

Streszczenie

Zjawisko agregacji białek i peptydów cieszy się dużym zainteresowaniem naukowców ze względu na swoje biologiczne znaczenie, jak również potencjalne zastosowanie w technologii. Mimo licznych wysiłków, mechanizm molekularny tego procesu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony. Szczególnie trudne dla badań eksperymentalnych jest prowadzenie obserwacji początkowych etapów agregacji. W tym miejscu z pomocą przychodzą symulacje dynamiki molekularnej, które umożliwiają przyglądanie się procesom biologicznym na poziomie pojedynczych cząsteczek.

W przeciwieństwie do często podejmowanych badań równowagowych, niniejsza praca koncentruje się dodatkowo na kinetyce i mechanizmie formowania początkowych oligomerów, które podejrzewane są o większą nawet toksyczność niż dojrzałe agregaty. Podobieństwa i różnice procesu agregacji zbadane zostały w zależności od sekwencji aminokwasowej i właściwości łańcucha peptydowego. Wyniki dały wgląd w molekularne przyczyny obserwowanego polimorfizmu fibryli jak i różnice w przebiegu samego procesu.

W niniejszej pracy zastosowane zostały modele gruboziarniste, aby zredukować koszt obliczeniowy i dzięki temu zwiększyć rozmiar badanych systemów w stosunku do ujęcia atomistycznego. Pierwszym użytym modelem jest rozwijany w naszej grupie badawczej Model Minimalny, który przedstawia peptydy z dokładnością jednego super-atomu na aminokwas, co odpowiada reprezentacji łańcucha głównego z pominięciem łańcuchów bocznych. Takie podejście umożliwia prześledzenie wpływu jaki na agregację wywierają ogólne właściwości peptydów, tzn. takie, które wynikają ze specyfiki łańcucha głównego. Model ten pozwolił na odtworzenie strukturalnej oraz kinetycznej różnorodności obserwowanej w eksperymencie jako funkcji dwóch parametrów, sztywności łańcucha oraz siły oddziaływań niewiążących. Ponadto, model ten ujawnił występowanie chiralnych fluktuacji dla oligomerów. Pomimo braku wewnętrznej chiralności, peptydy skrecają się spontanicznie w tym samym kierunku, przy czym wypadkowa chiralność całego agregatu oscyluje pomiędzy prawo- i lewo-skrętnością w trakcie symulacji. Czas życia stanów chiralnych, oraz amplituda skrętu, zależą od masy klastru. Fluktuacje te rzucają nowe światło na pochodzenie polimor-

fizmu dojrzałych fibryli, obserwowanego zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

W drugiej części pracy wykorzystany został model opracowany przez Bereau i Deserno (BD). Obecność dodatkowych super-atomów reprezentujących łańcuchy boczne umożliwia zbadanie wpływu struktury I-szo rządowej na proces samoorganizacji peptydów. W tej części skupiono się na dwóch heptapetydach: krótkim fragmencie białka prionowego drożdży o sekwencji GNNQQNY, oraz jego jednopunktowej mutacji, GNNQQNA. Obie cząsteczki agregują według dwu-etapowego mechanizmu z utworzeniem fibrylarnych agregatów. Pomimo ogólnych podobieństw, szybkość agregacji maleje, gdy reszta tyrozynowa zastąpiona zostaje przez alaninę. Ponadto, jedno-aminokwasowa mutacja powoduje zmianę w strukturze zarówno początkowych oligomerów jak i finalnych agregatów.

Wyniki prezentowane w rozprawie wskazują, iż kinetyka procesu i morfologia agregatów zależą od właściwości łańcucha głównego jak i łańcuchów bocznych. Zmiany w strukturze i kinetyce, wywołane modyfikacjami cząsteczek peptydów, nie zachodzą jednocześnie, różnica w strukturze niekoniecznie wiąże się z innym zachowaniem kinetycznym. Niemniej jednak, heterogeniczność finalnych agregatów znajduje odzwierciedlenie w morfologii początkowych oligomerów, co wskazuje na duże znaczenie wczesnych etapów agregacji dla obserwowanego polimorfizmu amyloidów.