

## Temat pracy:

# Kwantowochemiczne obliczenia właściwości strukturalnych i elektronowych oraz reaktywności klastera A w syntazie acetylokoenzymu A

Autor: mgr Aleksandra Chmielowska

Opiekun naukowy: prof. UŚ dr hab. Maria Jaworska

## Streszczenie:

Nikiel jest pierwiastkiem odgrywającym ważną rolę w biologii roślin oraz beztlenowych bakterii i archeonów. Jest on obecny w centrach reaktywności enzymów katalizujących wiele reakcji biochemicznych tych organizmów. Siedem z ośmiu metaloenzymów niklu katalizuje reakcje w których produkowane lub przetwarzane są następujące gazy: CO, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> i O<sub>2</sub>. Ich poznanie jest ważne dla zrozumienia procesu powstawania życia na Ziemi, utrzymania równowagi ekologicznej oraz ze względu na potencjalne zastosowanie w przemyśle.

Obiektem badań z zakresu teoretycznych metod w chemii wchodzących w zakres prezentowanej pracy doktorskiej jest dwucentrowy kompleks niklu, [Fe<sub>4</sub>S<sub>4</sub>]-Ni<sub>p</sub>Ni<sub>d</sub>, nazywany klasterem A. Stanowi on centrum aktywne syntazy acetylo-koenzymu A (ACS), enzymu który katalizuje reakcje powstawania acetylokoenzymu A z CO, CH<sub>3</sub> i koenzymu A (CoASH) w bakteriach: *Mororella thermoacetica* i *Carboxydotherrmus hydrogenoformans*. Krystalografia oraz spektroskopia Mössbauera i EPR dostarczają wielu danych eksperymentalnych dotyczących złożonej struktury i reaktywności klastera, niewiele jest jednak prac obliczeniowych z nim związanych. Prezentują one ponadto różne podejścia do omawianego zagadnienia.

Do zasadniczych celów pracy należą: (i) Wypracowanie modelu i metodyki obliczeń, która prawidłowo odtwarza doświadczalne dane strukturalne oraz potencjały redoks i wartości pK<sub>a</sub> dla klastera A. (ii) Zaproponowanie mechanizmu redukcji utlenionej formy klastera A (A<sub>ox</sub>). (iii) Wskazanie mechanizmu reakcji metylacji klastera A, będącej jednym z etapów powstawania acetylokoenzymu A.

Przedstawione w pracy doktorskiej obliczenia wykonano przy pomocy programu Gaussian09. Wyniki otrzymano stosując metodę DFT oraz funkcjonal BP86 i bazę funkcyjną TZVP. W celu uwzględnienia efektów oddziaływania molekuly z rozpuszczalnikiem posłużono się modelem ciągłym PCM, ze stałą dielektryczną  $\epsilon=4, 12, 20$  i  $80$ . W obliczeniach sprawdzono kilka typów modeli strukturalnych klastera A. Dla modeli tych przeprowadzono optymalizację geometrii dla trzech form utlenienia klastera: A<sub>ox</sub>, A<sub>red1</sub>, A<sub>red2</sub>, oraz dla klastera A z ligandami ważnymi w cyklu katalitycznym enzymu. Pozwoliło to na ocenę wpływu wielkości modelu oraz otoczenia białkowego na właściwości redoksove klastera A.

Najważniejsze wnioski wynikające z pracy można sformułować następująco: (a) Geometria oraz właściwości redoksove klastera A (potencjały redukcji i wartości pK<sub>a</sub>) zależą silnie od wielkości modelu strukturalnego, oraz od stałej dielektrycznej rozpuszczalnika w obliczeniach PCM. (b) Przeprowadzone obliczenia wyraźnie wskazują na protonację na proksymalnym atomie niklu (Ni<sub>p</sub>) w strukturach zredukowanych. (c) Zależność potencjałów redukcji od stałej dielektrycznej rozpuszczalnika pokazuje, że na przebieg reakcji enzymatycznej silny wpływ ma środowisko reakcji. W mniej polarnych rozpuszczalnikach może ona mieć charakter rodnikowy, natomiast w rozpuszczalnikach polarnych przebiega prawdopodobnie według mechanizmu S<sub>N</sub>2. (d) Ważną rolę w procesie redukcji odgrywa ligand skoordynowany na atomie Ni<sub>p</sub> w klasterze A.