

W każdym żywym organizmie istnieje kilka tysięcy małych cząsteczek organicznych, które muszą dotrzeć do miejsc swojego działania, zlokalizowanego na powierzchni lub we wnętrzu białek. Transport tych małych ligandów odbywa się głównie przez tunele i kanały białkowe. Zapewniają one transport pomiędzy różnymi regionami, łącząc wnętrze białka z jego powierzchnią, dwa lub więcej wewnątrz różnych białek ze sobą a nawet różne środowiska komórkowe (np. białka membranowe). W enzymach, tunele transportowe łączą głęboko schowane miejsca funkcjonalne ze środowiskiem rozpuszczalnika, umożliwiając dostęp do substratów i uwalnianie produktów reakcji. Biologiczne znaczenie tuneli transportowych jest o tyle istotne, że wiele enzymów zawierających tunele molekularne, związanych jest z rozwojem różnych chorób, więc inhibitory wiążące te tunele mogą stać się lekami.

Dogłębne zrozumienie mechanizmów związanych z transportem molekularnym ma kluczowe znaczenie. Pomimo znacznych postępów w badaniach nad czynnikami wpływającymi na funkcję enzymów z miejscami aktywnymi ulokowanymi głęboko w strukturze wewnętrznej, niektóre z aspektów nie zostały odpowiednio zaadresowane. Jednym z nich jest to, w jaki sposób transport i wiązanie kilku cząsteczek substratów lub produktów wpływają na siebie, bezpośrednio lub pośrednio, wywołując zmiany w tunelach enzymów. Jest również prawdopodobne, że obydwie cząsteczki wolą przechodzić przez te same tunele, ze względu na ich podobieństwo, co może powodować wzajemne zakłócenia w obrębie tunelu. W naszym projekcie zbadamy wszystkie te istotne czynniki wykorzystując ścisłe połączenie metod adaptacyjnych symulacji molekularnych z metodami eksperymentalnymi. Wytworzymy wszechstronne modele kinetyki transportu ligandów, aby ujawnić funkcję bezpośrednich interakcji między ligandami a także allosteryczne oddziaływania na tunele wywoływane przez interakcje białko-ligand. Badania te pomogą nam zidentyfikować cechy strukturalne odpowiedzialne za hamowanie działania substratów jak i ligandów. Ostatecznie, uzyskana wiedza może przyczynić się do stworzenia lepszych enzymów, które będą mogły mieć zastosowanie w przemyśle biotechnologicznym i farmaceutycznym przy opracowania nowych inhibitorów czy leków.