

# Nowe możliwości modelowania molekularnego ligandów receptorów serotoninowych

**mgr Dawid Warszycki**

Receptory rodopsyno-podobne (tzw. klasa A) stanowi najlepiej poznaną grupę receptorów sprzężonych z białkiem G. Jest to spowodowane zarówno licznością tej klasy jak i ich zaangażowaniem w procesy przekaźnictwa sygnałowego. Dużym zainteresowaniem chemii medycznej cieszą się receptory serotoninowe, będące jedną z najważniejszych rodzin receptorów w klasie A. Ze względu na to, że występują zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym układzie nerwowym, stanowią ważny cel terapeutyczny odpowiadający m.in. za regulację neuroprzekaźnictwa, nastrój, rytm dobowy, procesy uczenia się, ciśnienie krwi, pracę serca, apetyt, kontrolę zachowań seksualnych czy aktywność motoryczną. Związki oddziałujące z tą grupą białek pełnią ważną rolę w terapii takich schorzeń jak depresja, lęk, schizofrenia czy deficyty poznawcze. Sprawia to, że dla współczesnej chemii medycznej receptory serotoninowe są jednymi z ważnych punktów uchwytu leków, których ligandy są projektowane między innymi za pomocą metod *in silico*.

W niniejszej pracy zaprezentowano metody obliczeniowe usprawniające poszukiwanie nowych ligandów receptorów serotoninowych. Rozwijają one cztery obszary komputerowo wspomaganego projektowania leków: modeli farmakoforowych, modelowania homologicznego, bioizosteryzmu oraz wektoryzacji struktur związków chemicznych.

Model farmakoforowy (zwany też hipotezą farmakoforową) jest definiowany jako przestrzenna orientacja kluczowych elementów liganda tworzących oddziaływanie z receptorem (takich jak donory i akceptory wiązań wodorowych, obszary hydrofobowe, układy aromatyczne czy polaryzowalne atomy). Model farmakoforowy jest często tworzony dla określonego wycinku przestrzeni chemicznej, co ogranicza jego zastosowanie. W niniejszej rozprawie zaproponowano metodologię tworzenia liniowej kombinacji modeli farmakoforowych, czyli zbioru hipotez w jak najpełniejszy sposób opisujących przestrzeń chemiczną zajmowaną przez

wszystkie ligandy danego receptora. Opracowane podejście nie tylko komponuje najefektywniejsze, pojedyncze hipotezy w kombinacje ale również optymalizuje wszystkie czynniki wpływające na jej ostateczną wydajność w eksperymencie wirtualnego badania przesiewowego.

Zwiększająca się liczba struktur krystalicznych receptorów sprzężonych z białkiem G stwarza coraz większe możliwości modelowania homologicznego innych, dotychczas niewykrytych receptorów. Jednakże białka są strukturami dynamicznymi, i podobnie jak w przypadku modeli farmakoforowych, jeden model nie wystarcza do opisu różnych stanów konformacyjnych receptora biorących udział w wiązaniu ligandów. W niniejszej pracy do modelowania struktury receptora serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> wykorzystano metodę ALiBERO, która tworzy zestaw konformacji kieszeni wiążącej odzwierciedlając swobodę konformacyjną receptora. W 22 przeprowadzonych eksperymentach zoptymalizowano warunki tworzenia zbioru modeli (np. stosunek liczby związków aktywnych do nieaktywnych w zbiorze uczącym, dobór szablonu i preoptymalizacja modelu), a najlepszy zestaw zastosowano jako ostatnie kryterium w eksperymencie wirtualnego badania przesiewowego. W ten sposób znaleziono dwa nowe ligandy receptora 5-HT<sub>1A</sub>, których struktury znacząco różniły się od opisanych już związków aktywnych. Ponadto, optymalny zestaw modeli użyto do zadokowania ligandów referencyjnych, otrzymując podobny sposób oddziaływania z modelem receptora 5-HT<sub>1A</sub> jak opisany wcześniej w literaturze.

Trzecim aspektem prowadzonych badań było zagadnienie bioizosteryzmu, który polega na modyfikacji struktur chemicznych poprzez podstawienie określonych fragmentów strukturalnych innymi, o zbliżonych właściwościach fizykochemicznych. Proces ten ma prowadzić do zachowania aktywności biologicznej związku chemicznego przy równoczesnej ingerencji w jego strukturę. Wykorzystanie bioizosteryzmu pozwala często na znalezienie nieznanymi dotychczas klas strukturalnych. By zbadać potencjał tej metody przeprowadzono wnikliwą analizę podmian bioizosterycznych dla ligandów wszystkich receptorów serotoninowych. Jej interpretacja wskazała najbardziej obiecujące kierunki modyfikacji modulujące aktywność ligandów receptorów serotoninowych, zarówno w obrębie jednego receptora, jak i pomiędzy różnymi celami molekularnymi z tej grupy.

W ostatniej części analizowano problem redukcji wektorowej reprezentacji struktury związku chemicznego. W wielu dziedzinach komputerowo wspomaganego projektowania leków powszechnie używa się binarnego ciągu liczbowego jako reprezentacji struktury chemicznej

(tzw. fingerprint), gdzie „1” oznacza obecność określonego ugrupowania strukturalnego, a „0” jego brak. Mnogość podstruktur może prowadzić do długich reprezentacji, co przekłada się na zwiększenie kosztu obliczeniowego. W pracy zaproponowano algorytm redukcji i hydrydyzacji fingerprintów, który pozwolił na efektywną optymalizację zarówno ich składu jak i ich długości. Co więcej, pozwolił on również na zdefiniowanie tych cech strukturalnych ligandów receptorów serotoninowych, które różnicują je zarówno od związków nieaktywnych jak i od ligandów innych receptorów.

Metody obliczeniowe stanowią nieodzowne ogniwo w procesie projektowania nowych leków. Procedury i technologie opisane w niniejszej pracy stwarzają nie tylko nowe perspektywy w poszukiwaniu ligandów receptorów serotoninowych czyniąc ten proces znacznie bardziej efektywnym, ale mogą one być również stosowane do ligandów dowolnego innego celu biologicznego.