

Kluczową rolę w zrozumieniu właściwości leków tj. oddziaływań z receptorem, mechanizmu wiązania i jego siły, odgrywają modyfikacje struktury z wykorzystaniem zjawiska bioizosteryzmu. Bioizostery to podstawniki lub grupy wykazujące podobieństwo właściwości fizycznych, chemicznych i na ogół biologicznych. Metody wykorzystywane do identyfikacji grup bioizosterycznych można podzielić na dwie kategorie: oparte na wiedzy i algorytmach komputerowych. Żadna z tych metod nie uwzględnia roli solwatacji, czyli zupełnie ignoruje efekt hydrofobowy, który często dominuje energią swobodną wiązania pomiędzy ligandem i receptorem. Przedłożony projekt jest oparty na solidnych fundamentach projektowania ligandów, jednakże proponuje nowe podejście, aby pokonać jedną z najtrudniejszych przeszkód chemii medycznej tzn. przewidywanie energii swobodnej wiązania ligand-receptor. Jednakże definicja bioizosterów pomija zupełnie efekty solwatacyjne, hydrofobowe oraz związane ze zmianą energii oddziaływań. Ze względu na to projekt ten ma na celu weryfikację, a następnie rozszerzenie i ulepszenie istniejącej bazy bioisosterów uwzględniając efekt entalpowy (zwiększenie, zmniejszenie siły oddziaływań niekowalencyjnych) oraz efekt entropowy (zmiany związane z uwolnieniem cząsteczek wody z kieszeni wiążącej oraz z redukcją swobody konformacyjnej ligandu i receptora). Cel ten zostanie osiągnięty dzięki połączeniu badań eksperymentalnych: pomiarów rentgenograficznych i izotermicznej kalorymetrii miareczkowej oraz badań teoretycznych: obliczeń *ab-initio* i symulacji dynamiki molekularnej nad syntetycznymi receptorami, które zostaną użyte jako model referencyjny do definicji prawdziwych bioizosterów. Po segregacji ugrupowań bioizosterów na te, które swoją siłą wiązania w większym stopniu zawdzięczają efektowi entalpowemu lub entropowemu, zostaną zdefiniowane deskryptory fizykochemiczne lub związane z opisem gęstości elektronowej, które będą w stanie rozróżnić zbadane bioizostery. Zaproponowane właściwości będą następnie użyte do poszukiwań nowych bioizosterów, które szerzej będą eksplorować przestrzeń chemiczną.

Mimo rewolucji w projektowaniu leków, ogromnych inwestycji poczynionych w ostatnich czterech dziesięcioleciach ilość zaakceptowanych leków rocznie pozostaje niezmienna. Badacze także podkreślają fakt, że „prawdziwie” innowacyjne leki stanowią jedynie 10%. Należy skupić się na jakości proponowanych związków do badań eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo*, nie koniecznie na ich ilości. Wiele czynników wpływa na ten wynik, z jednej strony znaczenie ma specyfika przemysłu farmaceutycznego, ale również ciągle przeważa paradygmat modelu sztywnego rozpoznawania pomiędzy cząsteczkami. Proponowane badania nad procesem tworzenia kompleksów, uwzględniając dynamikę systemu i rolę wody, jest jedyną metodą umożliwiającą szersze zrozumienie zasad determinujących ten proces. Umożliwi to stworzenie nowej, ulepszonej bazy bioizosterów. Krok ten jest niezbędny do racjonalnego projektowania leków np. przez ulepszenie szeroko stosowanych bioizosterów, zrozumienie podobieństwa chemicznego i biologicznego cząsteczek, jak również pozwoli to na udoskonalenie używanych pól siłowych do szacowania energii wiązania receptor-ligand.