

1. Popularnonaukowy opis badań prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej.

Oddziaływania pomiędzy cząsteczkami są kluczowe dla przetwarzania informacji biologicznej. Przykładem wykorzystania tych oddziaływań są mechanizmy asocjacji oraz dysocjacji kompleksów ligand-białko. Czas przebywania liganda w receptorze ma kluczowe znaczenie we wszystkich procesach regulacyjnych organizmów żywych. W roku 1894 Emil Fischer zaproponował hipotezę *lock-and-key*, według której ligand pełni funkcję klucza do białka. Zakładała ona, iż zarówno ligand, jak i białko są podczas rozpoznawania strukturami statycznymi. Dzisiaj wiadomo, że hipoteza Fischera nie jest prawdziwa, a oddziaływania pomiędzy ligandem a białkiem powinny być modelowane od momentu rozpoczęcia asocjacji do migracji na miejsce dokowania w białku. Celem pracy doktorskiej jest zbadanie procesu asocjacji/dysocjacji układu ligand-białko poprzez uwzględnienie migracji przez skomplikowane kanały i tunele dostępne w białku. Metody dynamiki molekularnej są odpowiednie do opisu procesu dysocjacji/asocjacji układu ligand-receptor, ponieważ pozwalają one na opis ewolucji układu w czasie. Niestety, istnieje szereg problemów ze standardową dynamiką molekularną w zastosowaniu do tego problemu, z których najważniejsze to: skomplikowany kształt ścieżki dyfuzji, różnorodność ścieżek dyfuzji oraz niemożliwość symulowania wzbudzenia elektronowego liganda.

Do tej pory stworzono kilka metod wzmocnionej dynamiki molekularnej, które pozwalają na otrzymanie ścieżki dyfuzji liganda w elektronowym stanie podstawowym z białka: *locally enhanced sampling*, *steered MD*, czy *random acceleration MD*. Wszystkie wymienione metody zawodzą w problemie obliczenia ścieżki dyfuzji liganda, która jest preferowana energetycznie. Charakteryzują się one stosunkowo niską skutecznością w znajdowaniu i klasyfikacji prawdopodobnych dróg dysocjacji liganda z receptora. Stworzenie metody pozwalającej na modelowanie procesów asocjacji i dysocjacji kompleksów ligand-receptor z możliwością wzbudzenia elektronowego liganda do wyższych stanów energetycznych jest konieczne do prawidłowego opisu układów fotoaktywnych, które są stosowane w optogenetyce (białka *channelrhodopsin*, EPAC2). Bazując na tworzonej metodzie do rekonstrukcji ścieżki dyfuzji liganda (w elektronowych stanach podstawowym i wzbudzonym) z receptora oraz na badanych układach ligand-białko ważnych w optogenetyce, w pracy doktorskiej planuje się zweryfikowanie następujących hipotez badawczych: (i) rekonstrukcja skomplikowanej i optymalnej (pod względem energii swobodnej) ścieżki dyfuzji liganda z białka jest możliwa do wykonania za pomocą ulepszonych metod wzmocnionej dynamiki molekularnej; (ii) wzbudzenie elektronowe liganda ma kluczowy wpływ na przebieg ścieżek dyfuzji i dynamikę białek.

Zrozumienie mechanizmu dyfuzji liganda (w stanach podstawowym i wzbudzonym elektronowo) z receptora na poziomie molekularnym zapewne przyniesie wiele korzyści dla farmakokinezyki (projektowanie nowoczesnych leków), medycyny (optogenetyczna kontrola chorób psychicznych, walka z cukrzycą) oraz fizyki chemicznej (proces dyfuzji liganda z białka), ale także dla rozwoju metod stosowanych w dynamice molekularnej układów biologicznych (konstrukcja profilu energii swobodnej na drodze dyfuzji).