

Ερευνητικό Έργο: Δομή Πρωτεϊνών & Μοριακή Μοντελοποίηση

Προσωπικό:

Μεταξία Βλάση, Ερευνήτρια Α' ([βιογραφικό σημείωμα](#))

Χριστόφορος Ζαρκάδας, MSc Πληροφορικής, Επιστημονικός Συνεργάτης

Ερευνητικά Ενδιαφέροντα Εργαστηρίου

- Πρωτεϊνική αναδίπλωση (Protein folding)
- Διαμόρφωση αμινοξικών επαναλήψεων/ρόλος στις πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις (Conformational preferences of aa-sequence repeats & repeat-mediated interactions)
- Δομικές αλλαγές και δομική σταθερότητα (Conformational changes and protein stability)
- Φωσφορυλίωση και δομικές αλλαγές (Phosphorylation and conformational changes)
- Προσομοιώσεις μοριακή δυναμικής πρωτεϊνών (Molecular dynamics simulations of proteins)
- Αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών (Protein-Protein interactions)
- Δομικά εύκαμπτες πρωτεΐνες (Intrinsically disordered proteins)
- Μοριακή δομή & δυναμική ενζύμων ως πιθανών θεραπευτικών στόχων

Τρέχουσες Ερευνητικές Δραστηριότητες Εργαστηρίου

Οι τρέχουσες ερευνητικές δραστηριότητες του εργαστηρίου περιλαμβάνουν:

1.

Μελέτες δομής πρωτεϊνών με έμφαση σε πρωτεΐνες επαναλήψεων/προτύπων πρωτεϊνικής αλληλεπίδρασης, με στόχο την διερεύνηση του προβλήματος της πρωτεϊνικής αναδίπλωσης και τον εντοπισμό των δομικών παραγόντων που καθορίζουν τις μέσω-επαναλήψεων διαμεσολαβούμενες πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις που ρυθμίζουν τόσο τη φυσιολογική όσο και την παθολογική λειτουργία των πρωτεϊνών αυτών. Η προσέγγιση που ακολουθείται περιλαμβάνει κυρίως *in-silico* τεχνικές (μοριακή μοντελοποίηση δομής πρωτεϊνών με ομόλογη μοντελοποίηση και threading, προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, μοριακή στόχευση (docking)) σε συνδυασμό με πειραματικά δεδομένα (κυρίως φασματοπολωσιμετρία κυκλικού διχρωισμού (circular dichroism, CD)).

Για παραδείγματα πρόσφατων μελετών μας επί πρωτεϊνικών επαναλήψεων (όπως π.χ. TPRs, επαναλήψεις αργινίνης/σερίνης (RS), επαναλήψεις δεκάδων αμινοξέων στο MR-ID): βλ. Palaiomyilou et al 2008 [[PubMed](#)]; Sellis et al. 2012 [[PubMed](#)], Vlassi et al, 2013 [[PubMed](#)])

1.

Μελέτες της μοριακής δυναμικής (ΜΔ) πρωτεϊνών και αλληλεπιδράσεών τους μέσω προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής *in silico* και ανάπτυξη σχετικών υπολογιστικών εργαλείων.

Για παράδειγμα, πρόσφατα και στο πλαίσιο του προγράμματος διϊνστιτούτικών συνεργασιών ΔΗΜΟΕΡΕΥΝΑ του ΕΚΕΦΕ «Δ», αναπτύξαμε στο εργαστήριο το υπολογιστικό πρόγραμμα GROMITA.v1 (Sellis. et al 2009, [[PubMed](#)]) που αποτελεί ένα εργαλείο (GUI) για την διεξαγωγή προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής πρωτεϊνών μέσω του ευρέως χρησιμοποιούμενου διεθνώς πακέτου προγραμμάτων μοριακής προσομοίωσης, Gromacs-4. Πιο πρόσφατα αναπτύξαμε και μια νέα έκδοση του προγράμματος (v3) που είναι συμβατή με πρόσφατες εκδόσεις του Gromacs-4 (4.5.x).

Το πρόγραμμα είναι διαθέσιμο μέσω της ιστοσελίδας:

[http](http://bio)

[://](http://bio)

bio

[: demokritos](http://bio)

[: gr](http://bio)

[/ gromita](http://bio)

και μετά από την υπογραφή σχετικής άδειας ακαδημαϊκής χρήσης.

1.

Μελέτες δομής ενζύμων ιατρικού κυρίως ενδιαφέροντος με εφαρμογή κυρίως *in silico* τεχνικών και στόχο τη διαλεύκανση σε ατομικό επίπεδο του μηχανισμού λειτουργίας/αναστολής τους ως δυνάμει στόχου θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Πρόσφατο παράδειγμα τέτοιων μελετών μας αποτελούν οι in silico μελέτες μας επί των αλληλεπιδράσεων της πολυ

A-ριβονουκλεάσης του ανθρώπου (PARN)

με συνθετικές ενώσεις-αναστολείς της δράσης της, οι οποίες διαλεύκαναν σε ατομικό επίπεδο τον μηχανισμό αναστολής της από τις υπό μελέτη ενώσεις και συνεισέφεραν στην εδραίωση της PARN

ως μορίου/στόχου ορθολογικού σχεδιασμού αντικαρκινικών φαρμάκων και στον εντοπισμό ενώσεων ως βάση για αυτό τον σκοπό. Για λεπτομέρειες βλ.

Balatsos

et

al

., 2009

[

[PubMed](#)]

;

Balatsos et al. 2012, [

[PubMed](#)]

▣ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Zaganas IV, Kanavouras K, Borompokas N, Arianoglou G, Dimovasili C, Latsoudis H, Vlassi M, Mastorodemos V (2014) The odyssey of a young gene: structure-function studies in human glutamate dehydrogenases reveal evolutionary-acquired complex allosteric regulation mechanisms. [Neurochem Res. 2014 Mar;39\(3\):471-86.](#) doi: 10.1007/s11064-014-1251-0. Epub 2014 Feb 11 [\[PubMed\]](#)

Vlassi M*, Brauns, K, Andrade-Navarro MA (2013) Short tandem repeats in the inhibitory domain of the mineralocorticoid receptor: prediction of a beta-solenoid structure. [BMC Struct Biol 13:17](#) [\[PubMed\]](#)

Sellis D, Drosou V, Vlachakis D, Voukkalis N, Giannakouros T, Vlassi M. (2012) Phosphorylation of the arginine/serine repeats of lamin B receptor by SRPK1-Insights from molecular dynamics simulations. [Biochim Biophys Acta \(General Subjects\) 1820\(1\):44-55.](#) [\[PubMed\]](#)

Balatsos N, Vlachakis D, Chatzigeorgiou V, Manta S, Komiotis D, Vlassi M, Stathopoulos C (2012) Kinetic and in silico analysis of the slow-binding inhibition of human poly(A)-specific ribonuclease (PARN) by novel nucleoside analogues. [Biochimie. 94\(1\):214-21](#) [\[PubMed\]](#)

Sellis, D., Vlachakis, D., Vlassi, M. (2009) Gromita: A fully integrated graphical user interface to Gromacs 4. [Bioinformatics & Biology Insights 2009:3, 99-102](#) [\[PubMed\]](#).

Balatsos, N., Vlachakis, D., Maragozidis, P., Anastasakis, D., Kyritsis, A., Vlassi, M., Koumiotis, D., Stathopoulos, C (2009) Competitive Inhibition of Human Poly(A)-Specific Ribonuclease (PARN) by Synthetic Fluoro-Pyranosyl Nucleosides. [Biochemistry 48\(26\):6044-6051](#) [\[PubMed\]](#)

Palaiomylitou, M., Tartas, A, Vlachakis, D., Tzamarias, D., Vlassi, M. (2008) Investigating the structural stability of the Tup1 interaction domain of Ssn6: Evidence for a conformational change in the complex. [Proteins 1;70 \(1\):72-82](#) [\[PubMed\]](#)