

Abstrakt

Cytochrom P450 1A2 je lidský jaterní enzym hemoproteinové povahy, jež patří do evolučně staré skupiny cytochromů P450. Mezi substráty cytochromů P450 patří široká škála léčiv a většina prokarcinogenů, což z nich činí důležité enzymy pro studium karcinogeneze. Hlavní reakcí, kterou cytochrom P450 1A2 katalyzuje, je monooxygenace, při které je vnášen atom kyslíku do molekuly substrátu. Tato reakce probíhá v aktivním místě, které je v případě publikované struktury cytochromu P450 1A2 zanořeno uvnitř katalytické domény bez zjevné přístupové cesty. Techniky molekulového modelování umožňují studium dynamických jevů u velkých systémů a jsou tedy vhodné také pro simulace transportu molekul substrátu k aktivnímu místu. Tunely jsou totiž zpřístupňovány z důsledku strukturních fluktuací.

V této práci bylo využito technik molekulového modelování ke studiu cest, které molekula naftalenu využívá pro vstup do aktivního místa cytochromu P450 1A2. Simulován byl systém tvořený cytochromem P450 1A2 ukotveným ve fosfolipidové membráně, molekulami vody, ionty a naftalenu. Simulacemi byly získány trajektorie s celkovou délkou 8 μ s, jejichž analýzou bylo identifikováno sedm tunelů, jež by mohly sloužit k transportu substrátů. Dále bylo pozorováno zanoření molekul naftalenu přímo k aktivnímu místu cytochromu P450 1A2. Na povrchu enzymu byla nalezena místa, ve kterých se může vázat molekula naftalenu.

Klíčová slova: cytochrom P450 1A2, naftalen, proteinové tunely, molekulová dynamika