

Tytuł polski: „Przeprogramowanie litycznych monooksygenaz polisacharydowych w kierunku reakcji katalitycznych typowych dla cytochromu P450”



Tytuł angielski: “Teaching Lytic Polysaccharide Monooxygenases to do Cytochrome P450 Catalysis”

Kierownik Projektu: prof. dr. hab. Tomasz Borowski

Projekt badawczy Horizon Europe EIC-PATHFINDER nr 101046815 [2022-2025]

Lityczne monooksygenazy polisacharydowe (LPMO) i cytochrom P450 (CYP) to odpowiednio zależne od miedzi i żelaza układy enzymatyczne, które w Naturze przeprowadzają regio- i stereospecyficzne utlenianie nieaktywowanych węglowodorów. Kontrola takich reakcji we współczesnym przemyśle i biotechnologii ma ogromne znaczenie przy tworzeniu wartościowych produktów, takich jak bioetanol drugiej generacji oraz produktów wartościowych np. dla przemysłu farmaceutycznego. Ze względu na główne wady stosowania CYP, w tym ich częściowo błonowy charakter i zależność od reduktazy w połączeniu z czynnikami redukującymi, takimi jak NAD(P)H, do przenoszenia elektronów do miejsca aktywnego w celu aktywacji tlenu, wysoce pożądane jest opracowanie nowego typu katalizatora, który może przeprowadzać ten sam rodzaj reakcji. Atrakcyjną alternatywną strategią jest przeprogramowanie LPMO w celu przeprowadzania katalizy reakcji typowych dla CYP. LPMO są małymi, sztywnymi, wytrzymałymi i łatwymi do produkcji na dużą skalę rozpuszczalnymi w wodzie białkami z mnóstwem donorów elektronów. Rozszerzona, płaska powierzchnia LPMO, z ogromną naturalną zmiennością sekwencji, a tym samym prawdopodobnie dużą możliwością mutacji, zapewnia fantastyczne rusztowanie dla inżynierii dostępu do miejsca aktywnego, a także powinowactwa do substratu. W tym projekcie proponujemy opracowanie LPMO zmodyfikowanych tak, aby pomieścić w miejscu aktywnym typowe substraty CYP oraz unieruchomić te katalizatory na stałych podłożach, aby zapewnić domknięcie miejsca aktywnego niezbędne do reakcji reaktywnej formy tlenu z wiązaniem C-H. Co więcej, szybkość katalizy LPMO można znacznie zwiększyć w porównaniu do tradycyjnej katalizy CYP przez dodanie H_2O_2 w obecności niskich stężeń czynnika redukującego w celu uzyskania stałych wydajności (kcat/Km) rzędu $10^6 M^{-1}s^{-1}$, co jest typowe dla peroksygenaz. Proponowane przełomowe badania doskonale wpisują się w program prac „Przyszłe i powstające technologie”, którego celem jest zrewidowanie obecnego sposobu myślenia o biokatalizie.

Projekt NewCat jest realizowany przez konsorcjum czterech partnerów: Norwegian University of Life Science, Norwegia, koordynator, Politechnika Graz, Austria, IKiFP PAN, Polska i Politechnika Śląska, Polska. Projekty EIC Pathfinder opierają się na interdyscyplinarnej współpracy naukowej celem stworzenia nowych i przełomowych technologii. Zespół z IKiFP PAN wnosi do projektu swoją wiedzę i umiejętności z zakresu badań obliczeniowych nad metaloenzymami oraz z zakresu krystalografii białek.