**Vědci Heyrovského ústavu a Masarykovy univerzity objevili strategii, jak zlepšit efektivitu enzymů**

*Odborníci z Loschmidtových laboratoří při Masarykově univerzitě v Brně spolu s vědci z Ústavu fyzikální chemie J. Heyrovského se mohou pochlubit významným objevem, který otiskl mezinárodně uznávaný časopis Journal of the American Chemical Society. Vědecké týmy z obou institucí se zaměřily na studium enzymů, konkrétně na mechanismy, jež mohou výrazně zvýšit jejich účinnost. Výzkum od prvních pokusů až po závěrečné publikování výsledků trval více než šest let a získané poznatky by mohly nalézt využití mimo jiné v biotechnologickém či farmaceutickém průmyslu.*

Praha / Brno, 25. února 2019

Výzkumný projekt, jenž je řešen v rámci spolupráce dvou významných českých institucí, si kladl za cíl porozumět způsobu, jak mohou enzymy pomocí své dynamiky ovlivnit průběh chemických reakcí. Konkrétně se týmy Jana Sýkory z Heyrovského ústavu a Zbyňka Prokopa z Loschmidtových laboratoří při Masarykově univerzitě zaměřily na variantu enzymu dehalogenázy.

*„Pro enzym dehalogenázy lze najít praktické využití třeba v enviromentálních oblastech, kde může přeměňovat toxické molekuly obsahující atomy chloru a bromu na alkoholy, které jsou méně škodlivé vůči životnímu prostředí. Dále, díky schopnosti rozpoznávat molekuly, které mají shodné chemické složení, ale liší se prostorovým uspořádáním atomů, jsou tyto enzymy využívány v organické syntéze,“* vysvětluje vlastnosti zkoumaných látek Jan Sýkora, jeden z vedoucích projektu z Heyrovského ústavu.

Enzymy dehalogenázy jsou poměrně velké molekuly. K samotné chemické reakci, jež přeměňuje výchozí látky na konečné produkty, dochází v rámci enzymu v přesně daném takzvaném *aktivním místě.* Toto místo je uzpůsobenomolekulám vstupujícím do reakce a předpokládalo se, že jeho uspořádání a vlastnosti mají dominantní vliv pro účinnost enzymu. Jenže v řadě případů jsou tato aktivní místa pohřbena hluboko uvnitř molekuly enzymu a modifikovaná látka se tam musí nejprve určitým způsobem dostat.

*„Do aktivního místa proto přicházejí molekuly systémem tunelů a bran, které mohou jejich průchod ovlivnit. Doposud se tvarům a vlastnostem těchto tunelů a bran nepřikládala důležitost. My jsme se ale zaměřili právě na tyto transportní cesty, jejichž tvar a dynamika ovlivňují, které molekuly mohou proniknout dovnitř či ven, a tím se mění i účinnost daných enzymů,“* doplnila první autorka studie Piia Kokkonen z Loschmidtových laboratoří.

**Jak ovlivnit vstupní brány**

Vysoká aktivita enzymu dehalogenázy přivedla vědce k teorii, že enzym může přecházet mezi dvěma formami, z nichž každá je vhodná pro určitou fázi reakce. *„Podobá se to zavíracímu noži s více nástroji, které se dají rychle vyměňovat. Tím se různé úkony potřebné pro chemickou přeměnu stávají velice rychlými a efektními,“* přiblížil teorii Jan Sýkora. Přesněji řečeno, enzym může existovat v otevřené formě, která umožňuje účinný transport molekul k aktivnímu místu, a v zavřené formě, jež je výhodná pro samotnou chemickou přeměnu substrátu na produkt. Vědci dokázali odhalit rychlé překmitávání mezi těmito dvěma stavy, tedy dynamiku daného proteinu, která je zodpovědná za vysokou aktivitu studovaného enzymu.

Vědci z obou skupin spolupracovali na tom, aby za pomoci experimentů a počítačových simulací ukázali, jak mohou změny ve struktuře enzymu ovlivnit dynamiku vstupních bran a tím také enzymatickou aktivitu. K důkazu využili jednak takzvanou tranzitní kinetiku, která mapuje rychlost reakce, a také fluorescenční spektroskopii, která je schopná zachytit přechod mezi jednotlivými formami enzymu v reálném čase. Kombinací obou technik se podařilo popsat rychlé přeskupování mezi dvěma výše popsanými prostorovými uspořádáními enzymu.

Jak přesně vypadají tyto dva stavy na molekulární úrovni, pak za pomoci počítačové simulace popsala právě Kokkonen.

*„Enzymy jsou bílkoviny složené z jednotlivých aminokyselin. Při počítačové simulaci měníme jednu nebo více z nich a kolegové pak musí v laboratoři připravit takto upravenou bílkovinu, vyčistit ji a otestovat. Změny aminokyselin totiž mohou měnit tvar a dynamiku enzymů a tedy i jejich vlastnosti,“* vysvětlila.

**Základ pro vývoj v biotechnologii a farmacii**

Výzkum by se nyní podle Sýkory měl soustředit i na další enzymy, a ideálně přijít na způsob, jak vnést podobné dynamické chování „bran“ do dalších variant, a tím výrazně zlepšit jejich aktivitu. Kokkonen dodává, že výsledky publikovaného výzkumu mohou posloužit jako základ pro další vývoj enzymů, které naleznou uplatnění v biomedicíně při efektivní přípravě léčiv.

I když celý projekt dosud zaměstnal obě vědecká pracoviště na více než šest let, rozhodně ještě není u konce. Spolupráce mezi Heyrovského ústavem a Loschmidtovými laboratořemi tak bude pokračovat i nadále. Dosud se na projektu a bádání podílelo asi 15 vědců, přičemž dvě třetiny výzkumníků působí v rámci Masarykovy univerzity.

**Poznámka pro editory:**

**Mgr. Jan Sýkora, PhD. -** vystudoval magisterský obor biofyzikální chemie se zaměřením na teplotní stabilitu bílkovin na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy. V letech 2002-2005 absolvoval doktorské studium s tématem organizace lipidovým membrán na Ústavu fyzikální chemie J. Heyrovského. Po ukončení postgraduálním pobytu ve Forschungszentrum Juelich (SRN) se v roce 2007 vrátil na Ústav fyzikální chemie, kde působí jako vědecký pracovník a věnuje se především objasňování vztahu mezi strukturou a funkcí proteinů pomocí flurescenčních technik. Je držitelem řady ocenění (např. Ceny Josefa Hlávky, Prémie Otto Wichterleho) a autorem či spoluaurorem více než 50 vědeckých publikací.

**Prof. RNDr. Zbyněk Prokop, Ph.D.** - je biolog, chemik a enzymolog. V Loschmidtových laborotořích Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity vede výzkumnou skupinu zaměřenou na studium mechanismu enzymové katalýzy pokročilými biofyzikálními a kinetickými metodami, v posledních letech také využitím mikrofluidních technologií v přírodních vědách a biomedicíně. Svoji expertízu rozšířil během zahraničních pobytů na Universitě v Cambridge ve Velké Británii, ETH ve Švýcarském Curychu, Technické univerzitě ve Vídni, Universitě v Groningenu v Nizozemí. Je spoluzakladatelem Národního centra pro biokatalýzu a biotransformace, je členem rady Centra pro transfer technologií MU a spoluzakladatelem první biotechnologické spin-off na Masarykově univerzitě, společnosti Enantis.

**Piia Kokkonen, Ph.D. -** je farmaceutická chemička původem ze Finska. Vystudovala farmacii na University of Eastern Finland v Kuopiu. Pak pokračovala v postgraduálních studiích v oboru racionálního návrhu léčiv pod vedením Maija Lahtela-Kakkonen na stejné univerzitě. Poté se věnovala studiu racionálního proteinového inženýrství v Loschmidtových laboratoři na Masarykově Univerzitě v Brně pod vedením Jiřího Damborského. Používá počítačové simulace proteinů k navrhování lepších katalyzátorů pro biochemické účely. Aktuálně pracuje na Masarykově univerzitě v projektu MSCAfellow@MUNI, který je zajištěním realizace projektových návrhů úspěšných ve výzvách Evropské komise v programu H2020: Marie-Sklodowska-Curie Actions – Individual Fellowships v letech 2015 a 2016.

**Kontakt pro média:**

Tomáš Hergeth, Account Executive

+ 420 776 434 155, tomas.hergeth@prkonektor.cz

Ema Wiesnerová

+420 549 495 158 / +420 725 316 753

wiesnerova@rect.muni.cz