

SABINA PODLEWSKA\*/\*\*, ALBERT J. KOOISTRA\*\*\*, MARTON VASS\*\*\*,  
RAFAŁ KAFEL\*\*\*, ANDRZEJ J. BOJARSKI\*, CHRIS DE GRAAF\*\*\*

## **ZDEFINIOWANIE WYMAGAŃ STRUKTURALNYCH DLA SELEKTYWNOŚCI POMIĘDZY WYBRANYMI PODTYPAMI RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH A RECEPTOREM HISTAMINOWYM H<sub>1</sub>**

AFILIACJA: \* Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, Kraków; \*\* Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; \*\*\* Division of Medicinal Chemistry, Vrije Universiteit Amsterdam

Receptory serotoninowe (5-HTR) i histaminowe są przedstawicielami receptorów aminergicznycch należących do klasy A receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCRs). Receptory te odgrywają niezwykle istotną rolę w funkcjonowaniu organizmów żywych, biorąc udział niemal we wszystkich procesach fizjologicznych, jakie w nich zachodzą. Aktywność receptorów 5-HT oraz receptorów histaminowych jest modulowana przez wzajemnie regulowane uwalnianie odpowiednich amin biogennych, stanowiących ich naturalne ligandy – serotoniny i histaminy. Zaburzenia w funkcjonowaniu układu serotonergicznego są związane m.in. z etiologią zaburzeń poznawczych, depresji, zaburzeń psychotycznych, lęku czy choroby Alzheimera. Z kolei układ histaminergiczny reguluje wydzielanie gruczołowe i napięcie mięśni gładkich, a także bierze udział w mediacji procesów zapalnych i odczynów alergicznych, a w ostatnim czasie zintensyfikowano również badania nad jego rolą w powstawaniu i leczeniu zaburzeń psychicznych.

W przedstawionych badaniach poszukiwano wymagań strukturalnych dla selektywności pomiędzy receptorami 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> oraz 5-HT<sub>7</sub> a receptorem histaminowym H<sub>1</sub>. Zestawy związków selektywnych i nieselektywnych zadokowano do odpowiednich modeli homologicznych receptorów 5-HT oraz do kryształu receptora H<sub>1</sub>. Uzyskane kompleksy ligand-receptor opisano za pomocą fingerprintu oddziaływań strukturalnych, a następnie przeprowadzono analizę statystyczną oddziaływań z poszczególnymi aminokwasami dla danej grupy związków. Ponadto, przeprowadzono symulacje dynamiki molekularnej dla kompleksów analizowanych białek z Lisuridem (nieselektywnym wobec H<sub>1</sub>R) oraz LSD (selektywnym wobec H<sub>1</sub>R) połączone z analogiczną analizą oddziaływań ligand-receptor.

Uzyskane wyniki pozwoliły na wytypowanie aminokwasów odpowiedzialnych za selektywność w każdej z analizowanych par 5-HT<sub>x</sub>/H<sub>1</sub>, stanowiących podstawę do poszukiwania związków o zadanym profilu aktywnościowym w obrębie badanych grup receptorów. / Badania finansowane ze środków NCN w ramach stypendium doktorskiego na podstawie decyzji numer DEC-2015/16/T/NZ2/00058.