

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt.:

„Zastosowanie metod projektowania podmian bioizosterycznych do analizy sposobu oddziaływania ligandów z receptorem 5-HT<sub>6</sub>”

Celem biologicznym dla związków syntezowanych w ramach doktoratu jest receptor 5-HT<sub>6</sub>, jeden z czternastu podtypów receptorów serotoninowych. Wyniki badań przeprowadzone w ostatniej dekadzie wskazują na jego istotną rolę w rozwoju tkanki nerwowej, różnicowaniu się komórek nerwowych oraz implikują potencjalne zastosowanie związków oddziałujących na ten receptor w terapii chorób neurodegeneracyjnych oraz jako terapia uzupełniająca polepszająca zdolności poznawcze pacjentów dotkniętych zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja czy schizofrenia.

Podstawową metodologią modyfikacji związków zastosowaną w pracy jest tzw. „podmiana bioizosteryczna”, która zakłada modyfikację struktury związku biologicznie aktywnego w ten sposób aby oddziaływał on w dalszym ciągu na ten sam cel biologiczny.

Jako podstawę do projektowania podmian przyjęto bazę ligandów receptora 5-HT<sub>6</sub> zawierającą około 4500 związków chemicznych. Wspomniana baza stanowi zbiór bardzo zróżnicowany pod kątem struktury chemicznej, jednakże około 85% z związków w niej zawartych można opisać farmakoforem składającym się z: protonowalnego atomu azotu, aromatycznego rdzenia cząsteczki, grupy sulfonilowej (będącej podwójnym akceptorem wiązania wodorowego) oraz pierścienia aromatycznego, przy czym protonowalny atom azotu uważany jest za najważniejszy element odpowiedzialny za oddziaływanie z receptorem, ponieważ tworzy on wiązanie wodorowe wzmocnione łądunkiem z kwasem asparaginowym D3.33 (rozpoznawanym jako kluczowy dla wiązania ligandów receptorów serotoninowych). Pozostałe 15% związków pozbawione jest przynajmniej jednego ze wspomnianych elementów, niemniej jednak jedne z najbardziej interesujących są wysoko aktywne ligandy pozbawione zasadowego atomu azotu, których odkrycie spowodowało poddanie w wątpliwość obecnie przyjętego modelu oddziaływań ligand-receptor 5-HT<sub>6</sub>. Jedną z przyjętych hipotez tłumaczących fenomen aktywności tego typu związków jest, że utrata możliwości tworzenia oddziaływania zasadowego atomu azotu z kwasem asparaginowym D3.33 musi być zrównoważona przez inne równocenne oddziaływania.

Celem niniejszej pracy była próba zbliżenia się do wyjaśnienia sposobu interakcji związków chemicznych z receptorem 5-HT<sub>6</sub>. Jako podstawowe założenie przyjęto, że związki chemiczne będące bioizosterami mogą wykazywać odmienny profil oddziaływania z receptorem, tzn. pewne grupy funkcyjne utracą lub zyskają dodatkowe oddziaływania. Korzystając z modelu białka receptorowego, do którego zadokowano pary bioizosterów i łącząc dane dostarczone przez modelowanie molekularne z wartościami powinowactwa, potencjalnie możliwe jest rozpoznanie reszt aminokwasowych mających istotny wpływ na oddziaływanie białka z ligandem.

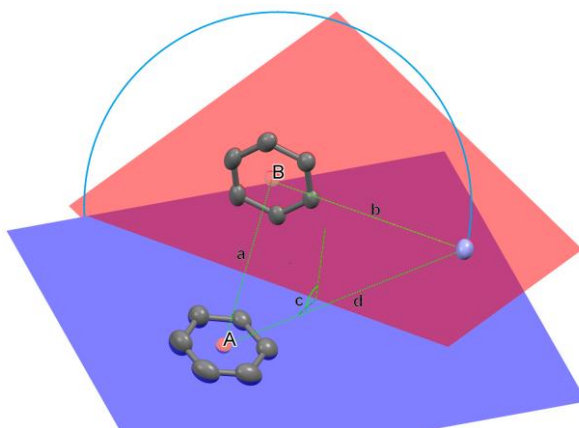
W pracy skupiono się przede wszystkim na badaniu znaczenia układu pierścieni aromatycznych połączonych grupą sulfonową. Plan prac obejmował w pierwszej kolejności wykorzystanie oprogramowania komputerowego (Pipeline Pilot oraz vBrood) do starannego zaprojektowania podmian bioizosterycznych znanych ligandów receptora 5-HT<sub>6</sub>. Otrzymana grupa potencjalnych bioizosterów została wirtualnie sprawdzona pod kątem oddziaływania z receptorem, w celu wstępnego odrzucenia nonsensownych podmian, prawdopodobnie całkowicie niwelujących możliwość oddziaływania z kieszenią wiążącą receptora. Na podstawie otrzymanych wyników

wybrano takie struktury do syntezy, które mogły dostarczyć najwięcej informacji o sposobie oddziaływania liganda z receptorem.

Struktury wybrane do syntezy podzielono na trzy grupy, w ramach których otrzymano sumarycznie trzydzieści związków:

- pierwsza grupa, zawierająca piętnaście związków, skupia się na podmianie biozosterycznej grupy sulfonylowej na karbonylową i metylenową,
  - druga grupa, zawierająca cztery związki, opisuje usztywnienie struktury cząsteczki poprzez zamianę łańcuchowego łącznika na cykliczny,
  - trzecia grupa, zawierająca jedenaście związków, skupia się na zbadaniu możliwości wykorzystania podmiany biozosterycznej do stworzenia cząsteczki o zadanym profilu aktywności biologicznej.
- Dla czternastu związków udało się otrzymać monokryształy i rozwiązać ich strukturę krystaliczną. Zadokowanie związków do modeli homologicznych receptora 5-HT<sub>6</sub> i następcza analiza z wykorzystaniem m.in. deskryptorów oddziaływań strukturalnych pozwoliła opisać prawdopodobne różnice w sposobie wiązania się związków aktywnych i nieaktywnych.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na zaproponowanie nowego farmakofora dla antagonistów receptora 5-HT<sub>6</sub> (ryc. 1). Farmakofor ten różni się od farmakofora znanego dotąd w literaturze brakiem podwójnego akceptora protonu w wiązaniach wodorowych (-SO<sub>2</sub>-) oraz znacznym osłabieniem roli zasadowego atomu azotu. W zamian zaproponowano farmakofor o konformacji przejawiającej się określonym wzajemnym położeniem pierścieni aromatycznych, które jest kluczowe dla oddziaływania z miejscem wiążącym receptora 5-HT<sub>6</sub>. Dodatkowo eksperymenty dokowania zasugerowały alternatywny (w stosunku do klasycznego) sposób ulokowania się cząsteczki liganda w kieszeni wiążącej, w której jest ona zwrócona zasadowym atomem azotu w kierunku wejścia do tejże kieszeni, natomiast jej peryferyjny pierścień aromatyczny tworzy oddziaływania hydrofobowe z resztami fenyloalanin.



Ryc. 1 Proponowany nowy farmakofor dla antagonistów receptora 5-HT<sub>6</sub>. Wskazane odległości i kąty mieszczą się w zakresie a:  $5,450 \pm 0,241 \text{ \AA}$ , b:  $6,159 \pm 0,463 \text{ \AA}$ , c:  $81,37 \pm 9,11^\circ$ , d:  $8,534 \pm 1,038 \text{ \AA}$ . Niebieską linią zaznaczono dozwolone położenie protonowanego atomu azotu, pod warunkiem spełnienia narzuconych więzów odległości.