

"I like to move it, move it" - optymalizacja czasu przebywania liganda w receptorze oparta o symulacje dynamiki molekularnej jako szansa na poprawę aktywności farmakologicznej związków

Rzeczywisty produkt leczniczy jest związany z optymalizacją szerokiego zestawu parametrów, dotyczących zarówno jego aktywności wobec zdefiniowanych celów biologicznych, jak również związanych z bezpieczeństwem jego stosowania. W przedstawionym Projekcie skupiamy się na **czasie przebywania związku w receptorze** – własności, która jest stosunkowo często pomijana na etapie projektowania *in silico*, czy też wstępnej charakterystyki potencjału aktywnościowego *in vitro*. Zaplanowane badania projektowe stanowią odpowiedź na liczne doniesienia literaturowe o istotności tego parametru dla odpowiedniego działania farmakologicznego związków. Wskazują one, że **dłuższy czas trwania kompleksu ligand-receptor może poprawiać skuteczność leków**, wydłużać okno terapeutyczne, a także pozwala na zwiększenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku. Powiązanie czasu działania terapeutycznego z długością trwania kompleksu leku z jego celem biologicznym nie jest koncepcją nową, jednak w ostatnich latach obserwuje się gwałtowny wzrost zainteresowania tym parametrem.

Badania projektowe obejmują kompleksowe zbadanie determinantów molekularnych dla przedłużonego czasu przebywania związku w receptorze na przykładzie ligandów trzech ważnych celów terapeutycznych: wybranych podtypów receptorów serotoninowych (5-HT_{2A} i 5-HT₇) oraz receptora μ -opiodowego. Białka te są przedstawicielami receptorów sprzężonych z białkiem G (ang. *G protein-coupled receptors*; GPCRs), stanowiących jedną z głównych klas celów molekularnych dla różnorodnych kampanii projektowania leków. Receptory serotoninowe są kojarzone przede wszystkim z ich istotną rolą w ośrodkowym układzie nerwowym, a nieprawidłowe funkcjonowanie układu serotonergicznego wiąże się z licznymi zaburzeniami psychicznymi. Ligandy receptorów serotoninowych są także badane pod kątem ich aktywności przeciwbólowej, a przedmiotem badań projektowych będą wybrane ligandy receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT₇ o udowodnionej zdolności uśmierzania bólu i znoszenia skutków ubocznych leków opiodowych. Z kolei receptor μ -opiodowy jest standardowym celem terapeutycznym dla większości opiodów używanych klinicznie w leczeniu bólu. Pomimo stosunkowo dużej skuteczności działania, stosowanie opiodów wiąże się z ryzykiem wystąpienia szerokiego spektrum działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rozwój tolerancji czy uzależnienia. Biorąc pod uwagę fakt, że ból jest stanem, który dotyka (w różnym stopniu) praktycznie całą populację, wysoce pożądane jest poszukiwanie nowych związków wykazujących działanie przeciwbólowe.

Badania projektowe obejmują **zastosowanie nowoczesnych metod obliczeniowych i *in vitro* do kompleksowej charakterystyki starannie wyselekcjonowanej serii związków (ligandy 5-HT_{2A}R, 5-HT₇R i receptora μ -opiodowego) o zróżnicowanej aktywności farmakologicznej. Identyfikacja determinantów molekularnych przedłużonego czasu przebywania w receptorze będzie wspierana przez opracowane w ramach działań projektowych narzędzia oparte o metody uczenia maszynowego. Będą one zastosowane do przetwarzania danych z symulacji dynamiki molekularnej i przewidywania czasu przebywania związku w receptorze na podstawie danych z symulacji. Wiedza uzyskana w ramach Projektu zostanie wykorzystana do wprowadzenia modyfikacji strukturalnych do wybranych związków wiodących w celu ich optymalizacji pod kątem czasu rezydencji, a także do przygotowania i oceny wirtualnej biblioteki związków – pochodnych istniejących ligandów rozpatrywanych receptorów zdolnych do tworzenia długotrwałych kompleksów z danym białkiem. Ponadto, wszystkie dane obliczeniowe zgromadzone podczas realizacji Projektu zostaną udostępnione poprzez **włączenie do bazy GPCRmd**, kompleksowego repozytorium symulacji dynamiki molekularnej dla receptorów GPCR.**

