

## Streszczenie

Rozpoznawanie biomolekularne, w tym wiązanie małych cząsteczek, peptydów, węglowodanów i białek z ich docelowymi receptorami, ma kluczowe znaczenie w procesach biologicznych, takich jak odpowiedzi immunologiczne, sygnalizacja komórkowa i kataliza. Poznanie mechanizmów rozpoznawania biomolekularnego i scharakteryzowanie krytycznych oddziaływań biomolekuł ma istotne znaczenie dla zrozumienia ich funkcji. Procesy te mogą przyczyniać się do rozwoju różnych chorób w organizmie człowieka, mogą więc służyć jako potencjalne cele dla leków. Jednym ze sposobów lepszego zbadania oddziaływań biomolekuł na poziomie atomowym jest wykorzystanie metod teoretycznych, takich jak modelowanie molekularne. Metody teoretyczne są stale rozwijane, aby bardziej efektywnie modelować coraz bardziej skomplikowane układy biomolekularne, a także przewidywać termodynamikę ich wiązania. Nie tylko uzupełniają one metody eksperymentalne, ale również są stanowią potężne narzędzia, które umożliwiają obserwację procesów, których nie można zbadać metodami eksperymentalnymi.

Badania prowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej miały na celu scharakteryzowanie biologicznie aktywnych układów składających się z białek, węglowodanów i jonów przy użyciu teoretycznych metod obliczeniowych. Do badań wybrałam następujące układy molekularne: glikozaminoglikany (GAG), liniowe anionowe periodyczne polisacharydy z jonami metali, cyklodekstryna (CD) z anionowymi środkami powierzchniowo czynnymi oraz albumina surowicy bydlęcej (BSA) z małymi cząsteczkami. W pierwszej części badań skupiłam się na scharakteryzowaniu roli jonów w układach zawierających węglowodany. Początkowym celem było zrozumienie roli jonów wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) w układach aneksyna- $\text{Ca}^{2+}$ -heparyna (HP) i HP- $\text{Ca}^{2+}$  na poziomie atomowym. Aby zrealizować ten cel: a) zbadalam, jak bardzo czułe i dokładne są najczęściej stosowane, standardowe narzędzia do modelowania molekularnego układów białko-jon-GAG, oraz b) scharakteryzowałam, w jaki sposób różne parametry  $\text{Ca}^{2+}$  wpływają na strukturalne i dynamiczne właściwości HP podczas symulacji dynamiki molekularnej. Następnie układy  $\beta$ -CD z niektórymi siarczanami alkilu (SXS) zostały przeanalizowane (gdzie X=8,10 i 12 oznaczają liczbę atomów węgla w łańcuch alkilowym siarczanu). W tej części badań: a) zbadalam, jak długość łańcucha alkilowego wpływa na oddziaływania w układach CD-SXS; b) zaproponowałam potencjalny mechanizm molekularny wejścia jonu do wnętrza pierścienia CD oraz c) ustaliłam, w jaki sposób początkowa orientacja SXS wpływa na powstający

kompleks inkluzyjny. Dokonałam również przeglądu literatury i podsumowałam cztery aspekty, które są obecnie stosowane w metodach teoretycznych do badań kompleksów białko-GAG między innymi dokowania molekularnego, obliczeń swobodnej energii wiązania, modelowania wpływów jonów i zjawiskami wielopozycyjnego wiązania się GAGów z białkami.

Druga część pracy poświęcona była układom zawierającym albuminę surowicy zwierzęcej (BSA) oraz oddziaływaniom BSA z małymi cząsteczkami, w tym z jonami. Na tym etapie badań zastosowałam metody obliczeniowe do monitorowania wpływu pH i temperatury na oddziaływanie w kompleksie BSA-dodecylosiarczan sodu (SDS) oraz zlokalizowania potencjalne miejsc wiązania się ligandu. Następnie ustaliłam dwa miejsca wiązania się liganda do receptora w kompleksie BSA-[B(Ph)<sub>4</sub>]<sup>-</sup>. Na końcu zastosowałam protokół próbkowania parasolowego (US) w celu uzyskania profilu energii swobodnej zmiany orientacji diwanilanu (DVT) i diwaniliny (DVN) względem BSA/ albuminę surowicy ludzkiej (HSA) lub pod nieobecność białka.

Wyniki badań uzyskanych w ramach rozprawy doktorskiej przyczyniają się do lepszego zrozumienia roli jonów w aktywnie biologicznych układach molekularnych. Opracowałam także nowe protokoły obliczeniowe, które pozwalają na najefektywniejsze modelowanie tych układów. Ponadto szczegółowo omówiłam ograniczenia dostępnych metod obliczeniowych, a także zaproponowałam potencjalne rozwiązania opisanych problemów.