

Załącznik nr 1
Attachment no. 1

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

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

Sabina Podlewska, dr hab., Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, e-mail: smusz@if-pan.krakow.pl

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

Tomasz Danel, dr, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, e-mail: tomasz.danel@uj.edu.pl

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

Zastosowanie symulacji dynamiki molekularnej do określenia determinantów molekularnych wpływających na kinetykę i czas rezydencji ligandów receptorów serotoninowych i opioidowych

Przedstawiony Projekt koncentruje się na obliczeniowej analizie czasu przebywania ligandów w receptorze, wykorzystując symulacje dynamiki molekularnej, oraz na identyfikacji determinantów molekularnych wpływających na modyfikację tego parametru. Kluczowe elementy strukturalne i oddziaływania molekularne znalezione po opracowaniu wyników symulacji dynamiki molekularnej umożliwią przeprowadzenie wirtualnego przesiewania bibliotek związków chemicznych w celu znalezienia ligandów wybranych receptorów serotoninowych i opioidowych o wydłużonym czasie przebywania w miejscu wiązania.

W ramach pracy doktorskiej zaplanowano przeprowadzenie symulacji dynamiki molekularnej dla około 150 związków chemicznych, a także opracowanie protokołu obliczeniowego do automatycznej analizy uzyskanych wyników, z możliwością zastosowania metod uczenia maszynowego. Wyniki te posłużą do realizacji procedury wirtualnego przesiewania, prowadzącej do identyfikacji związków o pożądanym właściwościach kinetycznych (w szczególności o wydłużonym czasie przebywania w receptorze). Wytypowane związki zostaną zakupione z komercyjnych baz danych, a pochodne wybranych ligandów zostaną zsyntezowane w ramach projektu.

Powinowactwo ligandów do rozpatrywanych receptorów oraz ich właściwości kinetyczne zostaną określone w eksperymentach in vitro. Uzyskane dane eksperymentalne posłużą jako podstawa do opracowania modeli zależności struktura-kinetyka (ang. structure-kinetics relationship, SKR), które umożliwią lepsze zrozumienie mechanizmów ich działania oraz projektowanie związków o zoptymalizowanym czasie przebywania w receptorze.

4. Informacja o źródle finansowania:

- stypendium doktoranckiego: OPUS Nr 2023/49/B/NZ7/03340
- badań do pracy doktorskiej: OPUS Nr 2023/49/B/NZ7/03340

5. Wymagania stawiane kandydatom:

posiadanie tytułu magistra chemii, magistra farmacji, magistra biofizyki lub kierunków pokrewnych;

doświadczenie w wykorzystaniu narzędzi modelowania molekularnego w procesie komputerowo wspomaganego projektowania leków, w szczególności symulacji dynamiki molekularnej oraz doświadczenie w analizie wyników symulacji molekularnych. Znajomość programów do zarządzania chemicznymi bazami danych i/lub znajomość i doświadczenie w realizacji badań in vitro (badania powinowactwa do receptorów, badania kinetyki wiązania) 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 recruitment for a project, in the field of medical and health sciences, discipline: pharmacology and pharmacy,

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

Sabina Podlewska, dr hab.; Department of Medicinal Chemistry, Maj Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, e-mail: smusz@if-pan.krakow.pl

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

Tomasz Danel, PhD, Faculty of Chemistry Jagiellonian University, e-mail: tomasz.danel@uj.edu.pl

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

Application of molecular dynamics simulations to explore factors influencing kinetics and residence time of ligands of serotonin and opioid receptors

The presented Project focuses on the computational analysis of ligand residence time, utilizing molecular dynamics simulations, and the identification of molecular determinants that influence this parameter. Key structural elements and molecular interactions identified through the analysis of the molecular dynamics output will enable virtual screening of libraries of chemical compounds to discover ligands of selected serotonin and opioid receptor subtypes with prolonged residence time.

Within the Project, the molecular dynamics simulations will be conducted for approximately 50 compounds. In addition, development of a computational protocol for automated analysis of the obtained results is planned with the potential incorporation of machine learning methods. The obtained results will be used during virtual screening to identify compounds with desirable kinetic properties, particularly prolonged residence time. Selected compounds will be purchase from commercial databases, and derivatives of the most promising ligands will be synthesized within the Project.

The binding affinities of ligands towards considered receptors, together with their kinetic properties, will be determined via in vitro experiments. The obtained data will serve as the basis for developing structure-kinetics relationship (SKR) models, facilitating a deeper understanding of mechanisms of ligand action and design of compounds which are optimized in terms of residence time.

4. Funding sources:

- **doctoral scholarship:** OPUS No 2023/49/B/NZ7/03340
- **research:** OPUS No 2023/49/B/NZ7/03340

5. Requirements for candidates:

a master's degree in chemistry, pharmacy, biophysics or related fields; experience in using molecular modeling tools in computer-aided drug design, particularly molecular dynamics simulations, as well as experience in analyzing molecular simulation outcome. Familiarity with software for managing chemical databases and/or knowledge and experience in conducting in vitro studies (receptor affinity studies, binding kinetics studies) will be an additional asset but are not required.