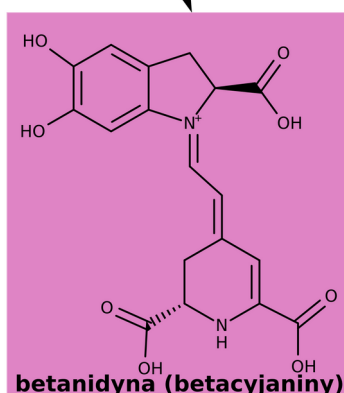
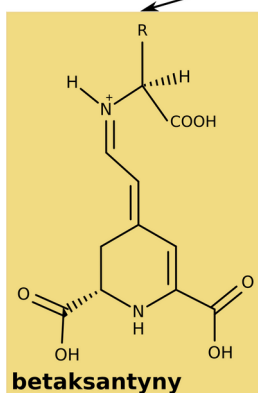
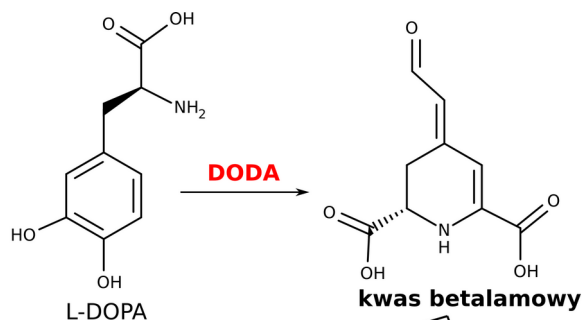


Mechanizmy cyklizacji związków czynnych biologicznie katalizowane przez enzymy zależne od żelaza.



Cykliczne produkty naturalne są bardzo powszechne w przyrodzie i wiele z nich ma cenne właściwości biologiczne i lecznicze. Te cykliczne związki są syntetyzowane lub rozszczepiane za pomocą różnych naturalnych katalizatorów, tj. enzymów, z których wiele należy do klasy enzymów zależnych od żelaza. Ponieważ wciąż wiele z takich enzymów nie zostało dogłębnie zbadanych, chemiczne „sztuczki” stosowane przez nie do wytwarzania ich cennych produktów nie są zrozumiałe, a taka wiedza może być bardzo pomocna, np. przy projektowaniu katalizatorów do produkcji nowych związków lub oczyszczania środowiska z opornych zanieczyszczeń. Ten projekt koncentruje się na wybranych enzymach zależnych od żelaza, które uczestniczą w tworzeniu pierścieni i reakcjach rozszczepiania pierścieni prowadzących do cennych związków chemicznych. Jednym z przykładów jest enzym DODA, który katalizuje transformację L-DOPA do kwasu betalamowego, który jest bioaktywnym rdzeniem pigmentów betalainowych (patrz rysunek). Betalainy są wytwarzane przez niektóre rośliny i grzyby i

dzielą się na dwie główne kategorie: żółte betaksantyny i fioletowe betacyjaniny. Betalainy odgrywają rolę ochronną u roślin, ale wykazują również różne właściwości prozdrowotne u zwierząt, w tym działanie przeciwnowotworowe i przedłużające życie. Obecnie przypuszcza się, że właściwości te wynikają z wysokiej aktywności antyoksydacyjnej kwasu betalamowego i jego pochodnych.

Celem naszych badań jest określenie trójwymiarowych struktur atomowych tych metaloprotein metodą dyfrakcji rentgenowskiej oraz dokładna analiza mechanizmów reakcji. Dokładniej, użyjemy technik zatrzymanego przepływu do identyfikacji produktów pośrednich i wyznaczenia szybkości elementarnych etapów reakcji. Produkty pośrednie reakcji zostaną scharakteryzowane za pomocą spektroskopii Mossbauera, która jest techniką selektywną dla żelaza i która dostarczy cennych informacji o stanie utlenienia, strukturze elektronowej i geometrii wokół jonu metalu. Interpretację danych eksperymentalnych usprawnią symulacje komputerowe prowadzone metodami wywodzącymi się z mechaniki kwantowej, w ramach których wyznaczone zostaną struktury, energia i właściwości widmowe produktów pośrednich. Ponadto postaramy się uzyskać „obrazy poklatkowe” reakcji za pomocą metod czasowo-rozdzielczej krystalografii synchrotronowej. W ten sposób zdobytą wiedzę wykorzystamy do racjonalnego przeprojektowania enzymów, tak, by zmienić ich selektywność.

Oczekuje się, że uzyskane wyniki dostarczą szczegółowego wglądu na poziomie atomowym w przebieg badanych reakcji cyklizacji lub rozszczepienia pierścienia, co będzie stanowić podstawę do dalszej eksploatacji związków cyklicznych oraz enzymów je wytwarzających lub rozszczepiających.