**Bartłomiej Surpeta**

**Modelowanie molekularne zależności struktura-dynamika-funkcja w białkach**

Stały postęp nauki oraz metod i technologii obliczeniowych pozwala na coraz lepsze badanie białek. W ciągu kilkudziesięciu lat stało się jasne, że białka są dynamicznymi jednostkami i aby dokładnie zbadać ich funkcję, nie wystarczy spojrzeć tylko na strukturę, ale także na nieodłączny element dynamiki. W rezultacie, pierwotny paradygmat struktura-funkcja jest stopniowo zastępowany przez ukierunkowanie na relacje struktura-dynamika-funkcja.

W moich badaniach doktoranckich przyczyniłem się do rozwiązywania globalnego problemu powszechnej oporności bakterii na antybiotyki i skupiłem się na alternatywnych rozwiązaniach, które niewątpliwie będą potrzebne w przyszłości. Bakterie wykazują zachowania społeczne i używają cząsteczek sygnalizacyjnych do komunikowania się ze sobą i reagowania na zmiany środowiskowe w sposób zależny od gęstości komórek, proces ten nazywany jest wykrywaniem kworum (*ang. quorum sensing*). Zakłócenie tej komunikacji nazywane jest wygaszaniem kworum (*ang. quorum quenching*) i jest uważane za obiecującą alternatywę radzenia sobie z koloniami bakterii w różnych dziedzinach życia. Można to osiągnąć enzymatycznie, poprzez inaktywację związków sygnałowych i dlatego takie enzymy wygaszające kworum były głównym przedmiotem zainteresowania mojej pracy doktorskiej. Ponadto enzymy te są użytecznymi modelami do badania zależności pomiędzy strukturą, dynamiką i funkcją w białkach.

Rozprawa składa się z czterech artykułów. W pierwszym z nich szczegółowo badam dynamiczne komponenty, które determinują i ograniczają aktywność wygaszania kworum w N-terminalnych hydrolazach serynowych. Drugi to przegląd literatury podsumowujący podejścia w inżynierii białek, które uwzględniają dynamikę jako kluczową podczas procesu projektowania. Trzecia część przedstawia bibliotekę TransportTools, oprogramowanie opracowane w naszym laboratorium w celu sprostania wyzwaniu spójnej analizy danych zespołów białkowych będących wynikiem masowych symulacji dynamiki molekularnej. W końcu, ostatnia część rozprawy łączy spostrzeżenia uzyskane z badań dzikich enzymów wygaszających kworum, podejścia do efektywnego projektowania dynamiki białek oraz zalety opracowanego oprogramowania w celu racjonalnego zaprojektowania wariantów acylazy penicyliny G *Escherichia coli* o poprawionej aktywności i zmodulowanej specyficzności wobec cząsteczek sygnałowych różnych patogennych gatunków bakterii.

Słowa kluczowe

*dynamika białek, zależności struktura-dynamika-funkcja, dynamika molekularna, inżynieria białek, wygaszanie kworum*