

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Ing. Igor Tvaroška, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-0607-07
Názov projektu: Pohyblivosť proteínov a katalýza	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Chemický ústav SAV
	Ústav polymérov SAV
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	VŠCHT Praha, Česká republika
	University of Adelaide, Adelaide, Australia

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uvedte i publikácie prijaté do tlače): 12 karentovaných publikácií 29 prednášok a príspevkov na konferenciách 6 pozvaných prednášok <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	M. Krupička, I. Tvaroška <i>J. Phys. Chem. B. 2009, 113, 11314-11319.</i>
	V. Spiwok, I. Tvaroška <i>J. Phys. Chem. B 2009, 113, 9589-9594.</i>
	V. Spiwok, B. Králová, I. Tvaroška <i>Carb. Res. 2010, 345, 530-537.</i>
	P. Cifra, Z. Benkova, T. Bleha <i>Phys. Chem. Chem. Phys. 2010, 12, 8934 – 8942.</i>
	P. Cifra, T. Bleha <i>Eur. Phys. J. E 2010, 032, 273-279.</i>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Získané poznatky sa uplatnia pri racionálnom dizajne terapeutík založených na inhibícii enzýmov ako i pri vývoji nových polymérnych materiálov. Poznatky o štruktúrnej organizácii polyalanínových reťazcov umožňujú hlbšie porozumieť mechanizmu skladania integrálnych membránových bielkovín. Výsledky pre biopolyméry enkapsulované v dutine modelujú jednak všeobecne vplyv vnútrobunecného zahustenia (crowding), ale aj rôzne polymérne kapsule používané v biotechnológii a biomedicíne.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Preskúmali sme možnosť aplikácie nedávno vyvinutej metódy metadynamiky na štúdium pohybu domén v enzýmoch. Ako prvý krok sme testovali metadynamiku na výpočet voľnej energie konformérov kruhu substrátov enzýmov - kyseliny sialovej a glukózy. Všetky tieto výsledky naznačili, že skúmaná metóda metadynamiky bude môcť byť použitá na štúdium pohybov domén v natívnom enzýme i v komplexoch substrát-enzým. Charakterizovali sme katalytický mechanizmus galaktozyltransferázy-I použitím kombinácie metód kvantovej a molekulovej mechaniky. Získané výsledky pridávajú ďalšie argumenty v prospech S_N2 typu mechanizmu používaného invertujúcimi glykozyltransferázami. Katalytický mechanizmus tohto enzýmu zahrňuje zmenu konformácie slučky, ktorou sa vytvára väzobné miesto pre akceptor. Keďže tento pohyb je z pohľadu klasickej dynamiky veľmi pomalý, študovali sme ho pomocou metadynamiky. Tieto výsledky pomáhajú pochopiť úlohu pohybu enzýmových domén na katalytický mechanizmus týchto enzýmov.

Zákonitostí skladania (folding) proteínov sme skúmali pomocou MD simulácií polyalanínových (PA) reťazcov. Zistili sme silnú tendenciu PA peptidov na vytváranie skladaných štruktúr v nepolárnom prostredí. Stabilita skladaných štruktúr PA bola vysvetlená ako dôsledok dominancie príťažlivých vdW interakcií medzi antiparalelnými závitnicami nad entropickým príspevkom z neusporiadaných slučiek. Ďalej sme pomocou simulácii skúmali vplyv priestorového obmedzenia na štruktúru biopolymérov. Vypočítali sme zmeny štruktúrnych a dimenzionálnych vlastností reťazcov v dôsledku ich uväznenia v guľovitej dutine. Preukázali sme, že pri zvyšovaní tuhosti biomakromolekúl dochádza u nich k prechodu od neusporiadanej (kvázi-globulárnej) štruktúry k toroidnej štruktúre.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

A possibility to apply an recently emerged metadynamics methods on a mobility of domains in enzymes has been investigated. As a first step in this direction, we have studied free energy of ring conformers of the enzymes substrates - glucopyranose and sialic acid. The obtained results suggested that metadynamics can be used for studying mobility of domain in native enzymes and in their complexes with substrates. We have characterized the catalytic mechanism of galactosyltransferase I using a hybrid QM/MM method. The results provide information supporting S_N2 mechanism utilized by inverting glycosyltransferases. Catalytic mechanism of this enzyme contains conformational change of the loop, which generate a binding site for the acceptor. Since this motion is slow from the point of view of classical mechanics, we have employed metadynamics method. The obtained results shed some light on understanding the role of domain motion on the catalytic mechanism of these enzymes.

The protein folding was explored by MD simulations of long polyalanine (PA) chains. A strong tendency of PA chains to form the folded structures was found in nonpolar media. The stability of folded hairpin structures was rationalized by a domination of vdW interactions over the entropic factors due to disordered loops. Furthermore, the effect of confinement on the biopolymer structure was explored by simulations. The change of structural and dimensional properties of biopolymer due to their encasing in a cavity was calculated. It was shown that an increase in chain stiffness brings in their transition from the disordered (quasi-globular) structure into the toroidal one.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: