

Sprężone badania eksperymentalne i teoretyczne mechanizmu aktywności katalitycznej enzymu RPE65 z wykorzystaniem modeli biomimetycznych centrum aktywnego (CatVis).

Retinoidy to grupa rozpuszczalnych w tłuszczach związków chemicznych będących pochodnymi witaminy A (trans-retinolu). Związki te wykazują szereg funkcji biologicznych takich jak regulacja różnicowania komórek (np. w procesie rozwoju płodu) czy regulacja gospodarki hormonalnej. Pełnią one też kluczową rolę w procesie widzenia – 11-cis-retinal jest prekursorem chromoforów w komórkach światłoczułych czopków i pręcików. Podczas absorpcji światła forma cis ulega przekształceniu (izomeryzacji) do formy trans. Podtrzymanie procesu widzenia wymaga ciągłej regeneracji aktywnej formy cis – jest ona przeprowadzana przez białko nazywane RPE65. Choroby genetyczne mogą powodować ekspresję nieaktywnej formy RPE65 – prowadzi to do ślepoty. Wykazano jednak, że kontrolowana modulacja aktywności RPE65 może być kluczem do leczenia zwyrodnienia plamki żółtej.

W projekcie CatVis zbadamy kluczowy krok regeneracji, tj. mechanizm transformacji estru trans-retinylowego do 11-cis-retinolu katalizowanej przez białko RPE65. W tym celu użyjemy unikalnej kombinacji metod badawczych: symulacje bazujące na fizyce kwantowej wskażą nam najbardziej prawdopodobny mechanizm reakcji a równoległe badania eksperymentalne nad kompleksem biomimetycznym pozwolą nam zbadać w szczególności właściwości centrum aktywnego białka RPE65.

Oparte na wiedzy projektowanie leków wymaga znajomości mechanizmu przemiany biochemicznej, która będzie celem leku. Kluczowym wynikiem badań w projekcie CatVis będzie wyjaśnienie mechanizmu molekularnego jednego z kluczowych etapów procesu widzenia. Badając aktywność białka RPE65 mamy również nadzieję rozwinąć efektywną metodę syntezy leków pozwalających leczyć niedobory aktywnych form retinoidów.