

Simulacions moleculars de la reactivitat enzimàtica: dissecant contribucions amb l'ajut d'un ordinador

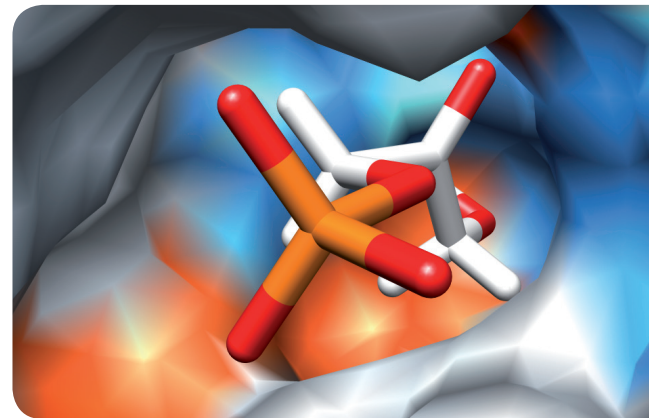
La regulació correcta de les reaccions bioquímiques que succeeixen a l'interior d'una cèl·lula és fonamental per mantenir-ne l'homeòstasi i fer-la funcional. Les proteïnes encarregades d'aquest procés, els enzims, representen com poques l'habilitat de la natura per optimitzar coordinadament processos químics que, altrament, podrien tardar a produir-se molt més que el temps de vida d'una cèl·lula. Com s'ho fan? I com podem usar les simulacions moleculars per esbrinar-ho?

Seria fantàstic disposar d'una lupa que em deixés veure a escala, tant espacial com temporal, el que succeeix quan un substrat és catalitzat per un enzim, amb la mateixa curiositat que de petit em duia a observar pacientment —si no a provocar— els hàbits de cacera de les sargantanes al terrat d'una casa masnovina. Sovint ens frustra pensar que no és així, i que no tenim a l'abast mitjans experimentals que d'una manera directa ens apropin a la realitat del món microscòpic. Però, afortunadament, podem simular aquest món, atès que coneixem la natura de les interaccions atòmiques que, en darrera instància, governen la química. Podem, de fet, construir un model del comportament dels àtoms d'un enzim, dels seus substrats i cofactors i de les molècules d'aigua i ions que l'envolten. Encara que d'entrada pugui semblar inabastable, disposem d'eines, com la mecànica clàssica de Newton, guardada en algun calaix de la nostra memòria, per aproximar el moviment de tots els àtoms sotmesos a les diferents interaccions que tenen amb els veïns. D'aquesta manera tan senzilla podem explorar amb un ordinador processos com el plegament proteic, la interacció entre un lligand i el seu receptor o l'encaix d'un factor de transcripció amb el seu fragment específic de DNA. I podem també mirar d'entendre el funcionament d'un enzim si anem més enllà de la mecànica clàssica i hi incorporem la quàntica, que ens ajudarà a tractar la formació i el trencament d'enllaços en una determinada reacció bioquímica.

Armats amb la nostra lupa microscòpica ens podem plantejar conèixer els detalls de l'acció dels enzims. Potser afavoreixen la reacció química acostant els substrats? O, fins i tot, optimitzant-ne l'habilitat per explorar fenòmens quàntics com l'efecte túnel? Potser en restringeixen el moviment i, per tant, redueixen el cost entròpic del procés reactiu? Potser fan com els trencanous, tot pressionant de manera extraordinària els reactius perquè esdevinguin productes? Potser oposen fortes càrregues a les del substrat mateix fent-lo eminentment inestable i ajudant-lo a creuar la barrera d'energia lliure que el durà als productes? Potser l'enzim simplement proporciona un entorn de solvatació més adient per al punt més alt del procés catalític, l'estat de transició? Totes aquestes hipòtesis han estat objecte d'un fort escrutini les darreres dècades, no solament per la bioquímica experimental sinó també, i sobretot, per la computacional.

Les simulacions ens mostren que els enzims, més que trencanous, són més aviat esponges. Així, dels possibles factors que explicarien el funcionament dels enzims, tots certament amb un cert pes, el que sens dubte s'emporta el gruix de causalitat és el de les interaccions electrostàtiques favorables entre l'enzim i l'estat de transició de la reacció catalitzada. Això no pot deixar de sorprendre el lector que hi rumii una mica, ja que

d'alguna manera implica que un enzim actua com un dissolvent millor que l'aigua. En realitat, no és així. L'aigua és, sens dubte, el millor dissolvent en gairebé tots els processos, molt polars, que es troben catalitzats pels enzims. El problema que té l'aigua és que, per solvatar més eficientment un dipol que es forma, necessita trencar l'estructura mateixa de ponts d'hidrogen que tan favorable li resulta d'entrada. Així, segons la visió que només les simulacions moleculars ens poden donar, l'aigua ha de fer un esforç important per seguir l'evolució de les càrregues dels substrats durant una típica reacció bioquímica, cosa que l'enzim s'estalvia en tenir el seu centre actiu preorganitzat electrostàticament per acollir de la millor manera possible l'estat de transició de la reacció.



Això provoca que els enzims hagin evolucionat de manera característica i que els sigui tan important optimitzar l'estabilitat del seu plegament, amb els aminoàcids que en forjaran l'estructura, com preorganitzar (i deixar inestables!) els altres aminoàcids que, des del centre actiu, hauran de participar en la reacció per a la qual ha evolucionat l'enzim. |

▼ **Figura.** Quan el substrat de l'enzim triosafosfat-isomerasa (TPI) entra al centre actiu es troba amb un entorn ja preparat per actuar sobre l'estat de transició de la reacció. © Jordi Villà