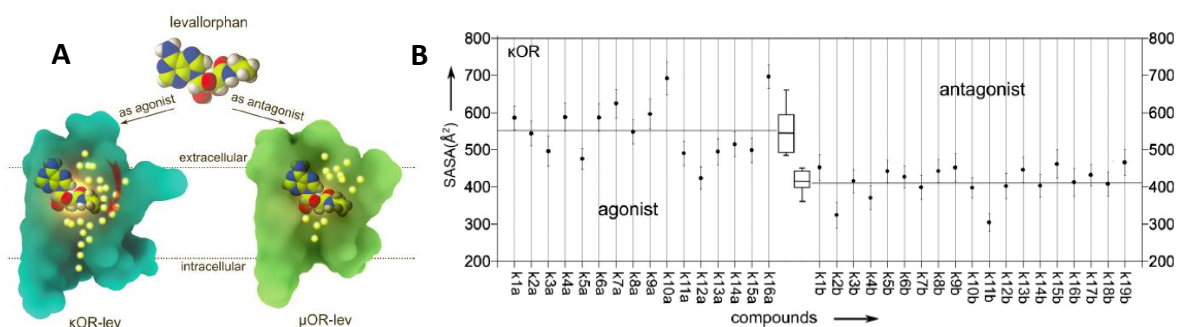




Rozwój metod opartych na parametrach miejsca wiążącego do przewidywania funkcji ligandów agonista/nie-agonista receptorów GPCR

Celem projektu jest zbadanie procesów aktywacji przebiegających w wybranych receptorach GPCR oraz znalezienie i przetestowanie nowych metod 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. W projekcie proponujemy do zbadania następujące receptory GPCR: receptory opioidowe μ OR, δ OR i κ OR, dla których uzyskano obiecujące wyniki rozróżniania funkcji ligandów za pomocą parametru SASA (Rys. 1) oraz podobnych receptorów należących do rodziny Rhodopsin-like receptorów GPCR (*G-protein-coupled receptors*). Parametry typu SASA i inne mogą pozwolić na klasyfikacje ligandów tych receptorów pod względem ich funkcji. Lewalorfan będący agonistą dla receptora κ OR, natomiast antagonistą dla receptora μ OR, został również poprawie sklasyfikowany za pomocą tej metody.



Rys. 1. Wiązanie ligandów do receptorów opioidowych. A) Lewalorfan działa jako agonista w receptorze κ OR natomiast jako antagonistą w receptorze μ OR. B) Parametr SASA (*solvent accessible surface area*) pozwala na rozróżnienie funkcji liganda w tych receptorach.

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



UNIwersytet
Warszawski



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.

Samo zadokowanie ligandów do receptorów GPCR nie wystarcza do uzyskania właściwej pozycji liganda w miejscu wiążącym receptora dlatego konieczny będzie etap równowagowania struktury kompleksu w błonie komórkowej. Będzie to przeprowadzone za pomocą pełnoatomowych symulacji dynamiki molekularnej 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. 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