

Nr rejestracyjny: 2015/18/M/NZ1/00427; Kierownik projektu: dr Artur Wiktor Góra

Niemal każda reakcja przebiegająca w naszym organizmie katalizowana jest przez enzymy – białka, których funkcja w toku ewolucji została zoptymalizowana tak, by przyspiesza różnorodne procesy chemiczne. Już pod koniec XIX wieku zaproponowana została teoria zamka i klucza tłumacząca niezwykle właściwość enzymu – wysoką selektywność i aktywność – wzajemnym dopasowaniem substratu (klucza) do enzymu (zamka). Teoria ta okazała się niezwykle trafna, a dzięki swej prostocie w literaturze popularnonaukowej funkcjonuje po dzień dzisiejszy. Niestety model ten nie sprawdza się najlepiej podczas opisu enzymów posiadających centrum aktywne ukryte głęboko w rodunku struktury. Enzymy te, posiadając dodatkowe możliwości kontroli selektywności reakcji i jej aktywności, są idealnymi kandydatami dla projektowania użytecznych biokatalizatorów.

Popularne strategie projektowania enzymów ukierunkowane są na modyfikację otoczenia centrum aktywnego, co często kończy się niepowodzeniem ze względu na zmiany w dopasowaniu substratów do kluczowych dla funkcji enzymu aminokwasów. Strategia modyfikacji tuneli w celu optymalizacji specyficzności substratowej wydaje się zdecydowanie bardziej bezpieczna, wymaga jednak dogłębnego poznania sposobu transportu poszczególnych cząsteczek przez sieć tuneli. Jest to niezwykle trudne zagadnienie ze względu na brak narzędzi eksperymentalnych pozwalających na analizę tego procesu.

Dlatego też postawiliśmy na połączenie narzędzi eksperymentalnych z zaawansowanymi technikami obliczeniowymi pozwalającymi symulować zarówno drogę z centrum aktywnego enzymu, jak i drogę do jego rodka. Planujemy zbadać transport cząsteczek przez tunel dla 30 różnych substratów. Dzięki temu będziemy mogli zaobserwować, jakie czynniki wpływają na selektywność badanego enzymu.

Co więcej, skonstruowaliśmy enzym w którym dzięki zastosowaniu przełącznika molekularnego możemy na bieżąco otworzyć lub zamknąć tunel. Taki układ pozwala nam na sterowanie aktywnością i selektywnością enzymu za pomocą zmiany warunków redoks środowiska. Stanowi tym samym prototyp katalizatora, który możemy na w prosty sposób włączyć/wyłączyć i który może funkcjonować w inny sposób w różnych rejonach komórki. W ramach projektu zamierzamy sprawdzić czy zastosowana przez nas strategia może zostać przeniesiona na inne enzymy wyposażone w tunele, jak również, czy istnieje możliwość dalszych modyfikacji wbudowanego przełącznika i tym samym rozszerzenie możliwości sterowania enzymem.

Projekt realizowany jest w ścisłej współpracy z jedną z wiodących grup badawczych w dziedzinie inżynierii białek – Loschmidt Laboratory w Brnie w Republice Czeskiej.