

Stan zapalny to naturalna odpowiedź organizmu, służący neutralizacji źródła zapalenia oraz obronie narządów, tkanek i komórek przed następstwami uszkodzenia. Proces ten regulowany jest na wielu poziomach układu immunologicznego, jednak gdy wymknie się spod kontroli, stanowi poważne zagrożenie dla homeostazy organizmu. Coraz więcej badań donosi, że przewlekły stan zapalny towarzyszy rozwojowi schorzeń takich jak nowotwory, miażdżycy, choroby zapalne stanów oraz procesy neurodegeneracji leżące u podstaw np. choroby Alzheimera. **Centralną rolę w przebiegu odpowiedzi zapalnej odgrywa rodzina jądrowych czynników transkrypcyjnych zwana NF-kappa B (NF-κB).** Aktywacja NF-κB jest wywołana przez różnorodne szkodliwe bodźce, takie jak toksyny bakteryjne, wirusy, obrażenia fizyczne czy fizjologiczne komponenty układu odpornościowego. Poprzez bezpośredni wpływ na transkrypcję DNA i syntezę białek, aktywacja NF-κB nasila komórkową odpowiedź prozapalną. **Kluczowym regulatorem aktywności NF-κB jest kinaza białkowa IKK-β.**

Kinaza IKK-β jest białkiem kontrolującym odpowiedź zapalną organizmu poprzez regulację NF-κB także w centralnym układzie nerwowym. Hamowanie miejscowej odpowiedzi zapalnej stanowi obiecujące nowe podejście do leczenia chorób neurodegeneracyjnych. Można się spodziewać, że lekopodobna cząsteczka chemiczna, hamująca kinazę IKK-β w centralnym układzie nerwowym, będzie hamować ścieżkę sygnałów prozapalnych i spowolni procesy prowadzące do neurodegeneracji i jej następstw.

Celem tego projektu jest precyzyjny opis budowy kieszeni katalitycznej kinazy IKK-β z uwzględnieniem dynamicznej natury białka oraz znalezienie optymalnej cząsteczki lekopodobnej aby hamować jej aktywność. Precyzyjne określenie układu miejsca wiążącego posłuży jako wprowadzenie do skryningu dostępnych bibliotek małych cząsteczek chemicznych w celu selekcji takich, których struktura pozwala na hamowanie aktywności IKK-β. Proces poszukiwania nowej cząsteczki zostanie przeprowadzony poprzez implementację metod obliczeniowych opartych na technikach mechaniki molekularnej oraz kwantowej. Takie podejście pozwala na traktowanie makromolekuły, takiej jak białko, w klasycznym przybliżeniu „*ball-and-stick*”, a miejsce wiązania liganda w najwyższej możliwej rozdzielczości zapewnionej przez techniki oparte na mechanice kwantowej. Wybrane związki zostaną przetestowane *in vitro* w celu eksperymentalnego sprawdzenia ich aktywności i selektywności.

Krystalografia rentgenowska białek jest wiodącą techniką eksperymentalną służącą do analizy strukturalnej kompleksów białko-ligand, oferując unikalną możliwość obserwacji cząsteczki chemicznej w kieszeni wiążącej białka. Warunki, w których „*wymusza się*” na makromolekule przyjęcie krystalicznej formy stałej, bardzo często przyczyniają się do powstawania immanentnych wad strukturalnych. Kryształy kinazy IKK-β i wybranych ligandów, uzyskane i rozwiązane w trakcie badań, będą optymalizowane za pomocą zaawansowanych protokołów i posłużą jako dane wyjściowe do dalszego rozwoju skutecznych i selektywnych inhibitorów kinazy IKK-β.

Związki chemiczne wybrane w efekcie tych badań oraz precyzyjna mapa oddziaływań tworzonych przez aminokwasy kluczowe dla aktywności białka, stanowią istotny wkład w obecny stan wiedzy o kinazie IKK-β. Co więcej, posłużyć to może jako podstawa do opracowania i rozwoju potencjalnych leków celujących w hamowanie aktywności IKK-β i zatrzymanie propagacji stanu zapalnego.