

Zastosowanie metod uczenia maszynowego oraz gruboziarnistej mechaniki i dynamiki molekularnej w badaniach białka biorącego udział w inicjacji cytokinowej burzy COVID-19

A. Łukasik¹, M. Koliński², Sz. Nowakowski^{1,3}, B. Lesyng³

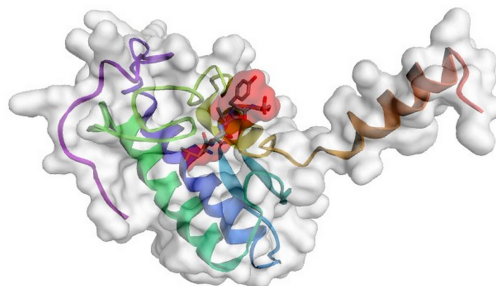
¹*Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki,
Uniwersytet Warszawski,
ul. Banacha 2, 02-097, Warszawa*

²*Pracownia Bioinformatyki,
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
Polskiej Akademii Nauk,
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa*

³*Center for Machine Learning - projekt IDUB UW,
Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski,
ul. Pasteura 5, 02-093 Warszawa,
<https://center4ml.idub.uw.edu.pl/>*

Podczas ciężkiego przebiegu infekcji COVID-19 u pacjentów obserwuje się podwyższoną aktywność fosfolipazy sPLA2-IIA [1] (systematyczna nazwa GIIAPLA2), która jest jednym z elementów inicjujących nadaktywność układu immunologicznego i w rezultacie tzw. burzą cytokinową, odpowiedzialną za ostry stan zapalny. Na poziomie molekularnym enzym ten bierze udział w degradacji fosfolipidów błonowych. Poznany jest dokładny mechanizm działania tego typu enzymów, m.in. z wykorzystaniem niestacjonarnej, kwantowo-klasycznej dynamiki molekularnej [2].

Celem badań było znalezienie inhibitorów tego enzymu. Skoncentrowano uwagę na krótkich oligopeptydach. W badaniach wykorzystano dwie platformy symulacyjne: *AlphaFold2* [3] oraz *CABS-dock* [4], służące odpowiednio: pierwsza – do przewidywania struktury białek na podstawie znajomości sekwencji aminokwasowej z wykorzystaniem metod uczenia maszynowego (ML) oraz druga – umożliwiająca zoptymalizowane dokowanie krótkich białkowych inhibitorów do enzymów włącznie z oszacowaniem energii swobodnej oddziaływania. Przeprowadzone symulacje [5] doprowadziły do wytypowania dwóch efektywnych inhibitorów w/w fosfolipazy o sekwencjach LAIYS, VDIHVWDGV. Wyznaczone i zobrazowane zostały przestrzenne molekularne struktury kompleksów w/w fosfolipazy i jej inhibitorów. Rysunek przedstawia jeden z uzyskanych kompleksów. Przyszłe badania będą polegać na dalszej funkcjonalizacji wytypowanych oligopeptydowych inhibitorów w celu uzyskania ich większej specyficzności, a dalej chemicznej syntezy jak również eksperymentalnego sprawdzenia ich biologicznej aktywności.



Bibliografia

- [1] Pungerčar J., Bihl F., Lambeau G., Krizaj I., What do secreted phospholipases A2 have to offer in combat against different viruses up to SARS-CoV-2?, *Biochimie* 189, 40-50 (2021).
- [2] Bała P., Grochowski P., Lesyng B., McCammon J. A., Quantum-Dynamical Picture of a Multistep Enzymatic Process: Reaction Catalyzed by Phospholipase A2, *Biophys. J.* 79, 1253-1262 (2000).
- [3] Jumper J., Evans R., Pritzel A. *et al.*, Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold, *Nature* 596, 583-589 (2021).
- [4] Kurcinski M., Jamroz M., Blaszczyk M., Kolinski A., Kmiecik S., CABS-dock web server for flexible docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site, *Nucleic Acids Research* 43, 419-424 (2015).
- [5] Łukasik A., Analiza roli fosfolipazy A2 i jej potencjalnych inhibitorów w rozwoju infekcji spowodowanej wirusem SARS-CoV-2, praca magisterska na kierunku Bioinformatyka i Biologia Systemów, Uniwersytet Warszawski, Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, Warszawa, Grudzień, 2022.