

[Akceptuję](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)
[.net](#)
[Innowacje](#)
[Nauka](#)
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



Naukowy styl życia

Nauka i biznes

- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Informacje](#)

Obliczenia metadynamiczne w analizie leków



Kinazy są komórkowymi białkami sygnałowymi związanymi z nowotworzeniem, które stanowią również cele nowych leków. Nowatorskie techniki obliczeniowe pomagają w badaniu mechanizmów wiązania inhibitorów kinaz.

Kinazy białkowe (PK) są podstawowymi elementami sygnalizacji komórkowej, uczestniczącymi w kontrolowaniu takich procesów, jak proliferacja, różnicowanie i ruchliwość bakterii. Ich przełączanie się między stanem aktywności lub jej braku jest ściśle kontrolowane. Mutacje PK mogą uniemożliwiać ich dezaktywację i przyczyniać się do wielu typów nowotworów.

B-Raf jest kinazą białkową należącą do szlaku sygnalizacji RAS-RAF-MEK. Mutacje tego białka występują w 8% wszystkich nowotworów, a w ponad 80% wszystkich przypadków czerniaka występuje aktywująca je mutacja V600E. Wemurafenib i dabrafenib stanowią skuteczne inhibitory B-Raf z mutacją V600E. Mimo to niektórzy pacjenci przyjmujący leki, w wyniku transaktywacji poprzez mechanizm zależny od dimeryzacji, wykształcają wtórne guzy z B-Raf typu dzikiego.

Typ dziki B-Raf do pełnej aktywacji wymaga dimeryzacji, a poprzednie badania potwierdziły, że inhibitory B-Raf powodują paradoksalną aktywację poprzez łączenie się z monomerem białka typu dzikiego. Celem finansowanego przez UE projektu KIBINDING (Improving the selectivity of kinase inhibitors: characterizing binding mechanisms of inhibitors targeting inactive states and allosteric sites) było określenie wpływu mutacji V600E na konformację monomeru B-Raf i mechanizm transaktywacji na poziomie molekularnym. Do analizy naukowcy przystosowali obliczeniowe symulacje dynamiki molekularnej (MD) i najnowocześniejszą, ulepszoną metodę pobierania próbek, metadynamikę wymiany replik (PT-metaD).

Zastosowanie MD/PT-metaD do obliczania powierzchni energii swobodnej (FES) monomerów B-Raf typu dzikiego i zmutowanych wykazało, że stan aktywacji mutantów jest stabilizowany przez mutację. Metoda FES wykazała również, że mutacja zwiększa barierę inaktywacji przemiany, blokując PK w stanie aktywności. Produkt pośredni w przejściu białka typu dzikiego ze stanu aktywności do dezaktywacji może stanowić potencjalny cel inhibitorów w leczeniu przeciwnowotworowym.

Naukowcy przeprowadzili MD na dimerze dzikiego typu, dimerze z mutacją typu V600E, oraz dimerze dzikiego typu z inhibitorem przyłączonym w jednym z miejsc aktywnych. Aby zidentyfikować reszty związane z komunikacją allosteryczną w obrębie dimeru, przeprowadzono analizę składowych oraz sieci elastycznych. Uzyskane wyniki pomogą w ocenie wpływu mutacji na dimeryzację.

Jako że wiele mutacji onkogennych skutkuje przejściem PK do konformacji aktywnej, stworzenie inhibitorów nakierowanych na ten właśnie etap może okazać się kluczem w leczeniu nowotworów. Analiza MD/PT-metaD umożliwia badanie mechanizmów wiązania inhibitorów nacelowanych na konformację nieaktywną i miejsca allosteryczne.

Źródło: www.cordis.europa.eu

<http://laboratoria.net/aktualnosci/25918.html>



21-01-2022

Drugi rok pandemii i nastroje mieszkańców Polski nie najweselsze

Wynika z najnowszego sondażu CBOS.



21-01-2022

Obraz depresji jest różny w mózgach kobiet i mężczyzn

Naukowcy namierzyli te różnice.



21-01-2022

Co dziesiąta osoba może zakazać po więcej niż 10 dniach

Donoszą naukowcy na łamach pisma „International Journal of Infectious Diseases”.



21-01-2022

Dlaczego ludzie oszukują samych siebie?

Oszukiwanie się jest normalne, powszechne i może być przydatne, ale tylko na krótką metę.



21-01-2022

Jagody goji mogą chronić przed utratą wzroku związaną z wiekiem

Donosi pismo „Nutrients”.



21-01-2022

Badaczka z instytutu PAN - z prestiżowym grantem EMBO

Dotyczy procesów rakotwórczych w organizmie człowieka.



21-01-2022

[Mutacje SARS-CoV-2 u jeleni skomplikowałyby strategię walki z pandemią](#)

Ekspert: mutacje SARS-CoV-2 u jeleni skomplikowałyby strategię walki z pandemią



21-01-2022

[System oceny pracy naukowej powinien być przejrzysty](#)

Ocecił w rozmowie z PAP prawnik, prof. Piotr Stec z Uniwersytetu Opolskiego.

Informacje dnia: [Drugi rok pandemii i nastroje mieszkańców Polski nie najweselsze](#) [Obraz depresji jest różny w mózgach kobiet i mężczyzn](#) [Co dziesiąta osoba może zakażać po więcej niż 10 dniach](#) [Dlaczego ludzie oszukują samych siebie?](#) [Jagody goji mogą chronić przed utratą wzroku związaną z wiekiem](#) [Badaczka z instytutu PAN - z prestiżowym grantem EMBO](#) [Drugi rok pandemii i nastroje mieszkańców Polski nie najweselsze](#) [Obraz depresji jest różny w mózgach kobiet i mężczyzn](#) [Co dziesiąta osoba może zakażać po więcej niż 10 dniach](#) [Dlaczego ludzie oszukują samych siebie?](#) [Jagody goji mogą chronić przed utratą wzroku związaną z wiekiem](#) [Badaczka z instytutu PAN - z prestiżowym grantem EMBO](#) [Drugi rok pandemii i nastroje mieszkańców Polski nie najweselsze](#) [Obraz depresji jest różny w mózgach kobiet i mężczyzn](#) [Co dziesiąta osoba może zakażać po więcej niż 10 dniach](#) [Dlaczego ludzie oszukują samych siebie?](#) [Jagody goji mogą chronić przed utratą wzroku związaną z wiekiem](#) [Badaczka z instytutu PAN - z prestiżowym grantem EMBO](#)

Partnerzy