

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.:

„New NMR experiments for nucleic acids and intrinsically disordered proteins”

(tytuł w jęz. pol: “Nowe eksperymenty NMR dla kwasów nukleinowych i białek niezwinionych”)

Promotor: prof. dr hab. Wiktor Koźmiński
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Celem przedstawionej rozprawy doktorskiej było wykorzystanie nowych zaawansowanych technik wielowymiarowej spektroskopii NMR z wykorzystaniem próbkowania niejednorodnego (ang. Non Uniform Sampling - NUS) w celu ustalenia przesunięć chemicznych w widmach białek całkowicie lub częściowo niezwinionych (nieuporządkowanych) (ang. Intrinsically disordered proteins - IDPs). W ramach przedstawionej pracy zaprojektowano także i wykorzystano w praktyce nowe wielowymiarowe techniki dla kwasów nukleinowych.

Białka całkowicie lub częściowo nieuporządkowane występują powszechnie w organizmach żywych, a ich badania są kluczowe w zrozumieniu mechanizmu wielu chorób, w szczególności raka oraz chorób neurodegeneracyjnych. W porównaniu do białek globularnych białka niezwinione nie posiadają trwałej struktury przestrzennej i cechują się szybką dynamiką konformacyjną. Z tego powodu, wskutek uśredniania przesunięć chemicznych, widma NMR białek niezwinionych charakteryzują się małym zakresem przesunięć chemicznych, co w rezultacie prowadzi do bardzo silnego nakładania się obecnych w nich sygnałów. W konsekwencji, badania takich białek z wykorzystaniem spektroskopii NMR są niezwykle trudne. Jednym z celów pracy było zastosowanie znanych już metod spektroskopii NMR wykorzystujących próbkowanie niejedrodne w celu przypisania sygnałów kilku białek. Wykorzystanie widm cztero- i pięciowymiarowych potwierdziło przydatność widm NMR o wysokiej liczbie wymiarów w badaniach białek nieuporządkowanych i pozwoliło uzyskać pełne przypisania sygnałów NMR odpowiednim atomom w cząsteczkach badanych białek.

Oprócz badań białek, przedstawiona praca dotyczy także opracowania nowych eksperymentów czterowymiarowych przeznaczonych do badań strukturalnych kwasów nukleinowych, a w szczególności kwasów rybonukleinowych (RNA). W porównaniu do białek globularnych widma NMR kwasów nukleinowych cechują się bardzo silnym nakładaniem sygnałów, co jest głównym problemem w badaniach kwasów nukleinowych z wykorzystaniem spektroskopii NMR. Celem pracy była próba ominięcia tego problemu poprzez zaprojektowanie nowych metod spektroskopii NMR, przeznaczonych w szczególności do badań kwasów rybonukleinowych o dużych cząsteczkach. Nowe, zaproponowane w tej pracy techniki pomiarowe spektroskopii NMR pozwalają uzyskać zdecydowanie wyższą rozdzielczość w porównaniu z metodami stosowanymi dotychczas.

Opracowane w ramach niniejszej pracy eksperymenty: 4D HC(P)CH oraz 4D HPCH (a) są komplementarnymi technikami o wysokiej rozdzielczości i dyspersji sygnałów; (b) umożliwiają jednoznaczne sekwencyjne przypisanie sygnałów odpowiednim atomom; (c) pozwalają uzyskać wysokiej jakości więzy strukturalne do obliczeń struktury przestrzennej kwasów nukleinowych. Dodatkowo, nowe eksperymenty uzupełniają wcześniej stosowane metody w służące opisowi właściwości konformacyjnych RNA.

Wyniki przedstawione w pracy doktorskiej i inne uzyskane w trakcie studiów doktoranckich opublikowane zostały w dziesięciu pracach naukowych w czasopismach o charakterze międzynarodowym: *Journal of Biomolecular NMR* (3), *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* (1), *Angewandte Chemie-International Edition* (1), *Biomolecular NMR assignments* (4), *Protein Science* (1) i Monografie w *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry 3rd Edition (Elsevier)*.