

## **Streszczenie popularnonaukowe**

Naszym głównym celem jest opracowanie wydajnej metodologii badania szlaków transportowych łączących miejsca aktywne wielu enzymów z rozpuszczalnikami. Dostęp do miejsc aktywnych enzymów jest ściśle regulowany wewnątrz komórki w celu utrzymania równowagi reakcji chemicznych odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie komórki. Małe cząsteczki, takie jak substraty czy cząsteczki wody, wymagają dróg transportowych, zwanych tunelami, aby dotrzeć do miejsca aktywnego. Tunele te można zaobserwować w różnych klasach enzymów i w każdym innym poszczególnym enzymie. Biologiczne znaczenie tych tuneli jest zrozumiałe, ponieważ były one związane z rozwojem różnych chorób, a inhibitory wiążące te szlaki transportowe stały się skutecznymi lekami. Ze względu na dynamiczną naturę tych makrocząsteczek, tunele te są dość dynamiczne, ponieważ znajdują się wewnątrz enzymu i nie można ich skutecznie zbadać za pomocą jednej struktury krystalicznej. Ponadto, szlaki transportowe są pokryte resztami aminokwasowymi, które tworzą bramki, a otwarcie i zamknięcie tych bramek określa stan otwarcia i zamknięcia tuneli. Symulacje komputerowe okazują się być efektywną metodą badania dynamiki tuneli, ale ze względu na małą częstotliwość otwierania bramek, wymagają one rozległych i czasochłonnych symulacji, które są ograniczeniem standardowej metody uwzględniającej szczegółowe ruchy wszystkich atomów. Aby przewyżżyć te ograniczenia, chcemy zbadać dwie różne, szybsze metody symulacji komputerowej i ich skuteczność w uchwyceniu szczegółów zachowania tunelu. Te metody symulacji są mniej kosztowne, ponieważ nie uwzględniają szczegółów na poziomie atomów, ale raczej analizują symulowany system z bardziej gruboziarnistej perspektywy. Aby porównać efektywność tych metod, sprawdzimy ich wrażliwość na uchwycenie wpływu mutacji w małej skali na tunele, a także ich zdolność do uogólnienia badania ścieżek transportowych na wielu różnych białkach, niezależnie od ich typu. Wierzymy, że znacznie mniej kosztowna metodologia opracowana w tym projekcie będzie bardzo obiecująca dla badania tuneli w większych układach białkowych, otwierając nowe możliwości zastosowania na szeroką skalę, niezbędne do racjonalnej inżynierii enzymów z zagłębionymi miejscami aktywnymi oraz do opracowywania leków ukierunkowanych na szlaki transportowe.