

## Abstrakt rozprawy doktorskiej

Enzymy należą do najbardziej wydajnych i potężnych biologicznych katalizatorów natury. Około 50-60% enzymów posiada ukryte centra aktywne, gdzie ich mechanizmy funkcjonalne są precyzyjnie regulowane przez tunele transportowe. Tunele te odgrywają kluczową rolę w transporcie biomolekuł, umożliwiając istotne procesy, takie jak kataliza i transdukcja sygnałów. Ze względu na dynamiczny i często przejściowy charakter tych tuneli, symulacje dynamiki molekularnej (MD), znane również jako mikroskopia obliczeniowa, stanowią główną metodę badania ich zachowań i funkcji. Jednak klasyczne symulacje MD (cMD) mają trudności z uchwyceniem rzadkich zjawisk, takich jak chwilowe otwarcia tuneli, co ogranicza pełne zrozumienie tych szlaków.

W moich badaniach doktoranckich skupiłam się na rozwijaniu metod, które przewyższają te ograniczenia, umożliwiając szczegółowe badanie zarówno stabilnych, jak i przejściowych tuneli w enzymach. Dzięki zastosowaniu przyspieszonej dynamiki molekularnej Gaussa (GaMD) mogłam badać dynamiczne otwarcia tuneli w modelowych enzymach, uchwytując rzadkie zdarzenia, które często są niedostępne w konwencjonalnych symulacjach cMD. Metoda GaMD osiąga to, stosując potencjał wspomagający, który obniża bariery energetyczne między metastabilnymi stanami enzymów, co pozwala im eksplorować szeroką przestrzeń konformacyjną. Doprowadziło to do odkrycia wcześniej nieznanymi, rzadkich tuneli, które okazały się skuteczne w transporcie wody i ligandów, otwierając nowe perspektywy w zrozumieniu mechanizmów aktywności enzymów i transportu ligandów.

Ponadto przeprowadziłam szczegółową ocenę metod symulacji w skali zgrubnej (CG), aby ocenić ich skuteczność w badaniu sieci tuneli na dłuższych skalach czasowych. Te podejścia CG, w tym modele Martini i SIRAH, oferują równowagę między wydajnością obliczeniową a poziomem szczegółowości wystarczającym do uchwycenia kluczowych aspektów dynamiki tuneli, w tym zdolności do rozróżniania tuneli przejściowych od trwałych. Metody te wykazały duży potencjał do dokładnego przedstawienia zachowań tuneli w różnorodnych systemach enzymatycznych, umożliwiając wydajną i kompleksową analizę.

Podsumowując, moje badania przyczyniają się do rozwoju technik symulacyjnych umożliwiających badanie rzadkich zjawisk tunelowych w białkach. Umożliwiając głębsze zrozumienie mechanizmów działania enzymów i transportu ligandów, podejścia te stwarzają ekscytujące możliwości zastosowań w dziedzinach takich jak odkrywanie leków i inżynieria białek. Dzięki przewyżczeniu ograniczeń klasycznych symulacji MD te zaawansowane metody otwierają drogę do przyszłych badań nad złożoną dynamiką białek i ich funkcjonalnymi implikacjami w systemach biologicznych.

**Słowa kluczowe:** Tunele, rozszerzone symulacje MD, symulacje gruboziarniste, bramki, enzymy