

Analiza oddziaływań w centrach wiążących białek jako narzędzie wspomagające przewidywanie aktywności inhibicyjnej

Wiktoria Jedwabny

Głównym celem przedstawionej rozprawy była analiza fizycznej natury wiązania białko-ligand z użyciem metod opartych na pierwszych zasadach mechaniki kwantowej, w celu utworzenia możliwie prostego i uniwersalnego, nieempirycznego modelu oceny aktywności inhibicyjnej ligandów. Referencyjne energie oddziaływania MP2 zostały podzielone na multipolową składową elektrostatyczną, poprawkę penetracyjną, wymienną, delokalizacyjną oraz składową korelacyjną. Przeprowadzone analizy dla pięciu różnych grup inhibitorów wskazują, że optymalny model powinien zawierać dwie dalekozasięgowe składowe energii oddziaływania, t.j. składową multipolową oraz dyspersyjną, tworząc model MED (*Electrostatic Multipole and Dispersion*). W modelu MED, pierwszy człon jest reprezentowany przez kumulatywne rozwinięcie atomowego momentu multipolowego (CAMP, *Cumulative Atomic Multipole Moment*), natomiast drugi przez funkcję dyspersyjną D_{as} , rozwiniętą przez Pernal i współpracowników i aproksymującą dokładne wartości oddziaływań dyspersyjnych i wymiennie-dyspersyjnych uzyskanych w ramach rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii SAPT(DFT).

Wyniki uzyskane w ramach modelu MED zostały zestawione z referencyjnymi wynikami MP2, a następnie porównane z wartościami uzyskanymi komercyjnymi oraz dostępnymi w domenie publicznej empirycznymi funkcjami oceniającymi. Przeanalizowano pięć różnych systemów białko-ligand, w tym receptory biorące udział w oddziaływaniach białko-białko (PPI):

- Hydrolazę amidów kwasów tłuszczowych (FAAH) z 22 inhibitorami będącymi estrami 3-fenyllofenylowymi kwasu N-cykloheksylokarbaminianowego
- Meninę z 18 inhibitorami będącymi pochodnymi tienopirymidyny, celującymi w oddziaływanie menina-MLL (białko fuzyjne *mixed lineage leukemia*)
- Reduktazę pterydyny 1 *Trypanosoma brucei* (TbPTR1) z 6 inhibitorami będącymi pochodnymi benzimidazolu
- Receptor efrynowy A2 (EphA2) z 15 inhibitorami będącymi pochodnymi kwasu litcholowego, celującymi w oddziaływanie EphA2-efryna A1
- Fosfodiesterazę 5 (PDE5) z 5 inhibitorami podstawianymi szeregiem halogenów o rosnącej polaryzowalności

Uzyskane wyniki wskazują, że istotną korelację z danymi eksperymentalnymi można otrzymać przy użyciu modelu MED. Zaproponowany model obejmuje najważniejsze dalekozasięgowe składowe energii oddziaływania, tj. multipolową składową elektrostatyczną oraz oddziaływania dyspersyjne i wymiennie-dyspersyjne (D_{as}), które występują pomiędzy białkiem a ligandem (tutaj inhibitorem). Przedstawione wyniki porównano z danymi uzyskanymi przy zastosowaniu klasycznych, powszechnie używanych, empirycznych funkcji oceniających aktywność inhibicyjną, wskazując możliwość wykorzystania technik opartych na elementach metod *ab initio* w projektowaniu inhibitorów. Co więcej, dzięki pominięciu krótkozasięgowego członu wymiennego, model MED nie jest wrażliwy na defekty strukturalne, które często występują w modelach kompleksów białek z inhibitorami.

Przedstawione w rozprawie rozszerzenie funkcji D_{as} obejmuje halogeny, dzięki czemu model MED może być stosowany w przypadku licznych inhibitorów podstawianych fluorowcami. Ponieważ w literaturze liczba takich ligandów stale rośnie, rozszerzenie funkcji D_{as} powinno zwiększyć zakres stosowalności modelu MED. Porównanie wyników uzyskanych dla modelu MED ze wszystkimi dostępnymi dotychczas wersjami funkcji D_{as} zaprezentowano na przykładzie fosfonowych inhibitorów urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPA). Ponadto zakres stosowalności MED został przetestowany w przypadku systemów, w których efekty solwatacyjne mogły okazać się istotne.