętli znalazła zastosowanie w kolejnych projektach prowadzonych przez grupę badawczą do której należy doktorantka, w tym w badaniach dotyczących chorób rzadko występujących w populacji.

Metoda analizy funkcjonalności białka opierająca się na śledzeniu małych cząsteczek wewnątrz białka w czasie symulacji dynamiki molekularnej została zaimplementowana w programie AQUA-DUCT. Program umożliwi identyfikację regionów istotnych dla aktywności, selektywności czy stabilności białka. Zaproponowana metoda została zastosowana podczas już opublikowanych badań dotyczących ludzkiej i świńskiej oksydazy D-aminokwasów (DAAO), izomerazy fosfoglukozy *Pyrococcus furiosus*, hydrolazy epoksydowej ziemniaka (*Solanum tuberosum*) oraz głównej proteazy (Mpro) wirusa SARS-CoV-2.