



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μελέτη 3-Δ μοριακής μοντελοποίησης της H7N9 RNA-
εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης ως ένας
αναδυόμενος φαρμακολογικός στόχος**

Αργυρώ Δ. Καρόζου

**Επιβλέποντες: Γουνόπουλος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Σοφία Κοσσίδα, Ερευνήτρια**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2013

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη 3-Δ μοριακής μοντελοποίησης της H7N9 RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης ως ένας αναδυόμενος φαρμακολογικός στόχος

Αργυρώ Δ. Καρόζου

A.M.: ΠΙΒ 078

Επιβλέποντες: **Γουνόπουλος Δημήτριος**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Σοφία Κοσσίδα, Ερευνήτρια

Εξεταστική Επιτροπή: **Σοφία Κοσσίδα**, Ερευνήτρια
Γουνόπουλος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Αντωνία Βλάχου, PhD
Ειδικός Λειτουργικός Επιστήμονας Α'

ΙΟΥΛΙΟΣ 2013

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παγκόσμια κοινότητα απειλείται από τη τρέχουσα επιδημία του ιού της γρίπης H7N9. Το στέλεχος αυτό έχει επιδείξει μεγάλη ανθεκτικότητα στον ανθρώπινο οργανισμό και σημαντικός είναι ο αριθμός των θυμάτων που έχουν σημειωθεί μέχρι τώρα. Η επιδημία αυτή παίρνει ανεξέλεγκτες διαστάσεις και συνεχίζει να εξαπλώνεται επικίνδυνα ανά την υφήλιο. Οι γνώσεις που διαθέτει η επιστημονική κοινότητα για το συγκεκριμένο στέλεχος είναι πενιχρές πράγμα που αποτελεί μείζον μειονέκτημα για μια επιστημονική στρατηγική αντιμετώπισης της εν λόγω επιδημίας. Στη παρούσα μελέτη επιχειρείται η κατασκευή της τρισδιάστατης δομής του συμπλόκου της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης (RNA-dependent RNA Polymerase-RdRp) χρησιμοποιώντας μια συλλογή από μοριακές τεχνικές, συμπεριλαμβανομένου της ομόλογης μοντελοποίησης (homology modelling), της μοριακής σύνδεσης (molecular docking) και των προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής (molecular dynamics simulations). Εντυπωσιακά, βρέθηκε πως η ολιγονουκλεοτιδική σχισμή στην RdRp είναι δομικά πολύ όμοια με την αντίστοιχη περιοχή της κρυσταλλικής δομής της RdRp του ιού της ηπατίτιδας C. Μια άμεση σύγκριση και μια 3D μετα-δυναμική ανάλυση του 3D συμπλόκου της RdRp του H7N9 παρέχει πολύτιμες πληροφορίες και μεγάλη διορατικότητα όσον αφορά τον ρόλο και τον τρόπο δράσης μιας σειράς αλληλεπιδρώντων αμινοξικών κατάλοιπων του εν λόγω ενζύμου. Στην εργασία αυτή παρέχεται μια καινοτόμος και αποτελεσματικά ολοκληρωμένη πλατφόρμα με δομικές πληροφορίες για την RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση του H7N9. Προτείνουμε ότι η μελλοντική χρήση και εκμετάλλευση αυτών των πληροφοριών μπορεί να αποδειχθεί πολύτιμη στην καταπολέμηση αυτής της θανατηφόρου επιδημίας.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: 3D μοριακή μοντελοποίηση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: H7N9, ιός γρίπης των πτηνών A, 3D μοριακή μοντελοποίηση, RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση, ομόλογη μοντελοποίηση, φαρμακολογικός στόχος

ABSTRACT

Currently, we live in the verge of a world-wide epidemic of the H7N9 influenza A virus. This strain has turned out to be very virulent for humans and there have been many reported casualties already. This epidemic is uncontrolled as we speak and continuous to spread in many places of the globe. Concordantly, not much is known for the H7N9 strain and this is the major drawback for a scientific strategy to tackle this viral epidemic. Herein, the 3D complex structure of the H7N9 RNA-dependent RNA Polymerase has been established using a repertoire of molecular modelling techniques, including homology modelling, molecular docking and molecular dynamics simulations. Strikingly, it was found that the oligonucleotide cleft and tunnel in the H7N9 RNA-dependent RNA Polymerase is structurally very similar to the corresponding region on the Hepatitis C virus RNA-dependent RNA Polymerase crystal structure. A direct comparison and 3D post-dynamics analysis of the 3D complex of the H7N9 RNA-dependent RNA Polymerase provide invaluable clues and insight regarding the role and mode of action of a series of interacting residues on the latter enzyme. Our study provides a novel and efficiently intergraded platform with structural insights for the H7N9 RNA-dependent RNA Polymerase. We propose that future use and exploitation of these insights may prove invaluable in fight against this lethal, ongoing epidemic.

SUBJECT AREA: 3D molecular modelling

KEYWORDS: H7N9, influenza A virus, 3D molecular modelling, RNA-dependent RNA polymerase, homology modelling, pharmacological target