

Rezumat

Prezenta teză de doctorat este elaborată în limba română și are titlul "STUDII COMPUTATIONALE CU PRIVIRE LA CEA DE A DOUA FAZĂ DE METABOLIZARE A XENOBIOTICELOR". Teza cuprinde un studiu de analiza structurală a sulfotransferazelor umane din familia 1 (SULT1), enzime care participa la cea de a doua faza de metabolizare și modelare moleculară a interacțiunilor acestora cu monoesterii ftalatului de diizononi, datorită faptului că aceste substanțe sunt metaboliti ai unor plastifianți prezenți în numeroasele obiecte cu care omul intră în contact și pot astfel ajunge ușor în organismul uman. Pentru realizarea acestor studii s-au folosit metode computaționale.

Prezenta teză este structurată în 3 părți.

Prima parte, descrie cele trei faze ale metabolismului uman și identifica enzimele implicate în fiecare din aceste 3 faze. Mai apoi sunt identificate variantele polimorfice ale enzimelor de interes și anume sulfotransferazele umane din familia 1 (SULT1) și efectele pe care aceste mutații le au asupra capacității de metabolizare când vine vorba de diferite xenobiotice. S-au efectuat și studii de analiza structurală asupra SULT1. S-a observat influența flexibilității structurale în raport cu capacitatea de interacțiune a SULT1 cu diferite xenobiotice. Totodată s-au studiat și efectele mutațiilor suferite de către SULT1.

Pe mai departe s-au identificat principalii compuși cu activitate inhibitoare asupra SULT1 și s-a observat că aceste constituie o gama largă de substanțe cu care omul intră în contact.

A doua parte a tezei, **MATERIALE ȘI METODE**, enumeră materialele (monoesterii ftalatului de diizononil, fișierele structurale ale SULT1 considerate în acest studiu) și descrie programele computaționale și bazele de date utilizate în realizarea studiului.

Capitolul de **REZULTATE ȘI DISCUȚII** prezintă rezultatele studiilor realizate în cadrul tezei de doctorat și care sunt regăsite în 2 subcapitole. Primul subcapitol "*Analiza modificărilor produse de mutații în profilurile de hidrofobicitate și flexibilitate ale enzimelor familiei SULT1*" conține o analiză de biochimie structurală computațională care evidențiază faptul că mutațiile corespunzătoare variantelor alelice des întâlnite ale enzimelor din familia SULT1 produc modificări ale hidrofobității și flexibilității locale în structurile enzimelor și respectiv conduc la destabilizarea structurilor, ceea ce afectează metabolizarea multor medicamente importante pentru tratamentul bolilor grave cum este și cancerul. Cel de al doilea subcapitol, "*Modelarea moleculară a interacțiunilor enzimelor din familia SULT1 cu metaboliți ai ftalatului de diizononil*" conține predicții cu privire la efectele metaboliților ftalatului de diizononil asupra sănătății umane și un studiu de andocare moleculară care ilustrează posibilele efecte inhibitorii ale acestor molecule asupra enzimelor din familia SULT1.

Teza de doctorat se încheie cu *Concluzii generale* care evidențiază rezultatele obținute pe parcursul studiului, aceste fiind prezentate într-o formă sintetizată.