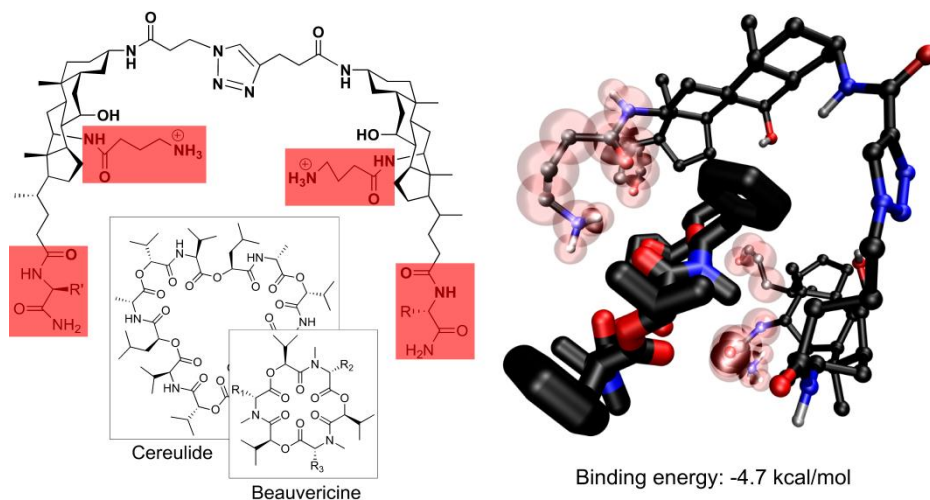


GERICHTE ONTWIKKELING VAN TOXINE-COMPLEXERENDE MOLECULEN MET BEHULP VAN MOLECULAIRE MODELLERING

Keywords: In silico screening, docking, moleculaire dynamica

In samenwerking met de onderzoeksgroep Organische en Biomimetische Chemie (o.l.v. Prof. Annemieke Madder), vakgroep Organische Chemie, UGent

Cereulide en beauvericine zijn giftige cyclodepsipeptiden (van bacteriële dan wel fungale oorsprong) die kunnen voorkomen in voedingswaren en zo een ernstig gevaar voor de volksgezondheid betekenen. In het laboratorium voor Organische en Biomimetische Chemie (o.l.v. Prof. Annemieke Madder) wordt geprobeerd een synthetisch antilichaam te ontwikkelen om op een snelle, eenvoudige en goedkope manier on-site detectie en kwantificering te kunnen doen van deze toxines. Daarbij wordt naar een moleculair construct gezocht opgebouwd uit een rigide templaatsmolecule ("scaffold") en aminozuurzijketens (rood gekleurd in figuur). Voor de synthese van zo'n moleculair construct kan gesteund worden op een rijke ervaring, maar het blijft moeilijk om a priori in te schatten welk antilichaam-construct een verhoogde affiniteit voor de toxines zal teweegbrengen: welke aminozuur-sequenties moeten worden gekozen en welk type scaffold is het meest ideaal? Trial-and-error experimenten zijn uiteraard mogelijk, maar vergen heel veel synthese-werk en verbruik van kostbare chemische producten, evenwel zonder garantie op succes.



Met behulp van moleculaire modellering is het mogelijk om een eerste belangrijke screening te gaan uitvoeren. Via computer simulaties biedt deze methode immers rechtstreeks inzicht in moleculaire processen maar kan het ook gebruikt worden om voorspellingen te gaan doen.

Doelstelling

Een in-silico screening zal worden uitgevoerd van een aantal van de mogelijke combinaties van beschikbare templaatomoleculen en aangehechte aminozuursequenties (in rood weergegeven op de figuur). Daarbij zal een zogenaamde reverse-docking strategie worden gehanteerd in, bijvoorbeeld, AutodockVina waarin de conformationele ruimte van het hele antilichaam exhaustief wordt geëxploreerd terwijl die van het ligand (het toxine) juist rigide blijft. Verdere verfijning van de intermoleculaire interacties tussen ligand en receptor zal worden uitgevoerd met behulp van moleculaire dynamica (MD) simulaties. Voor elk bekomen toxine-antilichaam complex (zie figuur, rechts) kan zo bovendien een bindingsenergie worden bepaald, hetgeen een finale rangschikking toelaat van kandidaat-antilichamen die uiteindelijk kunnen worden gesynthetiseerd en getest in het wet-lab.

Promotoren: Prof. Dr. A. Madder – annemieke.madder@ugent.be (09/264.44.72),
Dr. E. Pauwels - ewald.pauwels@ugent.be (09/264.65.62) / **Begeleiding:** Dr. E. Pauwels -
ewald.pauwels@ugent.be (09/264.65.62), M.Sc. D. Buyst dieter.buyst@ugent.be
<http://molmod.ugent.be/student-corner>