

MVsim: egy elérhető, molekulatervezésre alkalmas interaktív eszköz, amely képes a multivalens molekulák kötődésének modellezésére, tervezésére és kötődési adatok illesztésére, a kötőhely-pozíciók valószínűségi sűrűségfüggvényének becslésével.

A kutatás célja, hogy hozzájáruljon az élettudományok egyik legnagyobb kihívásának megoldásához: hatóanyagok tervezése tetszőleges molekuláris célpontokhoz.

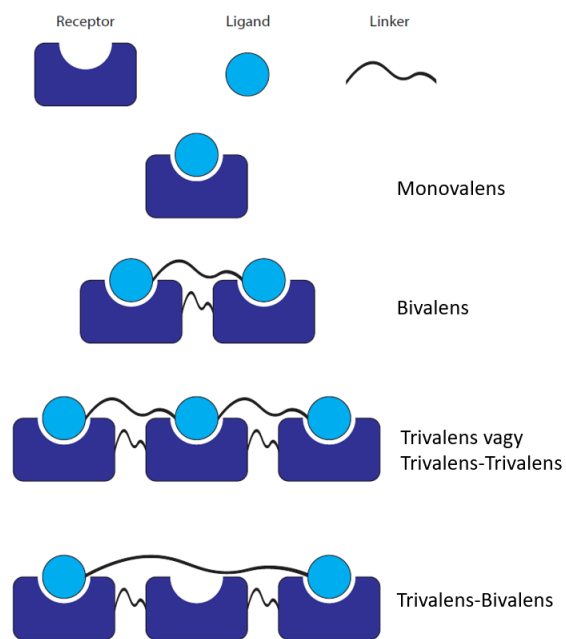
A kutatás 2016-ban, a Minnesota-i Egyetemen (UMN), a Casim A. Sarkar által vezetett Molekuláris Sejtmodellezési Laboratóriumban indult. A lehetőséget egy, a BME és a UMN közötti áthallgatást segítő ösztöndíj biztosította, amely egy szemeszterre nyújtott lehetőséget tanulmányok és kutatás folytatására. A munka a Minnesotában töltött szemesztert követően a Méréstechnikai és Információs Rendszerek Tanszék Computational Biomedicine (ComBine) laboratóriumában folytatott Ph.D. kutatás részeként folytatódott. A kutatás koncepcióját 2019-ben „Mechanisms of noncanonical binding dynamics in multivalent protein–protein interactions” címen publikáltuk a nívós Proceedings of the National Academy of Sciences folyóiratban. A gyakorlati felhasználást és az elérhető modellezést segítő programot a közelmúltban megjelent „MVsim is a toolset for quantifying and designing multivalent interactions” című Nature Communications folyóiratcikkben publikáltuk.

A kutatás célja, hogy hozzájáruljon az élettudományok egyik legnagyobb kihívásának megoldásához: hatóanyagok tervezése tetszőleges molekuláris célpontokhoz. A legtöbb esetben a célponti molekulák ellen fejleszthető antitest, amely alkalmas a célmolekulák detektálására, tisztítására, lokalizálására és megfestésére, viszont antitestek létrehozása egy igen költséges és időigényes folyamat.

Ennek egy speciális esetére kínálnak alternatívát a tervezett multivalens molekulák, amelyek több ismert monovalens kötőmolekulát (továbbiakban receptort) kombinálnak molekuláris biológia módszerekkel úgy, hogy az új multivalens molekula jelentősen előnyösebb tulajdonságokra tegyen szert. Például a kötődés specificitása, szenzitivitása jelentősen javulhat, továbbá a kötődési erősség akár több nagyságrenddel is erősödhet multivalens molekulák esetében.

A konvencionális kötődési modellek a multivalens kötődés becslésére gyengén, sőt bizonyos esetekben egyáltalán nem alkalmasak,

viszont a multivalens modellek a komplexitásuk miatt nehezen elérhetőek még bivalens esetben is, illetve a trivalens kötődés modellezése sem volt korábban általánosan megoldott.



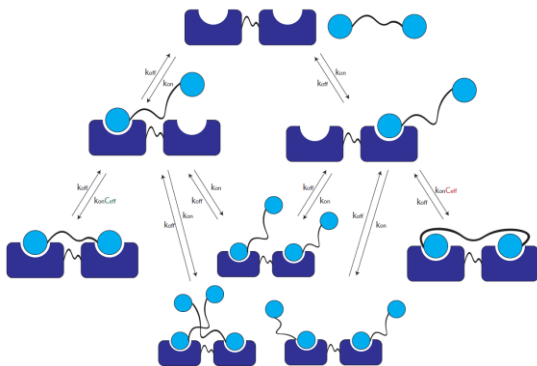
Példák egyszerűbb multivalens molekulák kötődésre

Az Mvsim lehetőséget nyújt akár igen komplex multivalens kötődés modellezésére is, amely egyrészt az összes lehetséges konformációt képes kezelni, másrészt képes az egyes konformációk energetikáját egy dinamikus rendszert alkotva modellezni.

A modell az alábbi keretrendszerre épül:

1. Az összes lehetséges állapot meghatározása
2. A lehetséges állapotátmenetek meghatározása
3. Az állapotátmenetek energetikájának meghatározása
4. Az állapotok és átmenetek modellezése egy dinamikus rendszerben

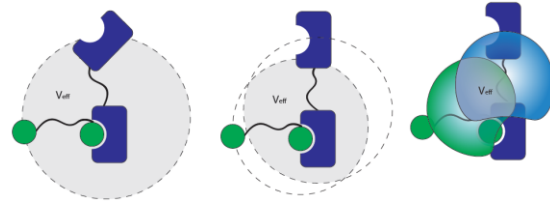
Az alábbi ábra, mint példa a bivalens-bivalens kötődés állapotait és reakciósebességi állandóit mutatja be:



A 8 mikroállapot, a k_{on} és k_{off} asszociációs és disszociációs reakciósebességi állandók és C_{eff} effektív koncentráció

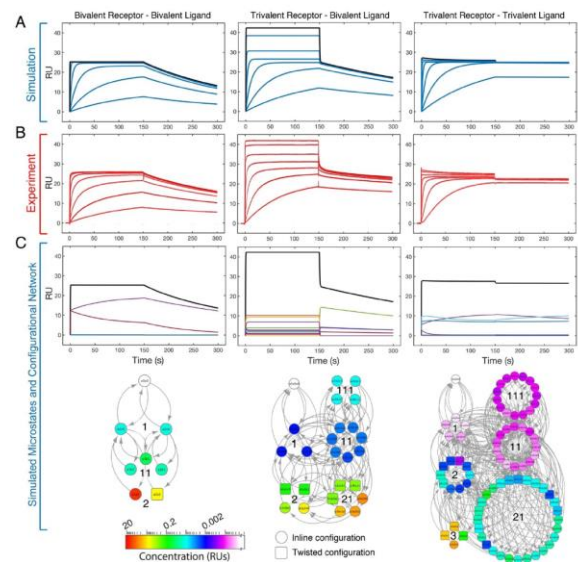
A legnagyobb kihívást az állapotátmenetek energetikájának vagy az ezzel arányos reakciósebességi állandóinak meghatározása jelenti. Ezt a modell úgy kezeli, hogy egy relatív kötődési valószínűséget, vagy ennek egy normalizált formáját, az effektív koncentrációt a multivalens átmenetekhez rendeli. Erre a célra receptor-receptor és a ligand-ligand kötőhely

pozíciók eloszlásfüggvényének a felhasználásával meghatározott találkozási vagy kötődési valószínűségek használhatóak.



Lehetséges modellek a kötődés valószínűségének a becslésére

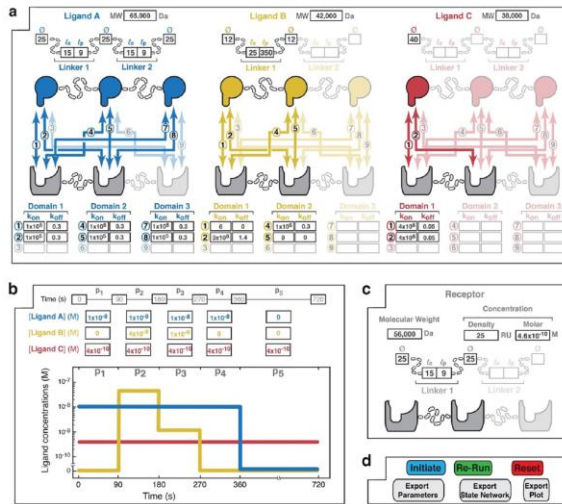
Mindezek felhasználásával egy-egy rendszer felírható állapottér reprezentációként, ahol az állapotvektor az egyes konformációk koncentrációja, az állapotmátrix az állapotátmenetek reakciósebességi állandóit tartalmazó mátrix, valamint a kimenet az előnyös konformációjú mikroállapotok aránya az összes mikroállapothoz viszonyítva.



Állandó trivalens receptorkoncentráció mellett a trivalens ligandot kötő és szabad receptorok aránya (A) a modellben, (B) kísérletesen és (C) a mikroállapotok megjelenítése hálózati formában

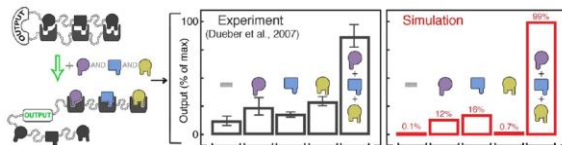
Ehhez a modellhez készült interaktív felület az Mvsim, amely lehetőséget nyújt eltérő receptor vagy ligandegységekből felépülő multivalens

molekulák kezelésére, trivalens receptorhoz akár három eltérő trivalens ligand kötésének egy tetszőleges időpontban történő modellezésére, egy tetszőleges ligandkoncentráció használatával.



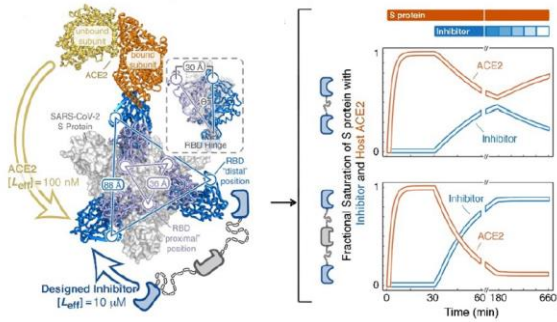
MVsim interaktív felületének a bemutatása: (a) a modellezett ligandok kiválasztása és a bemeneti adatok megadása, (b) a ligand-koncentrációk és a beavatkozási időpontok megadása, (c) a receptor meghatározása és paraméterezése és a (d) a kimeneti opciók

A modell ezen az opciók révén számos biológiailag releváns multivalens rendszer modellezésére alkalmas, sőt a komplex rendszerek is átírhatóak bivalens vagy trivalens kötődésre. Példa trivalens modellre a molekuláris AND kapu, amelyben egy molekula önmagába való zárását lehet kompetitíven gátolni.



Az „Engineering synthetic signaling proteins with ultrasensitive input/output control” molekuláris AND kapujának a modellezése

További példa az MVsim gyakorlati alkalmazására a SARS-CoV-2 tüske fehérjéjének gátlására történő molekulatervezés, amely segít megérteni, hogy milyen tulajdonságokkal rendelkezik egy ideális gátló molekula.



A tüskefehérje 3D szerkezetének a felhasználásával a gátlómolekula kötődési kinetikájának a modellezése

Összességében az MVsim egy szabadon elérhető és könnyen használható eszköz multivalens rendszerek modellezésére és tervezésére. A modellezett trivalens rendszerek alkalmasak kísérletek validálására, valamint molekulák tervezésére, lerövidítve a molekulafejlesztéshez szükséges időt. Továbbá, az MVsim nemcsak a kötődés erősségéről nyújt információt, hanem a számos esetben elengedhetetlen kötődési kinetikát is alkalmas szimulálni.