

Temat pracy

Zastosowanie modelowania molekularnego w poszukiwaniu nowych leków i radiofarmaceutyków*

Opiekunowie pracy:

Dr hab. Piotr Garnuszek, prof. NCBJ

Prof. dr hab. Jan Czesław Dobrowolski

Dr Piotr Lipiński

Jolanta Zaborniak



Fundusze
Europejskie



Rzeczpospolita
Polska

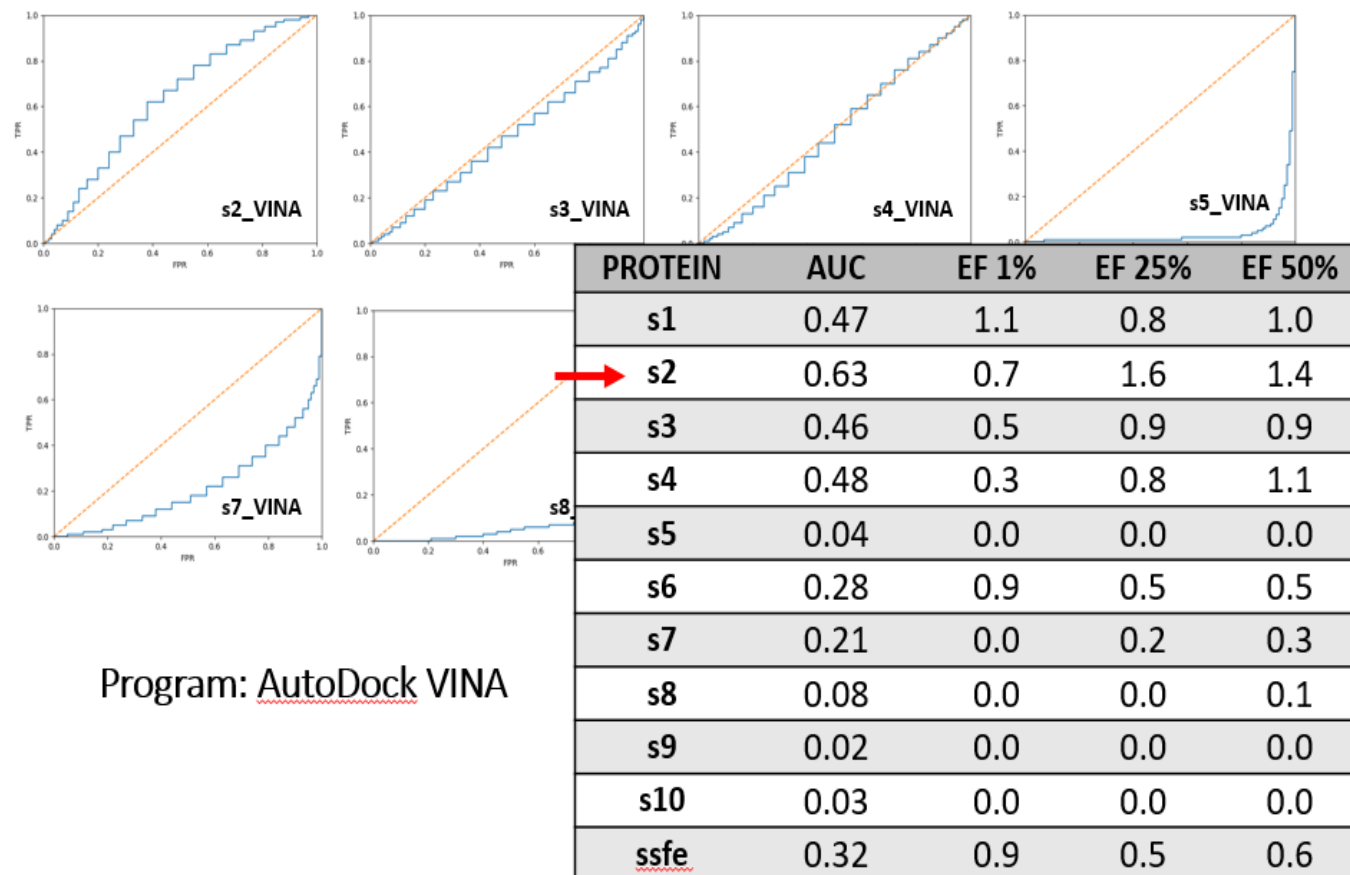
Unia Europejska
Europejskie Fundusze
Strukturalne i Inwestycyjne



*Temat roboczy

RECEPTOR CCK2 – pierwotny temat pracy

- **Cel pracy:** Modelowanie bazy 55 000 związków do 11 struktur homologicznych CCK2R z użyciem trzech programów: AutoDock VINA, AutoDock oraz DOCK.
- **Wyniki:** Najlepiej wśród kombinacji struktura receptora/program wypadło połączenie struktura CCK2R/DOCK dla małych cząsteczek, ponieważ obserwuje się tam największą zdolność do prawidłowego klasyfikowania prawdziwych substancji wiążących wśród struktur przynęt.
- **Wnioski do pracy doktorskiej:** Przetestowanie trzech programów dokuczających umożliwiło praktyczne przyswojenie umiejętności przygotowywania struktur receptorów i związków. Poprzez to, dobrano odpowiednią formę pracy z danymi systemami tak by wykorzystać dostępne techniki w realizacji kolejnych etapów pracy doktorskiej.
- W związku z pojawieniem się kryształu (Zhang, Xuefeng, et al. "Structures of the human cholecystokinin receptors bound to agonists and antagonists." Nature chemical biology 17.12 (2021): 1230-1237) praca straciła element nowości.



Program: AutoDock VINA



Fundusze Europejskie



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejskie Fundusze
Strukturalne i Inwestycyjne

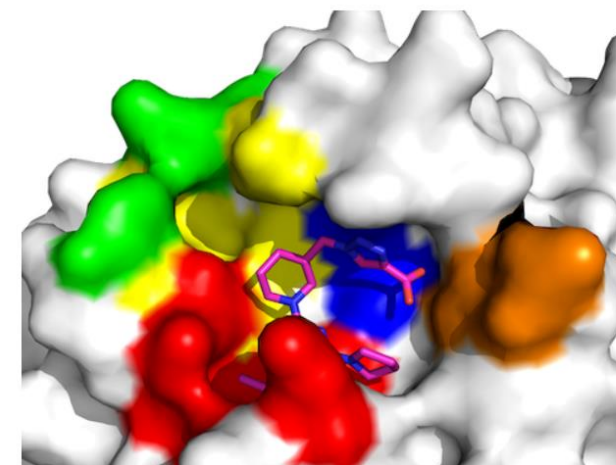


PROTEAZA COV-2

- **Cel pracy:** Identyfikacja potencjalnych inhibitorów SARS-CoV-2 M^{pro}.
- **Metodologia:** Wykonano przesiew wirtualny (VS) przy użyciu programów Autodock 4.2.6, AutoDock Vina 1.1.2 i DOCK. Pułę 2 658 170 milionów cząsteczek o masie 300-400 Da (pochodzących z bazy ZINC) zadokowano do struktury krystalicznej 6LU7 SARS-CoV-2 M^{pro}.
- **Wyniki:** Stworzenie i zaprezentowanie zestawu prawdopodobnych inhibitorów SARS-CoV-2 M^{pro} na stronie internetowej.
- **Publikacje:** Lipiński, P. F., Zaborniak, J., Garnuszek, P., & Szurmak, P. (2021). Virtual screening for small molecular non-covalent binders of the SARS-CoV-2 main protease. Archives of Medical Science: AMS, 17(3), 838.
- **Wnioski do pracy doktorskiej:** Pomyślnie wykorzystano umiejętności poznanych programów dokujących do przebadania około 3 mln związków względem celu molekularnego. Zastosowanie protokołu przesiewu wirtualnego (*in silico*) pozwoliło na utworzenie bazy związków chemicznie zróżnicowanych i nowatorskich w porównaniu z dostępnymi i znanymi inhibitorami.

<https://www.cov2mpro.com/>

[Home](#) | [What is this?](#) | [Top-scored browser](#) | [Downloads](#) | [About](#)



cov2mpro

Virtual screening for small molecular non-covalent binders of the SARS-CoV-2 main protease



Fundusze Europejskie



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejskie Fundusze
Strukturalne i Inwestycyjne



PSMA

- **Cel pracy:** Modelowanie związków PSMA-617, iPSMA-HYNIC, PSMA-D4 i PSMA-T4 w kompleksie z karboksypeptydazą glutaminianową II (GCPII).
- **Wyniki:** Ligand PSMA-D4 (Glu-CO-Lys-L-Trp-4-Amc-DOTA) jako obiecujący do celowanej terapii radionuklidowej raka prostaty.
- **Publikacje:** Garnuszek, P., Karczmarczyk, U., Maurin, M., Sikora, A., Zaborniak, J., Pijarowska-Kruszyna, J., Jaroń, A., Wyczółkowska, M., Wojdowska, W., Pawlak, D., Lipiński, P.F.J., Mikołajczak, R. (2021). PSMA-D4 Radioligand for Targeted Therapy of Prostate Cancer: Synthesis, Characteristics and Preliminary Assessment of Biological Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2731.

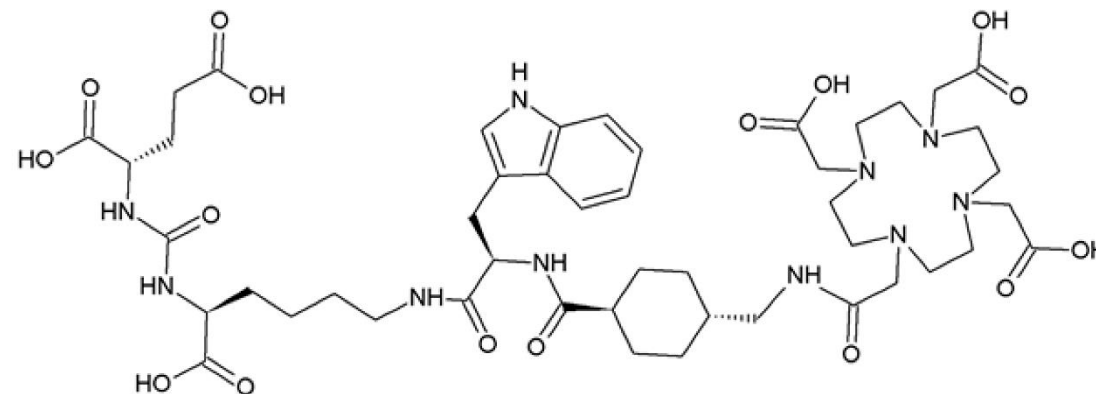


Figure 1. Structure of PSMA-D4 (chemical name: 2-(3-{1-Carboxy-5-[2-({4-[(6-hydrazino-nicotinoylamino)methyl]cyclohexyl}carbonylamino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propionylamino]penty]ureido)glutaric acid).



Fundusze
Europejskie



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejskie Fundusze
Strukturalne i Inwestycyjne



PSMA

- **Metodologia:**
- Modelowanie kompleksów karboksypeptydazy glutaminianowej II (GCPII) ze związkami PSMA-617, iPSMA-HYNIC, PSMA-D4 i PSMA-T4 przeprowadzono w sposób dwuetapowy. Zbudowano podstrukturę wektorowo-linkerową związków poprzez zamianę odpowiednich elementów w eksperymentalnej strukturze GCPII z PSMA-1007 (PDB: 505T). Kompleksy poddano dokowaniu w programie AutoDock 4.2.6 z zastosowaniem dokowania lokalnego. Następnie w kompleksy wbudowano struktury chelatorów i kilkakrotnie powtórzono operację ponownej optymalizacji związków wektor-linker-chelator.
- Otrzymane wyniki są punktem zaczepienia w projektowaniu dalszych pochodnych.
- **Plany:**
- W dalszych pracach planowane jest wykonanie dynamiki molekularnej i przeprowadzenie modelowania nowych analogów

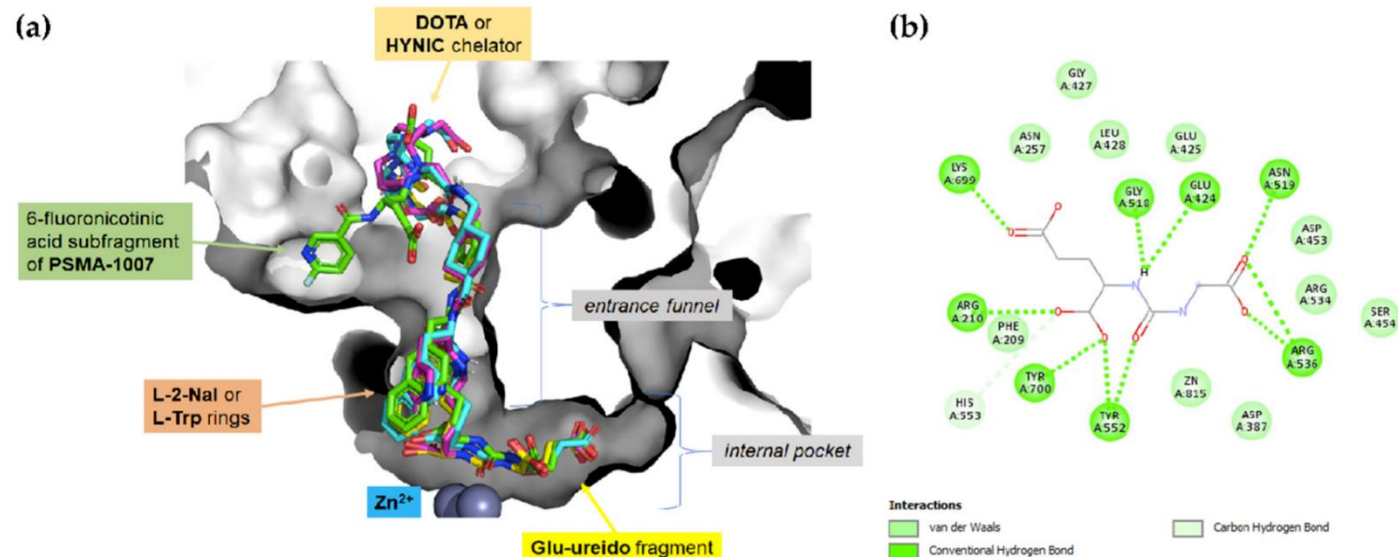


Figure 2. The binding pose of the studied compounds in GCPII: (a) general overview in comparison to PSMA1007; (b) scheme of the interactions between Glu-ureido fragment and the internal pocket of the enzyme.

- **Wnioski:**
- Ustalono tryby wiązania związków PSMA-617, iPSMA-HYNIC, PSMA-D4 i PSMA-T4 i ustalono, że modyfikacje linkera lub chelatora nie wpływają na oddziaływanie fragmentu farmakoforycznego Glu-ureido, który jest wspólny dla wszystkich badanych związków i ligandu krystalograficznego. Wykazano, że oddziaływania badanych związków są zbliżone do tych dla PSMA-1007 w strukturze 505T czy też innych wiążących Glu-ureido GCPII.
 - w związku z giętkością liganda i białka korzystne będzie przeprowadzenie symulacji dynamiki molekularnej

Podsumowanie

- **Publikacje**

- Lipiński, P. F., Zaborniak, J., Garnuszek, P., & Szurmak, P. (2021). Virtual screening for small molecular non-covalent binders of the SARS-CoV-2 main protease. *Archives of Medical Science: AMS*, 17(3), 838.
- Garnuszek, P., Karczmarczyk, U., Maurin, M., Sikora, A., Zaborniak, J., Pijarowska-Kruszyna, J., Jaroń, A., Wyczółkowska, M., Wojdowska, W., Pawlak, D., Lipiński, P.F.J., Mikołajczak, R. (2021). PSMA-D4 Radioligand for Targeted Therapy of Prostate Cancer: Synthesis, Characteristics and Preliminary Assessment of Biological Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2731.

- **Stáže**

- Planowana realizacja stażu krajowego w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Dziękuję za uwagę