

Στην προκείμενη διατριβή μελετάται η αλληλεπίδραση της επικράτειας D της πρωτεΐνης A του *S. aureus* με την επικράτεια A1 του παράγοντα πήξης του αίματος von Willebrand (vWF) επί βιολειτουργικών ικριωμάτων. Η μελέτη αυτή περιέλαβε τόσο πειραματικό μέρος όσο και θεωρητικό, κάνοντας χρήση μεθόδων προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής. Η επικράτεια SpaD κλωνοποιήθηκε στο πλασμίδιο pAN5, εκφράστηκε, βιοτινυλιώθηκε in vivo στο στέλεχος του *E.coli* AVB101 και εν συνεχεία καθλώθηκε σε ικρίωματα οξικής κυτταρίνης κάνοντας χρήση της τεχνικής βιοτίνης-στρεπταβιδίνης. Η αποτελεσματικότητα της μετατροπής των ικριωμάτων σε λειτουργικά επιβεβαιώθηκε με την καθήλωση επί αυτών της πράσινης φθορίζουσας πρωτεΐνης (GFP) και την ανίχνευση της με την χρήση μικροσκοπίας φθορισμού. Τα ικρίωματα εν συνεχεία επώαστηκαν με καλλιέργεια *S. aureus* με ή χωρίς την παρουσία της επικράτειας A1. Οι αντι-προσκολλητικές ιδιότητες των βιολειτουργικών ικριωμάτων και η αλληλεπίδραση του *S. aureus* με τα ικρίωματα οξικής κυτταρίνης μελετήθηκαν με την χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας σάρωσης (SEM) με άμεση απεικόνιση των σταφυλοκοκκικών αποικιών. Η ακριβής διάταξη αλληλεπίδρασης της SpaD και της επικράτειας A1 προσδιορίστηκε με την χρήση τεχνικών μακρομοριακού ελλιμενισμού και μοριακής δυναμικής. Έξι πιθανά σύμπλοκα SpaD – A1 μοντελοποιήθηκαν και εξισορροπήθηκαν για 10 ns. Οι ενέργειες αλληλεπίδρασης και οι διαπρωτεϊνικές αποστάσεις υπολογίστηκαν με σκοπό τον προσδιορισμό της πιθανότερης διάταξης αλληλεπίδρασης. Η περιοχή αλληλεπίδρασης της επικράτειας A1 αποτελείται από 2 αντιπαράλληλα β-φύλλα (β2 και β3) και τμήμα παρακείμενης α-έλικας. Η περιοχή αυτή προσομοιάζει στην διεπιφάνεια αλληλεπίδρασης SpaD-IgM. Επιπλέον, μεταλλαγμένες δομές της SpaD (οι οποίες όπως έχει προσδιοριστεί πειραματικά εμφανίζουν μειωμένη αλληλεπίδραση με την A1 επικράτεια) μοντελοποιήθηκαν με βάση την πιθανή διάταξη αλληλεπίδρασης SpaD-A1. Η μεταλλαγμένη SpaD παρουσιάζει σημαντικά υψηλότερη ενέργεια αλληλεπίδρασης με την A1 συγκριτικά με την αγρίου τύπου. Πέραν τούτου, η μετουσιωτική ισχύς της ουρίας και της υψηλής θερμοκρασίας επί των επικρατειών A1, A2 και A3 διερευνήθηκε με την χρήση τεχνικών προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής με σκοπό να διασαφηνιστεί ο μηχανισμός αποδιάταξης τους και να ερμηνευτεί το φαινόμενο των θανατηφόρων αιμορραγιών στην περίπτωση της νεφρικής ανεπαρκείας (κλινική κατάσταση που συνοδεύεται από υψηλή τιμή ουρίας πλάσματος). Ο βαθμός της μετουσίωσης εκτιμήθηκε βάσει δομικών παραμέτρων όπως το περιεχόμενο α-έλικας και β-φύλλου, ο αριθμός τοπικών επαφών και η τιμή του RMSD. Η επικράτεια A1 επιδεικνύει αξιοσημείωτη αντίσταση στην μετουσιωτική ισχύ τόσο της ουρίας όσο και της θερμότητας σε αντίθεση με τις επικράτειες A2 και A3 που παρουσιάζουν σημαντική μετουσίωση. Η θέση κοπής της A2 επικράτειας για την ADAMTS13 εκτίθεται μετά από 16 ns προσομοίωσης. Οι ενδιάμεσες καταστάσεις του μονοπατιού της μετουσίωσης προσδιορίστηκαν με την χρήση της ανάλυσης κυρίων συνιστωσών. Η σπουδή της μετουσίωσης των πρωτεϊνών υπό την επίδραση της ουρίας βασίστηκε στην μελέτη του αμινοτελικού άκρου του μονομερούς της πρωτεΐνης HPNAP του

*H. Pylori* σε διαλύματα ουρίας διαφόρων συγκεντρώσεων. Ένα σημαντικό μέρος των προσομοιώσεων αυτής της διατριβής πραγματοποιήθηκαν στο νοτιοανατολικό ευρωπαϊκό υπολογιστικό πλέγμα με την χρήση του λογισμικού προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής NAMD και συγκεκριμένα την έκδοση του για διενέργεια προσομοιώσεων σε πολυπύρηνη δικτυακή επεξεργαστική πλατφόρμα. Για τον σκοπό αυτό αναπτύχθηκε ένα διάγραμμα ροής και ένα πρωτόκολλο για την προετοιμασία, υποβολή και συλλογή των αρχείων της προσομοίωσης.