

DOKTORAND: Helen Vikdal Thorbjørnsrud
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Kjemisk institutt
FAGOMRÅDE: Biologisk kjemi
VEILEDERE: Ute Kregel (Hovedveileder), Michele Cascella
(medveileder)
DISPUTASDATO: 7. juni 2018

AVHANDLINGENS TITTEL: *Escaping mediocrity – Activation and regulation of an ineffective enzyme*

Enzymer er biologiske katalysatorer som er i stand til å akselerere hastigheten til livsviktige kjemiske reaksjoner. Deres effektivitet er perfektgjennomgående gjennom milliarder av år med evolusjon, og de er essensielle for oppbygningen, nedbrytingen og resirkuleringen av cellenes molekylære byggesteiner. Det er derimot noen fordeler assosiert med middelmådig enzymaktivitet: For å sikre at cellenes begrensede mengder med resurser blir utnyttet best mulig, har stoffskifteprosessen kompliserte mekanismer for å finjustere enzymaktivitetene. Dette gjør det mulig å nedregulere enzymets aktivitet når den har fullført jobben sin og nødvendige næringsstoffer akkumulerer i cellen.

I avhandlingen ”*Escaping mediocrity – Activation and regulation of an ineffective enzyme*” beskriver Helen V. Thorbjørnsrud og hennes medarbeidere hvordan en klasse korismatmutase (KM) enzymer kan aktiveres og reguleres ved å danne et kompleks med et annet enzym. Denne aktiveringsmekanismen har tidligere vært kjent fra *Mycobacterium tuberculosis* (bakterien som forårsaker tuberkulose), men vises her å også operere for organismen *Corynebacterium glutamicum*. Denne organismen er blitt anvendt på stor skala i bioteknologisk produksjon av aminosyrer. Siden KM enzymer er en del av stoffskifteprosessen som danner aromatiske aminosyrer, kan funnene presentert i denne avhandlingen ha implikasjoner for potensiell utvidelse av bioindustriell produksjon av disse produktene. Denne stoffskifteprosessen er essensiell hos bakterier (som tuberkulosebakterien), men finnes ikke hos mennesker, så forskningen på disse enzymene kan også gi verdifull informasjon for utvikling av antibakterielle legemidler.

Avhandlingen viser også hvordan man kan etterligne naturlig utvalg (drivkraften bak evolusjon) i en lab-setting to produsere en KM enzymvariant med mange mutasjoner som øker dens aktivitet. Røntgenkristallografi ble brukt til å studere den tre-dimensjonale strukturen til denne superaktive enzymvarianten. Molekylærdynamikk simulasjoner ble også brukt til å visualisere hvordan forskjellige deler av enzymet beveger seg, og disse teknikkene ble sammen brukt til å analysere det molekylære grunnlaget for den økte aktiviteten. Forskjellen på det naturlige enzymet og den superaktive varianten kunne kobles til spesifikke mutasjoner, som førte til at aminosyrer i det aktive setet flytter seg til mer gunstige posisjoner for å ta del i katalysen.