

Hedgehog In The Fog

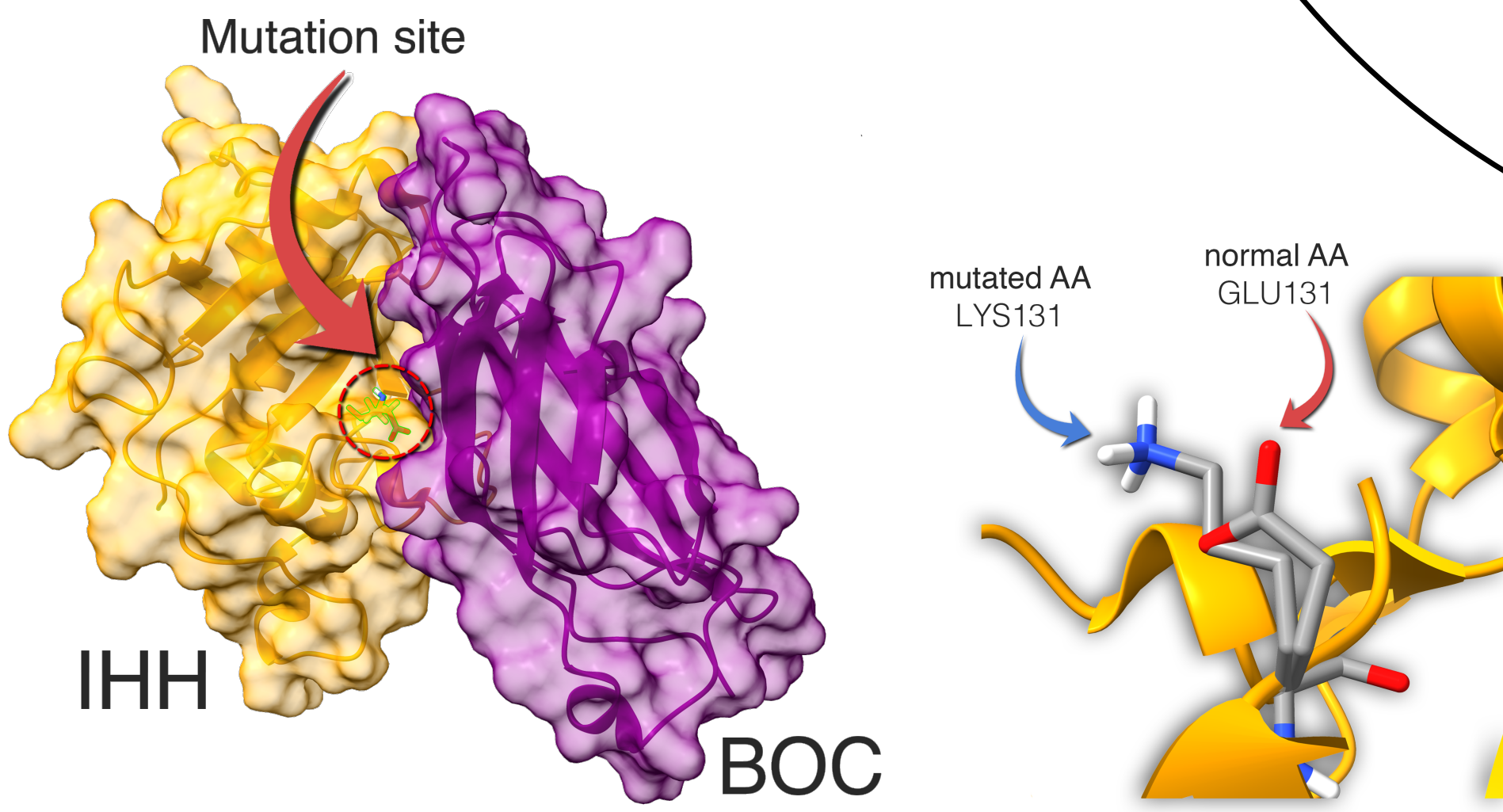
Polina Shichkova
Georgy Antonov
Ilya Senatorov
Peter Vlasov



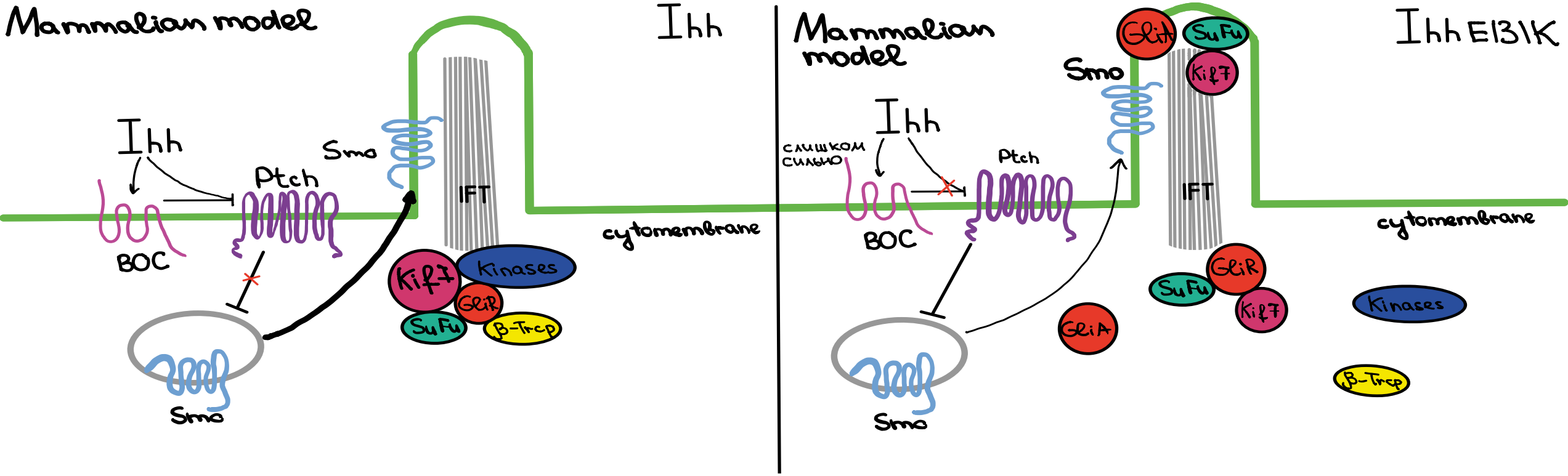
Rational Drug Design

Anastasia Korobkova
Laura Adell Ripollés
Dimitry Kashtanov
Artem Kirsanov
Julia Trifonova
Iulia Ageeva
Ivan Kozin

Ras GTPase

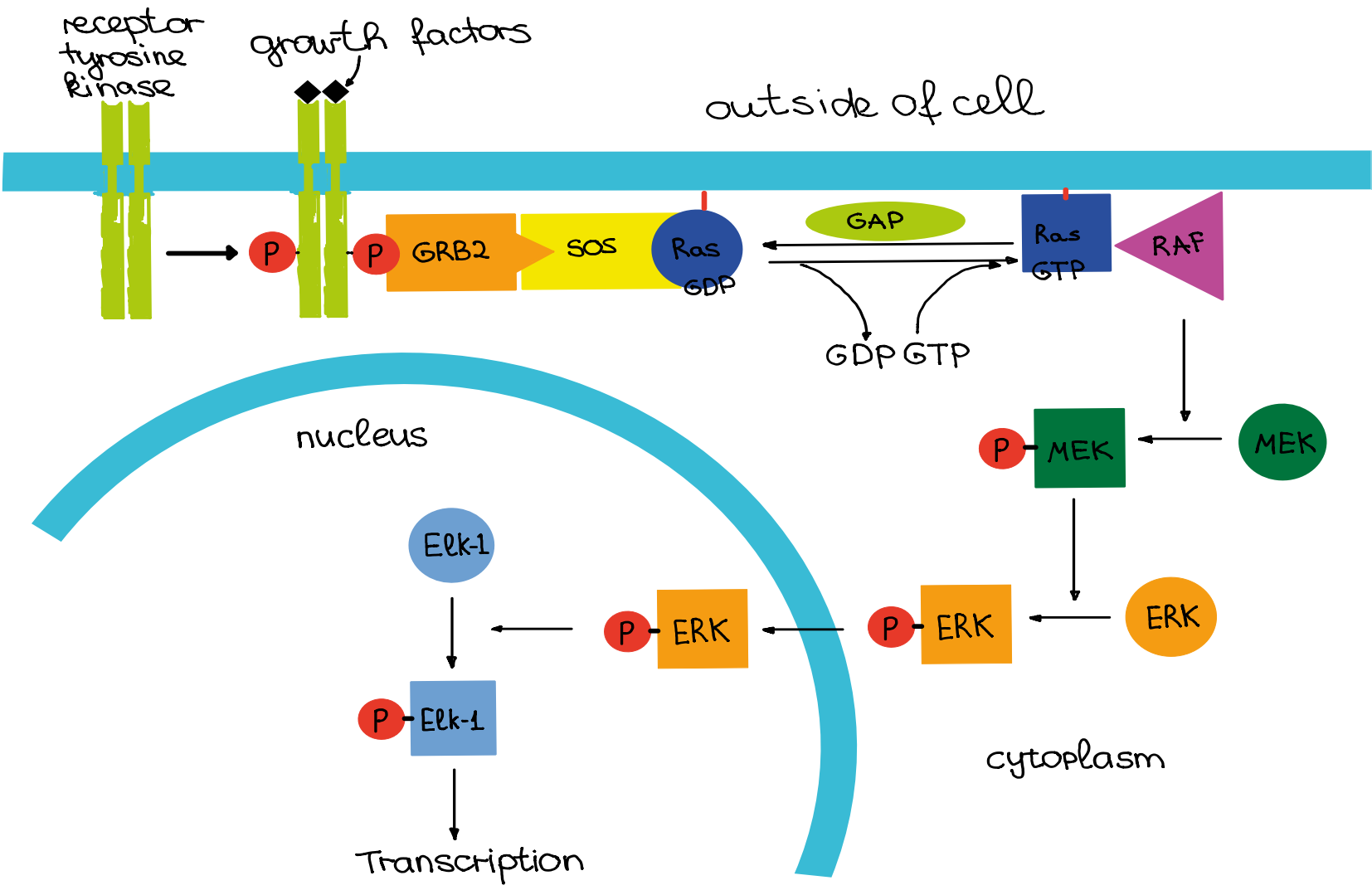


Indian hedgehog (IHH) is a master regulator of bone development. During embryological development chondrocytes secrete IHH concentration gradient, which activates subsets of genes in different cells. IHH with the help of Brother of CDO (BOC) binds to its receptor Patched (PTC); this binding leads to activation of Smoothened (SMO), a membrane protein required for the cellular actions of IHH. Active SMO then triggers a cas-cade that leads to gene activation. Mutated IHH (131 Glu -> Lys) has ultra-high affinity for BOC, which prevents IHH from binding correctly to PTC. As a result, SMO is inhibited, and no cellular response is observed. That can cause such diseases as Brachydactyly A1 (shortening of the middle phalanges).



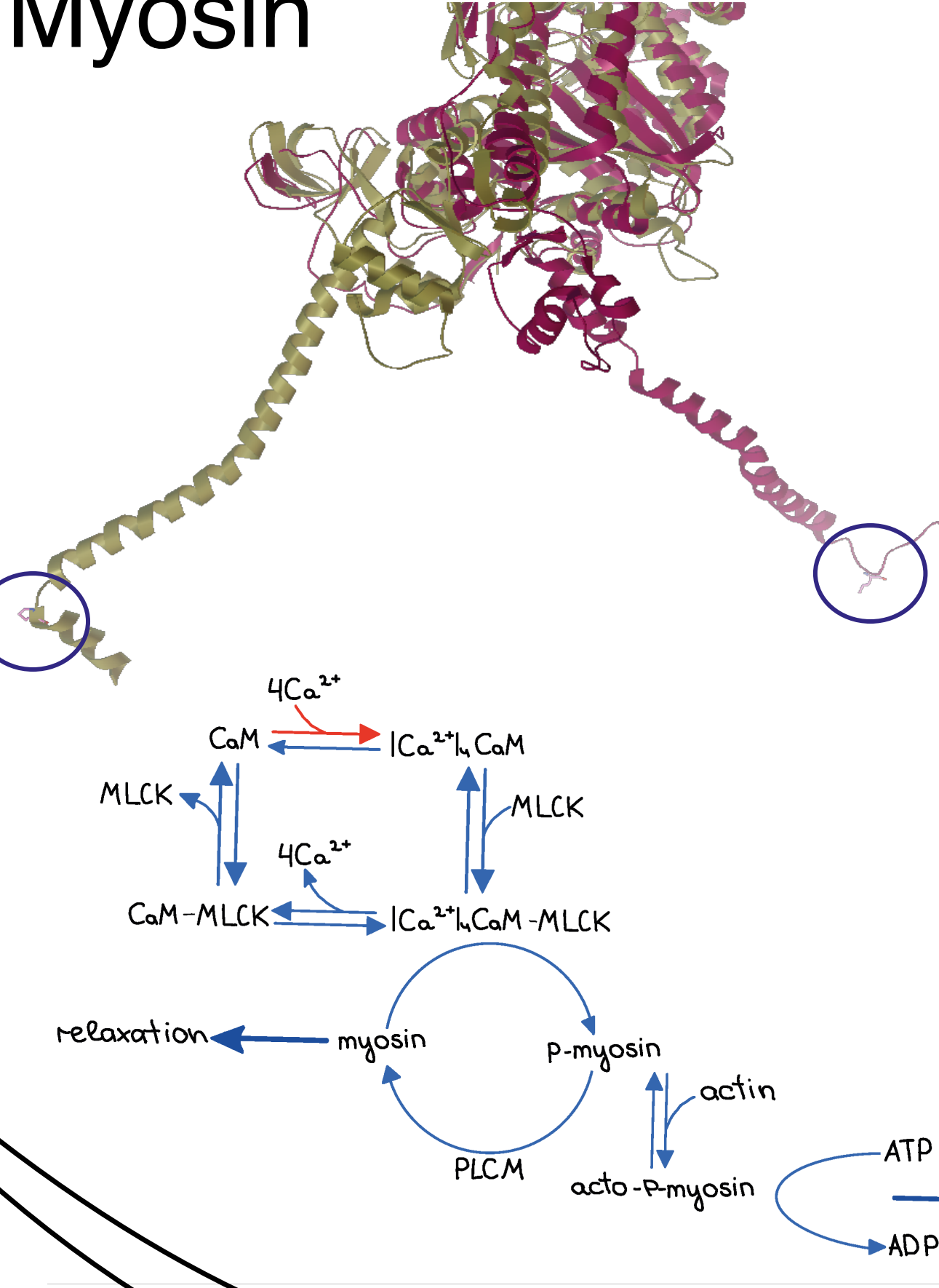
IHH - главный координатор развития костей. В течение эмбрионального развития хондроциты секретируют градиент IHH, который в зависимости от концентрации запускает различные ответы в различных типах клеток. IHH связывается со своим рецептором PTC при помощи ко-рецептора BOC, что приводит к активации мембранного белка SMO, который необходим для запуска каскада, активирующего гены. Мутация в IHH приводит к слишком сильному взаимодействию между IHH и BOC, поэтому нарушается его связывание с PTC. Это приводит к отсутствию клеточного ответа и, в результате, появлению такой болезни как брахидактилия A1 (укорочение и искривление фаланг).

GTPase HRas protein is involved in the activation of Ras protein signal transduction in the inner surface of the cell membrane with its intrinsic GTPase activity. It belongs to the Ras oncogene family and is responsible for the regulation of cell division in response to growth factor stimulation. Dysregulation or mutations in the HRAS gene affects cardiac and brain development, causes Costello syndrome and is implicated in conventional follicular carcinoma. For instance, the K117R amino acid mutation allows prolonged activation of the HRAS protein that potentially enhances three independent protein-protein interactions with Raf-1, SOS-1 and SOS-2. When the balance between the GTP-bound and released form is affected, the intracellular signalling pathways cannot control the cell's proliferation.



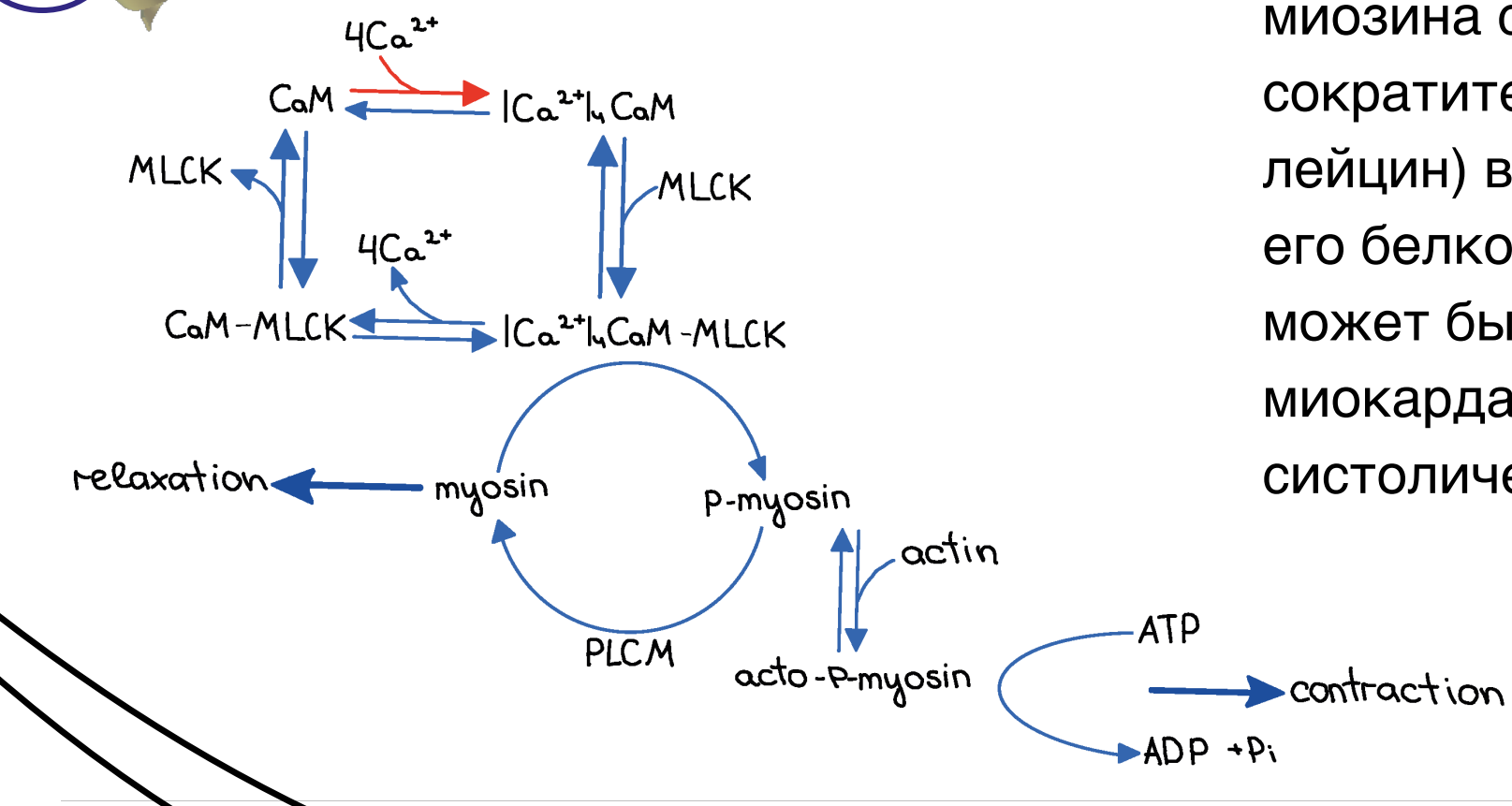
Белок ГТФаза HRas участвует в активации Ras-сигнального пути на внутренней поверхности мембраны клетки. HRas относится к семейству Ras-онкогенов и отвечает за регуляцию клеточного деления, реагируя на активацию факторов роста. Дерегуляция или мутации в гене HRas влияют на развитие сердца и мозга, вызывают синдром Костелло и фолликулярную карциному. Например, замена K117R приводит к более долгой активации белка HRas, которая потенциально усиливает тринезависимых белок-белковых взаимодействия (Raf-1, SOS-1, SOS-2). Когда транзитное взаимодействие ГТФ-белок усиливается, внутриклеточные сигнальные пути не могут контролировать пролиферацию клеток.

Myosin

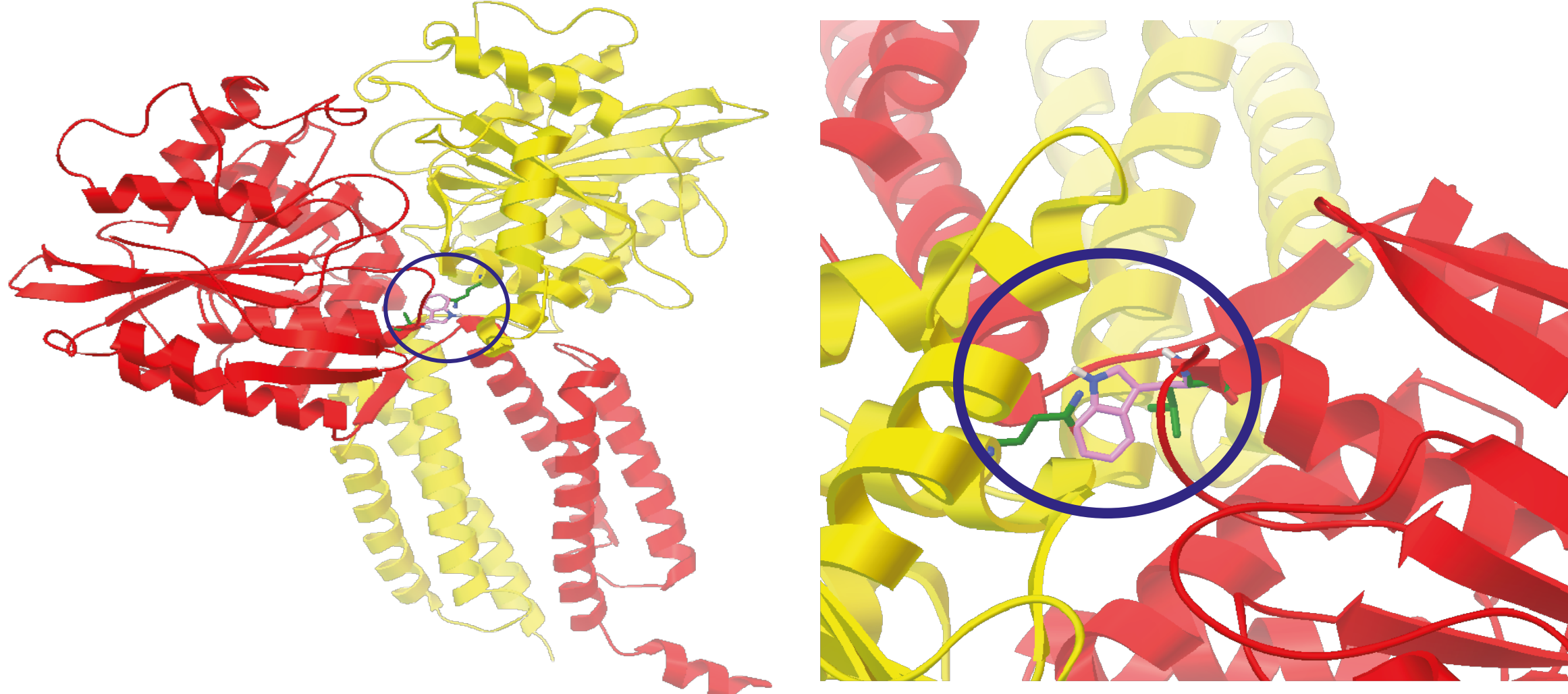


Myosin is a fibrillar protein, a main component of the contractile fibers of muscle myofibrils. Myosin converts the energy of macroergic ATP bonds into mechanical energy of muscle contraction. When myosin binds actin, actomyosin is formed - the main structural element of the contractile system of muscles. Replacement of proline to leucine on 817 position in myosin leads to a violation of the interaction between myosin-6 and its regulatory protein which is responsible for binding calcium ions. This mutation is associated with dilat-ed cardiomyopathy (disease of the myocardium, characterized by dilation of the heart cavities with the occurrence of systolic dysfunction).

Миозин — фибриллярный белок, один из главных компонентов сократительных волокон мышц - миофибрилл. Миозин конвертирует энергию макроэргических связей АТФ в механическую энергию мышечного сокращения. При соединении миозина с актином образуется актомиозин — основной структурный элемент сократительной системы мышц. Мутация на 817 позиции (замена пролина на лейцин) в миозине приводит к нарушению взаимодействия между миозином-6 и его белком-регулятором, отвечающим за связывание ионов кальция. Также, это может быть причиной дилатационной кардиомиопатии (заболевание миокарда, характеризующееся растяжением полостей сердца, с возникновением систолической дисфункции).

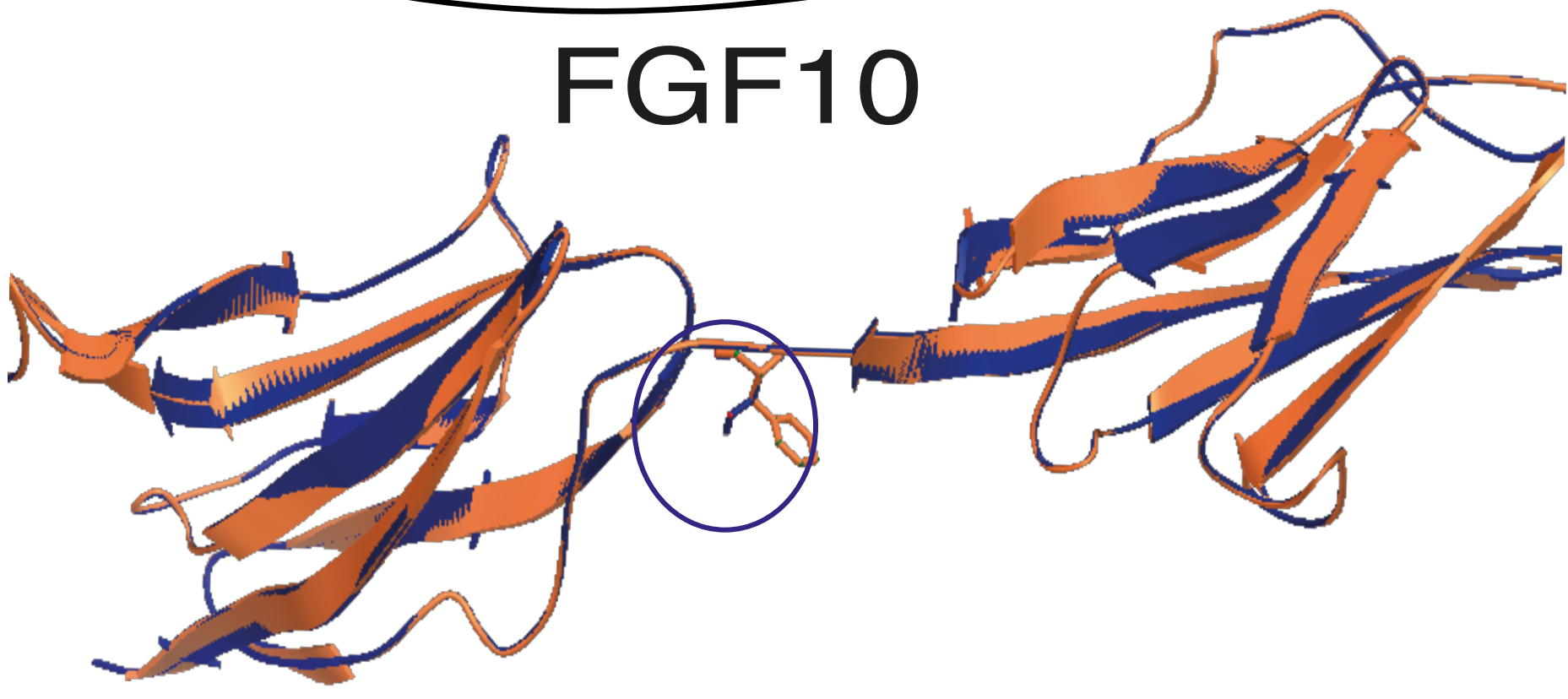


Atlastin-1

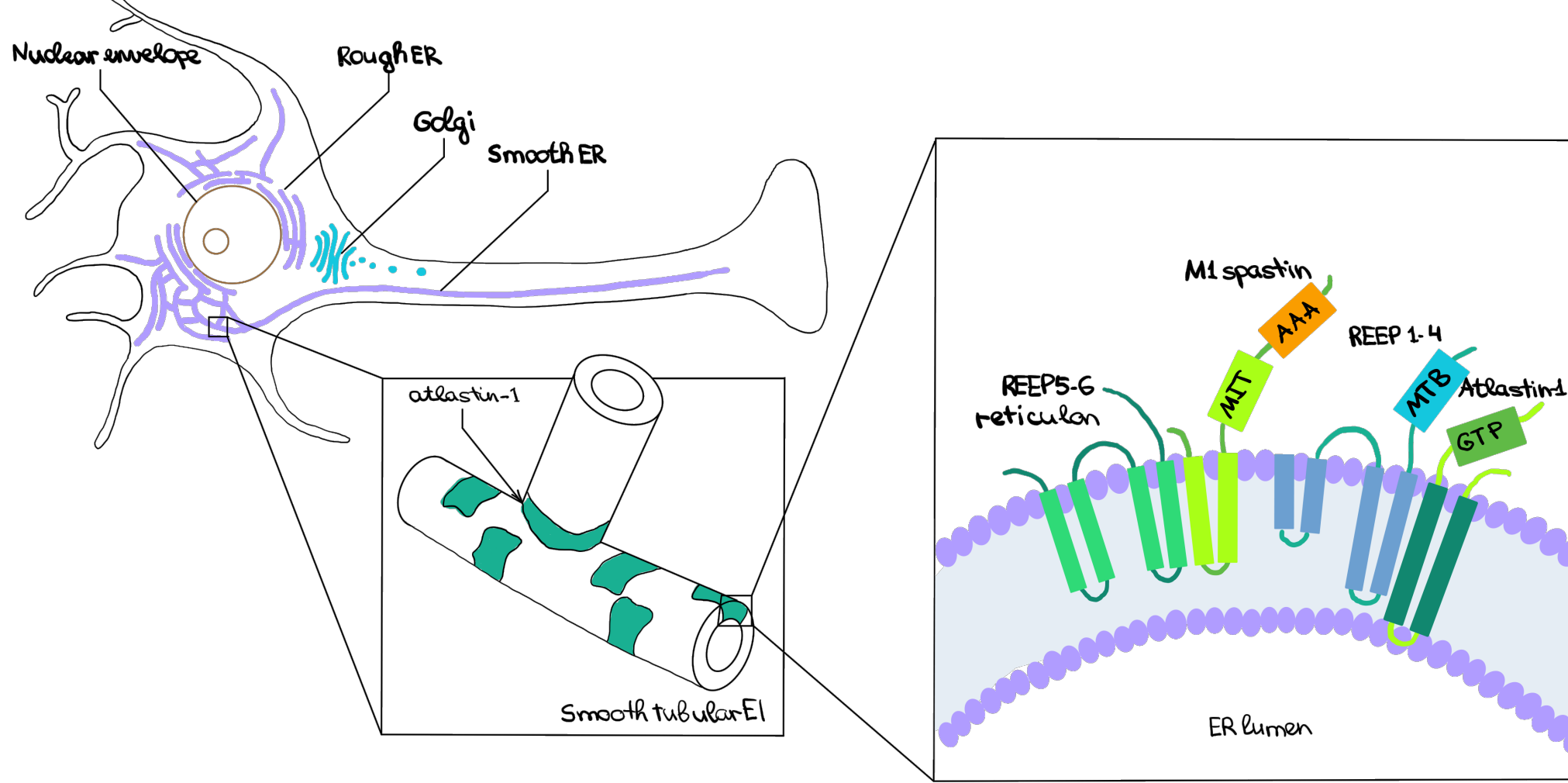
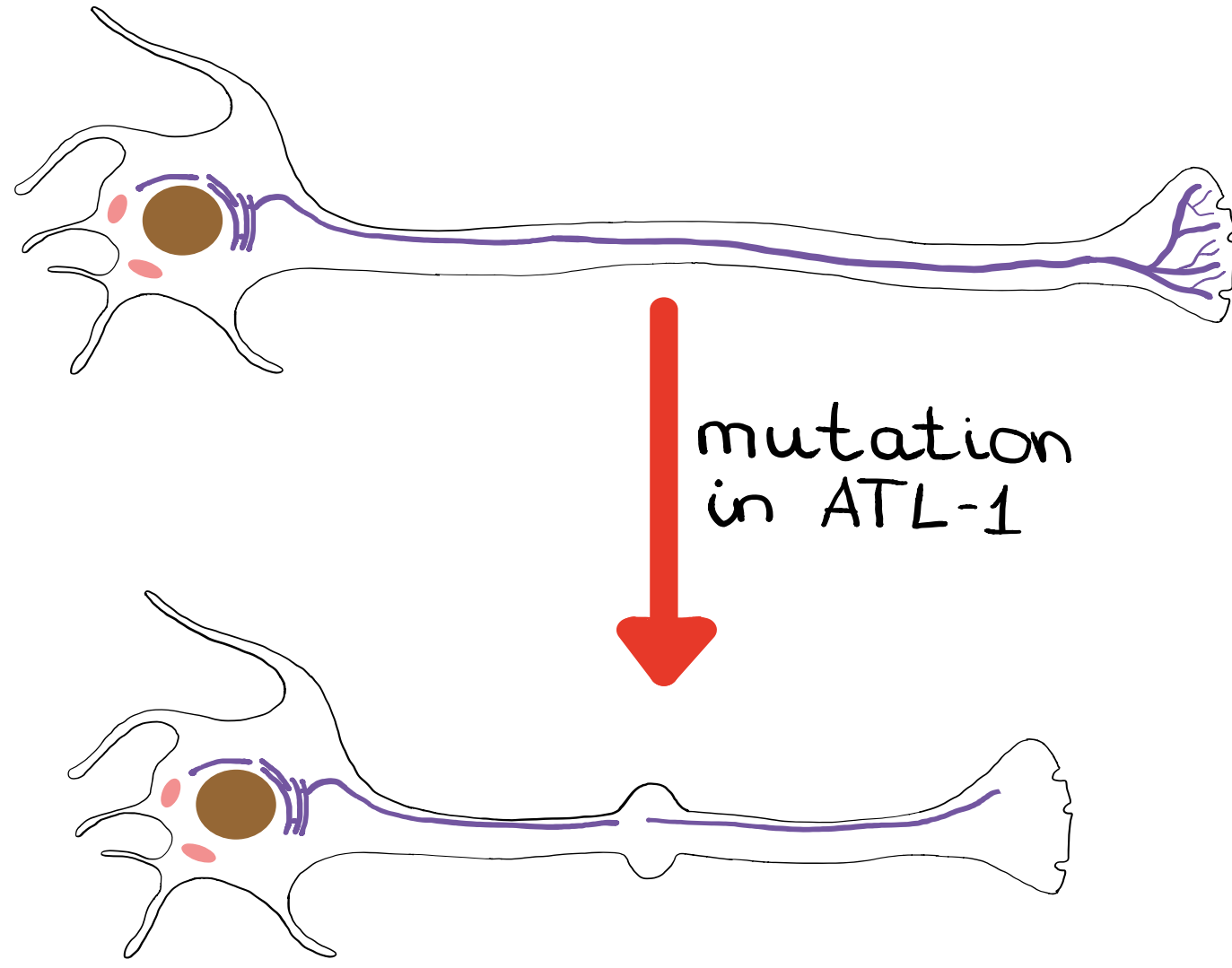


Atlastin 1 (ATL1) is a transmembrane protein, GTPase. It dimerises, ensures cohesion of ER membranes, which is important for its branching. It interacts with Spastin protein, directing ER by microtubules. The L157W mutation leads to enhanced interaction between ATL1 proteins, which affects mobility of the dimer. This leads to shortening of ER, disrupting axon development. This is associated with Spastic Paraplegia.

FGF10



Fibroblast growth factor (FGF) family is involved in a variety of processes including embryonic development, cell growth and tissue repair during morphogenesis. FGFs bind to and activate four members of the tyrosine kinase FGF receptors (FGFRs) family. FGF10, in particular, exhibits mitogenic activity for keratinizing epidermal cells. It binds to FGFR2b and induces dimerisation, which causes the tyrosine kinase domains to initiate a cascade of intracellular signals. Point mutation at position 755 in the FGFR2b gene (S252F) leads to Acrocephalosyndactyly. This point mutation increases the ligand-dependent activation of FGFR2 where the receptor loses its specificity, causing binding of FGFs that normally do not bind to the receptor. Screening of strong inhibitors that prevent this abnormal interaction might lead to the development of new therapeutics against this disease.



Atlastin 1 (ATL1) – трансмембранный белок, ГТФаза. Образует димер, обеспечивает слияние мембран ЭПР, важное для его ветвления. Взаимодействуя с белком Spastin, он направляет ЭПР по микротрубочкам. Мутация L157W приводит к усилению взаимодействия между белками ATL 1, что влияет на подвижность димера. Это приводит к укорачиванию сети ЭПР, нарушению развития аксонов и транспорта веществ. Это связано с развитием Spastic Paraplegia.

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) участвует во множестве процессов, включая эмбриональное развитие, рост клеток и восстановление тканей во время морфогенеза. FGF связываются и активируют четыре члена семейства рецепторов тирозинкиназы FGF (FGFR). FGF10, в частности, проявляет митогенную активность в отношении ороговевших клеток эпидермиса. Он связывается с FGFR2b и индуцирует димеризацию, которая приводит домены тирозинкиназы к инициации каскадов внутриклеточных сигналов. Точечная мутация в 755 позиции FGFR2b (S252F) увеличивает лиганд-зависимую активацию FGFR2b, когда рецептор теряет свою специфичность, вызывая связывание FGF, которые обычно не связываются с рецептором. Эта мутация приводит к Акроцефалосиндактилии. Скрининг сильных ингибиторов, которые предотвращают это не нормальное взаимодействие, может привести к разработке новых терапевтических средств против этого заболевания.

See the other poster for the methods and the main docking results

Acknowledgements:
Dmitry Korkin

Contacts:
Peter Vlasov: pkvlasov@gmail.com

