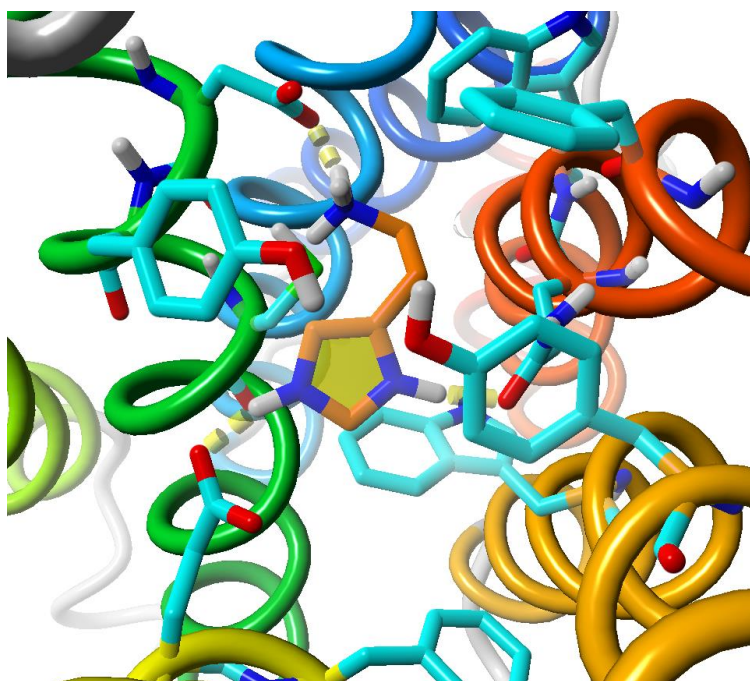


Ligandy allosteryczne i allosteryczno-ortosteryczne (bitopic) receptora histaminowego H4 jako sposób na zwiększenie selektywności i własności stronniczych potencjalnych leków przeciwzapalnych i przeciwnowotworowych

Receptor histaminowy H4 (H4R) (Ryc. 1), należący do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (G-protein coupled receptors - GPCRs), jest coraz bardziej atrakcyjnym celem terapeutycznym. H4R odgrywa kluczową rolę w wielu szlakach komórkowych, a wiele jego ligandów jest badanych pod kątem leczenia stanów zapalnych, chorób alergicznych i autoimmunologicznych, a także pod kątem działania przeciwbólowego, jednak nie przekłada się to na procedury lecznicze. Zatwierdzone do zastosowania klinicznego związki obejmują antagonistów receptora histaminowego H1 (H1R), które stosuje się do leczenia stanów zapalnych typu alergicznego, antagonistów H2R, które zmniejszają uwalnianie kwasu żołądkowego, oraz antagonistę H3R, który jest wskazany do leczenia narkolepsji. Ligandy H4R są nadal testowane przedklinicznie i w badaniach klinicznych chorób zapalnych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, astmy, zapalenia skóry i łuszczycy. Ostatnio, różne ligandy receptorów histaminowych, w tym antagoniści H1R, antagoniści H2R i agoniści H4R, zaczęły być również wykorzystywane do zbadania ich wpływu na rozwój różnych typów nowotworów.



Ryc. 1. Histamina zadokowana w miejscu ortosterycznym modelu receptora H4. Helisy transbłonowe są pokolorowane od niebieskiego (TM1) do czerwonego (TM7). Histamina jest podwójnie protonowana, a jej atomy węgla są pokolorowane na pomarańczowo.

Ponieważ receptory GPCR przekazują sygnał zarówno przez białko G, jak i arestynę, bardzo ważne jest powiązanie konkretnego szlaku sygnałowego z konkretną odpowiedzią komórki. W Projekcie proponujemy zbadanie różnych miejsc w strukturze H4R, aby sprawdzić ich przydatność do uzyskania sygnalizacji stronniczej, tj. blokowania lub aktywowania określonych ścieżek sygnałowych. Będą badane ligandy allosteryczne oraz allosteryczno-ortosteryczne (bitopic) w celu uzyskania zwiększonego powinowactwa i selektywności w stosunku do H4R. Badając różne miejsca wiązania ligandów, allosteryczne i ortosteryczne, oraz także sprzężenie allosteryczno-ortosteryczne, możliwe będzie określenie ich wpływu na stronniczą sygnalizację. Projekt ma charakter interdyscyplinarny, obejmuje trzy instytucje, a realizowany będzie przez specjalistów z różnych dziedzin nauk przyrodniczych i informatyki, w tym farmacji, biologii, chemii organicznej, chemii analitycznej oraz statystyki i symulacji komputerowych.