

Pandemia COVID-19, wywołana wirusem *Betacoronavirus pandemicum* (SARS-CoV-2) doprowadziła do śmierci milionów ludzi na całym świecie. Jednym z białek niezbędnych do funkcjonowania SARS-CoV-2 jest jego główna proteaza (M^{pro}), co czyni ją jednym z ważniejszych celów dla potencjalnych leków. Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było opracowanie bezpiecznego, ekonomicznie przystępnego i szybkiego systemu przesiewowego, opartego na drożdżach *Saccharomyces cerevisiae*, do badania aktywności M^{pro} oraz poszukiwania jej inhibitorów. System ten umożliwia kontrolowaną ekspresję genu kodującego M^{pro} , który został umieszczony pod kontrolą promotora *GALI*. Zaproponowany system pozwala na określenie aktywności M^{pro} zarówno poprzez jego toksyczny wpływ na wzrost komórek drożdży, jak i pomiar zmian poziomu fluorescencji. System wykazał czułość na znane inhibitory M^{pro} , ale także umożliwił identyfikację nowych, wcześniej nieopisanych inhibitorów, takich jak meisoindigo. Dodatkowo, przeprowadzone badania wskazały na związek między aktywnością M^{pro} a funkcjonowaniem mitochondriów. Zaobserwowano, że M^{pro} jest szczególnie toksyczne w warunkach wymagających od komórek aktywnych mitochondriów. Na podstawie pomiarów poziomu oddychania komórkowego oraz obserwacji mikroskopowych wykazano, że M^{pro} obniża zużycie tlenu, zakłóca potencjał wewnętrznej błony mitochondrialnej oraz powoduje deformację struktury mitochondriów. Ponadto, w ramach pracy przedstawiono przegląd literatury dotyczącej szerokiego wykorzystania drożdży w badaniach nad SARS-CoV-2, obejmujących analizę aktywności M^{pro} , badanie oddziaływań między białkami wirusa a białkami gospodarza, produkcję szczepionek oraz tworzenie replikonów SARS-CoV-2. Niniejsza rozprawa doktorska prezentuje skuteczny system drożdżowy umożliwiający wykrywanie inhibitorów M^{pro} , oraz dostarcza nowej wiedzy na temat wpływu M^{pro} na kluczowe struktury subkomórkowe, takie jak mitochondria, pogłębiając zrozumienie mechanizmów działania SARS-CoV-2.