

Kwas glutaminowy jest głównym przekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym ssaków. Od jego aktywności zależą procesy uczenia się i zapamiętywania. Działanie kwasu glutaminowego polega na przekazywaniu informacji między komórkami nerwowymi poprzez oddziaływanie z wyspecjalizowanymi białkami, zwanymi receptorami glutaminowymi. Połączenie się cząsteczki kwasu glutaminowego z odpowiednim receptorem wywołuje jego aktywację, a co za tym idzie, przesłanie impulsu nerwowego dalej. Niektóre z receptorów glutaminowych są związane z kanałami jonowymi (tzw. receptory NMDA, AMPA i kainowe) i pośredniczą w przepływie jonów dodatnich przez komórki nerwowe.

Zbyt wysokie stężenie kwasu glutaminowego wywołuje nadmierny napływ jonów dodatnich do komórki, co może powodować uszkodzenie neuronów i w konsekwencji ich śmierć. Tego typu uszkodzenie tkanki nerwowej jest obserwowane między innymi podczas wielu chorób neurologicznych, takich jak niedokrwienny udar mózgu lub padaczka, i chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona lub stwardnienie rozsiane. Z tego powodu badania nad związkami regulującymi aktywność receptorów kwasu glutaminowego są obecnie jednym z ważnych i intensywnie rozwijających się kierunków w poszukiwaniu leków na te choroby.

Wyniki wielu badań wykazują, że związki hamujące działanie receptorów kainowych (tzw. antagoniści receptorów kainowych) posiadają aktywność neuroprotektoryjną i przeciwdrgawkową, a także przeciwbólową w modelach bólu przewlekłego, kooperacyjnego i u pacjentów ze stanami migrenowymi. Niestety, związki tego typu często oddziałują również z innymi receptorami. Dogłębne zrozumienie funkcji oraz znaczenia receptorów kainowych w powstawaniu zaburzeń neurologicznych uzależnione jest więc od znalezienia odpowiednich, wysoce selektywnych (działających tylko na jeden receptor) substancji regulujących ich działanie. Związki takie noszą nazwę narzędzi farmakologicznych.

Celem tego projektu jest znalezienie odpowiednich narzędzi farmakologicznych selektywnie blokujących aktywność receptorów kainowych. Badania naukowe prowadzone będą w obrębie serii związków należących do wspólnej grupy chemicznej o strukturze opartej na rdzeniu chinoksalino-2,3-dionu. W skład badań wchodzi następujące etapy:

- Etap 1. **Projektowanie struktur związków i badania komputerowe** przy użyciu nowoczesnego, wysoko wyspecjalizowanego oprogramowania komputerowego.
- Etap 2. **Synteza chemiczna** serii związków zaprojektowanych w Etapie 1.
- Etap 3. **Badania *in vitro***. Powinowactwo oraz selektywność związków względem poszczególnych receptorów kainowych zostaną zbadane we współpracy z naukowcami z Dep. of Drug Design and Pharmacology Uniwersytetu w Kopenhadze, wiodącej jednostki w dziedzinie badań nad receptorami kwasu glutaminowego. Testy na preparatach z wyizolowanej tkanki mózgu szczura oraz na liniach komórkowych zawierających sklonowane receptory kainowe zostaną wykonane dla serii związków otrzymanych w Etapie 2. Dla wybranych związków zostaną przeprowadzone zaawansowane badania elektrofizjologiczne, potwierdzające ich zdolność do blokowania receptorów kainowych.
- Etap 4. **Badania rozpuszczalności w wodzie i w innych rozpuszczalnikach (metanolu)**. Warunkiem skutecznego oddziaływania związku chemicznego na odpowiedni cel biologiczny w organizmie żywym jest jego dobra rozpuszczalność. Niestety, duża część substancji będących efektem badań rozwiniętego przemysłu farmaceutycznego, tej cechy nie posiada. Z tego powodu, już na etapie projektowania zakładamy zwiększoną rozpuszczalność finalnych związków (poprzez odpowiednie modyfikacje ich struktury), którą to właściwość następnie należy potwierdzić metodą doświadczalną.
- Etap 5. **Badania przenikalności przez błony biologiczne**. Badania te zostaną przeprowadzone dla wybranej grupy kilku związków, przeznaczonych w dalszych etapach do badań na zwierzętach. Tylko związki o odpowiednim stopniu przenikania przez błony biologiczne przejdą do kolejnego etapu.
- Etap 6. **Badania na zwierzętach** dla wybranych 1 lub 2 najbardziej aktywnych i selektywnych związków wyłonionych w Etapach 3, 4 i 5. W tym kroku określona zostanie aktywność przeciwdrgawkowa w kilku modelach eksperymentalnych na myszach.
- Etap 7. **Badania krystalograficzne**. W ramach projektu zostaną podjęte próby krystalizacji wybranych związków w kompleksie z odpowiednimi receptorami. Uzyskanie takich struktur krystalicznych umożliwi analizę oddziaływań białko-antagonista i dalsze efektywne projektowanie związków o spodziewanej aktywności.

W efekcie powyższych badań wybrane zostaną związki chemiczne o najlepszych właściwościach fizykochemicznych, o najwyższym powinowactwie w stosunku do receptorów kainowych oraz wykazujących odpowiednią selektywność w wiązaniu do receptorów kainowych w stosunku do innych receptorów kwasu glutaminowego. Uzyskane wyniki naukowe zostaną opublikowane w czasopiśmie naukowych o zasięgu międzynarodowym i zgłoszone na konferencjach z dziedziny chemii medycznej.