

Systemy samouczące w projektowaniu związków modulujących aktywację receptorów GPCR.

Receptory sprzężone z białkiem G (GPCR) stanowią liczną i różnorodną rodzinę białek, która jest celem ponad 1/3 obecnie zarejestrowanych leków. Różnorodność receptorów GPCR nie wynika głównie z ich globalnej struktury o tej samej transbłonowej siedmiohelikalnej topologii, ale z ich wrażliwości na subtelne różnice między związkami chemicznymi powodującej ich selektywność względem danego typu receptora lub jego ścieżki sygnałowej. Niniejszy projekt jest ukierunkowany na opracowanie systemów samouczących, które będą dopasowane do specyfiki farmakologii receptorów GPCR. Takie systemy pozwolą na zmniejszenie liczby związków chemicznych, które muszą być przetestowane eksperymentalnie w badaniach przedklinicznych. Ponadto, algorytmy uczenia maszynowego zaimplementowane podczas tego projektu w postaci aplikacji internetowej pozwolą na przetworzenie dużych zbiorów danych, które zostały zebrane dotychczas dla receptorów GPCR i ich ligandów. Dzięki porównywaniu opartemu na uczeniu maszynowym molekularnych determinant selektywnego i nieselektywnego wiązania ligand-receptor, zostaną zaprojektowane nowe, bezpieczniejsze i efektywniejsze leki. Niniejszy projekt zawiera zarówno podejście oparte na strukturze ligandów jak i na strukturze receptora dostarczające danych wejściowych dla algorytmów oceniających selektywność danego liganda względem podtypu receptora. W ten sposób, dane na temat faktycznej odpowiedzi biologicznej na ligand zostaną powiązane z opisem fizykochemicznych właściwości kompleksu receptor-ligand.

Spośród receptorów z rodziny GPCR wybrane zostały trzy różniące się grupy: receptory chemokinowe CC, receptory kannabinoidowe oraz podzbiór receptorów klasy B. Głównym zagadnieniem poruszonym w niniejszym projekcie będzie pytanie, w jaki sposób modyfikować ich ścieżkę sygnałową związaną z chorobami bez nadmiernej ingerencji w ich fizjologiczną aktywację.