پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد: ویدا کلاهدوز، ۱۳۹۴

بررسی تغییرات ساختاری HMGB1 و کنش متقابل با TLRs به کمک ابزار بیوانفورماتیک

واکنش التهابی به‌واسطه عوامل مولکولی محلول، با دامنه‌ای از مولکول‌های کوچک تا پروتئین‌های بزرگ آغاز می‌شود. شناخته‌شده‌ترین گروه این مجموعه فاکتورهای محلول سایتوکین ها کوچک القایی پروتئینی هستند که نقش دوگانه آغاز و تفکیک التهاب را دارا هستند. سایتوکین های پیش التهابی جهت دفاع از عفونت و مهیا نمودن ایمنی نقش حیاتی دارند. اخیراً، دیگر پروتئین‌ها، نظیر الگوهای مولکولی مرتبط با خطر (DAMPs)، در مورد نقشی که در هنگام التهاب و یا فعال شدن سیستم ایمنی دارند موردتوجه قرارگرفته‌اند.

برخلاف سایتوکین ها، DAMP ها عموماً با سطح انرژی پایین‌تری اتصال را انجام داده و نیاز به شرایط اختصاصی اتصال ندارند. HMGB1 به‌عنوان نمونه‌ای از DAMPs در اتصال با دیگر عوامل، همانند سایتوکین، کموکین و فاکتورهای رشد هماهنگ‌کننده پاسخ ایمنی و التهابی بدن می‌باشد. HMGB1 به گروه وسیعی از گیرنده‌ها به‌ویژه TLR4 متصل می‌شود. در بیشتر موارد این اتصال نیازمند تقویت توسط دامنه وسیعی از دیگر فاکتورها نظیر لیپوپلی ساکارید و دیگر فاکتورها می‌باشد. با پیشرفت روش‌های متکی بر رایانه، توان و سرعت تحقیقات زیست‌شناسی و به‌ویژه ایمنی‌شناسی به‌طور چشمگیری افزایش یافتند. در این مطالعه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر روی ساختار HMGB1 جهت بررسی رفتار و تغییرات ساختاری آن در سیتوزول به مدت 40 نانوثانیه انجام گردید. شبیه‌سازی داکینگ مولکولی نیز جهت بررسی چگونگی اتصال HMGB1 به گیرنده TLR4 و دیگر فاکتورهای همکار در ایجاد واکنش‌های التهابی انجام گردید. با توجه به نتایج این شبیه‌سازی‌ها ساختار HMGB1 و چگونگی اتصال آن با دیگر عوامل مشخص گردید. در مرحله پایانی با استفاده از روش‌های CADD کاندیدهای دارویی جهت مهار HMGB1 مشخص شدند.

کلیدواژه‌ها: التهاب استریل DAMP شبیه‌سازی دینامیک مولکولی شبیه‌سازی داکینگ مولکولی.

شماره‌ی پایان‌نامه: ۱۲۷۳۰۵۶۰۹۴۱۰۱۸
تاریخ دفاع: ۱۳۹۴/۱۱/۱۴
رشته‌ی تحصیلی: زیست فناوری (بیوتکنولوژی) گرایش میکروبی
دانشکده: علوم پایه
استاد راهنما: دکتر علی‌اکبر جنت‌آبادی
استاد مشاور: احمد شهیر صدر

M.A. Thesis:

Investigation of Structural Changes in HMGB During Interaction with TLRs by Bioinformatics Tools

The immune response of the body by makes use of soluble factors, ranging from small molecules to large proteins. The best known subset of these soluble factors is cytokines small, inducible proteins that both promote and sequester inflammation. The best known subset of these soluble factors is cytokines, inducible proteins that both promote and sequester inflammation. Pro-inflammatory cytokines are crucial for fighting infection and establishing immunity. Recently, other proteins, such as danger-associated molecular patterns (DAMPs), have also been appreciated for their role in inflammation and immunity. In contrast to cytokines, DAMPs typically bind with a lower affinity and lack dedicated receptors HMGB1 as an example of DAMPs in conjunction with other factors, such as cytokines, chemokines and growth factors,is Coordinator of inflammatory and immune response. HMGB1 binds to a wide range of receptors, most notably TLR4. In many cases, this binding is enhanced or potentiated by binding to a wide variety of other factors, including like lipopolysaccharide and other factors. With the development of computer-based methods, biological research, especially immunology speed and power increased considerably. In this study, molecular dynamics simulation on the structure of HMGB1 for structural changes and behaviour in the cytosol was performed for 40 nanoseconds. Molecular docking simulation to consider how HMGB1 binding to the TLR4 receptor and other factors contribute to creating an inflammatory response were performed. According to the results of the simulation, structural changes of HMGB1 and how to binding it with other factors was determined at the end, drug candidates to inhibit HMGB1 using CADD methods were identified