

## **Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim:**

Celem pracy doktorskiej było zbadanie mechanizmu zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2. Wirus SARS-CoV-2 powodujący chorobę znaną jako COVID-19 pojawił się w Wuhan w Chinach i stał się zagrożeniem dla zdrowia i życia ludzkiego. Wraz z ogłoszeniem pandemii, koronawirus SARS-CoV-2 wzbudził duże zainteresowanie naukowców na całym świecie. Kwestią niezwykle istotną dla szeroko pojętego zdrowia publicznego zdecydowanie było i wciąż pozostaje poznanie sposobu w jaki wirus adaptuje się do nowych warunków oraz ewoluuje. Światowa Organizacja Zdrowia zidentyfikowała najbardziej rozpowszechnione warianty koronawirusa SARS-CoV-2, a mianowicie: alfa, beta, gamma, delta i omikron. Wraz z ewolucją wirusa wzrosła liczba zaobserwowanych w domenie wiążącej receptor (RBD) mutacji w porównaniu z wariantem odkrytym pierwotnie – tzw wild type. W wariantcie alfa występuje tylko jedna mutacja; w beta i gamma trzy natomiast w wariantcie omikron piętnaście. Wariant delta wydaje się być efektem niezależnej ewolucji, gdyż posiada dwie mutacje w innych niż w poprzednio przetoczonych przypadkach miejscach sekwencji. Proces ewolucji wirusa, a tym samym występowanie mutacji może prowadzić do znaczących zmian w powinowactwie wirionów do komórek gospodarza a tym samym do zwiększenia zaraźliwości lub zmiany poznanej dotychczas sposobu tworzenia kompleksu wirus-gospodarz.

W tej pracy doktorskiej badałam powinowactwo wiązania ludzkiego koronawirusa SARS-CoV-2 do receptora ACE2 u wybranych gatunków (pies, mysz, nietoperz, świnia, cyweta i człowiek) za pomocą pola siłowego UNRES. Drugim celem było zbadanie zmian w mechanizmie infekcji wirusowej w przypadku ludzkiego enzymu ACE2 oraz najbardziej rozpowszechnionych wariantów wirusa SARS-CoV-2, a mianowicie alfa, beta, gamma, delta, omikron oraz pierwszym rozpoznany wariantem (wild type). Na podstawie uzyskanych wyników udało mi się zidentyfikować stan przejściowy w którym tworzony jest kompleks wirus-gospodarz zlokalizowany po zewnątrzkomórkowej stronie receptora ACE2 gospodarza. Opisałam fragmenty zarówno ACE2 jak i RBD wirusa kluczowe we wzajemnym dopasowaniu się białek i utworzeniu stabilnego kompleksu. Opisałam oddziaływania potencjalnie odpowiedzialne za rozwój infekcji u badanych organizmów, omówiłam zależności energetyczne i różnice w budowie ACE2 będące powodem zmiennej podatności na COVID-19 wśród zwierząt. Omówiłam także różnice w oddziaływaniu poszczególnych wariantów wirusa z ludzkim ACE2 wskazując reszty aminokwasowe mające największy udział w tworzeniu się stabilnego połączenia RBD-ACE2.

Otrzymane przeze mnie wyniki wskazują, na to, że odpowiednie dopasowanie się konformacyjne białek jest pierwszym etapem infekcji która w uproszczeniu może być definiowana jako seria zmian konformacyjnych prowadzących do uwolnienia wirionów potomnych.