

Nowe zastosowania niekonwencjonalnej metodologii nieempirycznej w analizie katalitycznych i inhibicyjnych właściwości biocząsteczek

Chemia stała się integralną częścią przemysłu od czasu odkrycia znaczenia reakcji chemicznych. W rezultacie badacze nadal poszukują bardziej efektywnych metod uzyskiwania produktów. Katalizatory, substancje znacznie przyspieszające reakcje chemiczne poprzez obniżenie bariery energii aktywacji, okazały się optymalnymi narzędziami do osiągnięcia tych celów. Pozwalają one cząsteczkom reagować w łagodniejszych warunkach, takich jak niższa temperatura i ciśnienie, jednocześnie zwiększając efektywność i minimalizując wpływ na środowisko.

Enzymy, najbardziej skuteczne katalizatory występujące w przyrodzie, ewoluowały w organizmach żywych w celu przyspieszenia konkretnych reakcji. Pomimo intensywnych badań, próby teoretycznego projektowania enzymów zdolnych do katalizowania innych reakcji nie były udane. Eksperymentalne uzyskiwanie takich enzymów poprzez ewolucję kierowaną jest kosztownym procesem i często prowadzi do mutacji, których sposób działania pozostaje niewyjaśniony.

W ramach niniejszego projektu wykorzystamy różne metody obliczeniowe opracowane w naszym laboratorium, aby odkryć molekularne podstawy działania najbardziej wydajnych enzymów. Skupiając się na fizycznej naturze oddziaływań w miejscach aktywnych enzymów, będziemy badać możliwy związek między kowalencyjnym wiązaniem stanu przejściowego reakcji a niezwykle wysoką aktywnością enzymatyczną. Innym ważnym tematem, który planujemy zbadać, jest reakcja deaminacji cytozyny, która może być związana z częstymi mutacjami w DNA.

Kluczowym elementem naszej metodologii jest koncepcja pola katalitycznego, która polega na określeniu rozkładu ładunków idealnego katalizatora poprzez kwantowo-chemiczne obliczenia potencjałów elektrostatycznych stanu przejściowego i substratów reakcji. Dzięki zastosowaniu podejścia „bottom-up”, możemy analizować i konstruować optymalne otoczenie katalityczne, nie polegając na licznych arbitralnych założeniach, które często są konieczne w konwencjonalnych metodach „top-down”, obejmujących rozważanie całego złożonego enzymu, składającego się z tysięcy atomów. W omawianym projekcie planujemy zbadać inne zastosowania pól katalizatorów w analizie pewnych cech enzymów, które nie są jeszcze w pełni zrozumiane.

Inhibicja enzymów, polegająca na zmniejszaniu lub zapobieganiu aktywności enzymu, często zachodzi poprzez wiązanie cząsteczki ligandu (inhibitora) do miejsca aktywnego enzymu. Ocena oddziaływań między białkiem a ligandem ma kluczowe znaczenie w dziedzinie odkrywania i projektowania leków. Metody obliczeniowe, takie jak dokowanie molekularne, są powszechnie stosowane do przewidywania i oceny tych oddziaływań. Dzięki funkcjom oceniającym badacze mogą oszacować powinowactwo wiązania i przewidzieć najkorzystniejszy sposób wiązania między białkiem a ligandem. Powszechnie stosowane empiryczne funkcje oceniające mają ograniczoną uniwersalność, a jakość uzyskanych wyników zależy od układu. Opracowany w naszej grupie nieempiryczny model okazał się przewyższać pod względem jakości wyników wiele empirycznych funkcji oceniających. W ramach niniejszego projektu użyjemy wspomnianego modelu do oceny sposobów wiązania białko-ligand generowanych przez programy dokujące, aby ocenić jego zdolność do przewidywania optymalnego sposobu oddziaływania.

Wyniki naszych badań są ważne dla dziedzin projektowania enzymów i leków. Ustalenie wkładu wiązania kowalencyjnego stanu przejściowego do aktywności enzymatycznej, związane ze zrozumieniem mechanizmów katalizy najbardziej wydajnych enzymów, umożliwi udoskonalenie metod projektowania enzymów de novo, poprzez wskazanie tych cech enzymów, które nie mogą zostać pominięte w procesie projektowania. Identyfikacja sekwencji DNA, która zwiększa ryzyko mutacji związanej z deaminacją cytozyny, znacznie rozwinie naszą wiedzę na temat mutacji genetycznych. Wreszcie, potwierdzenie skuteczności naszego modelu nieempirycznego w wyborze optymalnego sposobu wiązania białko-ligand znacząco poprawi jakość wyników dokowania.