

# **Rola węzła w termodynamice oddziaływania białko-ligand na podstawie par białek analogicznych**

*Opis badań w ramach studiów doktoranckich  
w kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych UW*

## **Cel badań**

Celem projektu jest scharakteryzowanie roli topologicznego węzła występującego w miejscu aktywnym białek globularnych na podstawie struktur krystalicznych, właściwości termodynamicznych (dane experimentalne) oraz metod komputerowych enzymów analogicznych o różnych topologiach.

## **Opis problematyki**

Przybliżenie odpowiedzi na fundamentalne pytanie - jak węzeł wpływa na funkcję biologiczną białka, jest bardzo istotnym elementem poszukiwania roli topologii enzymu. Ponad 90% poznanych do tej pory globularnych białek zawężlonych jest enzymami odpowiedzialnymi za procesy metaboliczne, a węzeł tworzy ich miejsce aktywne. Nasuwa to pytanie jakie korzyści czerpie struktura białka z wprowadzenia węzła, które uzasadniałyby konieczność pokonania bariery energetycznej wynikającej z kształtowania topologii podczas związania.

Przeprowadzona analiza białek zdeponowanych w PDB pokazuje, iż wśród 350 białek wiążących SAM, aż 82 posiada węzeł. Wstępne badania wskazują, że topologia enzymu wpływa na konformację związanego kofaktora. Obecność węzła w miejscu aktywnym wymusza na SAM zgięcie, a przy braku więzów topologicznych ligand ten jest wiązany w wyprostowanej konformacji. W szczególności rodziny TrmD i Trm5 tworzą parę enzymów, która zostanie poddana badaniom.

Cele projektu będą realizowane na kilka sposobów:

- Po pierwsze, zbadane zostanie podobieństwo oraz różnice w dostępnych strukturach krystalicznych białek w okolicach miejsc wiążących dwóch topologicznych grup metylotransferaz i wyznaczona korelacja pomiędzy wynikami *in silico* a dostępnymi danymi doświadczalnymi (w szczególności dla mutacji punktowych), w celu otrzymania przestrzennej mapy determinantów fizycznych określających specyficzność wiązania w obu grupach
- Analizę oraz porównanie konformacji struktur w trakcie dynamiki, pomiędzy węzłowymi i trywialnymi enzymami, a także zmiany w mobilności w zależności od związania ligandu, co pozwoli uzyskać wgląd w dominujący mechanizm wiązania w każdej z grup (indukowane dopasowanie lub konformacyjna selekcja) oraz zidentyfikować kluczowe elementy struktury,
- Weryfikację powyższych obserwacji przez wprowadzenie mutacji punktowych mających na celu destabilizację struktury węzłów, bez bezpośredniego związku z wiązaniem ligandu, i analizę wpływu wprowadzonych zmian na struktury białka za pomocą symulacji dynamiki molekularnej oraz porównanie z wynikami doświadczenia NMR, badań kalorymetrycznych ITC i DSC,

Realizacja tego projektu wymaga interdyscyplinarnego podejścia łączącego elementy matematyki (charakterystyka topologiczna białek), biofizyki (krajobraz energetyczny), bioinformatyki (analiza struktur, sekwencji), chemii (opracowanie

farmakoforów charakterystycznych dla enzymu i jego topologii) i biologii (biologiczna interpretacja danych).

### **Metody**

Projekt opiera się na użyciu szeregu metod łączących analizę układów modelowych, badania topologii istniejących struktur, metod obliczania energii swobodnej, stały wiązania ligandów.

### **Opiekunowie**

Analiza topologiczna, charakterystyka parametrów fizycznych opisująca białko o nietrywialnej topologii, określenie energii wiązania na podstawie symulacji będzie wykonane pod kierunkiem dr Joanny Sułkowskiej. Głównym obszarem badań tej grupy są modele teoretyczne do zwijania i przewidywania struktury białek, oraz analiza białka o nietrywialnej topologii. Laureatka grantu Idea Plus oraz EMBO Installation grant.

Część projektu wymagająca zaawansowanej wiedzy chemicznej zostanie przeprowadzona pod opieką dr hab. Dominika Gronta. Jest on ekspertem w chemii teoretycznej i przewidywaniu struktur białek. Ponadto jest też doskonałym dydaktykiem.

dr hab. Joanna Sułkowska  
Wydział Chemii UW i Centrum Nowych Technologii UW  
sulkowska@cent.uw.edu.pl  
modelowanie molekularne, bioinformatyka, biofizyka, topologia,

dr hab. Dominik Gront  
Wydział Chemii UW  
dgront@chem.edu.pl  
termodynamika, metody określania farmakoforów charakterystycznych dla enzymów