

Wieloskalowe dokowanie peptydów do białek z zastosowaniem do wspomaganie projektowania leków

Opiekunowie naukowci:

Dr hab. Sebastian Kmiecik. Pracownia Teorii Biopolimerów, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Kontakt - email: sekmi@chem.uw.edu.pl, telefon: (+48) 22 55 26 364

Dr hab. Piotr Pokarowski, prof. UW. Zakład Statystyki Matematycznej, Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego. Kontakt - email: pokar@mimuw.edu.pl, telefon (+48) 22 55 44 421

Molekularne oddziaływania peptydów z białkami odpowiadają za wiele procesów życiowych i chorobotwórczych. Odpowiednio zaprojektowane peptydy mogą również modulować oddziaływania pomiędzy białkami. Dzięki najnowszym technikom sekwencjonowania oraz analizy biochemicznej i strukturalnej, ilość nowych danych charakteryzujących oddziaływania białek rośnie lawinowo. Dlatego peptydy są obecnie w centrum zainteresowania nauk biomedycznych i przemysłu farmaceutycznego jako potencjalne leki (1). W tych badaniach ważną rolę pełnią programy komputerowe do modelowania, w tym nowe narzędzia do molekularnego dokowania peptydów do białek (2).

Ostatnio, w Laboratorium Teorii Biopolimerów, Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, opracowaliśmy nową metodę dokowania peptydów do białek zwaną CABS-dock (3, 4). Metoda CABS-dock wykorzystuje wydajne, wieloskalowe modelowanie procesu dokowania. W pierwszym etapie dokowanie jest realizowane przy pomocy gruboziarnistego modelu CABS, a następnie wybrane kompleksy białko-peptyd są odbudowywane do reprezentacji pełnoatomowej. Pokazaliśmy, że metoda CABS-dock pozwala na otrzymanie modeli kompleksów białko-peptyd o wysokiej rozdzielczości bez wiedzy o miejscu wiązania peptydu i o strukturze peptydu w formie związanej (3, 4). W porównaniu do innych współczesnych metod dokowania, CABS-dock pozwala na znacznie bardziej wydajne modelowanie dużych zmian struktury peptydu i białka w trakcie dokowania (5). Takie zmiany konformacyjne są jednym z głównych wyzwań dla komputerowego modelowania oddziaływań białko-peptyd.

Głównym wyzwaniem metody CABS-dock, podobnie zresztą jak innych metod dokowania (2, 5), jest ocena jakości otrzymanych kompleksów białko-peptyd, czyli wybranie poprawnych konformacji spośród wielu tysięcy wygenerowanych modeli kompleksów białko-peptyd. W metodzie CABS-dock, ocena jakości kompleksów białko-peptyd jest oparta na kombinacji potencjałów średniej siły wyprowadzonych na podstawie statystycznej

analizy regularności strukturalnych obserwowanych w już znanych strukturach białek.

Poprawa oceny jakości kompleksów jest głównym celem naszego projektu. W szczególności, proponujemy następujące zadania badawcze:

- zaprojektowanie statystycznych potencjałów oddziaływań białko-peptyd i białko-białko w oparciu o najnowsze strukturalne bazy danych;
- zaprojektowanie schematów modelowania oddziaływań białko-peptyd w oparciu o fragmentaryczne dane eksperymentalne lub schematów statystycznego uzupełniania (imputacji) brakujących danych;
- zastosowanie opracowanych metod do modelowania peptydów o znaczeniu terapeutycznym, w tym komputerowe wspomaganie projektowania leków peptydowych.

Interdyscyplinarny charakter projektu polega na wykorzystaniu metod statystycznych do modelowania struktur białkowych. W przeszłości pracowaliśmy razem nad podobnymi problemami. Na przykład: analizowaliśmy statystyczne potencjały kontaktowe dla białek globularnych (6 - 8), a także zaprojektowaliśmy nową metodę do klasteryzacji struktur białkowych. Mamy nadzieję, że powstałe w ramach projektu potencjały statystyczne czy schematy modelowania oddziaływań poprawią jakość kompleksów białkowych generowanych przez programy takie, jak CABS-dock i w konsekwencji znajdą zastosowanie do projektowania leków peptydowych.

Referencje:

1. Fosgerau, K., and T. Hoffmann. 2015. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug discovery today* 20:122-128.
2. Diller, D. J., J. Swanson, A. S. Bayden, M. Jarosinski, and J. Audie. 2015. Rational, computer-enabled peptide drug design: principles, methods, applications and future directions. *Future Med Chem* 7:2173-2193.
3. Kurcinski, M., M. Jamroz, M. Blaszczyk, A. Kolinski, and S. Kmiecik. 2015. CABS-dock web server for the flexible docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Nucleic acids research* 43: W419-424.
4. Blaszczyk, M., M. Kurcinski, M. Kouza, L. Wieteska, A. Debinski, A. Kolinski, and S. Kmiecik. 2016. Modeling of protein-peptide interactions using the CABS-dock web server for binding site search and flexible docking. *Methods* 93:72-83.
5. Antunes, D. A., D. Devaurs, and L. E. Kavrakli. 2015. Understanding the challenges of protein flexibility in drug design. *Expert Opin Drug Discov* 10:1301-1313.
6. Kloczkowski, A., R. L. Jernigan, Z. Wu, G. Song, L. Yang, A. Kolinski, and P. Pokarowski. 2009. Distance matrix-based approach to protein structure prediction. *J Struct Funct Genomics* 10:67-81.
7. Kawashima, S., P. Pokarowski, M. Pokarowska, A. Kolinski, T. Katayama, and M. Kanehisa. 2008. AAindex: amino acid index database, progress report 2008. *Nucleic acids research* 36:D202-205.
8. Pokarowski, P., Kloczkowski, A., Jernigan, R.J., Kothari, N., Pokarowska, M. and A. Kolinski, A. Inferring ideal amino acid interaction forms from statistical protein contact potentials. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, 59(1), 49-57, 2005.