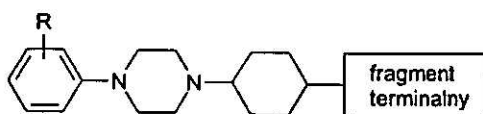


ZŁOŻONE ARYLOPIPERAZYNY O OGRANICZONEJ SWOBODZIE KONFORMACYJNEJ JAKO NARZĘDZIA W MODELOWANIU RECEPTORA 5-HT_{1A}

M. Nowak, A. J. Bojarski

Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

Od kilku lat w Zakładzie Chemii Leków syntezowane są złożone pochodne arylopiperazyn, które w miejsce giętkiego łańcucha alkilowego posiadają pierścień cykloheksanowy [1, 2]. Modyfikacja ta powoduje, że otrzymane związki charakteryzują się znacznie ograniczoną swobodą konformacyjną w stosunku do ich analogów łańcuchowych. Usztywnione związki użyto m.in. do badań nad bioaktywnymi konformacjami arylopiperazyn odpowiedzialnych za pobudzenie lub blokadę receptorów serotoninowych typu 5-HT_{1A} [1, 2]. Stanowią one również doskonałe narzędzia do modelowania samego białka receptorowego, a w szczególności jego miejsca wiążącego oraz bezpośrednich oddziaływań ligand-receptor.



Model fragmentu transbłonowego receptora 5-HT_{1A} otrzymano metodami modelowania porównawczego na matrycy rodopsyny (struktura krystaliczna o rozdzielczości 2,8 Å) przy użyciu programu MODELLER. Pętle wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe zaprojektowano przy użyciu pakietu SYBYL, przez dopasowanie do modelu pętli o najwyższej homologii sekwencyjnej znalezionych w Protein Data Bank. Konformacja modelu została zoptymalizowana przez minimalizację energii, a następnie symulacje dynamiki molekularnej w próżni (pole siłowe GROMOS96). Pozycje i konformacje łańcuchów bocznych tworzących hipotetyczne miejsca wiążące zweryfikowano na podstawie opublikowanych danych z eksperymentów ukierunkowanej mutagenyzy.

Wykonano symulację dokowania pochodnych arylopiperazyny i ich analogów o zmniejszonej swobodzie konformacyjnej do zoptymalizowanego modelu. Otrzymane niskoenergetyczne konformacje kompleksu ligand-receptor pozwoliły na określenie miejsca wiązania sztywnych arylopiperazyn i zidentyfikowanie aminokwasów biorących bezpośredni udział w interakcji z ligandem.

Literatura

- [1] M. H. Paluchowska, M. J. Mokrosz, A. J. Bojarski, A. Wesołowska, J. Borycz, S. Charakchieva-Minol, E. Chojnacka-Wójcik, *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 4952.
- [2] M. H. Paluchowska, A. J. Bojarski, S. Charakchieva-Minol, A. Wesołowska, *Eur. J. Med. Chem.*, 37 (2002) 273.