

Świdrowce to pasożyty powodujące groźne choroby człowieka, takie jak leiszmanioza (wywołana przez gatunki *Leishmania*), choroba Chagasa (świdrowiec amerykański) i śpiączka afrykańska (świdrowiec nagany). Pasożyty te są przenoszone przez owady, a wywoływane przez nie choroby są szeroko rozprzestrzenione głównie w krajach tropikalnych i subtropikalnych. Jednak przypadki leiszmaniozy zdarzają się też w południowej Europie, a globalne ocieplenie prawdopodobnie zwiększy zakres występowania tych chorób w krajach europejskich. Obecnie stosowane leki są związane z takimi problemami jak: (i) toksyczność, (ii) wykształcanie oporności przez pasożyty, (iii) ograniczona dostępność, np. ze względu na koszt leczenia. **Opracowywanie nowych leków przeciw chorobom wywołanym przez te pasożyty, jest stosunkowo nieopłacalne dla firm farmaceutycznych, zatem finansowanie badań ze środków publicznych jest konieczne, aby promować postęp w tej dziedzinie.**

Niektóre nowe strategie walki ze świdrowcami skupiają się na szlaku redukcji kwasu foliowego. Zarówno komórki ludzi, jak i pasożytów, potrzebują kwasu foliowego do wzrostu. Przykładowo, blokowanie szlaku kwasu foliowego jest jednym z mechanizmów działania leków anti-nowotworowych, takich jak metotreksat. Niedawno zaczęto też rozważać możliwość blokowania tego szlaku u świdrowców, np. optymalizując istniejące leki anti-nowotworowe. Jednakże, metabolizm świdrowców różni się od ludzkiego, m.in. mają one specyficzne białko, reduktazę pterydynową 1 (PTR1), która powoduje oporność tych pasożytów m.in. na metotreksat. W ostatnich latach, przeprowadzono kilka prób projektowania inhibitorów dla PTR1, ale są one utrudnione częściowo ze względu na ograniczoną wiedzę na temat struktury i aktywności tego białka. W szczególności własności dynamiczne PTR1 są słabo poznane. Z drugiej strony, wiele dotychczasowych badań pokazuje, że dynamika enzymów jest bardzo istotna dla pełnionej przez nie funkcji. **Dlatego też, w obecnym projekcie, postanowiliśmy zbadać dynamikę PTR1 w kontekście jego oddziaływań z substratami i inhibitorami. Taka wiedza będzie bardzo pomocna w projektowaniu inhibitorów PTR1, a co za tym idzie, w opracowywaniu nowych leków zabijających pasożyty.**

Badanie dynamiki biocząsteczek metodami eksperymentalnymi jest kosztowne i w pewnych aspektach ograniczone, ponieważ eksperymenty często dostarczają wiedzy na temat średnich struktur (np. krystalografia), zespołów struktur (np. jądrowy rezonans magnetyczny) lub skal czasowych różnych ruchów (np. anizotropia fluorescencji). Dlatego też zdecydowaliśmy się użyć podejścia obliczeniowego, w szczególności – zastosować metodę dynamiki molekularnej i pokrewne techniki. Metody te pozwalają na śledzenie w czasie rzeczywistym ruchów cząsteczek w badanym układzie. **Metoda dynamiki molekularnej może pokazać ważne funkcjonalnie ruchy białka PTR1, oraz jak są one związane z jego aktywnością enzymatyczną i wiązaniem inhibitorów. Z badań dynamicznych możemy również zaczerpnąć wiedzę na temat najważniejszych czynników wpływających na tworzenie kompleksów białko–inhibitor. Ponadto, w naszych badaniach będziemy porównywać własności dynamiczne wariantów białek PTR1 różnych pasożytów. Wyniki tych analiz przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów regulujących aktywność PTR1 i w projektowaniu jego inhibitorów.**