

Badania termodynamiczne wiązania halogenowego w klatce (bio)molekularnej

Coraz większa liczba halogenowanych związków chemicznych staje się kandydatami na leki. Także znaczna ilość już dostępnych leków zawiera w strukturze atom fluoru, chloru, bromu lub jodu. Większość takich związków jest silnie hydrofobowa, co oznacza, że bardzo słabo rozpuszczają się w wodzie. Bardzo utrudnione są więc badania ich oddziaływania z potencjalnymi celami molekularnymi.

Samo poszukiwanie nowych leków odbywa się zwykle wirtualnie, przy użyciu potężnych komputerów. Takie postępowanie jest znacznie tańsze niż testowanie na ślepo milionów dostępnych związków chemicznych. Do tego typu badań niezbędny jest jednak dokładny ilościowy opis oddziaływanie danego związku m. in. z docelowym białkiem.

W 1996 roku na podstawie analizy krystalograficznych struktur zawartych w bazie CSD został zdefiniowany nowy typ oddziaływań międzycząsteczkowych zachodzących pomiędzy atomami halogenu (chloru, bromu lub jodu) a sąsiadującymi elektroujemnymi atomami lub ich grupami (np. atom tlenu bądź pierścień benzenowy), a w 2004 roku obecność tego typu oddziaływań stwierdzono także w Protein Data Bank. Dziś oddziaływanie takie nosi nazwę wiązania halogenowego. O ile wszyscy badacze są zgodni, co do preferowanej geometrii, to wciąż występują ogromne rozbieżności w oszacowaniu jego siły, a więc wkładu energetycznego do oddziaływań. I właśnie temu zagadnieniu jest poświęcony proponowany projekt badawczy.

Unikalną cechą projektu jest nie tylko sposób wyboru analizowanych związków, wyselekcjonowanych spośród setek innych na drodze wstępnych badań przesiewowych, ale także dobór partnera białkowego, którego racjonalnie wprowadzone modyfikacje utworzą serię klatek molekularnych, w których będzie można szczegółowo badać właściwości wiązania halogenowego. Co więcej, niespotykany jest także zakres stosowanych metod pomiarowych, które poza standardowymi metodami biologii strukturalnej (krystalografia) oraz termodynamiki (np. kalorymetria miareczkująca, termoforeza mikroskalowa), zostały poszerzone o badania wpływu liganda na dynamikę wewnętrznych ruchów białka (np. pomiary anizotropii fluorescencji, analiza relaksacji jądrowej azotu ^{15}N łańcucha głównego białka). Zebrane dane pozwolą więc zbudować nie tylko statyczny model oddziaływania (np. struktura, energia, entropia, entalpia), ale także model dynamiczny, opisujący równowagę między wiązaniami halogenowymi a innymi typami oddziaływań występujących w kompleksach białek.

Wyniki te pozwolą na znacznie głębsze zrozumienie procesów oddziaływania potencjalnych leków z ich partnerami, a więc także usprawnią komputerowe metody poszukiwania leków.