

Nr rejestracyjny: 2015/18/M/NZ7/00377; Kierownik projektu: mgr Sabina Marta Podlewska

Celem Projektu jest znalezienie nowych strukturalnie zwi zków wykazujących zdolność do wpływania na aktywność receptora serotoninowego 5-HT₇, przy jednoczesnej optymalizacji stabilności i metabolicznej zwi zków, z wykorzystaniem protokołu obliczeniowego opartego o metody uczenia maszynowego.

Receptory serotoninowe 5-HT₇ znajdują się głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, choć ich występowanie nie ogranicza się jedynie do tego obszaru, gdyż ich obecność potwierdzono również m.in. w ośniku, jelitach, sercu, nerkach czy mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Związki wpływające na aktywność tego receptora są ważne z perspektywy terapii niezwykle istotnych ze społecznego punktu widzenia schorzeń, takich jak depresja, zaburzenia poznawcze, łękliwość czy choroba Alzheimera. Z drugiej strony, sama aktywność nie jest wystarczająca, aby dany związek mógł stanowić substancję leczniczą – konieczne jest również posiadanie przez związek odpowiednich cech fizykochemicznych, farmakokinetycznych, brak toksyczności, czy właśnie wykazywanie się odpowiednią stabilnością i metaboliczną.

Wiele czynników, jak np. gwałtowny wzrost mocy obliczeniowej komputerów, istotny wzrost wiedzy z zakresu biologii człowieka, a także w jakiejś mierze innowacje wprowadzane w obszarze badań nad wiadczalnymi zrewolucjonizowały proces produkcji nowych leków. Obecnie nie jest on już oparty na intuicji czy przypadku, lecz odkrywanie nowych leków jest rezultatem długotrwałego, acz systematycznego procesu poszukiwania nowych substancji aktywnych. Z kolei rosnące możliwości oferowane przez przemysł informatyczny pozwalają na istotne skrócenie i zmniejszenie kosztów tego procesu poprzez zastosowanie różnorodnych metod obliczeniowych. Z chwili obecnej, są one wykorzystywane na każdym etapie produkcji nowych farmaceutyków, zarówno do poszukiwania nowych zwi zków wykazujących powinowactwo do określonego typu receptora, do optymalizacji ich własności fizykochemicznych, eliminacji toksyczności czy poprawy stabilności i metabolicznej, do przeprowadzania statystyk z różnych etapów badań czy nawet później, już po wprowadzeniu leku na rynek, pomagają w monitorowaniu i analizie skutków ubocznych.

Rosnąca ilość danych, niezwykle pomocna z jednej strony, z drugiej – staje się coraz to również ograniczeniem dla metod obliczeniowych z uwagi na niewystarczające moce obliczeniowe komputerów. Dlatego ciągle dąży się do zastępowania bardziej „kosztochłonnymi” zadaniami takimi, które nie wymagają wykorzystania tak zaawansowanych zasobów komputerowych. Ogromną popularność w dziedzinie komputerowo wspomaganego projektowania leków zyskuje metoda uczenia maszynowego. Są one zaliczane do metod sztucznej inteligencji i pozwalają na względnie szybkie analizy znacznych ilości danych.

W przedstawionym projekcie metody uczenia maszynowego zostaną zastosowane zarówno do oceny potencjalnej aktywności zwi zków wobec receptora serotoninowego 5-HT₇, jak również do ewaluacji stabilności i metabolicznej. Skonstruowane narzędzia zostaną wykorzystane do oceny komercyjnie dostępnych bibliotek zwi zków chemicznych, jak również do oceny zwi zków wygenerowanych w sposób wirtualny na podstawie już znanych zwi zków aktywnych wobec receptora 5-HT₇ (tzw. ligandów). Modele predykcyjne zostaną skonstruowane zarówno tylko w oparciu o znane już ligandy 5-HT₇R (ocena aktywności) oraz zwi zków o do wiadczalnie zweryfikowanej stabilności i metabolicznej w przypadku oceny tego parametru (tzw. podejście *ligand-based*), jak również w oparciu o schemat oddziaływania zwi zków o potwierdzonej aktywności odpowiednio z receptorem 5-HT₇ oraz wybranymi podtypami cytochromu P450, grupy enzymów odpowiedzialnych za przemiany leków w organizmie (tzw. podejście *structure-based*). Związki wskazane przez narzędzia obliczeniowe jako najbardziej aktywne i stabilne zostaną zakupione, a w przypadku do wiadczalnego potwierdzenia ich korzystnej aktywności i stabilności zostaną również zsyntezowane serie ich pochodnych.

Badania będą realizowane we współpracy z Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu w Bari, jednostki do wiadczonej zarówno w prowadzeniu badań zwi zanych z poszukiwaniem zwi zków aktywnych wobec receptora 5-HT₇, jak również w prowadzeniu prac nad stabilnością i metaboliczną zwi zków.

Znalezienie nowych stabilnych zwi zków aktywnych wobec 5-HT₇R może docelowo przyczynić się do rozwoju nowych leków działających w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pozwalając na terapię schorzeń niezwykle silnie wpływających na prawidłowe funkcjonowanie społeczeństwa.