

Zastosowanie modelowania homologicznego do badania funkcji białek oraz ich oddziaływań z ligandami

Krzysztof Kuchta

Streszczenie

Modelowanie homologiczne jest uważane za najdokładniejszą z metod obliczeniowych służących do przewidywania struktury trzeciorzędowej białek. W swoich badaniach zastosowałem modelowanie homologiczne do badania funkcji białek oraz ich oddziaływań z ligandami. Skupiłem się na dwóch typach białek: eukariotycznych czynnikach inicjujących translację 4E (eIF4Es) oraz niekanonicznych poli(A) polimerazach (PAPs). Badania biochemiczne oraz szczegółowa analiza modeli homologów eIF4E przyczyniły się do lepszego zrozumienia różnic w oddziaływaniach pomiędzy czapeczką RNA a izoformami eIF4E z *Arabidopsis* oraz *Drosophila*. Porównanie modelu 3D białka CutA z wyznaczonymi eksperymentalnie strukturami białek poli(U) polimerazy (PUP) Cid1 oraz niekanonicznej poli(A) polimerazy Trf4, wraz z analizą wyników ukierunkowanej mutagenezy, pozwoliły na zdefiniowanie i opisanie miejsca wiązania nukleotydu, w którym unikatowy motyw obecny w niekanonicznych PAPs oraz PUPs, odgrywa kluczową rolę w obserwowanej preferencji substratowej CutA względem cytydyny. Dodatkowo, kompleksowa analiza różnych informacji biologicznych dostępnych w literaturze i bazach danych, połączona z analizą sekwencji i struktury przy wykorzystaniu najnowocześniejszych metod służących do wykrywania dalekich homologów, rozpoznawania foldu oraz modelowania struktur 3D białek, pozwoliła na sklasyfikowanie niescharakteryzowanych białek należących do rodziny FAM46 jako cytoplazmatycznych i/lub jądrowych niekanonicznych poli(A) polimeraz. Przedstawione badania pokazują, że modelowanie homologiczne może być skutecznie wykorzystane do wyjaśnienia danych biochemicznych dotyczących specyficzności substratowej, planowania nowych eksperymentów biochemicznych w celu zmiany specyficzności enzymatycznej oraz przypisania funkcji biologicznej badanym białkom.