

Streszczenie

Oddziaływania między związkami małowcząsteczkowymi (ligandami) a białkami stanowią fundament praktycznie wszystkich procesów biologicznych, odgrywając kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmów żywych. Zdolność liganda do rozpoznania i związania się z białkiem zależy zarówno od jego właściwości fizykochemicznych, wynikających ze specyficznej struktury, jak i od czynników środowiskowych, takich jak pH, temperatura czy obecność konkurencyjnych ligandów. Zrozumienie, jak i dlaczego dochodzi do tych interakcji, wymaga równoczesnego poznania ich aspektów termodynamicznych oraz wpływu, jaki wywierają na strukturę białka.

Wyjaśnienie mechanizmów oddziaływań ligand-białko na poziomie molekularnym wykracza zatem poza podstawowe badania naukowe. Dostarcza bowiem informacji niezbędnych do racjonalnego projektowania nowych związków o pożądanych właściwościach. Znaczenie tej wiedzy jest szczególnie widoczne w takich dziedzinach jak chemia bioorganiczna, farmacja czy biotechnologia, gdzie umożliwia przewidywanie zachowania cząsteczek w złożonych układach biologicznych, a w konsekwencji świadome projektowanie nowych związków biologicznie aktywnych.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było określenie kluczowych cech strukturalnych i fizykochemicznych ligandów, które decydują o sile ich wiązania z białkiem, mechanizmie i lokalizacji tych oddziaływań. Jako obiekty badawcze wybrano dwa komplementarne, a zarazem kontrastujące układy modelowe: albuminy, pełniące kluczową rolę w transporcie związków endo- i egzogennych, oraz lizozym, enzym charakteryzujący się odmienną strukturą i ładunkiem powierzchniowym. Przeanalizowano kilka klas związków różniących się budową chemiczną, wielkością ładunku oraz właściwościami fizykochemicznymi: anionowe surfaktanty (1-alkilosiarczany i 1-alkilosulfoniany) o zróżnicowanej długości łańcucha węglowodorowego, jony tetrafenyloboranowe, polioksowanadanowe oraz jony heksacyjanożelazianowe(II)/(III). Wybrane ligandy, choć nie są lekami *per se*, swoją strukturą nawiązują do różnych motywów obecnych w związkach o istotnym znaczeniu biologicznym. Pozwoliło to na przeanalizowanie kluczowych cech decydujących o sposobie oddziaływania tych ligandów z białkami.

W badaniach zastosowano izotermiczne miareczkowanie kalorymetryczne oraz szereg wzajemnie uzupełniających się technik eksperymentalnych, spektroskopowych i elektrochemicznych, które umożliwiły opis badanych oddziaływań na poziomie molekularnym oraz dostarczyły informacji o zmianach strukturalnych białek wywołanych czynnikami fizycznymi i chemicznymi. Wyniki eksperymentalne uzupełniono metodami *in silico*, co pozwoliło na uzyskanie dodatkowego wglądu w charakter oddziaływań oraz identyfikację potencjalnych miejsc wiążących w białkach. Zastosowane w badaniach multidyscyplinarne podejście umożliwiło systematyczną analizę wpływu kluczowych parametrów strukturalnych ligandów na mechanizm i siłę ich oddziaływań z białkami, a także sformułowanie ogólnych zasad określających, w jaki sposób struktura i właściwości fizykochemiczne ligandów kształtują ich powinowactwo do białek.

W toku badań udokumentowano, że kluczową rolę w tym procesie odgrywają domenowa budowa oraz plastyczność białek. To właśnie te cechy pozwalają na selektywne wiązanie ligandów o zróżnicowanych właściwościach, co stanowi podstawę ich funkcji biologicznych. Przeprowadzone badania pokazują, że to nie pojedyncza cecha liganda, lecz synergiczne oddziaływanie jego rozmiaru, ładunku i charakteru hydrofilowo-hydrofobowego decyduje o mechanizmie wiązania: od interakcji elektrostatycznych, przez efekty mieszane (elektrostatyczne i hydrofobowe), aż po głównie hydrofobowe.

Takie kompleksowe spojrzenie pozwala nie tylko wyjaśnić obserwowane zjawiska na poziomie molekularnym, ale także stanowi podstawę do przewidywania zachowania związków w układach biologicznych oraz racjonalnego projektowania nowych substancji o pożądanym właściwościach.
