

Załącznik nr 1  
Attachment no. 1

**Zgłoszenie tematu badawczego realizowanego w Szkole Doktorskiej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w ramach rekrutacji podstawowej, w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

**1. Imię i nazwisko promotora, stopień/tytuł naukowy, miejsce zatrudnienia, adres mailowy:**

dr hab. Sabina Podlewska

miejsce zatrudnienia: Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja  
Polskiej Akademii Nauk

e-mail: [smusz@if-pan.krakow.pl](mailto:smusz@if-pan.krakow.pl)

**2. Imię i nazwisko promotora pomocniczego, stopień/tytuł naukowy, miejsce zatrudnienia, adres mailowy:**

dr Ryszard Bugno

miejsce zatrudnienia: Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja  
Polskiej Akademii Nauk

e-mail: [bugno@if-pan.krakow.pl](mailto:bugno@if-pan.krakow.pl)

**3. Temat i opis tematu badawczego (max 250 słów):**

**Optymalizacja czasu przebywania liganda w receptorze jako szansa na poprawę aktywności farmakologicznej ligandów receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>.**

Przedstawiony projekt skupia 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 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.

Przedstawiony projekt skupia się na dwóch przedstawicielach receptorów serotoninowych (5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>) – grupy aminergicznych receptorów transmembranowych sprzężonych z białkiem G. Zaplanowane prace obejmują

interdyscyplinarne badania – modelowanie molekularne (symulacje dynamiki molekularnej), syntezę organiczną oraz badania in vitro. Badania obliczeniowe będą prowadzone w celu zaprojektowania ligandów rozpatrywanych receptorów o wydłużonym czasie przebywania w receptorze, a także w celu identyfikacji determinantów molekularnych wydłużonego czasu rezydencji. Zadaniem doktoranta będzie również synteza zaprojektowanych ligandów (w sumie ok. 50 związków). Ostatecznie, doktorant zweryfikuje aktywność otrzymanych związków wobec 5-HT<sub>2A</sub>R i 5-HT<sub>7</sub>R, oraz ich czas przebywania w receptorze za pomocą badań in vitro (radioizotopowe badania powinowactwa oraz badania kinetyczne techniką powierzchniowego rezonansu plazmonowego)

**4. Informacja o źródle finansowania:**

- stypendium doktoranckiego: środki statutowe IF PAN
- badań do pracy doktorskiej: środki statutowe Zakładu Chemii Leków IF PAN

**5. Wymagania stawiane kandydatom:**

Posiadanie tytułu magistra chemii, magistra farmacji lub kierunków pokrewnych. Doświadczenie laboratoryjne w zakresie syntezy związków organicznych, w tym chemii metaloorganicznej, oraz wiedza z zakresu prowadzenia reakcji w warunkach bezwodnych i beztlenowych, a także umiejętność doboru i stosowania technik chromatograficznych. Doświadczenie w interpretacji danych spektroskopowych (NMR, MS) oraz znajomość programów do zarządzania chemicznymi bazami danych, np. JChem). Znajomość podstawowych technik modelowania molekularnego (dokowanie, modelowanie farmakoforowe, przeszukiwanie w oparciu o podobieństwo strukturalne związków) i/lub znajomość i doświadczenie w realizacji badań in vitro będzie dodatkowym atutem, ale nie jest wymagana.

***Submission of a research topic to be pursued at the Doctoral School of the Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences as part of basic recruitment, in the field of medical and health sciences, discipline pharmacology and pharmacy***

**1. Supervisor: name and surname, degree, affiliation, e- mail address:**

dr hab. Sabina Podlewska

Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences

e-mail: [smusz@if-pan.krakow.pl](mailto:smusz@if-pan.krakow.pl)

**2. Auxiliary supervisor: name and surname, degree, affiliation, e- mail address:**

Ryszard Bugno, PhD

Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences

e-mail: [bugno@if-pan.krakow.pl](mailto:bugno@if-pan.krakow.pl)

**3. Research topic and description (max 250 words):**

**Optimization of ligand residence time as a chance to improve the pharmacological activity of ligands of serotonin receptors 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>7</sub>.**

The project focuses on the compound residence time in the receptor. This property is usually overlooked during the stage of in silico design or in vitro characterization of compound activity. The Project is a response to many recent reports, which stress the importance of this parameter for the pharmacological action of chemical compounds and indicate that the lengthening of the duration of ligand-receptor complex can result in more efficacious drugs, larger therapeutic windows and extended dose intervals. The concept of the correlation of the duration of compound action with the endurance of its complex with the protein is not new, but recently, there has been a sharp increase in interest in this parameter.

The present project focuses on two serotonin receptors, namely 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>7</sub>, representatives of a group of aminergic transmembrane receptors coupled with G protein. The planned work involves interdisciplinary research, including molecular modeling (molecular dynamics simulations), organic synthesis, and in vitro studies. The computational research aims to design ligands for the considered receptors with an extended residence time, as well as to identify the molecular determinants of the extended residence time. Additionally, the PhD student will synthesize the designed ligands (approx. 50 compounds in total). Finally, the PhD student will verify the activity of the obtained compounds towards 5-HT<sub>2AR</sub> and 5-HT<sub>7R</sub>, as well as their residence time in the respective receptor via in vitro tests (radioisotope affinity studies and kinetic studies using the surface plasmon resonance technique).

**4. Funding sources:**

- **doctoral scholarship:** statutory funds of IP PAS
- **research:** statutory funds of the Department of Medicinal Chemistry IP PAS

## 5. Requirements for candidates:

A master's degree in chemistry, pharmacy or related fields.

Laboratory experience in the synthesis of organic compounds, including organometallic chemistry, and knowledge of conducting reactions in anhydrous and anaerobic conditions, as well as in selecting and applying chromatographic techniques. Experience in interpreting spectroscopic data (NMR, MS) and familiarity with software for chemical databases management, e.g., JChem). Knowledge of basic molecular modeling techniques (docking, pharmacophore modeling, screening based on structural similarity of compounds) and/or knowledge and experience in conducting in vitro tests will be an additional advantage, but it is not a requirement.