

Abstrakt

Ionty mědi patří, spolu se železem a zinkem, k nejčastěji se vyskytujícím kovovým iontům v biologických systémech. Jejich elektronová struktura, zejména pokud jde o (spřažená) polynukleární centra v metaloproteinech, z nich činí jedny z nejnáročnějších systémů v současné bioanorganické (a teoretické) chemii.

Na druhou stranu přítomnost iontů mědi vede k jedinečným spektroskopickým vlastnostem. Existuje několik spektroskopických znaků („fingerprints“), které se používají k charakterizaci jednotlivých, obvykle krátce žijících meziproductů v katalytických cyklech měďn(at)ých metaloenzymů. Pečlivou korelací experimentálních a teoretických dat lze popsat reakční mechanismus těchto metaloenzymů a nakonec jej plně pochopit na atomární či dokonce elektronové úrovni. Získané porozumění nejen umožňuje pochopit fyzikálně-chemické principy, které jsou podstatou základních biologických procesů, ale také otevírá možnosti pro návrhy umělých (biomimetických) systémů, které mají stejnou nebo dokonce lepší funkci jakou měl původní biologický systém.

Cílem disertační práce je charakterizovat a pochopit reakční mechanismus (metalo)enzymů se dvěma spřaženými ionty mědi (tzv. „CBC enzymes“). Oxidačně-redukční chemické reakce katalyzované CBC enzymy často využívající vyžadují molekulu kyslíku jako kofaktor. To jim umožňuje aktivovat a následně katalyzovat celou kaskádu elementárních chemických procesů vedoucích k hydroxylaci daného substrátu. Konkrétně byl pomocí kvantově a molekulově mechanických výpočtů (QM/MM) objasněn reakční mechanismus reprezentativního CBC enzymu, tyrosinázy (Ty), který katalyzuje hydroxylaci tyrosinu na 3,4,-L-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA) a jeho následnou oxidaci na DOPACHINON. Komplementární – tj. experimentální – část projektu byla prováděna ve skupině Prof. Edwarda Solomona (Stanfordova Univerzita, Spojené státy americké) za použití rozličných pokročilých spektroskopických technik, jakými jsou například nízkoteplotní rezonanční Ramanova spektroskopie či elektronová paramagnetická rezonance, a dále též kinetických měření a biochemických experimentů. Lze zmínit, že v průběhu celého „silně korelovaného“ experimentálního a výpočetního úsilí na tzv. „silně korelovaném“ CBC enzymu (Ty) bylo dosaženo komplexního pohledu na katalytický mechanismus Ty. V průběhu práce na projektu jsme navíc došli k poměrně povzbudivému zjištění, jak moc může být výpočetní teorie nápomocna při plánování a navrhování experimentů, a naopak, jak nás experimentální data spolehlivě provedou skrz rozsáhlou množinou možných reakčních cest, ať už popsanych v literatuře nebo navržených pomocí našich QM/MM výpočtů.

Výpočetní část, která tvoří hlavní část této disertační práce, zahrnuje použití nejmodernějších metod výpočetní chemie, včetně multireferenčních *ab initio* výpočtů a (podle našeho názoru stále netriviálního) QM/MM modelování. Úspěšné dokončení doktorského projektu pak otevírá nové obzory v pochopení základní biofyzikální podstaty bioanorganických systémů či procesů a pomáhá při vývoji nových, přírodou inspirovaných, katalytických systémů.

Klíčová slova: DFT, QM/MM, [Cu₂O₂], CBC, tyrosináza