



Rozwój metod typu „*molecular fingerprints*” do przewidywania funkcji ligandów agonista/nie-agonista receptorów GPCR

Celem projektu jest opracowanie i przetestowanie nowych metod bazujących na metodach typu „*molecular fingerprints*” oddziaływania ligand-receptor (Rys. 1) służących do rozróżniania agonistów (aktywujących receptor) od antagonistów oraz odwrotnych agonistów (blokują, i/lub zmniejszają aktywność receptora). Możliwość przywidywania funkcji ligandów a nie tylko ich siły wiązania z receptorem stwarza możliwość bardziej optymalnego projektowania leków. Metody te będą testowane na strukturach krystalicznych receptorów $\beta 1$ - i $\beta 2$ -adrenergicznych należących do najliczniejszej klasy A rodziny receptorów GPCR (*G-protein-coupled receptors*). Receptory zostały skryształizowane z wieloma ligandami, zarówno agonistami jak również nie-agonistami, co pozwoli na wszechstronne i wielowymiarowe przetestowanie i udokładnienie nowych metod.

	D3.32	S5.42	S5.43	K5.58	N6.55	Y7.35	N7.39	Tc score
Reference	1 0 0 0 1 0 1	0 0 0 1 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 1 1 0 0	-
Ligand 1	1 0 0 0 1 0 1	0 0 0 1 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 1 0 0	0.959
Ligand 2	1 0 0 0 1 0 1	0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	1 0 0 1 0 0 0	0.898
Ligand 3	1 0 0 0 1 0 1	0 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	1 0 1 0 0 0 0	1 0 0 0 1 0 0	0.878

1. Apolar (hydrophobic), 2. Aromatic face-to-face, 3. Aromatic edge-to-face, 4. H-bond donor (protein) - H-bond acceptor (ligand),
5. H-bond donor (ligand) - H-bond acceptor (protein), 6. Ionic interaction ligand (negative) - protein (positive),
7. Ionic interaction protein (negative) - ligand (positive)

Rys. 1. Przykład molekularnych fingerprintów uzyskanych dla różnych ligandów receptora adrenergicznego $\beta 2$ AR i porównanie do krystalicznej struktury referencyjnej.

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

Receptory mogą przyjmować wiele różnych konformacji w temperaturze pokojowej, natomiast ligandy wiele póź w miejscu wiążącym receptora, dlatego niezbędne będzie użycie



UNIwersytet
Warszawski



pełnoatomowych symulacji dynamiki molekularnej. W tym celu zostaną zastosowane programy 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. 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