

## Streszczenie

Glikoaminoglikany (GAG) to liniowe, ujemnie naładowane, periodyczne polisacharydy, które pełnią kluczową funkcję w biologicznie istotnych procesach zachodzących w macierzy pozakomórkowej. Poprzez oddziaływania z białkami, GAGi pośredniczą w procesach takich jak proliferacja komórek, onkogeneza, stan zapalny i rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Metody eksperymentalne okazują się często niewystarczające, aby dokładnie zbadać układy białko-GAG ze względu na złożoną naturę GAGów. W takich przypadkach pomocne są metody komputerowe, które bardzo dobrze radzą sobie z wyzwaniem, przed którymi stawiane są badania układów zawierających GAGi. Niemniej jednak społeczność naukowców teoretycznych nie poświęca GAGom tak dużo uwagi jak innym klasom biomolekuł, co skutkuje brakiem specjalistycznych narzędzi zaprojektowanych do ich badań. W rezultacie badacze muszą korzystać z istniejących programów, opracowanych głównie do dokowania małowcząsteczkowych leków, które znacząco różnią się od GAGów pod względem ich podstawowych właściwości fizykochemicznych. Rozwój i wdrożenie nowych narzędzi, które umożliwią badanie tych biologicznie istotnych cząsteczek z łatwością, precyzją i dokładnością podobną do tych stosowanych w badaniach obliczeniowych innych grup biomolekuł, ma więc ogromne znaczenie. Głównymi celami niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie nowych narzędzi obliczeniowych dla systemów molekularnych zawierających GAGi oraz badanie oddziaływania GAGów z biomolekułami za pomocą metod obliczeniowych. Aby osiągnąć te cele, zaprojektowane zostały nowe metody teoretyczne, które następnie zastosowano do istotnych biologicznie kompleksów białek z GAGami. W pierwszym etapie prac przeprowadzona została rewizja dostępnych narzędzi dokowania molekularnego. Pozwoliło to na opracowanie nowych metod dostosowanych do układów zawierających GAGi. Jedną z nich jest model gruboziarnisty, w którym jednostki monosacharydowe GAGów są reprezentowane jako kuliste centra oddziaływań. Opracowanie takiego modelu umożliwia prowadzenie badań obliczeniowych dla wydłużonych cząsteczek GAGów w analizowanych kompleksach. Kolejnym narzędziem, które może zostać wykorzystane do dokowania GAGów, jest opracowana w ramach badań doktorskich metoda oparta na dynamice molekularnej (MD) z wymianą replik RS-REMD (ang. Repulsive Scaling Replica Exchange Molecular Dynamics). W tej metodzie, w każdej kolejnej replice skalowane są promienie van der Waalsa, co umożliwia szybsze i bardziej efektywne próbkowanie przestrzeni konformacyjnej badanego układu. Następnie dokładność metody RS-REMD została zwiększona poprzez wprowadzenie do niej jawnego modelu wody. W kolejnej części pracy doktorskiej przeprowadzone zostały badania oddziaływań GAGów z białkami. Korzystając z reprezentatywnego zbioru kompleksów białko-GAG zbadany został wpływ długości GAGów na ich możliwości wiązania się z białkiem oraz wydajność symulacji MD w zależności od

różnych parametrów obliczeniowych. Podczas prowadzenia badań nad wpływem GAGów na strukturę białka APRIL (ang. A proliferation-inducing ligand) oraz jego receptorów – TACI (ang. Transmembrane activator and CAML interactor) oraz BCMA (ang. B-cell maturation antigen) – zaproponowany został nowy mechanizm molekularny tworzenia kompleksu APRIL-receptor inicjowany wiązaniem się GAGów. W ostatnim etapie pracy zbadana została rola różnych modeli wody w symulacjach komputerowych. Opisany został wpływ konkretnych modeli rozpuszczalnika na silnie usiarczanowane GAGi. Udowodniono także, że zastosowanie modeli wody TIP5P i OPC pozwala na uzyskanie dużo dokładniejszych wyników niż przy użyciu powszechnie stosowanego modelu TIP3P.

Niniejsza praca doktorska zawiera dane, które znacząco poszerzają dostępną do tej pory wiedzę na temat kompleksów zawierających GAGi. Ponadto, opracowane zostały nowe metody obliczeniowe służące do dokowania molekularnego oraz analizy obliczeniowej systemów zawierających GAGi. Wyniki zawarte w niniejszej pracy pokazują wysokie znaczenie i potencjał metod teoretycznych w badaniach cząsteczek GAGów.