

Oddziaływania elektrostatyczne mają znaczący wpływ na powstawanie i trwałość kompleksów białko-ligand. Informacja na temat oddziaływań elektrostatycznych może zostać uzyskana za pomocą eksperymentalnych badań rozkładu gęstości elektronowej. Gęstość elektronowa opisuje prawdopodobieństwo znalezienia elektronu w danym miejscu i wyznacza się ją za pomocą dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształach. Podczas analizy danych, powszechnie stosowany jest model niezależnych atomów IAM. Nie uwzględnia on jednak wielu efektów, wpływających na zmiany w rozkładzie gęstości elektronowej atomów, co doprowadza do błędów w wynikach końcowym. Lepszym modelem, który uwzględnia tego typu efekty jak wspomniane powyżej, jest model Hansena-Coppensa gęstości elektronowej. Matematyczne rozwinięcie, występujące we wzorze opisującym gęstość elektronową wg. tego modelu nazywa się pseudoatomem.

Kryształy przeznaczone do badań gęstości elektronowej muszą spełnić restrykcyjne warunki, by możliwe było wyznaczenie gęstości elektronowej na sposób ilościowy. Wymagana jest bardzo wysoka rozdzielczość uzyskanych danych. Bardzo często jakość kryształów odbiega od oczekiwanej i wykonanie pomiarów o takiej rozdzielczości nie jest możliwe. Tego typu pomiary są również bardzo kosztowne i nie zawsze opłaca się za wszelką cenę do nich dążyć. Przekłada się to jednak na brak możliwości uwzględnienia subtelniejszych efektów elektronowych co możliwe jest w modelu Hansena-Coppensa. Zauważono jednak, że parametry pseudoatomów są bardzo zbliżone do parametrów atomów o identycznym otoczeniu chemicznym. Doprowadziło to do powstania banków pseudoatomów, by model IAM mógł zastąpić modelem bardziej wydajnym – modelem przenaszalnych asferycznych atomów TAAM. Dzięki temu możliwa jest rekonstrukcja gęstości elektronowej zarówno w małych cząsteczkach jak i w białkach i ich kompleksach dla kryształów o słabszej jakości.

Na podstawie banku pseudoatomów, analizie powierzchni Hirshfelda (informującej o oddziaływaniach międzycząsteczkowych) i kwantowej teorii atomów w molekułach QTAIM (umożliwiającej analizę gęstości elektronowej), przeprowadzono analizę kompleksów analogów witamin grupy D z receptorem (białkiem VDR), z którym naturalnie oddziałują. Na podstawie tej analizy zaprojektowano witaminy D o najwyższym powinowactwie do VDR. Takie podejście jest nowe i wydaje się obecnie najbardziej dokładną i precyzyjną metodą do projektowania leków. Celem niniejszego projektu jest weryfikacja, eksperymentalne potwierdzenie czy teoretycznie obliczone właściwości nowych analogów witamin grupy D będą miały potwierdzenie w rzeczywistości.

Za pomocą opisanej powyżej metody zostały zaprojektowane analogi witamin grupy D o najniższej energii elektrostatycznej oddziaływań z VDR. W niniejszym projekcie planuje się otrzymać jeden z zaprojektowanych analogów oraz pochodną 19-nor tego analogu. Uzyskane w niniejszym projekcie fragmenty budulcowe zawierające pierścień dolny (A) witamin D oraz pierścienie górne (C/D) będzie można w przyszłości zastosować do otrzymania kolejnych zaprojektowanych związków. Synteza w niniejszym projekcie stanowi narzędzie do osiągnięcia celu, jakim jest uzyskanie analogów witaminy D. Następnie będzie można poddać je badaniom strukturalnym, teoretycznym oraz fizyko- i biochemicznym. Otrzymane wyniki zostaną porównane z wynikami uzyskanymi teoretycznie. Sprawdzony także zostanie wpływ drobnych zmian strukturalnych (modyfikacja 19-nor) na te wyniki. Ze względu na to, że zaplanowana synteza wymaga przeprowadzenia kilkunastoetapowych dróg syntetycznych i jest czasochłonna, stanowi ona główne zadanie w niniejszym projekcie. Łącznie, zaplanowanych jest 30 etapów syntez. Związkami wyjściowymi będą kwas *L*-(-)-chinowy dla fragmentu A oraz ergokalcyferol dla fragmentu C/D. Ostateczne związki zostaną poddane badaniom strukturalnym, teoretycznym oraz fizyko- i biochemicznym.

Projekt ma na celu potwierdzenie, czy nowa, teoretyczna metoda projektowania ligandów opierająca się na banku pseudoatomów, analizie powierzchni Hirshfelda i QTAIM ma swoje przełożenie na rzeczywiste właściwości kompleksów ligandów z białkami. Powodzenie tego projektu zapoczątkowałoby nie tylko nowy trend w dziedzinie projektowania leków, ale też możliwość lepszego zrozumienia oddziaływań pomiędzy białkami receptorowymi i lekami. Choć nie jest to głównym celem projektu, to jego ewentualny sukces dostarczyłby także nowych analogów witamin grupy D, które można by było zastosować jako nowe leki.