

Exploring the Effect of Tyrosine 473 Point Mutations on the Interactions Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ and Rosiglitazone

Mengyuan LIU¹, Lushan WANG², Xian ZHAO^{1*}, & Xun SUN^{1*}

¹ State Key Laboratory of Crystal Materials, Shandong University, Jinan, People's Republic of China

² State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Jinan, People's Republic of China

SUMMARY. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) is a ligand-dependent transcription factor which is important in adipocyte differentiation and glucose homeostasis. Rosiglitazone is a PPAR- γ agonist and has been used to treat type II diabetes. The aim of this work is to determine the residues which interact with rosiglitazone could be affected by Y473 point mutations. To achieve this, molecular dynamics simulations of wild type PPAR- γ /rosiglitazone/coactivator complex and its two mutants were carried out. Results show that apart from residue 473, point mutations have influence on the interactions of rosiglitazone with some other residues and lead to reduced agonist binding and transcriptional activity. It is hoped that this information would be helpful for medicinal chemists to design potent PPAR- γ agonists.

RESUMEN. El receptor- γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ) es un factor de transcripción dependiente de ligando que es importante en la diferenciación de adipocitos y en la homeostasis de la glucosa. La rosiglitazona es un agonista de PPAR- γ y se ha utilizado para tratar la diabetes tipo II. El objetivo de este trabajo es determinar si los residuos que interactúan con rosiglitazona podrían verse afectados por mutaciones puntuales Y473. Para lograr esto se llevaron a cabo simulaciones de dinámica molecular del complejo PPAR- γ /rosiglitazona/coactivador tipo salvaje y sus dos mutantes. Los resultados muestran que, además de los residuos 473, las mutaciones puntuales tienen influencia en las interacciones de rosiglitazona con otros residuos y conducen a la reducción de la unión agonista y la actividad transcripcional. Se espera que esta información sea de ayuda para los químicos medicinales en el diseño de potentes agonistas de PPAR- γ .

KEY WORDS: Agonist, Molecular dynamics, Type II diabetes.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* zhaoxian@icm.sdu.edu.cn (Xian Zhao), sunxun@icm.sdu.edu.cn (Xun Sun).