

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Φοιτήτριας **Ελένης Τέττη**, θα γίνει τη

Παρασκευή 11/10/2019 και ώρα **11:30**

στην αίθουσα A2 του Κτιρίου Επιστήμης Υπολογιστών.

Θέμα Διπλωματικής:

«Φαρμακολογικός χαρακτηρισμός του τύπου 1 υποδοχέα του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF1R) μετά από μετάλλαξη της His199 σε Val.»

Περίληψη

Ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (CRF) παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού μας, μέσω αλληλεπίδρασης του με τους τύπου 1 (CRF1 υποδοχέας, ή CRF1R) και τύπου 2 (CRF2 υποδοχέας, ή CRF2R) υποδοχείς του. Οι CRF υποδοχείς βρίσκονται στη πλασματική μεμβράνη του κυττάρου και ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συζεύγνυνται με τις G πρωτεΐνες (G protein-coupled receptors, ή GCPRs). Όπως όλοι οι GCPRs έτσι και οι CRF υποδοχείς αποτελούνται από μια εξωκυττάρια αμινοτελική περιοχή (N-περιοχή) και επτά διαμεμβρανικές α-ελικοειδείς περιοχές (TM) που ενώνονται μεταξύ τους με 3 εξωκυττάριους και 3 εσωκυττάριους βρόγχους. Δέσμευση του CRF στις εξωκυττάρια περιοχές των υποδοχέων του ενεργοποιεί αυτούς με αποτέλεσμα τη διέγερση των συζευγμένων με αυτούς κυτταροπλασματικών G-πρωτεϊνών και έτσι την εμφάνιση βιολογικού αποτελέσματος. Μικρομοριακά μη πεπτιδικά ανάλογα του CRF που δεσμεύονται στις TM του CRF1R αλλοστερικά ανταγωνίζονται τη δέσμευση του CRF και ενεργοποίηση του υποδοχέα. Τα ανάλογα αυτά είναι CRF1R εκλεκτικά αφού δεν μπορούν να δεσμευτούν στον CRF2R. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι τα αμινοξέα His199 στη τρίτη TM (TM3) και Met276 στην έκτη TM (TM6) του CRF1R που είναι Val και Ile στον CRF2R, αντίστοιχα, ευθύνονται για την εκλεκτικότητα δέσμευσης στον CRF1R του μικρομοριακού μη

πεπτιδικού ανταγωνιστή, NBI 27914. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι ο ρόλος της Met276 του CRF1R στη δέσμευση του NBI 27914 είναι έμμεσος. Ομως ο ρόλος της His199 τόσο στη δέσμευση του NBI 27914 όσο και άλλων μικρομοριακών μη πεπτιδικών ανταγωνιστών, όπως η ανταλαρμίνη, είναι ακόμα αδιευκρίνιστος. Με σκοπό να εξεταστεί ο ρόλος της His199 του CRF1R στη δέσμευση των μικρομοριακών μη πεπτιδικών ανταγωνιστών του CRF θα μεταλλαχθεί η His199 σε διάφορα αμινοξέα και θα προσδιοριστεί η συγγένεια δέσμευσης της ανταλαρμίνης πριν και μετά τη μετάλλαξη. Οι τροποποιήσεις αυτές του υποδοχέα θα ξεκινήσουν με μετάλλαξη της His199 σε Val που θα επιτευχθεί στη παρούσα μελέτη. Στη παρούσα εργασία θα μεταλλαχθεί η His199 σε Val (H199V) και θα εξεταστεί η δέσμευση της ανταλαρμίνης στον CRF1R-H199V.

ΑΠΟ ΤΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ