

Syntaza tymidylanowa jest enzymem katalizującym reakcję chemiczną istotną dla procesu replikacji DNA. Jako kluczowy enzym syntaza tymidylanowa jest ważnym celem dla leków przeciwnowotworowych, które imitują substrat lub kofaktor (dwie cząsteczki konieczne do syntezy jednego z prekursorów DNA). Co istotne, prowadzone są również badania nad selektywnymi inhibitorami bakteryjnych i nicieniowych syntaz tymidylanowych, które potencjalnie mogą zastąpić lub wspomóc antybiotykoterapię lub leczenie chorób pasożytniczych.

Syntaza tymidylanowa jest enzymem homodimerycznym, tzn. składa się z dwóch, identycznych podjednostek. W każdej z podjednostek znajduje się centrum aktywne – miejsce, w którym zachodzi reakcja. Istnieje szereg prac doświadczalnych wskazujących na to, że syntaza tymidylanowa wykazuje aktywność typu “half-the-sites”, co oznacza że tylko jedno centrum aktywne jest zdolne do katalizy w danym momencie. To z kolei prowadzi do hipotezy o “molekularnej komunikacji” pomiędzy centrami aktywnymi. Istnieją dane doświadczalne wstępnie potwierdzające to zjawisko, ale są ograniczone tylko do jego jakościowego opisu i dotyczą tylko enzymu bakteryjnego.

Biorąc pod uwagę, że efekty “molekularnej komunikacji” są zjawiskiem niezwykle trudnym do zbadania metodami doświadczalnymi, a zarazem kluczowym dla zrozumienia molekularnych podstaw funkcjonowania syntazy tymidylanowej, proponujemy użycie obliczeniowych symulacji dynamiki molekularnej. Metoda ta jest “mikroskopem” pozwalającym na symulowanie zachowania białka w środowisku wodnym, co w efekcie pozwala na zobrazowanie, na poziomie poszczególnych atomów, zmian dynamicznych zachodzących w enzymie.

Planujemy wykonać symulacje dla kilku enzymów pochodzących z różnych organizmów w formie bez ligandów oraz z ligandami. W ten sposób będziemy mogli przeprowadzić analizę porównawczą dynamiki białka oraz zachowania jego centrów aktywnych. Korzystając z technik analiz symulacji wyznaczymy również prawdopodobne szlaki “molekularnej komunikacji” pomiędzy centrami aktywnymi, odpowiadające za asymetryczne właściwości enzymu. Istotnym aspektem projektu będzie walidacja otrzymanych wyników poprzez “przecięcie” wykrytych szlaków komunikacji wprowadzając zmiany istotnych reszt aminokwasowych. Podejrzewamy, że takie “uszkodzone” warianty enzymu będą wykazywały odmienne właściwości dynamiczne, co potwierdziłoby hipotezę o istnieniu „molekularnej komunikacji” pomiędzy centrami aktywnymi w badanym enzymie.

Wykonanie projektu pozwoli nie tylko na istotne powiększenie wiedzy o dynamicznych aspektach i “molekularnej komunikacji” w syntazie tymidylanowej, ale również, chociaż nie jest to bezpośrednim celem projektu, może, w przyszłości przyczynić się do ulepszenia lub stworzenia nowych inhibitorów tego enzymu, które będą mogły być używane w skutecznej terapii. Ponadto, wyniki projektu pozwolą poszerzyć wiedzę o sygnalizacji allosterycznej w szerokiej grupie enzymów homodimerycznych, składającej się z klinicznie istotnych reprezentantów.