

Bibliografia:

- [1] Sinal C. J., Webb C. D., Bend J. R. "Differential in vivo effects of alpha-naphthoflavone and beta-naphthoflavone on CYP1A1 and CYP2E1 in rat liver, lung, heart, and kidney." *J. Biochem. Mol. Toxicol.* (1999) 13: 29-40.
- [2] Aluru N., Vuori K., Vijayan M. M. „Modulation of Ah receptor and CYP1A1 expression by alpha-naphthoflavone in rainbow trout hepatocytes." *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* (2005) 141: 40-9.

Poszukiwanie ligandów receptora 5-HT₇ poprzez wirtualne badania przesiewowe z wykorzystaniem metody porównywania kształtu i dokowania molekularnego
Mateusz Jabłoński¹, Justyna Kalinowska-Tłuścik¹, Pascal Bonnet², Grzegorz Satała³, Andrzej Bojarski³

¹Zespół Biokrytalografii, Zakład Krystalochemii i Krystalofizyki, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

²Instytut Chemii Organicznej i Analitycznej, Uniwersytet w Orleanie, Orlean, Francja

³Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków
jablonski.krystalografia@gmail.com

Poster

Serotonina (5-HT, 5-hydroksytryptamina) jest jedną z najstarszych ewolucyjnie biogennych monoamin. Rodzinę receptorów serotoninowych podzielono na 7 głównych klas, spośród których wyróżnić można co najmniej 14 różnych klas. Przedstawiciel ostatniej głównej klasy, receptor 5-HT₇, uczestniczy m.in. w regulowaniu temperatury i odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie pamięci. Brak eksperymentalnych danych strukturalnych większości członków rodziny receptorów 5-HT stanowi wyzwanie w procesie projektowania selektywnych ligandów poszczególnych klas. Problem ten jest szczególnie widoczny podczas projektowania ligandów receptora 5-HT₇, ponieważ wykazują one często powinowactwo do receptora 5-HT_{1A}, charakteryzującego się wysokim podobieństwem sekwencji aminokwasowej. W niniejszej pracy podjęto próbę znalezienia potencjalnych ligandów receptora serotoninowego 5-HT₇ nie wykazujących aktywności wobec receptora 5-HT_{1A}. Podstawową zasadą opracowanego protokołu wirtualnych badań przesiewowych było połączenie czasochłonnej metody dokowania molekularnego oraz metody porównania kształtu. Takie rozwiązanie miało na celu umożliwienie przeszukania bazy milionów cząsteczek w przeciągu kilku dni na zwykłej stacji roboczej. Pierwszy etap składał się z dokowania znanych ligandów o wysokim powinowactwie do celu biologicznego. Uzyskane w ten sposób konformacje stanowiły następnie matrycę porównywania kształtu związków z przeszukiwanej bazy. W kolejnym etapie, jedynie najwyżżej ocenione pod względem podobieństwa związki były wykorzystane w eksperymentach dokowania molekularnego. Wirtualne badania przesiewowe z wykorzystaniem opisanego protokołu przeprowadzono na bazie ZINC. Część najwyżżej ocenionych związków została zakupiona oraz zbadana pod kątem powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇.