

[Akceptuje](#)

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>



23-12-2024

[Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia](#)

Najserdeczniejsze życzenia zdrowych, radosnych i pogodnych Świąt Bożego Narodzenia.



23-12-2024

[Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025!](#)

Odbędą się one w dniach 11-13 czerwca w Expo XXI w Warszawie.



23-12-2024

[Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn](#)

Kobiety często nie czują typowych bólów co skutkuje gorszymi wynikami.



23-12-2024

[Świąteczna apteczka](#)

Szczypta umiaru i coś na zgagę



23-12-2024

[Radioaktywny pluton się nie ukryje](#)

Naukowcy znajdują go nawet na lodowcach



23-12-2024

Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14

Wyłoniono autorów najlepszych prac licencjackich i inżynierskich.



23-12-2024

Polacy są umiarkowanie prospołeczni

Polacy chcą wspierać materialnie.



23-12-2024

Związek między traumą z dzieciństwa a zespołem jelita drażliwego

Pokazały badania polskich naukowców.

Informacje dnia: [Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025! Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn Świąteczna apteczka Radioaktywny pluton się nie ukryje Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14 Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025! Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn Świąteczna apteczka Radioaktywny pluton się nie ukryje Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14 Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025! Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn Świąteczna apteczka Radioaktywny pluton się nie ukryje Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14](#)

Partnerzy