

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 68

Broj 3

Beograd, 2018.

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

SPECIJALNI BROJ/SPECIAL ISSUE

VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem

Zajedno stvaramo budućnost farmacije

Beograd, 10-14. oktobar 2018.

VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation

Creating the future of pharmacy together

Belgrade, October 10-14, 2018

3/2018

ARH. FARM.

Godina 68

Br. 3

Strana 369- 838

Beograd

ARHIV ZA FARMACIJU

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE
ARCHIVES DE PHARMACIE - ARCHIVES OF PHARMACY

IZLAZI OD 1951. GODINE

IZDAVAČ

SAVEZ FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

11000 Beograd, Bulevar vojvode Mišića 25, pošt. fah 664

tel/fax: + 381 11 2648 385; +381 11 2648 386

e-mail: fds@sbb.rs; sfus@farmacija.org

www.farmacija.org

IZDAVAČKI SAVET

Milana Dučić - Apoteka „Beograd”,

Sonja Kuštrin-Đorđević - Udruženje farmaceuta Beograda,

Ivanka Miletić - Savez farmaceutske udruženja Srbije,

Dubravka Urošev - Savez farmaceutske udruženja Srbije,

Nenad Vulović - Udruženje farmaceuta Beograda

UREDNIKA ARHIVA

Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA

Radica Stepanović-Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

Sažeci radova nisu lektorisani

Radove objavljene u časopisu Arhiv za farmaciju indeksiraju: EMBASE i SCOPUS

ARHIV ZA FARMACIJU izlazi šest puta godišnje
na sajtu Saveza farmaceutske udruženja Srbije
www.farmacija.org

KOMPJUTERSKI DIZAJN AGONISTA I ANTOGNISTA 5-HT_{2A} RECEPTORA

**Milica Radan, Mirjana Antonijević, Teodora Đikić,
Katarina Nikolić, Danica Agbaba**

Katedra za farmaceutsku hemiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet (Srbija)

Serotoninski 5-HT_{2A} receptori su uključeni u mnogobrojne fiziološke i patofiziološke procese. Strukturno različiti ligandi (agonisti, antagonisti i inverzni agonisti) dovode do različitih konformacionih promena ovih receptora, izazivajući brojne biološke odgovore.

Da bi se molekul ponašao kao agonista/antagonista potrebno je da poseduje različite funkcionalne grupe i specifične interakcije sa određenim aminokiselinama u vezujućem mestu receptora. Razumevanje i objašnjavanje različitosti u strukturi i vezivanju za receptor, kod agonista i antagonista, može biti od značaja za racionalni dizajn novih lekova.

Za razumevanje strukturnih razlika u farmakoforama, kao i kinetici vezivanja i zmeđu agonista i antagonista korišćeni su *ligand-based* i *structure-based* pristupi. 3D-QSAR (*3D-quantitative structure activity relationship*) studije su izvođene na grupama od 79 agonista i 90 antagonista. Uporedo su odrađene četiri simulacije molekularne dinamike: serotoninski 5-HT_{2A} receptor u kompleksu sa agonistima (serotonin, lorkaserin) i antagonistima (klozapin, ziprazidon).

Dobijeni statistički i validacioni parametri za modele agonista i antagonista ukazuju na pouzdanost i dobru predviđajuću moć 3D-QSAR modela. Najznačajnije varijable formiranih modela daju nam uvid u najvažnije strukturne razlike između njih. Rezultati MD simulacije otkrivaju najvažnije razlike u konformacionim promenama uzrokovane vezivanjem agoniste/antagoniste, kao i interakcije liganada sa ključnim aminokiselinama, odgovornim za vezivanje. Pomoću trajektorije iz MD simulacije izvučeni su modeli, 3D strukture 5-HT_{2A} receptora u njegovom aktivnom (agonist-vezujućem) i inaktivnom (antagonist-vezujućem) stanju.

Na osnovu ovih *in silico* rezultata moguće je zaključiti da li je jedinjenje agonista ili antagonista. Formirani modeli će dalje biti korišćeni za *ligand-based* i *structure-based* virtualni skrining i racionalni dizajn novih 5-HT_{2A} liganada.

COMBINED LIGAND AND STRUCTURE-BASED APPROACH IN SEARCH OF 5-HT_{2A} RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS

**Milica Radan, Mirjana Antonijević, Teodora Đikić,
Katarina Nikolić, Danica Agbaba**

Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy (Serbia)

The serotonin 5-HT_{2A} receptors have shown a wide range of clinical implications since they are involved in various physiological and pathophysiological processes. Structurally diverse ligands (agonists, antagonists, and inverse agonists) can lead to different biological responses, by provoking different conformational changes of these receptors.

To behave like an agonist/antagonist the molecule should have a set of functional groups and specific interactions with certain amino acids in the binding site. Understanding and explaining dissimilarities in agonist/antagonist structure and receptor binding would be beneficial for future rational drug design.

To understand structural differences in pharmacophores as well as the binding kinetics of agonists and antagonists, we have combined ligand-based and structure-based approaches. 3D-quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) studies were performed on a series of 79 agonists and 90 antagonists. Simultaneously, we run four molecular dynamics (MD) simulations: 5-HT_{2A} in complex with agonists (serotonin, lorcaserin), and antagonists (clozapine and ziprasidone).

Obtained statistical and validation parameters for agonists and antagonists model indicated the reliability and good predictive potential of the 3D-QSAR models. The most influential variables of selected models gave us the insight into major structural dissimilarities between them. Results of MD simulation revealed major differences in conformational changes caused by agonist/antagonist binding, as well as ligand interactions with the key amino acids, responsible for them. Additionally, from MD simulation trajectory, we have extracted 3D structure models of 5-HT_{2A} in its active (agonist-bound) and inactive (antagonist-bound) state.

Using these finding we will be able to discriminate whether a compound is agonist or antagonist, *in silico*. Furthermore, models that we have generated will be further used for ligand-based and structure-based virtual screening and rational drug design of novel 5-HT_{2A} ligands.