

## **Rozwój narzędzi do racjonalnego projektowania leków peptydowych**

Odkrywanie i projektowanie leków peptydowych jest obecnie bardzo aktywnym obszarem badań naukowych o szerokich zastosowaniach w rozwiązywaniu niezaspokojonych potrzeb medycznych. Peptydy są uważane za atrakcyjne i wszechstronne środki terapeutyczne ze względu na ich odpowiednie powinowactwo wiązania, niską toksyczność i zdolność do wiązania się do białek uznawanych do tej pory za niemożliwe do celowania. W odkrywaniu nowych leków peptydowych obecnie wykorzystuje się szeroką gamę nowych technologii. Należą do nich przesiewowe badania metabolomiczne, proteomiczne i genomowe pozwalające na identyfikację bioaktywnych peptydów, które wymagają dalszej charakterystyki strukturalnej. Określenie struktury kompleksów białko-peptyd ma fundamentalne znaczenie dla zrozumienia mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozpoznawania białko-peptyd i projektowania peptydowych środków terapeutycznych. Jednak eksperymentalne określenie struktury może być bardzo trudne ze względu na złożoną i dynamiczną naturę interakcji białek z peptydami. Dlatego w ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój narzędzi obliczeniowych do dokowania peptydów, czyli przewidywania struktur kompleksów białko-peptyd, jako alternatywę i uzupełnienie dla technologii eksperymentalnych.

Głównym celem tego projektu jest opracowanie nowych narzędzi obliczeniowych do racjonalnego, opartego na trójwymiarowej strukturze, odkrywania i projektowania peptydów terapeutycznych w oparciu o dokowanie białko-peptyd. Projekt będzie oparty na opracowanej w naszym laboratorium, i dobrze ugruntowanej w środowisku naukowym, metodzie CABS-dock do dokowania białko-peptyd. Rozwój nowych narzędzi obejmie nowe funkcje oceniające, oparte na uczeniu maszynowym, do wyboru najlepszych modeli spośród licznych wygenerowanych modeli oraz protokoły do dokowania opartego o strukturalne szablony i do dokowania cyklicznych peptydów. Opracowane narzędzia będą zintegrowane w ramach większych protokołów obliczeniowych do przewidywania kompleksów białko-peptyd i wysokoprzepustowych badań przesiewowych. Naszym celem jest osiągnięcie lepszych wyników niż istniejące protokoły dokowania, zwłaszcza w przypadku kompleksów, w których białkowy receptor ulega dużym zmianom konformacyjnym w trakcie wiązania. W ramach projektu opracowane narzędzia posłużą w projektowaniu peptydów celowanych do immunoterapii raka oraz innych zastosowań terapeutycznych.

Opracowane narzędzia zostaną udostępnione społeczności naukowej jako ogólnodostępne serwisy internetowe. Ponadto zostaną zaimplementowane jako samodzielne aplikacje przeznaczone do stosowania na zwykłych komputerach lub na superkomputerach, w sposób zrównoleglony w celu wykonywania masowych obliczeń. Nasz projekt ma również na celu ułatwienie integracji opracowanych rozwiązań z innymi narzędziami obliczeniowymi, które mogą poprawić wynik modelowania lub wzbogacić naszą wiedzę o inne analizy. Spodziewamy się, że z czasem takie integracyjne analizy oparte na strukturach przestrzennych staną się kluczowe dla przewidywania peptydowych celów terapeutycznych i projektowania terapii opartych na lekach peptydowych.