



DISCIPLINE COUNCIL FOR CHEMICAL SCIENCES

mgr inż. Maria BZÓWKA

**ANALYSIS OF MOLECULAR ASPECTS OF PROTEINS REGULATION
CONSIDERING WATER MOLECULES AS A POTENTIAL MEDIATOR
IN INTERMOLECULAR INTERACTIONS**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: dr hab. Artur GÓRA, prof. PŚ

Gliwice, 2023

Analiza molekularnych aspektów regulacji białek z uwzględnieniem cząsteczek wody jako potencjalnego mediatora w oddziaływaniach międzycząsteczkowych

mgr inż. Maria BZÓWKA

Promotor: dr hab. Artur GÓRA, prof. PŚ

Streszczenie

W rozprawie doktorskiej przedstawiono wyniki prac związanych z modelowaniem dynamiki cząsteczek wody w układach biologicznych, wynikających z zastosowania dedykowanego oprogramowania i metod obliczeniowych. Wyniki dotyczą analiz różnych funkcji pełnionych przez cząsteczki wody w białkach, w szczególności obejmują trzy obszary zastosowań: projektowanie leków, regulację i inżynierię białek, a także badania reakcji enzymatycznych.

W przypadku zastosowania cząsteczek wody w projektowaniu leków – przedstawiono w jaki sposób, wykorzystując połączenie śledzenia małych cząsteczek i analizę lokalnej dystrybucji rozpuszczalnika, możliwe jest opisanie zmian w dynamice kieszeni wewnętrznych w makrocząsteczkach oraz zidentyfikowanie nowych, potencjalnych miejsc wiążących ligandy. Analizy te przeprowadzono dla różnych celów molekularnych, między innymi dla głównej proteazy wirusa SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Mpro) oraz dla ludzkiej rozpuszczalnej hydrolazy epoksydowej (hsEH). Powyższe podejście zastosowano również podczas oceny potencjalnego ryzyka niespecyficznego wiązania inhibitorów SARS-CoV-2 Mpro do różnych proteaz. W przypadku analizy cząsteczek wody w regulacji i inżynierii białek – pokazano, że śledząc cząsteczki wody podczas symulacji dynamiki molekularnej, można szczegółowo opisać sieci tuneli i zjawiska transportowe w białkach. Analiza ta została przeprowadzona dla enzymów z podrodziny rozpuszczalnych hydrolaz epoksydowych (sEH). W przypadku tych enzymów było możliwe ustalenie związku między ich strukturą a umiejscowieniem sieci tuneli, jak również przeprowadzenie analizy ewolucyjnej zidentyfikowanych tuneli. Dodatkowo wykonano analizę porównawczą metod służących do wykrywania i analizowania tuneli w białkach. Zestawiono ze sobą wyżej wymienione metody oparte na śledzeniu małych cząsteczek wraz z metodami wykorzystującymi podejście geometryczne. W przypadku analizy reakcji enzymatycznej – przedstawiono, że dzięki połączeniu metody śledzenia małych

cząsteczek i analizy lokalnej dystrybucji rozpuszczalnika jest możliwe opisanie różnych funkcji pełnionych przez cząsteczki wody w cyklu reakcji enzymatycznej. Analiza ta została przeprowadzona podczas badania cięcia proteolitycznego pętli, tzw. pętli Z, znajdującej się w receptorze Toll-podobnym TLR8 przez proteazę furynową. Oprócz potwierdzenia podstawowej roli wody w wyżej wymienionej reakcji, jaką jest jej funkcja katalityczna, przedstawiono hipotezę dotyczącą dodatkowych funkcji pełnionych przez cząsteczki wody, w szczególności związanych ze stabilizacją niektórych oddziaływań międzycząsteczkowych lub jako mediatora podczas przenoszenia protonów, lub w procesie dysocjacji kompleksu.

Wyniki prac przedstawione w rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w dziewięciu recenzowanych czasopismach naukowych oraz w formie jednego preprintu przesłanego do recenzji.