



Teoretyczna analiza zależności pomiędzy oddziaływaniem agonistów i antagonistów z receptorem RAR γ a ich aktywnością biologiczną

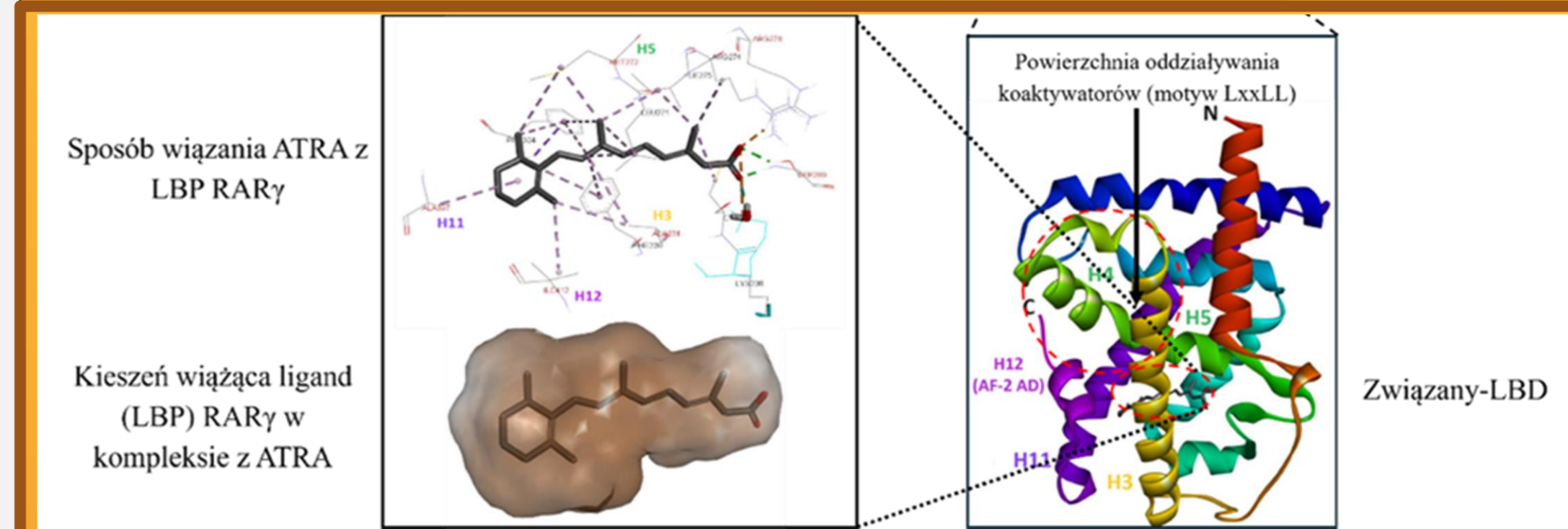
WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska

Katarzyna Powała

Promotor pracy: dr hab. Teresa Żółek

Obecnie nowoczesne techniki modelowania molekularnego odgrywają kluczową rolę w projektowaniu i analizie właściwości nowych cząsteczek aktywnych, będących potencjalnymi terapeutykami w leczeniu wielu chorób. Jedną z badanych grup związków są retinoidy, czyli pochodne witaminy A. Wiążą się one z receptorem RAR (RAR α , RAR β i RAR γ), który odgrywa kluczową rolę w regulacji wielu biologicznie ważnych procesów, w tym wpływa na wzrost, rozwój i homeostazę komórek organizmu. Zaburzenia sygnalizacji kontrolowanej przez RAR są związane z chorobami nowotworowymi, rozrodczymi, proliferacyjnymi i metabolicznymi. Badania wykazały, że głównie receptor RAR γ jest onkogenem, ulegającym nadekspresji w wielu typach nowotworów. Odkrycia te prowadzą nas do stwierdzenia, że niecytotoksyczna terapia oparta na przeciwnowotworowym działaniu receptora RAR γ ma ogromny potencjał do dalszych badań. W ciągu ostatnich kilku lat z powodzeniem odkryto i zaprojektowano szereg syntetycznych związków opartych na strukturze naturalnego retinoidu kwasu trans-retinowego (ATRA), które w zależności od modyfikacji strukturalnych wykazują aktywność agonistyczną lub antagonistyczną wobec receptora RAR γ .



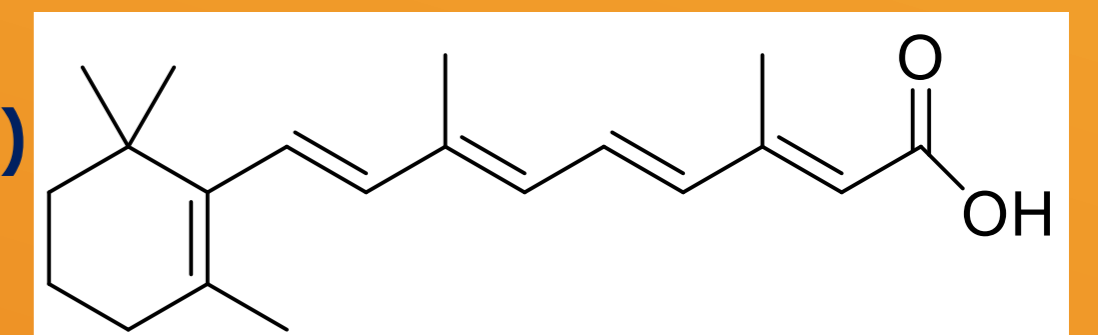
Badanie miało na celu analizę na poziomie molekularnym, w jaki sposób wybrane struktury agonistów i antagonistów oddziałują z receptorem RAR γ . określono powinowactwo tych ligandów do tego receptora, odkryto, jaką konformację przyjmuje ligand w kieszeni wiążącej receptora oraz w jaki sposób ligandy te wpływają na strukturę kluczowej helisy H12 receptora RAR γ . Aby wyjaśnić rolę makromolekularnego celu i jego modyfikacji przez wybrane małowcząsteczkowe ligandy, przeprowadzono wstępną analizę teoretyczną zależności między oddziaływaniem wybranych agonistów i antagonistów z receptorem RAR γ a ich aktywnością biologiczną, a do dalszych badań wybrano potencjalnie najbardziej aktywny związek.

METODY

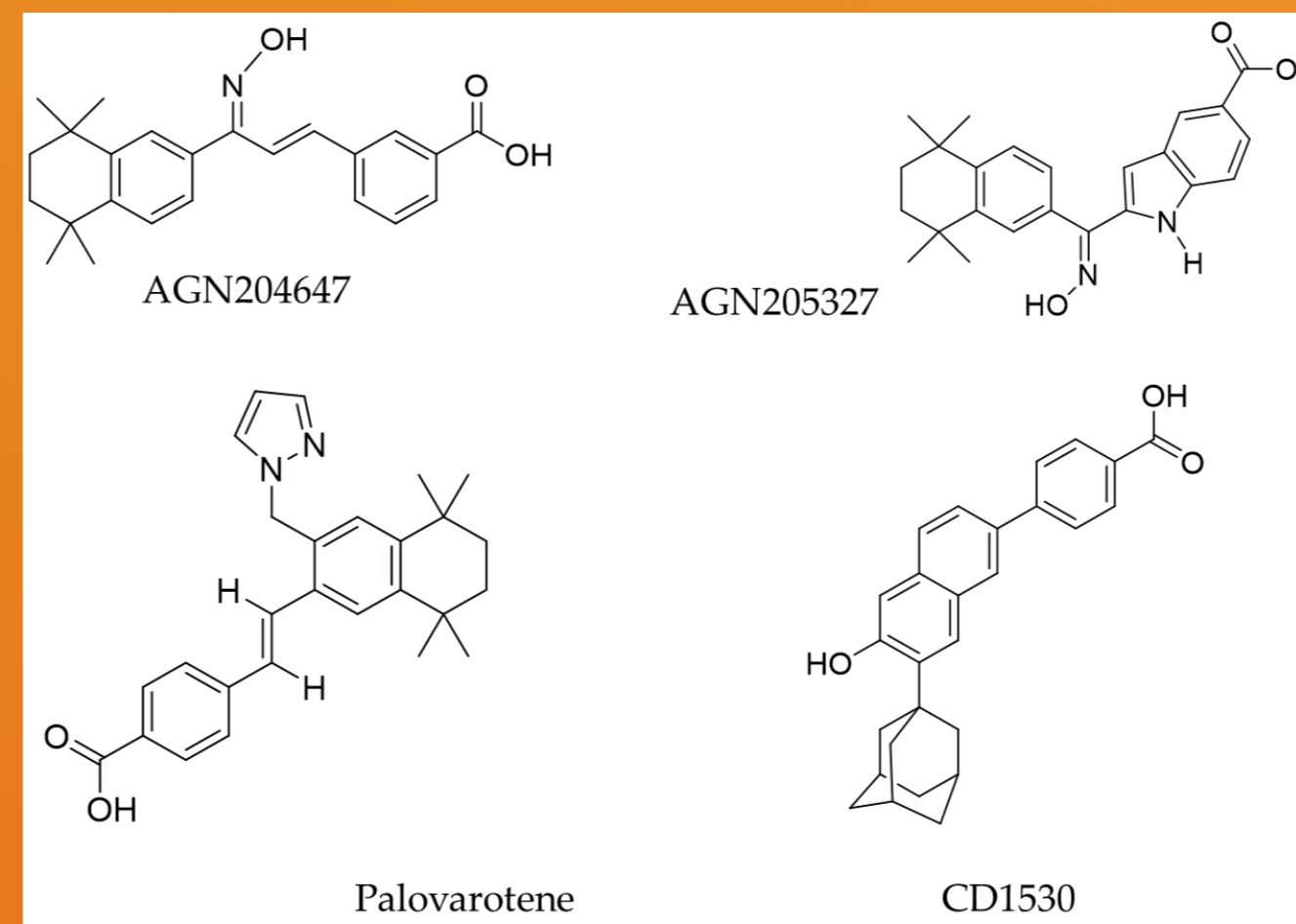
- Trójwymiarowa struktura została narysowana przy użyciu DISCOVERY STUDIO BIOVIA.
- Struktura krystalograficzna RAR γ została pobrana z bazy danych RCSB PDB.
- Geometrie wszystkich związków zostały zoptymalizowane przy użyciu metody funkcjonału gęstości (DFT) z hybrydowym funkcjonałem B3LYP/6-311 (d,p) (GAUSSIAN-16)
- Tak zwane częściowe zmiany atomowe ESP na atomach związków zostały obliczone przy użyciu modelu Brennemana (GAUSSIAN-16)
- Dokowanie molekularne - CDOCKER DISCOVERY STUDIO BIOVIA
- Poszukiwanie możliwych oddziaływań związków z RAR gamma LBD przeprowadzono metodą mechaniki molekularnej (MM) z wykorzystaniem algorytmów gradientowych i pola siłowego CHARMM
- DISCOVERY STUDIO Dynamika molekularna - DISCOVERY STUDIO BIOVIA

STRUKTURY ANALIZOWANYCH ZWIĄZKÓW

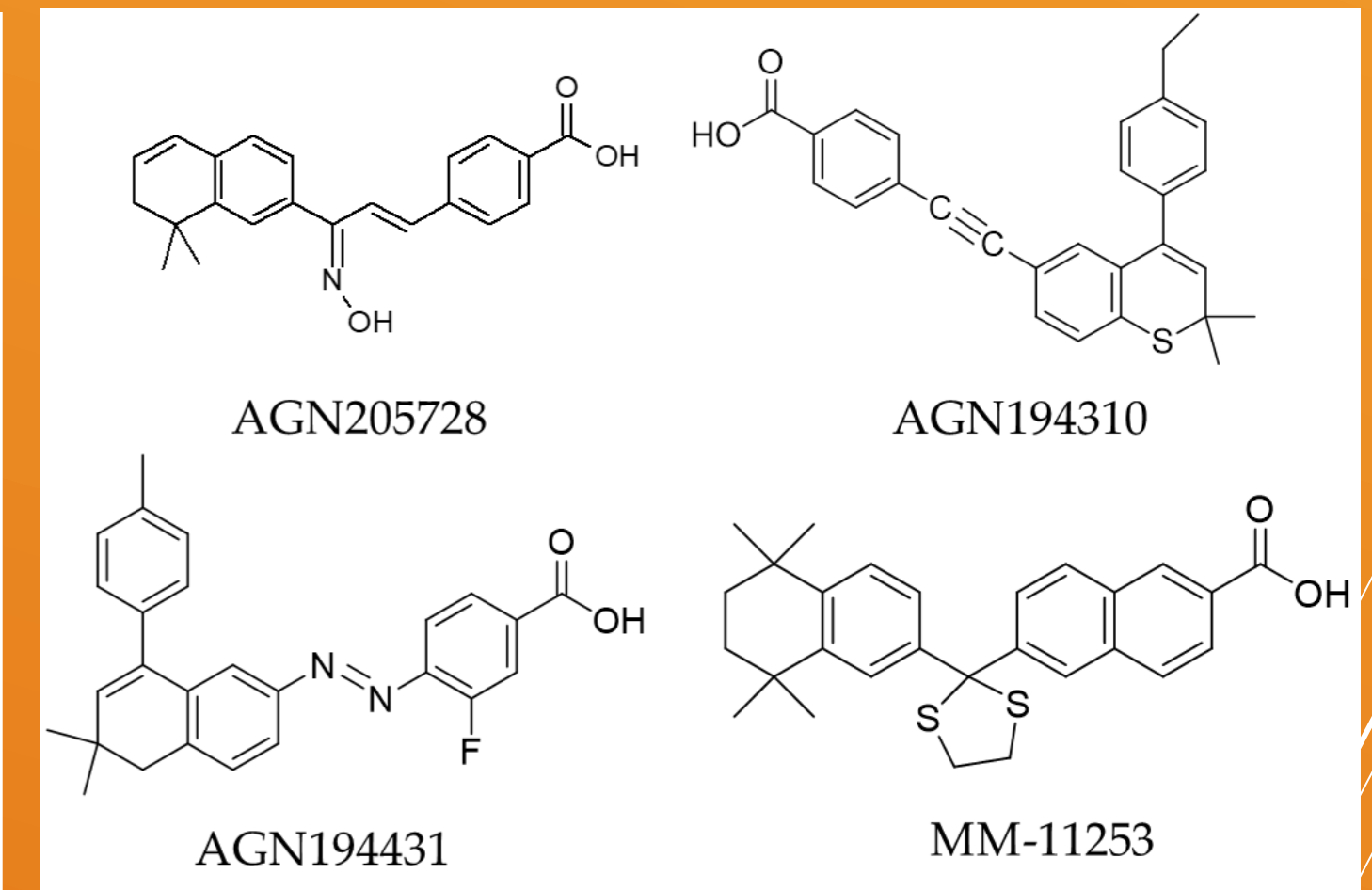
Naturalny retinoid - kwas all-trans-retinowy (ATRA)



Analizowani agoniści RAR γ

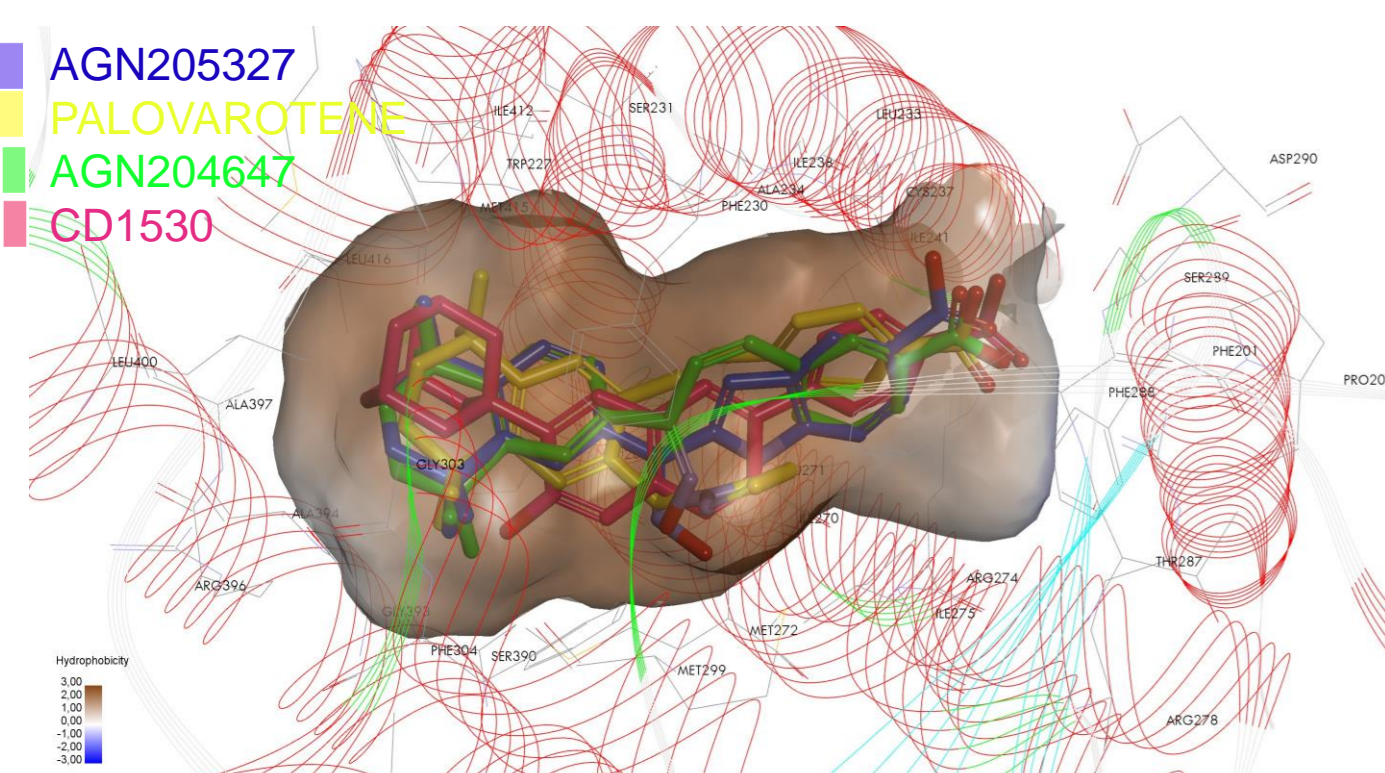


Analizowani antagoniści RAR γ

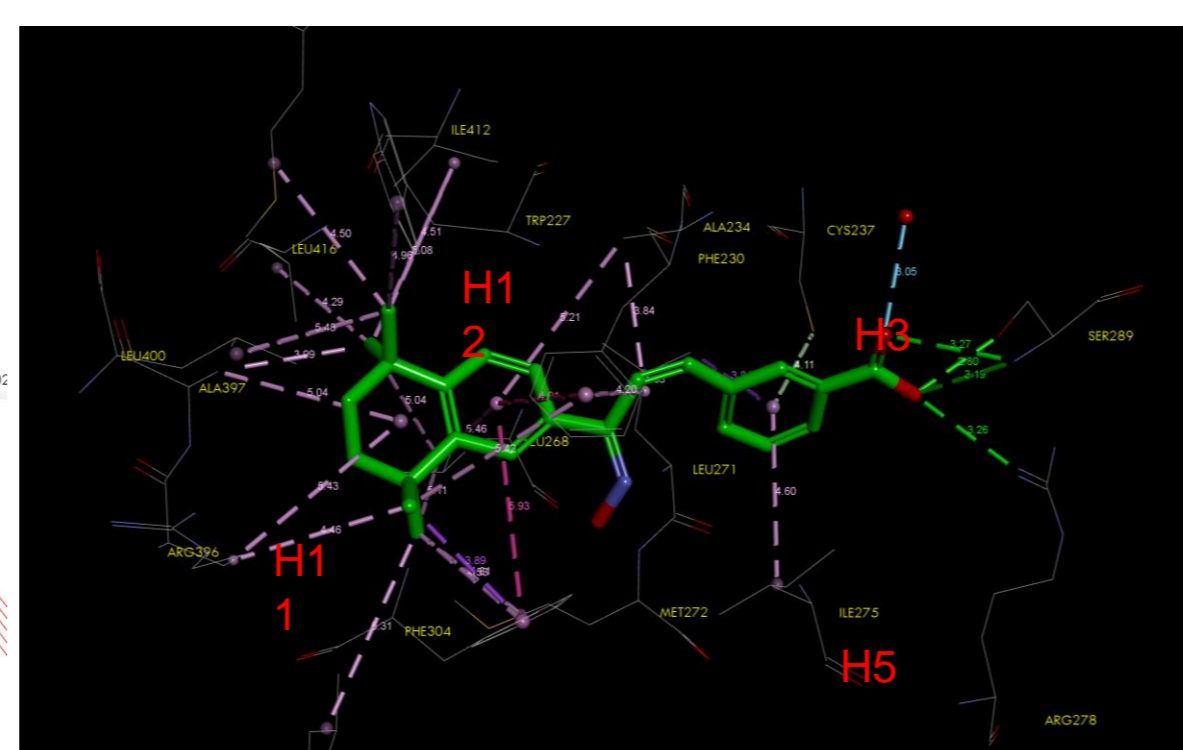


WYNIKI

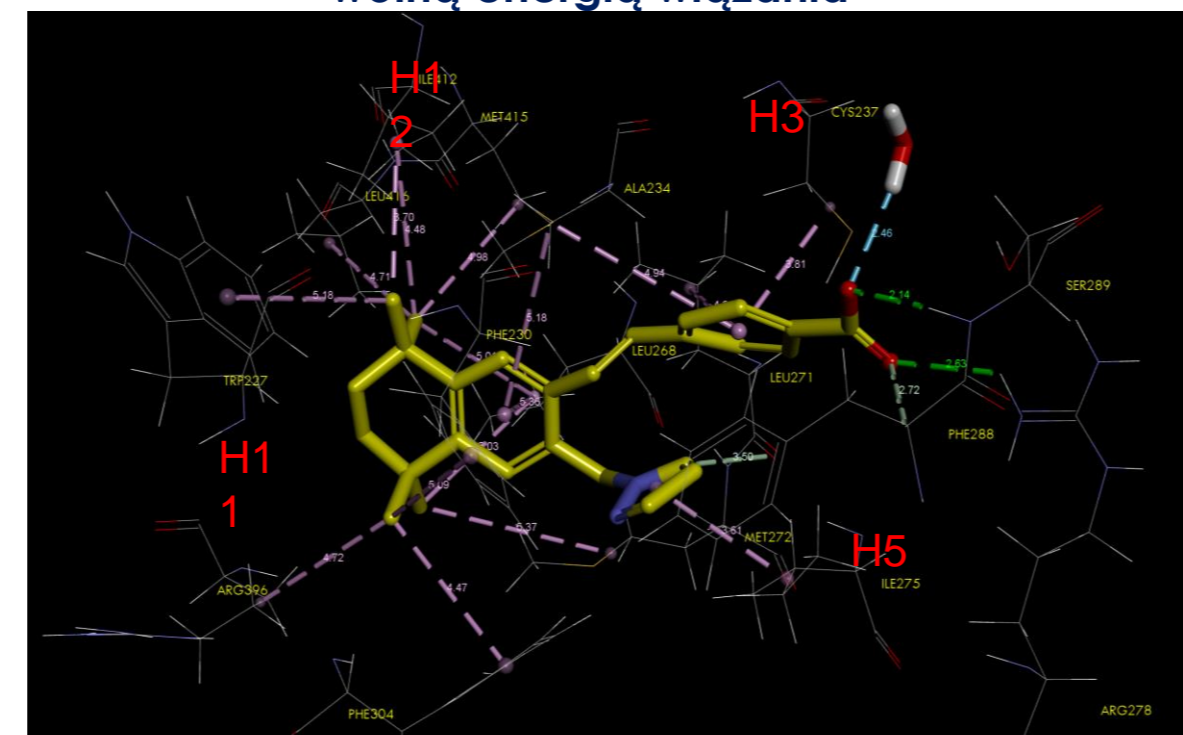
Lokalizacja wybranych agonistów w kieszeni wiążącej LBD RAR γ



1. Wszystkie ligandy penetrują obszar hydrofilowy znajdujący się przy wejściu do kieszeni wiążącej receptora oraz obszar hydrofobowy znajdujący się na dnie kieszeni. Przewidywana lokalizacja związków w kieszeni była porównywalna.
2. W wyniku symulacji oddziaływań molekularnych agonistów i antagonistów z receptorem zaobserwowano różne ułożenia ligandów w kieszeni hydrofobowej.

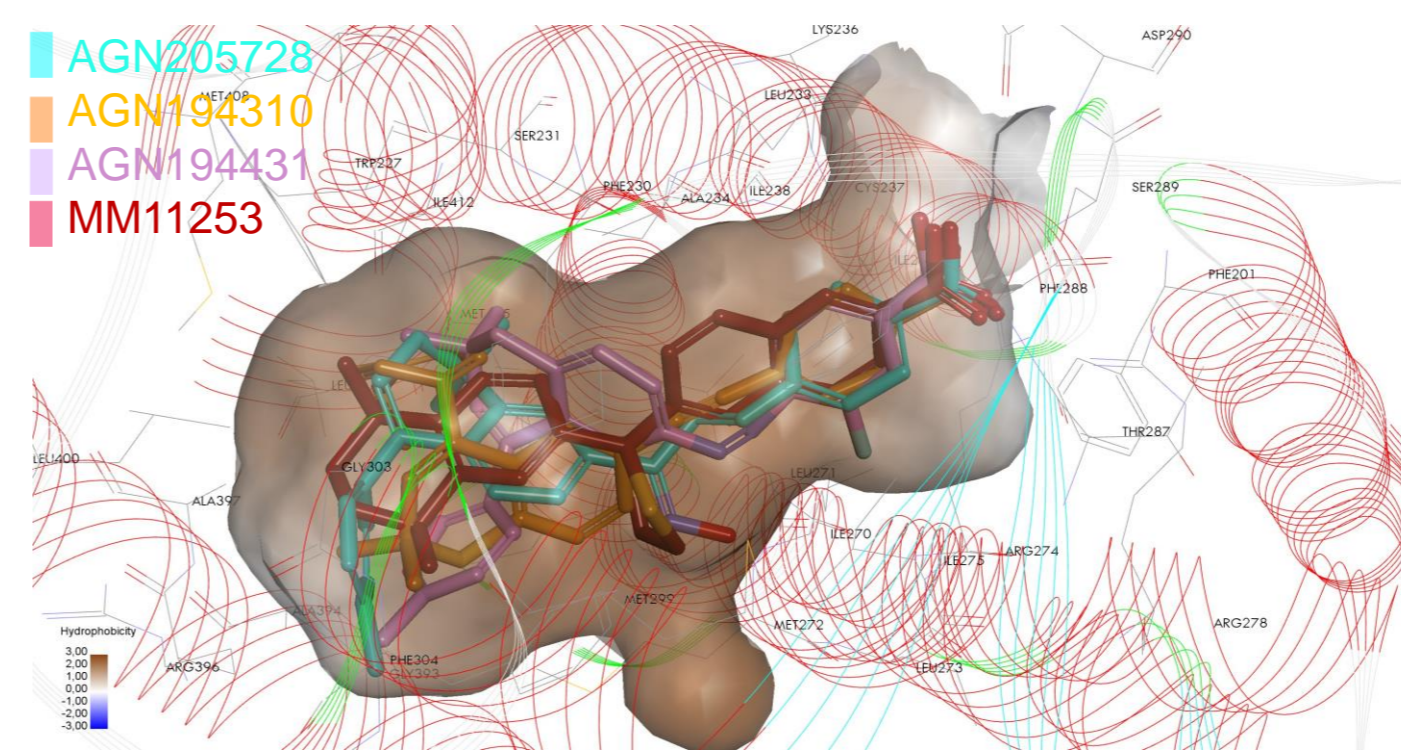


AGN204647 - agonista RAR γ z najwyższą wolną energią wiązania



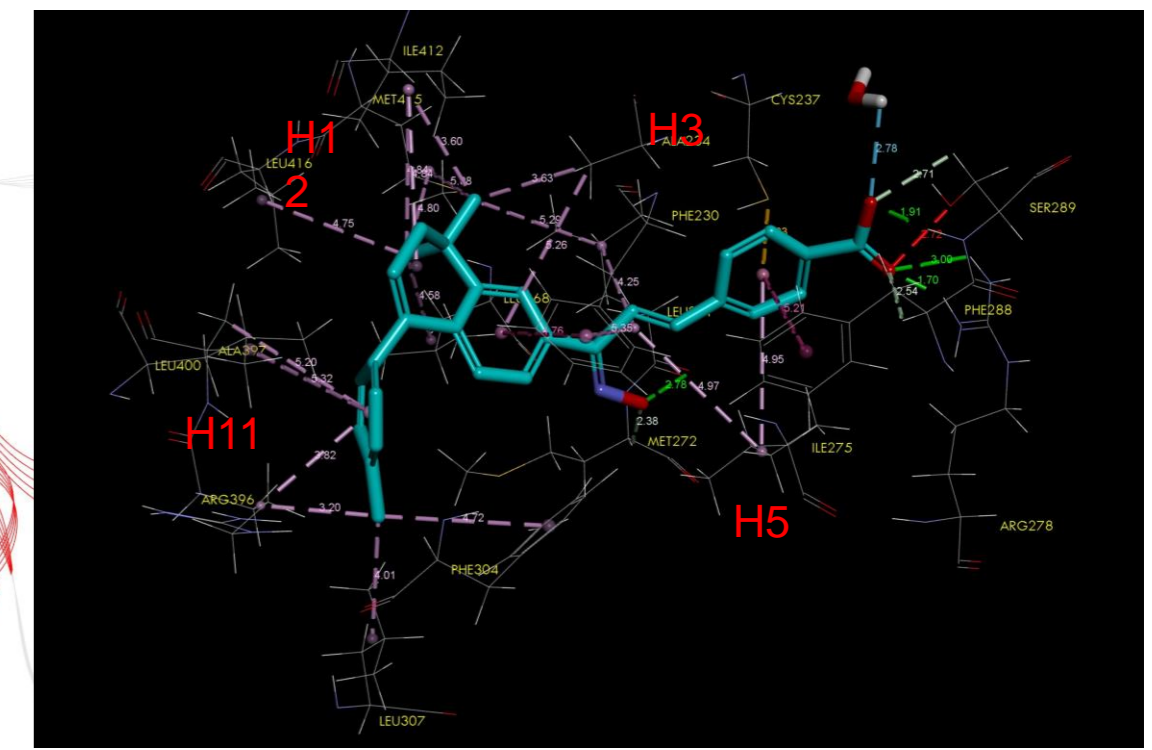
Palovarotene - agonista RAR γ o najniższej wolnej energii wiązania

Lokalizacja wybranych antagonistów w kieszeni wiążącej LBD RAR γ

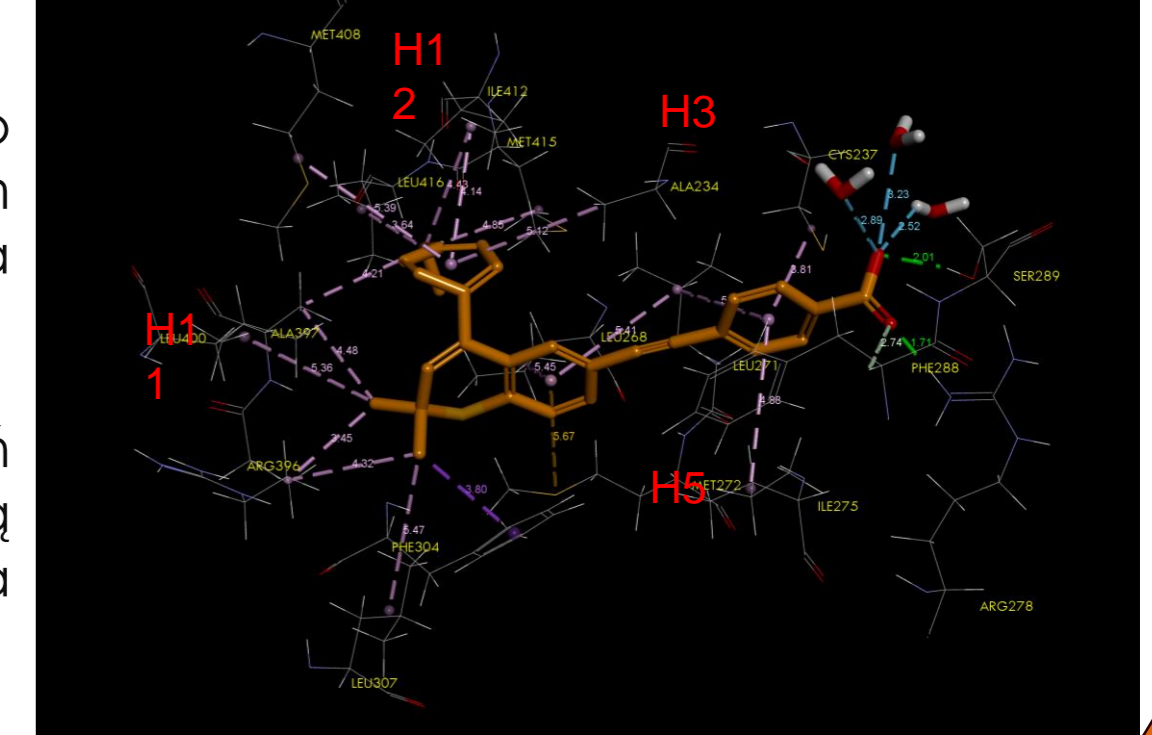


3. Wszystkie związki tworzyły wiązania wodorowe lub hydrofobowe z resztami aminokwasowymi (w tym Ala234, Met272, Ala397) charakterystycznymi dla receptora RAR γ .

4. Zaobserwowano różnice w długości wiązań hydrofobowych tworzonych przez ligandy z helisą H12 receptora RAR γ , która jest odpowiedzialna za jego aktywność transkrypcyjną.



AGN205728 - antagonista RAR γ o najwyższej wolnej energii wiązania



AGN194310 - antagonista RAR γ o najniższej wolnej energii wiązania

WNIOSKI

Po raz pierwszy przeprowadzono analizę interakcji agonistów i antagonistów z RAR γ . Na podstawie analizy wizualnej kompleksów ligand-receptor zaobserwowano korelacje pomiędzy oddziaływaniem agonistów i antagonistów z RAR γ a ich aktywnością biologiczną. Dane strukturalne dotyczące czynników promujących silne wiązanie badanych związków do receptora w liniach komórkowych są istotne dla optymalizacji struktury nowych związków mających na celu uzyskanie pożądanego profilu aktywności biologicznej.