

SABINA PODLEWSKA*/**, ENZA LACIVITA***, MARCELLO LEOPOLDO***,
ANDRZEJ J. BOJARSKI*

NARZĘDZIA DO OCENY STABILNOŚCI METABOLICZNEJ *IN SILICO*

AFILIACJA: * Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków; ** Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; *** Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet w Bari, Włochy

Nieustanny wzrost możliwości i skuteczności różnorodnych narzędzi obliczeniowych sprawia, że są one wykorzystywane niemal na każdym etapie procesu projektowania nowych leków – nie tylko do oceny potencjalnej aktywności związków chemicznych, lecz również do wstępnej ewaluacji własności fizykochemicznych, farmakokinetycznych czy potencjalnej toksyczności.

Przedstawione badania były związane z konstrukcją narzędzia do przewidywania stabilności metabolicznej związków chemicznych *in silico*. Badania przeprowadzono w podejściu opartym o budowę i właściwości znanych ligandów oraz w oparciu o strukturę przestrzenną wybranych podtypów cytochromu P450.

Badania przeprowadzono dla wybranych ligandów receptora serotoninowego 5-HT7 – serii długołańcuchowych arylopiiperazyn. Związki scharakteryzowano za pomocą jedno-, dwu- i trój- wymiarowych deskryptorów molekularnych (PaDEL-Descriptor, QikProp), a model predykcyjny skonstruowano w oparciu o modyfikację maszyny wektorów nośnych przystosowanej do realizacji zadań regresyjnych (*ligand-based*). Z kolei w podejściu *structure-based* związki zadokowano do kryształów wybranych izoform CYP450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9), uzyskane kompleksy ligand-receptor opisano przy pomocy deskryptorów oddziaływań strukturalnych (SIFt), a ocenę stabilności przeprowadzono przy wykorzystaniu protokołu do automatycznej oceny wyników dokowania, uwzględniającego schemat oddziaływań danego związku z poszczególnymi podtypami CYP.

Opracowane narzędzia okazały się skuteczne w przewidywaniu stabilności metabolicznej związków. Z uwagi na złożoność problemu ich skuteczność jest większa w przypadku analizy związków należących do określonej grupy chemicznej. Dalsze badania będą poświęcone optymalizacji skonstruowanych metodologii pod kątem ich wykorzystania w eksperymentach przesiewowych (*virtual screening*).

Badania finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (www.ncn.gov.pl) w ramach grantu PRELUDIUM 2013/09/N/NZ2/01917.