

ΘΕΜΑ:	Πρόταση για την διεξαγωγή Διδακτορικής Διατριβής στο Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής
--------------	---

Αιτών: Παναγιωτόπουλος Βασίλης

Προτεινόμενος Επιβλέπων: Μίνως Ματσούκας, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής, ΠΑΔΑ.

Τίτλος: Αναζήτηση βιοδραστικών ενώσεων έναντι διαμεμβρανικών υποδοχέων και μελέτη των μηχανισμών δομής-δράσης τους με μεθόδους μοριακής μοντελοποίησης και μηχανικής μάθησης.

Θεματική Περιοχή: Χημειοπληροφορική, Βιοπληροφορική, Αλγόριθμοι πρόβλεψης

Λέξεις κλειδιά: εικονική σάρωση, μοριακή δυναμική, μοριακή πρόσδεση, μοριακοί περιγραφείς, μηχανική μάθηση.

Περίληψη ερευνητικής πρότασης

Οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που συζεύγγονται με τις πρωτεΐνες G (G protein-coupled receptors, GPCRs) είναι μία από τις πιο επικρατούσες οικογένειες πρωτεϊνών στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Οι GPCRs ανταποκρίνονται σε πολύ διαφορετικούς υποκαταστάτες, όπως ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, καθώς και στις αισθήσεις της όρασης, της όσφρησης και της γεύσης[1]. Κατ' αυτόν τον τρόπο μεταδίδουν αυτά τα εξωκυττάρια σήματα στο κύτταρο μέσω των πρωτεϊνών G. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι το κλειδί στη φυσιολογία των κυττάρων και η δυσλειτουργία τους μεταφράζεται συνήθως σε παθολογικά αποτελέσματα. Οι GPCRs αποτελούν τους πιο ελκυστικούς φαρμακευτικούς στόχους, καθώς περίπου το 35% των κλινικά συνταγογραφούμενων φαρμάκων δρουν μέσω αυτών των υποδοχέων[2].

Ο κύριος στόχος της διατριβής είναι να εξελιχθεί η κατανόηση των σχέσεων δομής-λειτουργίας υποδοχέων της οικογένειας των GPCRs. Στόχος είναι να κατανοήσουμε τα δομικά χαρακτηριστικά και τις αλλαγές που σχετίζονται με τη σύνδεση του εκάστοτε προσδέτη, εν συνεχεία την ενεργοποίηση των υποδοχέων και τέλος τη σύζευξη πρωτεΐνης G και πώς η γνώση αυτών των δομικών χαρακτηριστικών μπορεί να μεταφραστεί σε προγνωστικά εργαλεία για την επιλογή και το σχεδιασμό βιοδραστικών εκλεκτικών χημικών μορίων που να δρουν σε GPCR υποδοχείς. Θα χρησιμοποιηθούν μοριακές μοντελοποιήσεις και τεχνικές υπολογιστικής προσομοίωσης για να αναπτυχθούν δομικά μοντέλα βασισμένα στη γνωστή κρυσταλλική δομή ανενεργών και ενεργών υποδοχέων[3]. Σημαντικό ρόλο σε αυτό θα παίξει η έκρηξη δομικής πληροφορίας των τελευταίων χρόνων, καθώς και η πρόσφατη έκδοση του AlphaFold[4]. Θα διατυπωθούν υποθέσεις σχετικά με i) δομικά στοιχεία που εμπλέκονται στη σύνδεση φυσικών προσδετών, ανταγωνιστών ή αλλοστερικών τροποποιητών, ii) δομικών ανακατατάξεων που σχετίζονται με ενεργοποίηση υποδοχέων και iii) σύζευξη με πρωτεΐνες G, β-αρρεστίνες ή άλλες ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες.

Επιπλέον, η διδακτορική διατριβή στοχεύει στη δημιουργία νέων βιοδραστικών ενώσεων. Στόχος είναι να ταυτοποιηθούν νέες μοριακές οντότητες έναντι των υποδοχέων του υποδοχέα της ορμόνης απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης[5] (Growth hormone releasing hormone receptor, GHRHR) εξερευνώντας νέους τρόπους για τη θεραπεία σχετιζόμενων μορφών καρκίνου και υποδοχείς γλουκαγόνου [6] και μελανοκορτίνης [7], φαρμακευτικοί στόχοι για το διαβήτη και την παχυσαρκία.

Η διεπιστημονική προοπτική που υιοθετείται σε αυτή τη διατριβή επικεντρώνεται στον σχεδιασμό αγωνιστικών ή ανταγωνιστικών μορίων που θα μπορούν να ρυθμίσουν τη λειτουργία των εν λόγω υποδοχέων, με χρήση υπολογιστικών τεχνικών μοριακής μοντελοποίησης (εικονική σάρωση μέσω φαρμακοφόρων μοντέλων ή μοριακής πρόσδεσης, μοριακή δυναμική) [8] και τεχνικών ανάπτυξης υπολογιστικών μοντέλων πρόβλεψης (δίκτυα βαθιάς μάθησης, μηχανική μάθηση) [9]. Οι συνδυασμοί των τεχνικών αυτών μπορούν να αποτελέσουν νέες μεθοδολογίες πρόβλεψης της δραστηριότητας ενώσεων που εμπεριέχονται σε αποθετήρια μεγάλων δεδομένων χημειοπληροφορικής προς εργαστηριακή αξιολόγηση. Συνεργάτες θα αξιολογήσουν πειραματικά τις ενώσεις αυτές *in vitro*.

Βιβλιογραφία

- [1] D. Wootten, A. Christopoulos, M. Marti-Solano, M. M. Babu, and P. M. Sexton, "Mechanisms of signalling and biased agonism in G protein-coupled receptors," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 19, no. 10, pp. 638–653, 2018, doi: 10.1038/s41580-018-0049-3.
- [2] K. Sriram and P. A. Insel, "G protein-coupled receptors as targets for approved drugs: How many targets and how many drugs?," *Mol. Pharmacol.*, vol. 93, no. 4, pp. 251–258, 2018, doi: 10.1124/mol.117.111062.
- [3] A. Gonzalez, A. Cordoní, M. Matsoukas, J. Zachmann, and L. Pardo, "Modeling of G protein-coupled receptors using crystal structures: From monomers to signaling complexes," in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 796, 2014.
- [4] J. Jumper *et al.*, "Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold," *Nature*, vol. 596, no. 7873, pp. 583–589, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- [5] M. T. Matsoukas and G. A. Spyroulias, "Dynamic properties of the growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) and molecular determinants of GHRH binding," *Mol. Biosyst.*, vol. 13, no. 7, pp. 1313–1322, 2017, doi: 10.1039/c7mb00130d.
- [6] O. G. Chepurny *et al.*, "Nonconventional glucagon and GLP-1 receptor agonist and antagonist interplay at the GLP-1 receptor revealed in high-throughput FRET assays for cAMP," *J. Biol. Chem.*, vol. 294, no. 10, 2019, doi: 10.1074/jbc.RA118.005682.
- [7] J. Zachmann, E. Kritsi, A. Tapeinou, P. Zoumpoulakis, T. Tselios, and M. T. Matsoukas, "Combined Computational and Structural Approach into Understanding the Role of Peptide Binding and Activation of Melanocortin Receptor 4," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 60, no. 3, pp. 1461–1468, 2020, doi: 10.1021/acs.jcim.9b01196.
- [8] T. Katsila, G. A. Spyroulias, G. P. Patrinos, and M. T. Matsoukas, "Computational approaches in target identification and drug discovery," *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, vol. 14, pp. 177–184, 2016, doi: 10.1016/j.csbj.2016.04.004.
- [9] Y. C. Lo, S. E. Rensi, W. Torng, and R. B. Altman, "Machine learning in chemoinformatics and drug discovery," *Drug Discov. Today*, vol. 23, no. 8, pp. 1538–1546, 2018, doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.010.