



I n s t i t u t R u đ e r B o š k o v i ć

Adresa: Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb | Tel: +385 (0)1 4561 111 | Fax: +385 (0)1 4680 084 | www.irb.hr

PRIOPĆENJE ZA JAVNOST

Petra Buljević Zdjelarević, Institut Ruđer Bošković, Ured za odnose s javnošću

Tel.: +385 (1) 457-1269, (99) 267-95-14

info@irb.hr | www.irb.hr | twitter.com/institutrb

Rad ruđerovih znanstvenika istaknut na naslovnici uglednog znanstvenog časopisa

U uspješnoj računalnoj studiji znanstvenici IRB-a objasnili su kako male kemijske promjene u aktivnom mjestu enzima utječu na dinamiku proteina važnih za pravilno funkcioniranje stanica.

Zagreb, 18. 7. 2019. – Znanstvenici Grupe za računalne bioznanosti Instituta Ruđer Bošković (IRB) u novom su istraživanju rasvijetlili misterij funkcioniranja radikalskih enzima, važan za buduće razumijevanje brojnih metaboličkih procesa. Ovi rezultati objavljeni su u prestižnom znanstvenom časopisu 'Chemistry - A European Journal' (IF = 5.16), a da je riječ o važnom istraživanju potvrđuje i činjenica da ga je uredništvo svrstalo kao 'vrući rad' u području proteinske dinamike te dodatno istaknulo na svojoj vanjskoj naslovnici.

"Naša grupa već dugi niz godina ostvaruje sjajne rezultate u području enzimske katalize. Bavimo se uglavnom računalnim proučavanjem reakcijskih mehanizama radikalskih enzima i ostalih biološki važnih sustava kako bi istražili njihove potencijalne industrijske primjene, primjerice u dizajnu novih lijekova.

Naš najnoviji rad ocijenjen je kao izuzetno važan jer rezultati koje smo predstavili pokazuju na koji način male kemijske promjene u aktivnom mjestu enzima dovode do povećanja njegove fleksibilnosti čime se direktno povezuje struktura s funkcijom enzima." – objašnjava doktorand **Marko Hanževački**, koji je zajedno s dr. sc. Karmen Čondić-Jurkić prvi autor na radu, te napominje kako je ovo istraživanje bilo velikim dijelom temelj njegove doktorske disertacije.

"Glavni dio istraživanja provodili smo u okviru istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom 'Računalna rješenja u bioznanostima: Uloga molekulske fleksibilnosti (CompSoLS-MolFlex)' koji je mojem mentoru i u to vrijeme voditelju projekta, dr. sc. Davidu M. Smithu dodijeljen još 2014. godine." – navodi Hanževački.

Povrh toga, dio istraživanja proveden je u sklopu projekta Europskog istraživačkog vijeća (ERC) - MEMBRANESACT (Biological Membranes in Action: A Unified Approach to Complexation, Scaffolding and Active Transport), koji je dodijeljen prof. dr. sc. Ani-Sunčani Smith 2013. godine.

Mala kemijska promjena s velikim utjecajem na dinamiku proteina

Piruvat-format liaza (PFL) je najvažniji radikalski enzim u središnjem anaerobnom metabolizmu razgradnje glukoze kod bakterija. PFL katalizira reverzibilnu reakciju kojom se piruvat i koenzim A (CoA) prevode u format i acetil-CoA u dva stupnja. O važnosti ovog enzima u staničnom ciklusu bakterije svjedoči činjenica da je PFL jedini enzim koji pri tim uvjetima ima mogućnost razgradnje piruvata, prilikom čega je formiranje acetil-koenzima A ključno za stvaranje energije i pravilnu funkciju stanice. U svrhu uspješnog odvijanja katalitičke reakcije u aktivnom mjestu, u drugom stupnju potreban je ulazak koenzima A u aktivno mjesto enzima.

"Taj se proces odvija u dvije polu-reakcije. Kako bi došlo do druge vezane reakcije S-H skupina koenzima A mora ući u aktivno mjesto enzima kako bi pronašla acetilnu skupinu vezanu za protein. Međutim, koenzim A je vezan na površini proteina i aktivno mjesto je zakopano u unutrašnjosti proteina te je mehanizam ulaska u koenzima A do sada bio nejasan, a mi smo uz pomoć naprednih računalnih metoda, koje nam omogućavaju proučavanje osjetljivih bioloških sustava poput radikalski enzima, u tome uspjeli." – objašnjava Hanževački.

Naime, kako bi detaljnije objasnili mehanizam ulaska koenzima u aktivno mjesto, znanstvenici su proveli iscrpne molekulsko-dinamičke (MD) studije acetiliranog i neacetiliranog oblika enzima. Pomoću različitih naprednih statističkih analiza provedenih na dobivenim MD trajektorijama, identificirali su potencijalni kanal za ulazak koenzima u aktivno mjesto i objasnili kako kemijske promjene u aktivnom mjestu utječu na dinamiku tog kanala i općenito na konformacijski prostor pojedinih regija enzima.

Ovaj uspješan tim znanstvenika pokazao je kako acetilirani oblik enzima posjeduje povećanu fleksibilnost u aktivnom mjestu, što uzrokuje daljnju signalizaciju i pokretanje molekulske kaskade. Pokazali su kako kemijski signal u aktivnom mjestu utječe na udaljene regije na površini enzima gdje dolazi do otvaranja kanala za ulazak koenzima A. Štoviše, acetiliranje enzima povećava vjerojatnost da se potencijalni kanal nađe u otvorenom stanju što u konačnici pospješuje prilaz koenzima prema aktivnom mjestu. Taj rezultat jasno ukazuje na važnu funkciju enzima, a to je da formiranje acetilnog međuprodukta utječe na dinamiku enzima, što potiče konformacijske promjene kanala i pospješuje ulazak supstrata u aktivno mjesto.

"Kada smo dobili poziv od uredništva za naslovnicu, željeli smo slikovito prikazati dugačak put koji koenzim treba prijeći do aktivnog mjesta i pristupiti acetilnoj skupini. Budući da dostupnost prikladnih putova nije očigledna, dosjetili smo da koenzim prikažemo poput hobotnice, koja obično svoje pipke drži namotanima dok traži mogući put kojim može izvući svoje blago na vidjelo, baš kao i koenzim, " – zaključuje Hanževački.

Povrh naslovnice, uredništvo je dodatno istaknulo ovaj rad u članku u časopisu 'ChemistryViews', koji udružuje kemijska društava diljem Europe s ciljem veće prepoznatljivosti važnih rezultata istraživanja u pojedinom području. Značajna su to priznanja autorima rada Marku Hanževačkom, dr. sc. Karmen Čondić-Jurkić, dr. sc. Radha Dilip Banhatti i prof. dr. sc. Ani-Sunčani Smith te nekadašnjem predstojniku Zavoda za fizičku kemiju dr. sc. Davidu M. Smithu.

Potencijal primjene u industriji

Istraživanja ovakvog tipa ostvaruju sve veći interes u medicini, a također imaju potencijalnu industrijsku primjenu s naglaskom na proteinski inženjering, biokatalizu i dizajn novih lijekova jer se pokazalo kako radikalski enzimi sudjeluju u mnogim važnim metaboličkim procesima, a povezani su i s mnoštvom bolesti kod ljudi.

KORISNE POVEZNICE:

RAD: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201900663>

Obrazloženje uz naslovnicu: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201901773>

Naslovnica: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201901772>

Objava u ChemistryViews:

https://www.chemistryviews.org/details/ezone/11161437/Chemical_Change_Influences_Protein_Dynamics.html

KONTAKT SUGOVORNIKA NA TEMU:

<https://www.irb.hr/O-IRB-u/Ljudi/Marko-Hanzevacki>