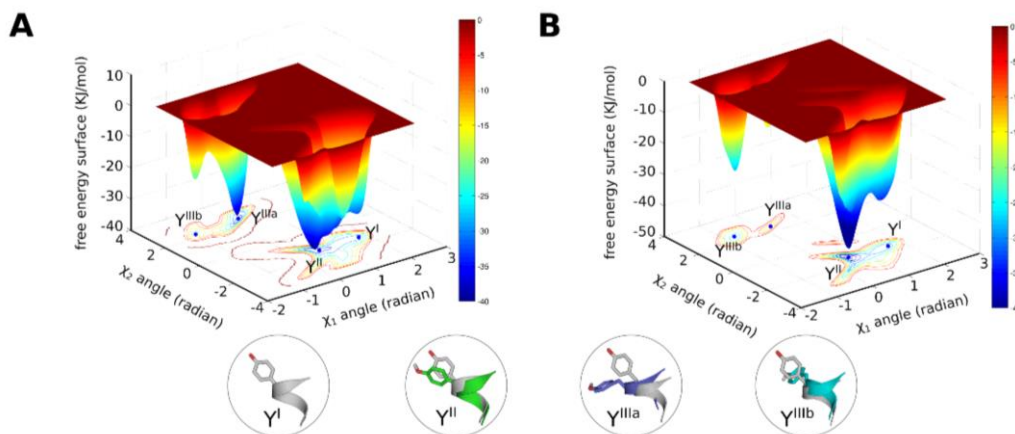




Zastosowanie metody metadynamiki i wyznaczania profili PMF do przewidywania funkcji ligandów receptorów GPCR

Celem projektu jest zbadanie procesów aktywacji przebiegających w wybranych receptorach GPCR (*G-protein-coupled receptors*), receptor neurotensyny NTS1 i receptor adenyzynowy A2A, oraz zastosowanie i przetestowanie metody metadynamiki i wyznaczania profili PMF (*potential of mean force*) (Rys. 1) do rozróżniania agonistów (aktywujących receptor) od antagonistów oraz odwrotnych agonistów (blokują, i/lub zmniejszają aktywność receptora). Możliwość przewidywania funkcji ligandów a nie tylko ich siły wiązania z receptorem stwarza możliwość bardziej optymalnego projektowania leków.



Rys. 1. Stany rotamerowe aminokwasu Y288^{7,53} receptora adenyzynowego A2A. A) Profil PMF kompleksu agonista-A2A bez obecności fragmentu białka pośredniczącego G; B) profil PMF dla kompleksu z fragmentem białka G – następuje przesunięcie w stronę stanu w pełni aktywnego (Y^{II}).

Receptory GPCR stanowią największą rodzinę receptorów na powierzchni komórek i uczestniczą prawie we wszystkich procesach fizjologicznych. Jak się szacuje, receptory GPCR są celami molekularnymi dla ok. 30-50 % obecnie używanych leków. Jest to spowodowane ich obecnością w szlakach sygnałowych związanych z wieloma różnorodnymi chorobami takimi jak zaburzenia psychiczne, choroby metaboliczne, immunologiczne wliczając zakażenia wirusowe, sercowo-naczyniowe, procesy zapalne oraz nowotworowe. W związku z tak dużym wpływem tych receptorów na fizjologię człowieka oraz jego psychikę, receptory GPCR są obiecującymi celami badawczymi dla rozwoju nowych i bardziej efektywnych sposobów leczenia. Jednakże, zaprojektowanie odpowiednio selektywnych i funkcjonalnych leków jest trudnym zadaniem. Po pierwsze, istnieje duże podobieństwo pomiędzy strukturami podtypów tych receptorów, które mogą regulować różne fizjologicznie



UNIwersytet
Warszawski



funkcje, po drugie zaś, struktury związków aktywujących i deaktywujących receptor mogą być bardzo podobne do siebie.

Przebieg procesów aktywacji receptorów GPCR będzie badany za pomocą pełnoatomowych symulacji dynamiki molekularnej oraz metadynamiki w programach NAMD i GROMACS z polem siłowym CHARMM36. Programy te są zoptymalizowane do użycia na maszynach CPU/GPU, które są dostępne w pracowni prof. Filipka. Część obliczeń zostanie wykonana na komputerze CRAY w centrum superkomputerowym ICM. Długości symulacji powyżej 1 mikrosekundy są wymagane aby zaobserwować zmiany struktury receptora wywołane działaniem agonistów. Będą także przeprowadzone symulacje z zadokowanymi antagonistami i/lub odwrotnymi agonistami aby sprawdzić czy zmiany struktury wywołane przez agonistów są specyficzne dla aktywacji. Odpowiednia liczba powtórzeń symulacji będzie niezbędna aby uzyskane wyniki były statystycznie wiarygodne.

Projekt ma charakter interdyscyplinarny bowiem wymagana jest wiedza z zakresu chemii (własności związków chemicznych będących ligandami receptorów GPCR), biologii (zmiany struktury białek w czasie aktywacji) oraz informatyki (opracowanie efektywnych metod rozróżniania funkcji ligandów).

Konieczne jest uzyskanie zgody opiekunów przed rozmową kwalifikacyjną.

Kontakt:

Prof. dr hab. Sławomir Filippek,
Wydział Chemii oraz Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych
Uniwersytetu Warszawskiego,
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel: +48-22-55-26405, +48-22-5526545
sfilipek@chem.uw.edu.pl



Dwa stulecia
Dobry początek

ul. Ludwika Pasteura 1, 02-093 Warszawa
tel.: 22 55 26 405
e-mail: sfilipek@chem.uw.edu.pl