

Reakcje cząsteczek (NO i O₂) aktywowanych na centrach żelazoporfirynowych o istotnym znaczeniu biologicznym i katalitycznym – modele i mechanizmy

Reakcje z udziałem małych cząsteczek takich jak tlenek azotu(II) (NO) i ditlen (O₂) odgrywają niezwykle istotną rolę w wielu procesach życiowych, środowiskowych i przemysłowych. Obie te cząsteczki wymagają aktywacji, która polega na zwiększeniu reaktywności poprzez zmianę ich właściwości utleniająco-redukujących. W układach biologicznych aktywacja małych cząsteczek odbywa się najczęściej z udziałem enzymów hemowych, czyli białek zawierających żelazoporfirynę, np. cytochromy P450, peroksydazy. Aktywowana cząsteczka ulega dalszym reakcjom odgrywającym istotną rolę w procesach związanych z sygnalizacją redokсовą, czy też przemianami metabolicznymi. Aktywacja ditlenu na centrum metalicznym enzymów prowadzi do wytworzenia reaktywnych form enzymów, które są zdolne do utleniania wielu związków endo- i egzogennych poprzez wbudowanie do cząsteczki substratu jednego z dwóch atomów cząsteczki tlenu.

Jedną ze ścieżek działania tlenu azotu w organizmach żywych jest S-nitrosylacja, która polega na połączeniu się jonu nitrozonowego NO⁺ z grupą –SH cysteiny tworząc grupę –SNO. Ostatnie odkrycia dowodzą, że ta potranslacyjna modyfikacja białek odgrywa równie istotną rolę jak fosforylacja. S-nitrosylacja powoduje aktywację/deaktywację wielu białek, reguluje wiele typów kanałów wapniowych. Zarówno S-nitrosoalbumina jak i S-nitrozoglutation mają własności rozszerzania naczyń krwionośnych, ponadto S-nitrozotiole, ze względu na swoją stabilność, odpowiadają za transport tlenu azotu.

Zadania badawcze objęte niniejszym projektem mają na celu poznanie, a w niektórych przypadkach pogłębienie wiedzy dotyczącej mechanizmów reaktywności małych cząsteczek aktywowanych uprzednio na hemowych centrach żelazowych. Projekt koncentruje się na badaniach reaktywności dwóch cząsteczek, mianowicie tlenu azotu(II) oraz ditlenu. W przypadku tlenu azotu(II) planuje się zbadanie reakcji przeniesienia cząsteczki NO na ugrupowania tiolowe cząsteczek o znaczeniu biologicznym tj. glutation, cysteina itp. Natomiast w przypadku reakcji będących następstwem aktywacji ditlenu planuje się zbadanie mechanizmów utleniania wybranych substratów organicznych przez modelowe formy enzymów hemowych (okso porfirynożelazo(IV)) charakteryzujące się wysoką reaktywnością. Do realizacji obu zaplanowanych zadań zostanie wykorzystana mikroperoksydaza-11 (peptyd zawierający ugrupowanie hemowe połączone z łańcuchem jedenastu aminokwasów) oraz rozpuszczalne w wodzie żelazo(III) porfiryny jako funkcjonalne modele enzymów hemowych. W celu określenia mechanizmów badanych reakcji zostaną wykonane badania kinetyczne. Ponadto planowane są badania wpływu temperatury oraz ciśnienia na szybkość reakcji przeniesienia małych cząsteczek, co pozwoli wyciągnąć wnioski na temat mechanizmu badanych reakcji. Ponadto zostanie przeprowadzona identyfikacja produktów zarówno sulfonitrosylacji jak i utleniania oraz określona wydajność reakcji z udziałem modelowych układów hemowych.

Powodem podjęcia tematyki badawczej niniejszego projektu było pogłębienie wiedzy z zakresu mechanizmów reakcji małych cząsteczek (NO i O₂), których aktywacja odbywa się na centrach metaloenzymów zachodzących w układach o znaczeniu biologicznym i katalitycznym. Realizacja niniejszego projektu wniesie istotny wkład w dziedziny nauki zajmujące się funkcjonowaniem organizmów żywych oraz problemami środowiskowymi. W związku ze złożonością procesów biologicznych, jak również wysoką reaktywnością krótko-żyjących form pośrednich katalizatora, wyjaśnienie mechanizmu reaktywności małych cząsteczek aktywowanych na centrach metalicznych enzymów na poziomie cząsteczkowym w badaniach *in vivo* lub *in vitro* nadal stanowi wyzwanie dla naukowców. Wiedza z tego obszaru nauki jest nadal ograniczona, aczkolwiek niezwykle istotna dla lepszego zrozumienia procesów, zarówno fizjologicznych jak i patofizjologicznych. Realizacja założonego celu projektu może pozwolić na sterowanie skomplikowanymi procesami, zarówno fizjologicznymi jak i patofizjologicznymi związanymi z sygnalizacją redokсовą, czy też procesami metabolicznymi, torując tym samym drogę do poprawy zdrowia ludzi i do skutecznej walki z wieloma chorobami. Uzyskane wyniki posłużą nie tylko lepszemu zrozumieniu procesów zachodzących w żywych organizmach i ich otoczeniu, ale również, w dalszej perspektywie, będą miały stymulujący wpływ na projektowanie nowych związków i procesów biomedycznych oraz procesów katalitycznych.