



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

## Τίτλος εκπονούμενης διατριβής:

«Αναζήτηση βιοδραστικών ενώσεων έναντι διαμεμβρανικών υποδοχέων και μελέτη των μηχανισμών δομής – δράσης τους με μεθόδους μοριακής μοντελοποίησης και Μηχανικής Μάθησης»

1<sup>η</sup> ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ  
30/3/22 – 30/12/22

**Ονοματεπώνυμο Υποψήφιου Διδάκτορα:** Βασίλειος Παναγιωτόπουλος

**Αριθμός Μητρώου:** 2103

**Επιβλέπων Καθηγητής:** Ματσούκας Μίνως-Τιμόθεος, Επίκουρος Καθηγητής

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Ματσούκας Μίνως-Τιμόθεος, Επίκουρος Καθηγητής

Καλατζής Ιωάννης, Καθηγητής

Ζουμπουλάκης Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής

## Αναζήτηση βιοδραστικών ενώσεων έναντι διαμεμβρανικών υποδοχέων και μελέτη των μηχανισμών δομής – δράσης τους με μεθόδους μοριακής μοντελοποίησης και Μηχανικής Μάθησης

Το αντικείμενο της διατριβής είναι η μελέτη διαμεμβρανικών υποδοχέων που συζεύγγονται με τις πρωτεΐνες G (G protein-coupled receptors, GPCRs), μία από τις επικρατούσες υπεροικογένειες υποδοχέων στο ανθρώπινο γονιδίωμα, που αφορά μεγάλο μέρος των κλινικά συνταγογραφούμενων φαρμάκων, είτε σε βάθος συγκεκριμένων υποδοχέων, είτε γενικότερα ως προς την συγγενεία τους με μικρά μόρια. Αυτή η οικογένεια πρωτεϊνών κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη φυσιολογία των κυττάρων και η δυσλειτουργία τους μεταφράζεται συχνά σε παθολογικά αποτελέσματα. Περίπου το 35% των κλινικά συνταγογραφούμενων φαρμάκων δρουν μέσω αυτών των πρωτεϊνών, καθιστώντας τους GPCRs από τους πιο ελκυστικούς φαρμακευτικούς στόχους.

Κατά την διάρκεια του πρώτου έτους της διδακτορικής διατριβής έχει πραγματοποιηθεί εκτενής ανασκόπηση στην βιβλιογραφία γύρω από το πεδίο των GPCRs με στόχο την κατανόηση της δομής των συγκεκριμένων υποδοχέων, καθώς και τον τρόπο ενεργοποίησής τους από μικρά μόρια ή ενδογενή πεπτίδια. Σε δεύτερο χρόνο, έγινε επιλογή δύο πρόσφατα δομικά χαρακτηρισμένων GPCRs της οικογένειας B για περαιτέρω μελέτη ως προς την ταυτοποίηση νέων ενώσεων που να δρουν ως ανταγωνιστές ή αλλοστερικοί ρυθμιστές, καθώς οι συγκεκριμένοι υποδοχείς παρουσιάζουν έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον. Οι δύο αυτοί υποδοχείς είναι α) ο τύπου 1 υποδοχέας (CRF<sub>1</sub>R) του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF) και β) ο υποδοχέας της ορμόνης απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRHR).

Ο CRF<sub>1</sub>R παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης, καθώς ρυθμίζει ενδοκρινικές και νευρικές λειτουργίες. Δυσλειτουργία του συστήματος CRF/CRF<sub>1</sub>R στον ανθρώπινο οργανισμό, σχετίζεται με την εκδήλωση ασθενειών όπως είναι το άγχος και η κατάθλιψη. Η ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GHRH) είναι ένα νευροπεπτίδιο που παράγεται στον υποθάλαμο και ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) από την υπόφυση, μέσω της δέσμευσής της στον GHRHR. Ο GHRHR έχει συσχετιστεί πρόσφατα με αρκετούς τύπους καρκίνου, όπως καρκίνος του προστάτη, καρκίνος του μαστού, καρκίνος στο πάγκρεας και στις ωοθήκες.

Στο πλαίσιο μελέτης του CRF<sub>1</sub>R και σε συνεργασία με το εργαστήριο Φαρμακολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης και με τον Καθ. Γ. Διαπάκη, πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις μοριακής πρόσδεσης ενός συνόλου ενώσεων, που συντέθηκαν από το εργαστήριο του συνεργάτη Η. Fahmy, στον υποδοχέα CRF<sub>1</sub>R. Στόχος ήταν η εύρεση και η αξιολόγηση των μοριακών αλληλεπιδράσεων των συγκεκριμένων ενώσεων στο αλλοστερικό κέντρο του CRF<sub>1</sub>R, καθώς και ο εντοπισμός συγκεκριμένων χημικών ομάδων των ενώσεων που φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο ως προς την πρόσδεση αυτών των μορίων στον CRF<sub>1</sub>R. Η συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη παρουσιάστηκε ως αναρτημένη εργασία (poster) στο 4<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο για GPCRs που πραγματοποιήθηκε στην Γερμανία στις 26-29 Σεπτεμβρίου 2022 με τίτλο «V. Panagiotopoulos, V. Karageorgos, M.R. Islam, A. Kosma, M.-I. Koutsaki, H. Fahmy, G. Liapakis, M.-T. Matsoukas. Computational and In Vitro Evaluation of Potent Thiazolo[4,5-d] pyrimidine Corticotropin Releasing Factor (CRF) Receptor Antagonists. 4GPCRNET International Symposium, 26-29 September 2022, Leipzig, Germany».

Αναζήτηση βιοδραστικών ενώσεων έναντι διαμεμβρανικών υποδοχέων και μελέτη των μηχανισμών δομής – δράσης τους με μεθόδους μοριακής μοντελοποίησης και Μηχανικής Μάθησης

Μελλοντικοί στόχοι της διδακτορικής διατριβής είναι η αξιολόγηση ενός συνόλου ενώσεων που έχουν προκύψει από μεθόδους εικονικής σάρωσης και έχουν μελετηθεί *in vitro* από το Department of Immunology, Centre for Neuroendocrinology, University of Pretoria και το εργαστήριο της Επικ. Καθ. Claire Newton με μεθόδους μοριακής πρόσδεσης ως προς την ενεργή και ανενεργή κατάσταση του υποδοχέα GHRHR. Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί εικονική σάρωση μεγάλων βιβλιοθηκών ενώσεων, όπως είναι η ZINC-20, έναντι των 2 υποδοχέων CRF<sub>1</sub>R και GHRHR με στόχο τον εντοπισμό βιοδραστικών ενώσεων για τους συγκεκριμένους υποδοχείς. Με την αξιοποίηση εργαλείων μοριακής μοντελοποίησης και χημειοπληροφορικής, θα αναπτυχθούν αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης για τον διαχωρισμό ενώσεων ως δραστικές ή μη δραστικές για τους 2 συγκεκριμένους υποδοχείς, με τελικό στόχο την δημιουργία μιας ηλεκτρονικής πλατφόρμας για την πρόβλεψη της δραστηριότητας μικρών μορίων έναντι υποδοχέων GPCR της οικογένειας B, είτε δομικά χαρακτηρισμένων είτε ομόλογων μοντέλων υψηλής ακρίβειας από τις προβλέψεις του AlphaFold.

## Βιβλιογραφία

- [1] Wootten D, Christopoulos A, Marti-Solano M, Babu MM, Sexton PM. Mechanisms of signalling and biased agonism in G protein-coupled receptors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2018) 19: 638
- [2] Sriram K, Insel PA. G protein-coupled receptors as targets for approved drugs: How many targets and how many drugs?. *Molecular Pharmacology* (2018) 93: 251
- [3] Yang D, Zhou Q, Labroska V, Qin A, Darbalaei S, Wu Y, Yuliantie E, Xie L, Tao H, Cheng J, Liu Q, Zhao S, Shui W, Jiang Y, Wang MW. G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2021) 6: 7
- [4] Ma S, Shen Q, Zhao LH, Mao C, Zhou XE, Shen DD, de Waal PW, Bi P, Li C, Jiang Y, Wang MW, Sexton PM, Wootten D, Melcher K, Zhang Y, Xu HE. Molecular Basis for Hormone Recognition and Activation of Corticotropin-Releasing Factor Receptors. *Molecular Cell* (2020) 77: 669
- [5] Liang YL, Belousoff MJ, Zhao P, Koole C, Fletcher MM, Truong TT, Julita V, Christopoulos G, Xu HE, Zhang Y, Khoshouei M, Christopoulos A, Danev R, Sexton PM, Wootten D. Toward a Structural Understanding of Class B GPCR Peptide Binding and Activation. *Molecular Cell* (2020) 77: 656
- [6] Zhou F, Zhang H, Cong Z, Zhao LH, Zhou Q, Mao C, Cheng X, Shen DD, Cai X, Ma C, Wang Y, Dai A, Zhou Y, Sun W, Zhao F, Zhao S, Jiang H, Jiang Y, Yang D, Eric Xu H, Zhang Y, Wang MW. Structural basis for activation of the growth hormone-releasing hormone receptor. *Nature Communications* (2020) 11: 5205
- [7] Cordomi A, Liapakis G, Matsoukas M-T. Understanding Corticotropin Releasing Factor Receptor (CRFR) Activation Using Structural Models. *Current Molecular Pharmacology* (2017) 10:325
- [8] Matsoukas M-T, Spyroulias GA. Dynamic properties of the growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) and molecular determinants of GHRH binding. *Molecular BioSystems* (2017) 13: 1313

Αναζήτηση βιοδραστικών ενώσεων έναντι διαμεμβρανικών υποδοχέων και μελέτη των μηχανισμών δομής – δράσης τους με μεθόδους μοριακής μοντελοποίησης και Μηχανικής Μάθησης

[9] Islam MR, Teleb M, Karageorgos V, Sakellaris S, Papadopoulos M, Pirmettis I, Fronczek FR, Liapakis G, Fahmy H. Design, synthesis, structural optimization, SAR, in silico prediction of physicochemical properties and pharmacological evaluation of novel & potent thiazolo[4,5-d]pyrimidine corticotropin releasing factor (CRF) receptor antagonists. *European journal of pharmaceutical sciences* (2022) 169: 106084.

[10] Irwin JJ, Tang KG, Young J, Dandarchuluun C, Wong BR, Khurelbaatar M, Moroz YS, Mayfield J, Sayle RA. ZINC20-A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling* (2020) 60: 6065

[11] Lo YC, Rensi SE, Torng W, Altman RB. Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. *Drug Discovery Today* (2018) 23: 1538

[12] Jumper J et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* (2021) 596: 583

### Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Ματσούκας Μίνως

Καλατζής Ιωάννης

Ζουμπουλάκης Παναγιώτης



Επίκουρος Καθηγητής  
(Επιβλέπων)

Καθηγητής

Αναπληρωτής Καθηγητής

### Ο υποψήφιος διδάκτορας:

Παναγιωτόπουλος  
Βασίλειος

