

Streszczenie

Oddziaływania białko-białko oraz białko-peptyd stanowią fundamentalny element procesów biologicznych, determinując funkcjonowanie szlaków sygnalizacyjnych, regulację ekspresji genów, aktywność enzymatyczną oraz mechanizmy odpowiedzi komórkowej. Zdolność do ich wiarygodnego modelowania ma kluczowe znaczenie zarówno dla biologii strukturalnej, jak i dla projektowania nowoczesnych terapii, w szczególności leków peptydowych oraz inhibitorów oddziaływań białkowych. Głównym celem niniejszej rozprawy było opracowanie i rozwój wieloskalowych metod obliczeniowych umożliwiających realistyczne modelowanie tych interakcji z uwzględnieniem elastyczności konformacyjnej, ograniczeń topologicznych, wpływu środowiska oraz modyfikacji potranslacyjnych.

Praca łączy podejścia gruboziarniste, symulacje dynamiki molekularnej oraz nowoczesne metody oparte na sztucznej inteligencji. Istotną część badań poświęcono rozwojowi metod elastycznego dokowania, w tym rozszerzeniu podejścia CABS-dock na układy białko-białko oraz opracowaniu procedur dokowania cyklicznych peptydów, w których zamknięta topologia wprowadza silne sprzężenie ruchów konformacyjnych i ogranicza dostępny krajobraz konformacyjny. Zaproponowano również hybrydową strategię oceny modeli dokowania, wykorzystującą krótkie symulacje dynamiki molekularnej jako etap selekcji struktur o najwyższej stabilności.

Ważnym elementem rozprawy jest także integracja metod dokowania z predykcjami struktur generowanymi przez modele językowe białek, na przykładzie ESMFold. Pokazano, że tego typu modele mogą dostarczać użytecznych struktur wyjściowych w zadaniach dokowania białko-peptyd, szczególnie w przypadkach ograniczonej dostępności informacji ewolucyjnej, rozszerzając praktyczne zastosowania metod opartych na sztucznej inteligencji poza predykcję pojedynczych łańcuchów.

Kolejnym obszarem badań było modelowanie elastyczności struktur białkowych z użyciem metody CABS-flex, w tym rozwój i udostępnienie wersji CABS-flex 3.0 jako ogólnodostępnego narzędzia internetowego (*web server*) do szybkiej analizy dynamiki białek i peptydów. W rozprawie przedstawiono również rozwój narzędzia Aggrescan4D, umożliwiającego analizę oraz projektowanie podatności białek na agregację z uwzględnieniem wpływu pH, informacji strukturalnej oraz zmienności konformacyjnej. Uzupełnieniem pracy są pełnoatomowe symulacje dynamiki molekularnej zastosowane do analizy wpływu modyfikacji potranslacyjnych, w szczególności fosforylacji, na funkcjonowanie kompleksów białkowych.

Przedstawione w rozprawie metody i narzędzia tworzą spójny zestaw rozwiązań umożliwiających analizę i projektowanie oddziaływań molekularnych w realistycznym, dynamicznym kontekście biologicznym. Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie dla biologii strukturalnej, inżynierii białek oraz projektowania leków nowej generacji, stanowiąc krok w kierunku integracji metod opartych na sztucznej inteligencji z klasycznymi i wieloskalowymi technikami modelowania molekularnego.