

Analiza konformacji związków organicznych w strukturach makromolekularnych

Współczesne badania biofizyczne i biochemiczne opierają się na strukturach makromolekuł, a w szczególności kompleksów makromolekuł z małymi molekułami (ligandami). Badanie ich wzajemnych oddziaływań pozwala zgłębić przyczyny powstawania chorób cywilizacyjnych jak na przykład różnego rodzaju alergię, choroba Alzheimera bądź choroba Parkinsona. Analiza struktur kompleksów jest podstawą nowoczesnych metod projektowania leków na takie choroby jak HIV, czy cukrzyca. Istniejące metody przewidywania struktur białek jedynie na podstawie sekwencji działają coraz lepiej w przypadkach przewidywania ich globalnej topologii. Przewidywanie wiązań ligandów (dokowanie) pozwala na podanie listy możliwych oddziałujących związków chemicznych, ale wymaga eksperymentalnej weryfikacji. Najbardziej popularną i cieszącą się dużym zaufaniem metodą jest krystalografia rentgenowska. Dyfrakcja rentgenowska pozwala na dokładne przypisanie aminokwasów i atomów ligandów do otrzymanej gęstości elektronowej. Uzyskane w ten sposób struktury służą nie tylko do poznania ułożenia łańcucha peptydowego czy zmian konformacyjnych pod wpływem związania przez białko kofaktorów reakcji, ale stanowią podstawę wielu badań biologii obliczeniowej. Niestety, kryształy używane do badań krystalograficznych nie są doskonałe (uporządkowanie dalekiego zasięgu) i rozdzielczość otrzymywanych danych dyfrakcyjnych nie pozwala na prostą i jednoznaczną identyfikację małych związków chemicznych. Ważnym i często niedocenianym problemem jest konkurencja pomiędzy składnikami buforu krystalizacyjnego i ligandów w wiązaniu się z miejscami aktywnymi białek. Powoduje to, w wielu przypadkach, niewłaściwe przypisanie związków chemicznych (ligandów) do gęstości elektronowych. Innym błędem, który także jest bagatelizowany, jest przypisywanie nieodpowiedniej konformacji substancji. Szczególnie problematyczne są związki zawierające pierścienie, najbardziej te ze wszystkimi wiązaniami pojedynczymi. Przykładem takiego ligandu jest cykloheksan, który może występować w konformacji łódkowej lub krzesłowej. Przy słabej rozdzielczości danych ciężko jednoznacznie ją określić przez co niektóre depozyty w PDB mają przypisaną niestabilną energetycznie konformację pośrednią. Może to prowadzić do złej interpretacji oddziaływań między molekularnych co rzutuje na kolejne etapy projektowania leków.

Stworzony przeze mnie algorytm do analizy poprawności struktur małych ligandów zawierających pierścienie pozwoli na zidentyfikowanie najczęściej występujących problemów. Wykorzystanie zarówno informacji o geometrii, jak i wiedzy chemicznej o oddziaływaniach sprawi, że ocena poprawności konformacji będzie bardziej rzetelna przez co błędy w strukturach ligandów będą się pojawiać zdecydowanie rzadziej.