

Od kiedy w 1967 roku wybuchła pierwsza epidemia zarażeń wirusem Ebola licznie występujące ogniska gorączki krwotocznej charakteryzują się co raz wyższym odsetkiem śmiertelności. Objawy infekcji początkowo są grypopodobne, szybko przechodząc w stadium wielosystemowej niewydolności organizmu. Infekcja szczególnie dotkliwie dotyka układu pokarmowego (wymioty, biegunka), oddechowego (duszności, ból w klatce piersiowej), krążenia (niedociśnienie, obrzęk, krwawienie) oraz nerwowego (splątanie, śpiączka). Wirus jest przekazywany przez bezpośredni kontakt z płynami ustrojowymi lub zanieczyszczoną odzieżą zakażonego. Nieprzewidywalny początek epidemii, łatwość rozprzestrzeniania się wirusa, szybka progresja choroby, wysoka śmiertelność oraz brak zatwierdzonej skutecznej szczepionki lub terapii sprawia, że wirus Ebola jest sklasyfikowany w grupie najgroźniejszych czynników mogących być wykorzystanym przez terrorystów. Dlatego też potrzeba znalezienia skuteczniejszej terapii jest aż tak paląca. Najbardziej specyficzną częścią cyklu życiowego wirusa Ebola jest wejście do komórki gospodarza, w której istotną rolę odgrywa białko NPC1 umożliwiające zwolnienie RNA do cytoplazmy i zainicjowanie replikacji. By do tego nie dopuścić należy znaleźć inhibitor białka Niemann-Pick C1 (NPC1) i związku z tym celem nadrzędnym niniejszego projektu będzie właśnie uzyskanie wiedzy na temat cech strukturalnych inhibitorów białka NPC1 istotnych dla ich aktywności.

Realizacja projektu polegać będzie na stworzeniu protokołu wirtualnego badania przesiewowego, będącego próbą hierarchizacji związków chemicznych ze względu na ich potencjalne działanie inhibicyjne wobec białka NPC1. Wzmiankowany protokół wirtualnego badania przesiewowego będzie polegał na stworzeniu i zastosowaniu szeregu filtrów, które pozwolą *in silico* wybrać najbardziej wartościowe związki do syntezy lub zakupu. W niniejszym projekcie kaskada badania przesiewowego składać się będzie z następujących po sobie filtrów: preselekcji, mapowania farmakoforowego, protokołu dokowania, określeniu parametrów ADME, klastrowania oraz wizualnej inspekcji. Gotowa procedura wirtualnego badania przesiewowego zostanie wykorzystana do walidacji wirtualnej, kombinatorycznej biblioteki związków (również zaprojektowanej w ramach niniejszego projektu), która pozwoli na wybranie do syntezy (w Instytucie Chemii Organicznej i Analitycznej w Orleanie, ICOA) lub na zakupienie (z komercyjnych zbiorów związków organicznych) najbardziej obiecujących struktur.

Wymiernymi efektami podjętego problemu będzie co najmniej jedna publikacja naukowa w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Wszystkie otrzymane wyniki zostaną także zaprezentowane na konferencjach zarówno ogólnopolskich jak i międzynarodowych, a Zakład Chemii Leków, jako pierwszy ośrodek w Polsce angażujący się w prace nad związkami hamującymi rozwój wirusa Ebola, poszerzy realizowaną dotychczas tematykę badań. Ponadto, uczestnictwo w programie pozwoli kandydatowi na uzupełnienie posiadanego doświadczenia naukowego w umiejętności samodzielnego kierowania projektem badawczym, tak niezbędnej na kolejnych etapach naukowej kariery.