

Badania mają na celu wykorzystanie przybliżonego nieempirycznego modelu kwantowo-chemicznego (QM) do oceny aktywności inhibicyjnej w wybranych układach białko-inhibitor.

Ponieważ standardowe metody służące do szacowania aktywności inhibicyjnej są parametryzowane niefizycznymi stałymi (tzw. metody empiryczne lub pół-empiryczne), nie pozwalają one na wgląd w fizyczną naturę oddziaływań w układach receptor-ligand (np. enzym-inhibitor). Alternatywą dla takich metod mogą być dokładane obliczenia QM, natomiast są one na tyle czasochłonne i wymagają dużych zasobów obliczeniowych, że nie można ich z powodzeniem stosować do masowej oceny oddziaływań ligandów z tak dużymi układami molekularnymi, jak receptory białkowe.

W przedstawionych badaniach proponujemy kompromis pomiędzy kosztownymi metodami QM a arbitralnymi metodami empirycznymi, mianowicie uproszczony model QM oparty o dalekozasięgowe składowe energii oddziaływania, które mogą być dobrym narzędziem prognostycznym do oceny względnych wartości energii oddziaływania. Tego rodzaju oddziaływania są mniej wrażliwe na skrócone kontakty, które powszechnie występują w kompleksach pochodzących z dokowania molekularnego, dlatego powinny z powodzeniem służyć do oceny względnych aktywności inhibicyjnych. Wstępne testy modelu, wykonane na inhibitorach hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (J. Phys. Chem. B 2014, 118(51)), były zachęcające, ponieważ dostarczyły oceny względnej aktywności inhibicyjnej porównywalnej lub lepszej od wielu komercyjnie dostępnych metod empirycznych. Te wstępne badania pokazują, jak wiele można jeszcze zrobić na polu oszacowań aktywności inhibicyjnej, oraz że w powszechnie stosowanych metodach empirycznych brakuje fizycznego wyjaśnienia procesu wiązania ligandów. Te właśnie powody były motywacją do podjęcia wybranej tematyki badawczej.

W badaniach użyty będzie model oparty o dalekozasięgowe składowe energii oddziaływania oraz, jako model referencyjny, wariacyjno-perturbacyjny schemat dekompozycji energii oddziaływania. Oba modele będą przetestowane na trzech układach: (i) receptor efrynowy typu A2-efryna A1 i inhibitory tego oddziaływania będące pochodnymi kwasu litocholowego (J. Med. Chem. 2013, 56(7)), (ii) menina-MLL wraz z wybranymi inhibitorami tego oddziaływania, analogami tienopirymidynowego związku wiodącego MI-136 (Cancer Cell 2015, 27(4)) oraz (iii) fosfodiesteraza typu 5 wraz z serią inhibitorów podstawianych halogenami (J. Med. Chem. 2014, 57(8)). Pierwsze dwa układy obejmują inhibicję oddziaływania białko-białko, natomiast ostatni kompleks to klasyczny układ enzym-inhibitor. Oddziaływanie receptora efrynowego typu A2 wraz z efryną A1 (EphA2-efryna A1), podstawowym ligandem tego receptora, jest powiązane z występowaniem wielu rodzajów raka, m.in. raka piersi i prostaty. Oddziaływanie menina-MLL (Mixed Lineage Leukemia protein) jest związane w rozwoju ostrej białaczki szpikowej i limfoblastycznej. Badania nad inhibicją fosfodiesterazy typu 5 dotyczyć będą wpływu halogenu na wiązanie liganda.

Celem niniejszego projektu jest przetestowanie zaproponowanej metody na kolejnych, zróżnicowanych grupach inhibitorów, zbadanie uniwersalności proponowanego modelu i określenie ewentualnego zakresu stosowalności. Uniwersalny model oparty na pierwszych zasadach mechaniki kwantowej bez wykorzystania parametrów empirycznych znajdzie zastosowanie do szybkiej oceny względnej aktywności inhibicyjnej, czego wciąż brakuje w aktualnej literaturze. Wydajna obliczeniowo analiza oparta o dalekozasięgowe składowe energii oddziaływania może być użyta do projektowania nowych inhibitorów czy potencjalnych leków. W każdym z testowanych układów takie podejście umożliwi określenie fizycznej natury wiązania inhibitora, a co za tym idzie, racjonalne projektowanie nowych inhibitorów dzięki zrozumieniu podstaw wiązania ligandów do danego receptora białkowego.