

Modelowanie struktur przestrzennych kompleksów makromolekularnych

Mgr Mateusz Dobrychłop

Streszczenie

Kompleksy makromolekularne odgrywają fundamentalną rolę w wielu procesach zachodzących w żywych komórkach. Struktury niektórych kompleksów zostały rozwiązane doświadczalnie, co pozwoliło uzyskać wgląd w mechanizm ich działania. Dla zdecydowanej większości kompleksów dostępne są jednak jedynie struktury atomowe poszczególnych komponentów, a także informacje opisujące kształt kompleksu lub oddziaływania w nim występujące. W takich przypadkach, możliwe jest zastosowanie narzędzi komputerowych, zdolnych do budowy modeli strukturalnych kompleksów w oparciu o dane pochodzące z różnych źródeł. Takie podejście, nazywane podejściem hybrydowym, wykorzystuje program PyRy3D. Narzędzie to pozwala na integrację danych doświadczalnych i teoretycznych w celu budowy niskiej rozdzielczości modeli strukturalnych dużych kompleksów makromolekularnych.

W niniejszej pracy opisano proces modelowania struktur dwóch dużych kompleksów makromolekularnych, z wykorzystaniem narzędzia PyRy3D. Pierwszym z nich był edytosom *Trypanosoma brucei* - kompleks przeprowadzający proces edycji pre-mRNA u afrykańskich świrdrowców, stanowiący atrakcyjny cel dla nowych leków skierowanych przeciwko trypanosomozie afrykańskiej. Analiza rozmieszczenia poszczególnych komponentów w modelu pozwala na zaproponowanie dwojakiego mechanizmu działania tego kompleksu, w którym obecne na powierzchni regiony nieuporządkowane odpowiedzialne są za aktywność remodelującą RNA, natomiast zgromadzone w rdzeniu układu ustrukturyzowane domeny odpowiadają za jego aktywność katalityczną.

Drugim opisanym modelem jest model kompleksu karboksylazy acylo-CoA z *Mycobacterium tuberculosis*. Kompleks ten katalizuje jedną z reakcji szlaku syntezy kwasów mikołowych u mikobakterii, co czyni go obiektem zainteresowania badaczy zaangażowanych w walkę z gruźlicą. Opisany w niniejszej pracy model sugeruje strukturalne podstawy dwuetapowego mechanizmu działania kompleksu, w którym domena BCCP białka AccA3 porusza się między

kolejnymi etapami reakcji karboksylacji acylo-CoA, dzięki obecnemu w strukturze białka elastycznemu łącznikowi.

Opisane w niniejszej pracy modele (model karboksylazy acylo-CoA, model edytosomu, oraz modele uwzględnione w testach programu PyRy3D) dostępne są w Internecie pod adresem <https://www.github.com/mdobrychlop/phd>.