

Povzetek

Obravnava biokemijskih reakcij na molekularnem nivoju je izredno pomembna v povezavi z raziskavami človeških fizioloških procesov, posebej takih, ki so povezani s staranjem, boleznimi in karcinogenezo. Računalniška kemija pri tem postaja vedno bolj priljubljena alternativa klasičnim eksperimentalnim raziskavam. Uporabna je predvsem pri preučevanju procesov, ki jih v laboratoriju zaradi izredne kratkoživosti ali nezmožnosti izolacije od morebitnih motečih faktorjev ne moremo zadovoljivo raziskati. Mednje na primer spadajo prav preučevanje struktur prehodnih stanj reakcij in prispevkov posameznih tipov meddelčnih interakcij k termodinamiki in kinetiki kemijskih reakcij ter k stabilnosti struktur biomakromolekul. Akrlonitril (AN) je dokazano karcinogen za podgane in potencialni karcinogen za ljudi. Pod oksidativnimi pogoji se del AN v organizmu lahko z epoksidacijo na citokromu P450 2E1 pretvori v reaktivnejši cianoetilen oksid (CEO). CEO je mutagen in zaradi svoje visoke reaktivnosti z DNA potencialni karcinogen. Z uporabo metod kvantne kemije smo opravili obširno in celovito analizo poškodb nukleobaz dvojne vijačnice DNA z alkilacijo z reaktivnimi molekulami CEO oziroma njegovega prekursorja AN. Pri tem smo uspešno reproducirali eksperimentalno določene aktivacijske bariere in relativne reaktivnosti posameznih nukleobaz. Nato smo se poglobili v posamezne (de)stabilizacijske prispevke neveznih interakcij nukleobaz z bližnjo okolico. Z obravnavo 8 različnih reakcij na dinukleozidih smo ugotovili, da lahko sosednja nukleobaza posredno vpliva na stabilnost strukture reagirajoče nukleobaze in s tem tudi na njeno reaktivnost. Preverili smo še učinkovitost več naravnih lovilcev karcinogenih specij, kot so različni predstavniki polifenolov in kapsaicin. V vseh primerih smo izračunali aktivacijske bariere, zelo podobne barieram za alkilacijo nukleobaz, v nekaterih primerih pa celo nižje. Kot najbolj obetavni lovilci so se izkazali polifenola resveratrol in delfinidin ter polifenolom po strukturi soroden kapsaicin. Nenazadnje pa smo preučili tudi vplive mikrovalovne katalize na potek reakcije alkilacije ter na samo strukturo biomakromolekul, kot so nukleinske kisline, peptidi in proteini. Moderni človek je namreč vsakodnevno izpostavljen mikrovalovnemu valovanju. Izsledki najnovejših študij so izpostavili mikrovalovno sevanje mobilnih telefonov kot enega od vzrokov za začetek karcinogeneze. Rotacijsko vzbujena molekula CEO tako lahko resnično znatno zniža aktivacijsko bariero alkilacije nukleobaze. Mikrovalovi pa lahko povzročijo celo napačno zvijanje peptidov, kar je povezano z nastankom netopnih agregatov in fibrilacije – začetkov nevrodegenerativnih bolezni.

Ključne besede: alkilacija DNA, cianoetilen oksid, mikrovalovna kataliza, struktura biomakromolekul, računalniška kemija