

STRESZCZENIE

Wstępne badania mechanizmów oraz bezpieczeństwa stosowania leków są możliwe dzięki zaawansowanym metodom obliczeniowym. Ze względu na ciągle rosnące wymagania dotyczące oceny toksyczności leków, testy *in silico* są niezastąpionym narzędziem, które na podstawie struktury chemicznej cząsteczki przewidują jej aktywność biologiczną.

W niniejszych rozważaniach uwagę skupiono na dwóch lekach powszechnie stosowanych w zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego: tiagabinie (TGB) oraz paroksetynie (PRX). Dane piśmiennicze wskazują, iż u 1% pacjentów leczonych TGB występuje zjawisko tachykardii. Najnowsze wytyczne oceny kardiotoxyczności skupiają się na kanałach zaproponowanych przez Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA): KV11.1, NaV1.5-late, CaV1.2, KV4.3, KVLQT1/mink oraz Kir2.1. Interakcja z KV11.1, NaV1.5-late, CaV1.2 ma decydujący wpływ na ryzyko wywoływania arytmii. W związku z tym w pracy: KV11.1, NaV1.5, and CaV1.2 Transporter Proteins as Antitarget for Drug Cardiotoxicity zebrano najważniejsze informacje dotyczące jonowych kanałów obecnych w sercu. Przeprowadzona analiza stała się podstawą do przeprowadzenia procesu dokowania molekularnego cząsteczki TGB do modeli ludzkich kanałów jonowych: hKv11.1, hNav1.5, hCav1.5. Otrzymane wyniki porównano z wartościami otrzymanymi dla związków referencyjnych, a następnie potwierdzono testami *in vitro*. Uzyskane dane opisano w pracy zatytułowanej: Antiepileptic Drug Tiagabine Does Not Directly Target Key Cardiac Ion Channels KV11.1, NaV1.5 and CaV1.2. Uzyskane metodami chemii obliczeniowej wartości energii kompleksów R-TGB z modelami ludzkich kanałów jonowych wskazują, iż interakcje te prawdopodobnie nie stanowią przyczyny wywoływania tachykardii po stosowaniu terapii TGB.

Techniki modelowania molekularnego wykorzystano również w badaniach neurogenego mechanizmu działania PRX. W tym celu z sukcesem zadokowano badaną cząsteczkę do miejsc aktywnych transporterów hMATs: hSERT, hNET, hDAT, oraz hGAT1. Testy potwierdziły interakcję PRX ze wszystkimi badanymi transporterami, niemniej ustalono, że zjawisko neurogenezy z wysokim prawdopodobieństwem zachodzi głównie dzięki interakcji PRX - hSERT. Dodatkowo interesującym okazał się fakt, iż PRX oddziałuje z hGATs, co daje możliwość poszukiwania nowych pochodnych PRX, tworzących jeszcze silniejsze połączenia. Otrzymane dane zweryfikowano testami farmakologicznymi na komórkach jajnika chomika chińskiego, które potwierdziły wychwyt zwrotny kwasu γ -aminomasłowego ze szczeliny synaptycznej.

słowa kluczowe: kanały jonowe, tiagabina, paroksetyna, neurogeneza, repozycjonowanie leków

Studia Neurochem. Mepolohu