

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. Ing. Tomáš Bleha, DrSc	Evidenčné číslo projektu: APVT-51-044902
Názov projektu: Predpoveď vlastností a funkcií biologických makromolekúl na základe počítačového modelovania	
Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Ústav polymérov, Slovenská akadémia vied
	Chemický ústav, Slovenská akadémia vied
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	neformálna spolupráca s ICAV (International Consortium on Anti-Virals, Kanada) a CERMAV CNRS, Grenoble (Francúzsko)
Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Výsledky projektu sú zhrnuté v 11 článkoch v CC časopisoch a boli prezentované v 14 príspevkoch na konferenciách a iných podujatiach hlavne v zahraničí.
	1. M. Raab, S. Kozmon, I. Tvaroška, Potential Transition State Analogs for Glycosyltransferases. Design and DFT Calculations of Conformational Behavior. <i>Carbohydr. Res.</i> 2005, 340, 1051-1057.
	2. P. Cifra, Differences and limits in estimates of persistence length for semi flexible macromolecules, <i>Polymer</i> , 45, 5995-6002, (2004).
	3. I. Tvaroška Structural Insights into the Catalytic Mechanism and Transition State of Glycosyltransferases Using ab initio Molecular Modeling. <i>Trends in Glycoscience and Glycotechnology (TIGG)</i> 2005, 17, 177-190.
	4. P. Cifra, T. Bleha, Simulations of sieving characteristics of macromolecules in porous membranes at high concentrations, <i>J. Membrane Science</i> , 265, 51-59, (2005)
5. P. Cifra, Asymmetric bridging of interconnected pores by encased semiflexible macromolecules, <i>J. Chem. Phys.</i> 124: 024706, 7 pages, (2006),	
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Prispelo sa k objasneniu molekulových mechanizmov, ktoré podmieňujú unikátne funkcie makromolekúl v biologických systémoch ako je enzymatická aktivita, elastická deformácia, či transport cez membrány.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum: ..25. 1. 2007.....

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVT-51-044902

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

Projekt bol zameraný na rozvoj a aplikáciu prediktívnych postupov v oblasti biofyzikálnej chémie na základe molekulového modelovania. V súlade s cieľmi projektu sa skúmali súbežne viaceré fundamentálne vlastnosti biomakromolekúl s využitím rôznych metód počítačového modelovania, podľa zložitosti modelového systému. Metódami molekulového modelovania (DFT a QM(DFT)/MM) sme objasnili katalytický mechanizmus vybraných glykozyltransferáz. Určili sme štruktúru aktivovaného komplexu pre dané reakcie a na jej základe sme navrhli nový typ inhibítorov glykozyltransferáz, analógov aktivovaného komplexu, s potenciálnym terapeutickým využitím pri liečení civilizačných chorôb. Na základe homológneho modelovania sme vyriešili veľmi aktuálny problém - trojrozmernú štruktúru neuraminidázy chrípkového vírusu H5N1 a charakterizovali jej väzobné vlastnosti voči súčasným proti chrípkovým liekom Relenza a Tamiflu. Pri modelovaní membránového transportu makromolekúl sme vypočítali odrazový koeficient pri ultrafiltrácii a koeficient brzdenej difúzie v membráne ako funkcie koncentrácie polyméru. Skúmali sme aj prípad prevliekania makromolekúl cez úzke hrdlo medzi dvomi prepojenými dutinami ako model viacerých biologických procesov. Konformačný prechod makromolekuly k môtikovej forme prepájajúcej dutiny sme vysvetlili ako súhrn geometrického obmedzenia, koncentrácie a tuhosti makromolekulového reťazca. Kriticky sme zhodnotili zaužívané postupy na výpočet persistenčnej dĺžky biomakromolekúl. Pomocou molekulových simulácií sme v rámci červovitého modelu preskúmali kľúčové črty elasticity polotuhých a tuhých biologických makromolekúl. Zistené krivky sila - predĺženie sú využiteľné pri interpretácii AFM meraní. Ďalej sme vyrátali krivky napätie-predĺženie pre siete a gély vytvorené z poloohybných biomakromolekúl.

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

The main goal of the project was to develop and apply predictive approaches in the field of biophysical chemistry using molecular modeling. A variety of fundamental properties of biomacromolecules were explored by molecular modeling methods selected to match the complexity of model systems. Methods of molecular modeling (DFT and QM(DFT)/MM) were used to characterize the catalytic mechanism of selected glycosyltransferases. A new scaffold for glycosyltransferase inhibitors - transition state analogues was design based on the determined structure of the transition state of the catalytic reaction as potential therapeutics in the treatment of civilizational diseases. Three-dimensional structure of neuraminidase from the avian influenza virus H5N1, as a very current concern, has been developed using the homology modeling method. The binding properties of N1 neuraminidase against two antiviral agents, Relenza and Tamiflu were characterized. In modeling of the membrane transport of macromolecules the reflection coefficient in ultrafiltration and the coefficient of hindered diffusion were calculated as a function of polymer concentration. A polymer translocation through a narrow opening between two interconnected cavities was explored as a model of numerous biological processes. A transition of a chain to the bridge conformation linking two cavities was rationalized as interplay of the confinement, concentration and chain stiffness. Established procedures to compute the persistence length of macromolecules have been critically appraised. The key characteristics of elasticity of semiflexible and stiff chains have been examined by molecular simulation using the wormlike chain model. The computed force-length curves can be used to rationalize the AFM measurements. Furthermore, the stress-strain functions for networks and gels of semiflexible polymers were evaluated.

Podpis riešiteľa: