Abstrakt

Cytochrom P450 1A2 je jedním z nejdůležitějších enzymů podílejících se na biotransformaci xenobiotik v lidském těle. Jedná se o enzym ukotvený v membráně pomocí transmembránového α-helixu. Složení fosfolipidové membrány může mít vliv na strukturu a dynamiku tohoto enzymu. V této práci byl vytvořen optimalizovaný atomární model plnodélkového lidského cytochromu P450 1A2 v POPC (1,2-palmitoyl-oleoyl-sn-glycero-3-fosfocholin) membráně z krystalové struktury jeho katalytické domény. Pro sestavení a optimalizaci modelu, který obsahoval části, o nichž nejsou k dispozici žádné strukturní informace, bylo využito metod molekulové dynamiky. Výsledný model byl podroben detailní analýze své struktury a dynamiky a byl porovnán s analogickým modelem v DLPC (1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-fosfocholin) membráně. Ukázalo se, že složení membrány zásadním způsobem ovlivňuje dynamiku transmembránové domény a její kontakt s katalytickou doménou. Tlustší POPC membrána měla za následek menší kontakt obou domén, což vedlo k částečnému vynoření katalytické domény z membrány. Zároveň bylo pozorováno pronikání zbytku kyseliny palmitové molekuly POPC do tunelu 2f v jedné z trajektorií. Součástí práce byla analýza přístupových tunelů do aktivního centra cytochromu P450 1A2 a vliv složení membrány na jejich dynamiku. V enzymu se otevíralo několik přístupových tunelů, které by mohly sloužit pro transport substrátů nebo produktů. Výrazně větší vliv na dynamiku enzymových tunelů než tloušťka membrány mělo pronikání řetězce zbytku mastné kyseliny do proteinu. Ukázalo se, že pronikání zbytku mastné kyseliny vede k otevření hned několika tunelů vedoucích do aktivního centra cytochromu P450 1A2. Charakter takto otevřených tunelů závisí na tom, do kterého tunelu zbytek mastné kyseliny proniká. Ukazuje se tedy, že tloušťka membrány může mít také vliv na strukturu a dynamiku katalytické domény a zároveň na dynamiku přístupových tunelů v lidském cytochromu P450 1A2.