

Wrocław, dnia 12.02.2024 r.

Mgr inż. Radosław Gładysz

Katedra Chemii Biologicznej i Bioobrazowania

Wydział Chemiczny

Politechnika Wroclawska

### Streszczenie rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska pod tytułem „*Badanie rozszerzonego profilu specyficzności ludzkich proteasomów*” została zrealizowana w Katedrze Chemii Biologicznej i Bioobrazowania na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod opieką prof. dr hab. Marcina Drąga. Badania przeprowadzone w ramach rozprawy dotyczą określenia preferencji substratowych poszczególnych podjednostek katalitycznych ludzkiego proteasomu oraz immunoproteasomu zarówno po stronie primowanej jak i nieprimowanej.

Przedstawiona rozprawa doktorska składa się z dwóch głównych części: teoretycznej oraz badawczej. We wstępie teoretycznym przedstawiono przegląd literatury naukowej dotyczący ludzkiego proteasomu oraz immunoproteasomu. Na początku przybliżono mechanizm działania i znaczenie fizjologiczne układu ubikwityna-proteasom oraz budowę ludzkiego proteasomu 26S. W tej części przedstawiono również dotychczas zebrane informacje na temat specyficzności substratowej podjednostek katalitycznych proteasomu:  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  oraz  $\beta 5$ , a także scharakteryzowano specyficzne wobec nich substraty i inhibitory. Następnie w analogiczny sposób scharakteryzowano ludzki immunoproteasom opisując jego strukturę, poznaną dotychczas specyficzność substratową oraz substraty i inhibitory specyficzne wobec podjednostek katalitycznym  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$  oraz  $\beta 5i$ .

W części badawczej określono profil specyficzności trzech podjednostek katalitycznych ludzkiego immunoproteasomu w pozycjach P4-P2 z wykorzystaniem hybrydowych kombinatorycznych bibliotek substratów fluorogenicznych. Następnie określono profil

specyficzności ludzkiego proteasomu i immunoproteasomu w pozycjach P6-P5 oraz P1'-P2'. W tym celu konieczne było zsyntezowanie kolejnych hybrydowych bibliotek substratów fluorogenicznych (pozycje P6-P5) oraz bibliotek substratów typu IQF (pozycje P1'-P2'). Określone profile specyficzności obu enzymów zostały z sobą porównane i na podstawie otrzymanych wyników zaprojektowano i zsyntezowano dipeptydowy inhibitor specyficzny wobec podjednostki  $\beta$ 1i ludzkiego immunoproteasomu.