

Modelowanie struktury transporterów kwasu gamma-aminomasłowego jako istotnego celu biologicznego i terapeutycznego

W długim i żmudnym procesie poszukiwania nowych leków istotną rolę odgrywają metody modelowania komputerowego. Badanie oddziaływań związków bioaktywnych z makrocząsteczkami można prowadzić w oparciu o znajomość struktury celu biologicznego lub też konstruując odpowiednie modele. W przedstawionym projekcie celem molekularnym badań są transportery dla kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Kwas gamma-aminomasłowy jest głównym przekaźnikiem w układzie nerwowym, odpowiedzialnym za hamowanie różnych procesów. Po uwolnieniu z komórek nerwowych i wywołaniu efektu jest usuwany na dwóch drogach: wychwytu lub metabolizmu. Za wychwyt są odpowiedzialne transportery GABA, a ich struktura nie jest do dnia dzisiejszego poznana.

Dysfunkcja komórek nerwowych uwalniających kwas gamma-aminomasłowy może prowadzić do wielu zjawisk patologicznych i występowania chorób takich jak zaburzenia lękowe, padaczka, choroby neurodegeneracyjne, schizofrenia, bezsenność, zaburzenia ruchowe czy stany bólowe. Możliwość nasilenia działania GABA poprzez zahamowanie jego wychwytu stanowi atrakcyjny cel terapeutyczny. Pierwszym lekiem z tej grupy wprowadzonym na rynek i jak dotąd jedynym jest tiagabina, która jest stosowana w terapii padaczki. Obecnie prowadzone są badania nad możliwością zastosowania związków blokujących transportery GABA w terapii różnych schorzeń, innych niż padaczka tj. w leczeniu lęku, depresji czy bólu.

Celem naukowym projektu jest zbudowanie nowych modeli transporterów dla kwasu gamma-aminomasłowego (GAT-1, GAT-2, GAT-3 i GAT4) oraz zbadanie sposobu oddziaływania z nimi znanych substancji, w tym leku tiagabiny.

Wspomniane transportery zostaną zbudowane w oparciu o strukturę innych białek transportowych tj. transportera dopaminowego i serotoninowego. Uzyskane modele będą oceniane pod względem budowy, a najlepsze z nich posłużą do zbadania sposobu wiązania wybranych związków. Zostaną wyszukane przyczyny, dla których niektóre substancje blokują wszystkie transportery GABA, a inne substancje wpływają tylko na wybrane typy transporterów. Informacje te w przyszłości mogą być stosowane do projektowania nowych związków o pożądanym wpływie na różne transportery GABA.

Dzięki realizacji projektu możliwe stanie się dokładniejsze poznanie struktury transporterów dla kwasu gamma-aminomasłowego. Zostaną zbudowane modele czterech mysich transporterów GAT-1, GAT-2, GAT-3 i GAT-4, najczęściej używanych w badaniach biologicznych oraz ich ludzkich odpowiedników (GAT-1, BGT-1, GAT-2 i GAT-3). Przeprowadzone analizy wykażą zarówno różnice międzygatunkowe jak pomiędzy poszczególnymi typami transporterów. Prezentowany projekt porusza zagadnienia, które nie były dotąd zgłębiane, co gwarantuje opublikowanie uzyskanych wyników w renomowanych czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Realizacja projektu przyczyni się do poszerzenia wiedzy na temat transporterów kwasu gamma-aminomasłowego i będzie stanowić istotną bazę dla zespołów badawczych poszukujących nowych leków hamujących transportery GABA o potencjalnym zastosowaniu w terapii padaczki, depresji, lęku lub bólu.