

# Opracowanie modelu homologicznego receptora NK1 z wykorzystaniem danych o międzygatunkowych różnicach wiązalności ligandów

Dzięki rozwojowi chemii leków w XX wieku, współczesna medycyna dysponuje wieloma skutecznymi i bezpiecznymi lekami stosowanymi w leczeniu rozmaitych chorób. Niestety, wciąż istnieje niemała ilość chorób, których leczenie jest bardzo trudne, lub wiąże się z licznymi niedogodnościami dla pacjentów. Stąd też ciągła potrzeba poszukiwania nowych – skuteczniejszych i bezpieczniejszych – substancji leczniczych.

Leki działają przez włączanie i wyłączenie różnych „przełączników” wewnątrz organizmu. Te „przełączniki” to białka receptorowe, enzymy, kwasy nukleinowe albo inne elementy nazywane szerzej jako cele molekularne. Aby lek mógł wywrzeć swoje działanie, jego cząsteczka musi dopasować się (niczym zamek do klucza) do kieszeni wiążącej celu molekularnego. Dla racjonalnego i skutecznego projektowania nowych leków konieczna jest wiedza o tym, jak molekuly lecznicze dopasowują się do miejsc wiążących. Zdobywanie takiego podglądu umożliwiają krystalografia białek. Niestety, eksperymenty krystalograficzne są względnie trudne, a czasami nawet niemożliwe do wykonania. Wtedy, pewną pomocą służyć mogą badania teoretyczne, tzw. modelowanie homologiczne, w których kształt białek i ich miejsc wiążących przewiduje się na podstawie kształtu innych podobnych białek.

„Przełącznik” analizowany w naszym projekcie – receptor tachykininowy NK1 – jest właśnie takim przypadkiem, gdzie brak jest eksperymentalnej struktury krystalograficznej. Z drugiej strony, jest to bardzo ważny cel molekularny dla potencjalnych nowych leków. Celowanie w ten „przełącznik” może pozwolić na regulację lub leczenie zjawisk takich jak wymioty związane z chemioterapią, zaburzenia psychiczne, bóle przewlekłe czy rozwój nowotworów. Dlatego też w ramach projektu chcemy opracować modele homologiczne receptora NK1. Pomogą one w przyszłości w poszukiwaniu nowych leków działających przez to białko.

Oryginalnym elementem naszego projektu jest fakt, że wykorzystywać będziemy nie tylko modele wygenerowane przez komputer. Do ich oceny zastosujemy różne dane eksperymentalne, w tym dane o międzygatunkowych różnicach działania różnych związków chemicznych. Okazuje się bowiem, że np. ludzkie i szczurze receptory NK1 różnią się nieco w swojej budowie i działaniu. Dane tego typu pomogą nam w opracowaniu prawidłowych modeli struktury NK1.

W ramach projektu zsyntezowana i przebadana zostanie również seria nowych związków chemicznych, które posłużą nam do opracowania modelu. Potencjalnie, niektóre z nich mogą zostać zastosowane jako narzędzia do dalszych badań, ale też jako substancje lecznicze.