

SUPERHRDINOVIA VEDY



ŠTRUKTÚRA A DYNAMIKA CFTR CHLORIDOVÉHO KANÁLA

Cystická fibróza je najbežnejšou monogénnou chorobou kaukazskej populácie s vysokou úmrtnosťou. Úmrtnosť je spojená s nedostatkom chloridového výtoku z bunky do povrchovej kvapaliny dýchacej cesty, čo spôsobuje abnormálne hustú kvapalinu. Tento fenomén vedie k dysfunkčnému bitiu rias a znižuje schopnosť zbavovať sa baktérii. Podobné procesy spôsobujú problémy v tráviacom trakte (črevo, pankreas). Na druhej strane v pokožke sa nevstrebáva chlorid z potu, takže pacienti strácajú dôležitý ión. Vysoká strata soli sa dá ľahko vycítiť a používala sa na diagnózu, spájala sa aj s bosoráctvom v neskorom pätnástom storočí, čo vyjadruje írské príslovie: „Beda dieťaťu, ktoré chuti slano, keď ho pobožkáte na čelo. Je prekliate a čoskoro musí zomrieť.“

Ochorenie cystickou fibrózou je spôsobené mutáciou v géne CFTR proteínu, ktorý



MAĎARSKO

KIFÜ
Vládna Agentúra pre rozvoj
informačných technológií (GITDA)
kifu.gov.hu

slúži ako chloridový kanál v bunečnej membráne. Ak je proteín zmutovaný, ovplyvňuje to jeho štruktúru, skladanie a dynamiku. Hlavným cieľom v tejto oblasti výskumu je navrhnuť lieky, ktoré obnovia normálnu štruktúru a dynamické vlastnosti CFTR a dopraví tento kanál do bunečnej membrány. Oprava proteínu a návrh liekov si vyžadujú znalosť štruktúry proteínu. Štruktúra CFTR je budovaná z 6+6 transmembránových závitníc prechádzajúcich cez bunečnú membránu a dvoch intracelulárnych nukleotid/ATP viažucich domén (NBD1 a NBD2) – pre demonštráciu obrázok zobrazuje všetky atómy, ale ostatné časti boli zjednodušené pre uľahčenie vizualizácie. Najčastejšie zmutovaná aminokyselina, F508, je zvýraznená modrými paličkami (**b**). Vymazanie tohto fenylalanínu ($\Delta F508$) narúša nielen vzájomné pôsobenie medzi NBD1 (žltá) a transmembránovými závitnicami (zelená), ale ovplyvňuje aj stabilitu NBD1.

Keďže experimentálne pozorovanie pohybu atómov v proteínoch je extrémne náročné, alebo vo väčšine prípadov dokonca nemožné, na výpočet pohybu nasadzujeme in silico metódy založené na fyzike, aby sme získali film na úrovni molekuly (www.hegelab.org/md.html). Aj keď je ľahké vypočítať pohyb jedného alebo dvoch atómov, je to náročné pre stovky alebo tisíce atómov v molekule proteínu. Toto nie je spôsobené len vysokým počtom atómov, ale aj komplikovanými vzájomnými vzťahmi medzi vzdialenými atómami, ako napríklad elektrostatika. Preto tieto výpočty takzvanej molekulárnej dynamiky potrebujú vysokovýkonné výpočtové prostriedky (tj. počítače s veľkým množstvom CPU a niekoľkými najmodrejšími GPU).

Analýza je tiež veľmi náročná, opierajúca sa o rôzne štatistické metódy a metódy vied o sieti. Sondovaním podstaty komunit v sieti aminokyselín (**c**, **d**) je možné identifikovať tie kritické (**e**), ktoré môžu umožniť šírenie potenciálne škodlivých mutácií naprieč širšou komunitou aminokyselín. Tieto sa

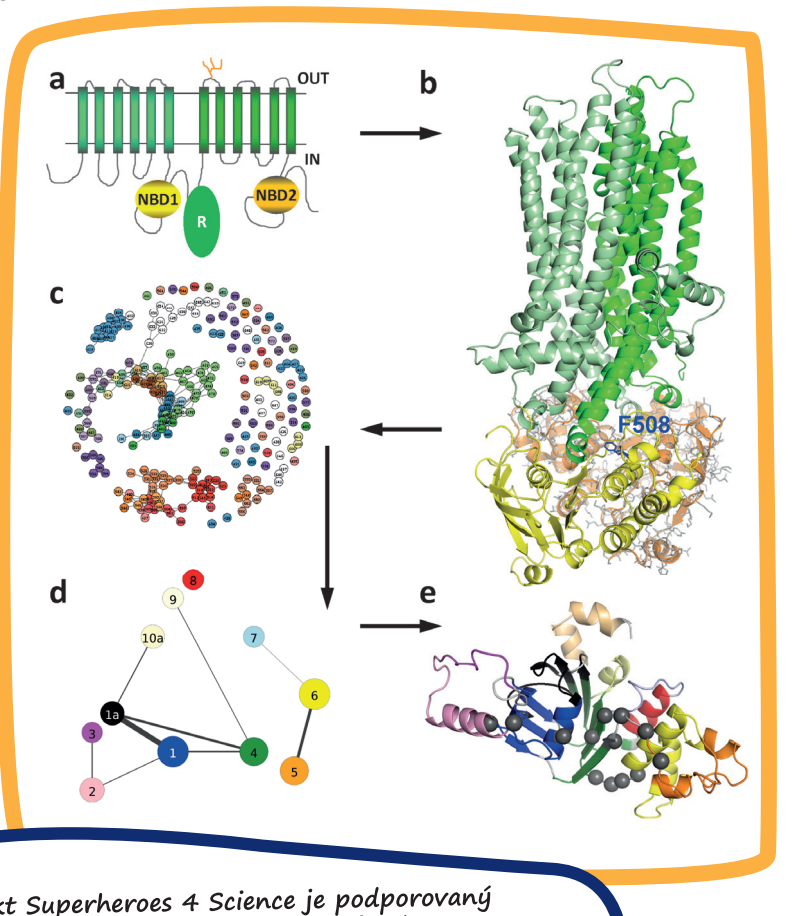
potom stávajú potenciálnymi cieľmi pre lieky, ktoré môžu obmedziť ich šírenie.

Podľa našich výsledkov, viazanie tisícov molekúl k tomuto kritickému miestu sa dá testovať in silico. Najúspešnejšie lieky, medzi ktorými sú obvykle len desiatky kandidátov, môžu byť potom odskúšané použitím experimentálnych metód. Experimentálne efektívne a netoxické molekuly prejdú ďalším vývojom a klinickými pokusmi. Stručne povedané, pospájanie poznatkov z biológie, fyziky a matematiky môže pomôcť porozumieť účinku mutácií na proteínovú štruktúru a dynamiku, identifikovať väzobné miesta lieku a potenciálne vyvinúť liečbu na choroby ako je cystická fibróza.

Názov projektu: ABCFEH

Vedúci projektu: Tamás Hegedűs

Domácia inštitúcia: MTA-SE Výskumná skupina Molekulárnej Biofyziky, Maďarská akadémia vied, Budapešť, Maďarsko a Oddelenie biofyziky a Rádiovej Biológie, Semmelweisová Univerzita, Budapešť, Maďarsko



Chceš vedieť viac?

superheroes4science.eu

facebook.com/superheroes4science
instagram.com/superheroes4science

Projekt Superheroes 4 Science je podporovaný
 Medzinárodným vyšehradským fondom.

www.visegradfund.org

• Visegrad Fund