

Głównym celem projektu jest zbadanie wpływu polimorfizmu receptora β_2 -adrenergicznego (β_2 -AR) na funkcjonalność receptora oraz jego oddziaływanie z cząsteczkami ligandów.

Receptor β_2 -adrenergiczny należy do ważnej rodziny receptorów błonowych sprzężonych z białkiem G (ang. G-Protein Coupled Receptors, GPCRs). β_2 -AR jest niezwykle ważnym celem molekularnym dla leków stosowanych w leczeniu niewydolności krążenia, astmy i zapobiegających przedwczesnym poronieniom. W naturze β_2 -AR występuje w ok. osiemdziesięciu odmianach polimorficznych, różniących się typami reszt aminokwasowych. Zmiana genetyczna występująca z częstotliwością większą niż 1% nazywana jest polimorfizmem.

Badania kliniczne wykazują związek polimorficzności ze zwiększonym ryzykiem zachorowań na wiele przewlekłych schorzeń (np.: niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze z współistniejącą otyłością, astmę) oraz ze zmienną odpowiedzią na beta-mimetyki długo działające, zaostrzony przebieg choroby, jak również szybszy rozwój tolerancji na stosowany lek.

Problem wpływu polimorfizmu β_2 -AR na ww. zjawiska, a w szczególności podstaw molekularnych różnic w oddziaływaniu typu lek-receptor oraz białko G-receptor występujących dla różnych polimorfów, nie został dotychczas wyjaśniony. W ramach niniejszego projektu zamierzamy przeprowadzić kompleksowe badania eksperymentalne i teoretyczne obejmujące dużą grupę funkcjonalnie różnych związków (agoniści, antagoniści, odwrotni agoniści β_2 -AR) oddziałujących z wybranymi polimorfami receptora β_2 -AR. Przeprowadzając zaawansowane badania *in vitro*, *in vivo* i *in silico* wyjaśnimy różnice w sposobach oddziaływania polimorfów typu: Val34Met, Thr164Ile, Arg175Gly, Ser220Cys z funkcjonalnie różnymi ligandami β_2 -AR oraz z białkami G_i i G_s .

Z uwagi na kluczową rolę jaką pełni receptor β_2 -adrenergiczny w fizjologii ludzkiego organizmu, oraz jako cel molekularny dla dużej grupy leków dostępnych na rynku, wpływ naukowy niniejszego projektu może być bardzo szeroki i obejmować nauki biologiczne, farmaceutyczne oraz chemiczne. Ponadto, z punktu widzenia terapii celowanej, skierowanej na konkretnego pacjenta, przeprowadzone przez nas badania są niezwykle istotne gdyż pozwolą odpowiedzieć na pytanie, jak będą reagować na beta-mimetyki pacjenci mający odmienne genotypy β_2 -AR.