

Fluor jest najbardziej elektroujemnym pierwiastkiem występującym w przyrodzie, który w porównaniu do pozostałych halogenowców (Cl, Br, czy I) indukuje w cząsteczkach związków organicznych całkiem odmienne właściwości, m.in.: podwyższa kwasowość sąsiadujących grup funkcyjnych (COOH, OH), obniża zasadowość amin, oraz wpływa na biodostępność, lipofilowość i stabilność metaboliczną. Stąd fluorowanie cząsteczek chemicznych stało się często używaną modyfikacją przy opracowywaniu nowych leków. Od momentu zatwierdzenia przez Agencję Żywności i Leków (*ang.* FDA) pierwszego leku zawierającego podstawnik fluorowy ($-CF_3$ w halotanie – 1950 rok) na rynku farmaceutycznym pojawiło się już ponad 200 leków zawierających atom(y) fluoru (wg. najnowszych doniesień, w fazie testów klinicznych jest nawet ponad 400 związków). W ostatnich latach liczba fluorowanych leków wzrosła do około 30% wszystkich nowo zatwierdzonych, a według najnowszych statystyk leki zawierające atom fluoru są jednymi z najczęściej przepisywanych i jednocześnie najbardziej zyskowych na rynku farmaceutycznym w Stanach Zjednoczonych (np. fluoksetyna, escitalopram, efawirenz, safinamide). Ponadto, fluorowane związki używane w rolnictwie stanowiły w 1970 roku tylko 3% rynku, podczas gdy obecnie nawet 50%. Fluor, mimo najwyższej elektroujemności, jest słabym akceptorem wiązań wodorowych i w przeciwieństwie do pierwiastków z jego grupy, nie posiada zdolności do tworzenia wiązań halogenowych w cząsteczkach organicznych.

Pomimo tak istotnego znaczenia fluoru w chemii medycznej, nadal nie w pełni wyjaśniono w jaki sposób wpływa on na modyfikacje właściwości fizykochemicznych związków oraz na zmianę ich aktywności biologicznej (podstawienie fluorem może powodować zarówno osłabienie ale również nawet kilkuset-krotne zwiększenie aktywności biologicznej). W dzisiejszych czasach poszukiwanie nowych fluorowanych pochodnych związków bioaktywnych odbywa się na drodze prób i błędów, ponieważ dostępne oprogramowanie do racjonalnego projektowania leków nie posiada odpowiednich informacji pozwalających przewidzieć, jakie zmiany spowoduje zastąpienie wodoru lub innej grupy funkcyjnej atomem fluorem. Jednak na podstawie wielu wstępnych badań modelowych układów przeprowadzonych w Zakładzie Chemii Leków dysponujemy obszerną wiedzą na temat tworzenia wiązań wodorowych przez fluor oraz jego wpływu na tworzenie wiązań wodorowych poprzez sąsiadujące grupy funkcyjne.

Głównym celem projektu jest opracowanie nowego algorytmu *in silico*, który umożliwi określenie roli fluoru w celu uzyskania poprawy właściwości farmakodynamicznych związków bioaktywnych na przykładzie znanych, wybranych pięciu leków (m.in. risperidonu i paracetamolu). Uzyskane wyniki wysokosprawnych obliczeń kwantowo-chemicznych (modelowanie molekularne, dokowanie molekularne, dynamika molekularna) zostaną uwzględnione w racjonalnym projektowaniu nowych, bardziej aktywnych fluorowanych pochodnych tych leków. Drugim celem projektu jest określenie roli fluoru w tworzeniu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych (HB) w układach biologicznych, ponieważ nie jest jasne, w jaki sposób fluor działa jako akceptor HB i jaki jest wkład energetyczny w stabilizacji takich oddziaływań w systemach biomolekularnych.

Uzyskane wyniki mogą być wykorzystane w dalszych pracach badawczych nie tylko przez nasz zespół, ale także przez inne grupy naukowców pracujących nad racjonalnym projektowaniem nowych leków. Jednocześnie, wyniki mogą ułatwić racjonalne wykorzystanie fluoru do sterowania właściwościami farmakodynamicznymi istniejących leków lub nowych ligandów, np. poprzez kontrolowanie oddziaływań międzycząsteczkowych tworzonych przez fluor lub sąsiednie grupy funkcyjne. Dodatkowo uzyskana wiedza i algorytmy mogą zostać wykorzystane do stworzenia nowego lub ulepszenia istniejącego oprogramowania do komputerowego wspomagania projektowania leków, co doprowadzi do skrócenia czasu i ograniczy ilość modyfikacji struktury wiodącej w celu uzyskania optymalnej struktury molekularnej leku.