

AUTOREFERAT PRACY DOKTORSKIEJ ZATYTUŁOWANEJ

Knots, lassos and links – topological manifolds in biological objects

Tytuł w języku polskim

Węzły, lassa i sploty – różnorodności topologiczne w obiektach biologicznych

Promotor: dr hab. Joanna Sułkowska

Łańcuchy białkowe są związkami fundamentalnymi dla życia każdego organizmu. Funkcja białek zależy od ich struktury przestrzennej, opisywanej zazwyczaj w ramach czterorzędowej klasyfikacji. Jednakże, taki sposób opisu nie pozwala na uwzględnienie niektórych aspektów geometrii białek. Jedną z cech wymykających się standardowemu opisowi jest topologia łańcucha głównego, który może tworzyć np. węzły. Odkrycie białek posiadających zawężony łańcuch główny rodzi pytania o funkcję nietrywialnej topologii i proces zwijania takich białek. Pomimo połączonego podejścia teoretycznego i eksperymentalnego, pytania te wciąż pozostają bez jednoznacznej odpowiedzi. Z drugiej strony, prócz węzłów tworzonych przez łańcuch główny, w ostatnich latach zidentyfikowane zostały struktury zawierające inne topologicznie nietrywialne motywy, których funkcja, ani proces powstawania podczas zwijania również nie zostały do tej pory opisane.

Niniejsza praca stanowi pierwsze, holistyczne podejście do tematu białek o nietrywialnej topologii, ze szczególnym naciskiem na klasyfikację, funkcję i opis procesu zwijania białek. Prócz białek posiadających zawężony łańcuch główny praca ta opisuje także inne motywy: białka-lassa, sploty, zawężone pętle oraz θ -krzywe. Niektóre z opisanych motywów zostały opisane po raz pierwszy w niniejszej pracy. Motywy znane wcześniej zostały zidentyfikowane w bardzo szerokiej grupie białek na skutek dokładnej analizy wszystkich dostępnych struktur białkowych (PDB). W efekcie liczba łańcuchów białkowych posiadających nietrywialną topologię została znacznie zwiększona, dostarczając badaczom ogromnej liczby danych do dalszej analizy funkcji i ścieżek zwijania topologicznie nietrywialnych motywów.

Otrzymane wyniki naturalnie strukturyzują pracę na 6 rozdziałów. W pierwszym rozdziale poświęconym matematycznej klasyfikacji zidentyfikowanych struktur opisano wszystkie analizowane motywy topologiczne, tzn. lassa, sploty, zawężone pętle oraz θ -krzywe. W przypadku, w którym nie istniała ustalona klasyfikacja matematyczna wprowadzono własne nazewnictwo, a także nowe narzędzia topologiczne inspirowane teorią węzłów (nawias APS czy wykorzystanie węzłów wirtualnych do klasyfikacji białek-lassa). Dodatkowo wykorzystano inne narzędzia topologiczne, takie jak knotoidy i genus powierzchni do opisu struktury i stopnia skomplikowania białek.

W rozdziale drugim analizowana jest statystyka występowania struktur o nietrywialnej topologii. W szczególności pokazano, że białka lassa występują rzadziej, niż można by przewidywać na podstawie odpowiednich modeli polimerowych. Z jednej strony oznacza to, że występująca struktura lassa jest eliminowana w procesie ewolucji białek. Z drugiej strony, pozwala domniemywać, że ewolucyjnie zakonserwowany motyw lassa może być

funkcjonalnie istotny. Porównanie z modelem polimerowym pozwoliło w szczególności wskazać kilka grup białek, dla których motyw *lassa* ma największe szanse być istotnym dla funkcjonowania białka.

Funkcji topologicznie nietrywialnych motywów poświęcony jest rozdział trzeci pracy. W szczególności pokazano, że funkcją splotów, jak i płytkich węzłów (białek, w których obciążenie kilku końcowych aminokwasów rozwiązuje węzeł) jest wprowadzenie dodatkowej stabilności struktur. Pokazano również, że w przypadku głębokich węzłów obecność nietrywialnej topologii powoduje stworzenie unikalnych miejsc w łańcuchu głównym, charakterystycznych dla miejsc aktywnych enzymów. Fakt ten wyjaśnia, czemu ponad 70% z zawężonym łańcuchem głównym to białka enzymatyczne, z miejscami aktywnymi ulokowanymi we wnętrzu węzła.

Rozdział czwarty poświęcony jest procesowi zwijania białek o nietrywialnej topologii. W pierwszej części zaproponowano nowy mechanizm zwijania białek z głębokim węzłem, wykorzystujący rybosom do przepchnięcia łańcucha przez skręconą pętlę. Mechanizm ten, jako jedyny zaproponowany do tej pory jest zgodny z obserwacjami eksperymentalnymi. W szczególności, mechanizm ten jako jedyny umożliwia poprawne zwinienie *in silico* białka trójdomenowego z zawężoną centralną domeną z wysoką wydajnością. Wydaje się, że kotranslacyjne zawężanie białek może stanowić ostateczne rozwiązanie zagadki zwijania białek z głębokim węzłem. Prócz tego, w rozdziale czwartym opisano wpływ topologii, ograniczonej objętości i użytego modelu na proces zwijania białka.

Skrupulatna analiza wszystkich znanych struktur białek pod kątem obecności nietrywialnej topologii możliwa była jedynie po wprowadzeniu wielu nowych narzędzi programistycznych. Narzędzia te zostały udostępnione światu naukowemu pod postacią baz danych, serwerów i wtyczek do innych programów. Opis możliwości stworzonych narzędzi stanowi zawartość rozdziału piątego.

Wreszcie ostatni, szósty rozdział stanowi podsumowanie, wraz ze wskazaniem kierunków rozwoju tematyki, istotnych z punktu widzenia autora, wraz ze zbiorem literatury okalającej zagadnienia opisane w pracy. Ta część została pomyślana jako przewodnik dla przyszłych współpracowników badających świat białek o nietrywialnej topologii.

Rozprawa została napisana w języku angielskim i obejmuje dorobek zawarty w osiemnastu opublikowanych pracach w renomowanych czasopismach (m.in. *PNAS*, *Nucleic Acids Research*, *Bioinformatics*, *Physical Chemistry B*, *Scientific Reports*), a także w sześciu pracach, które są w przygotowaniu.