

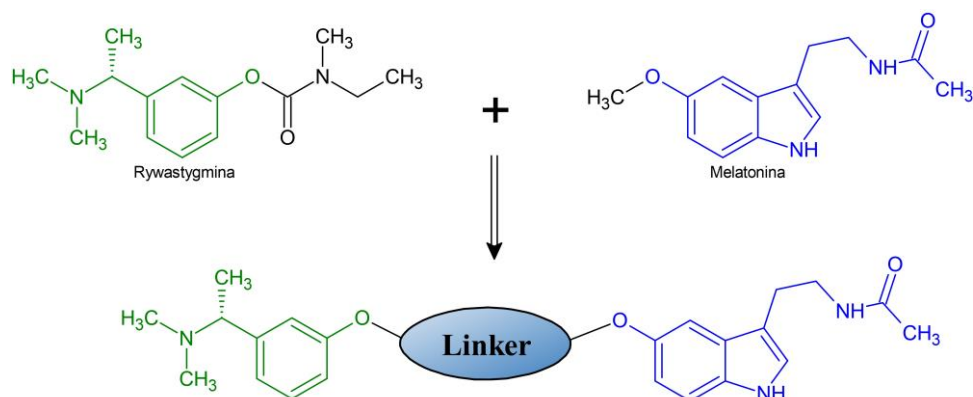
Wpływ linkera na aktywność biologiczną pochodnych rywastygminy i melatoniny

Marcin Kuliński

Kierownik pracy: **dr Anna Zawadzka**

Choroba Alzheimerera to nieuleczalna i postępująca choroba neurodegeneracyjna, charakteryzująca się utratą pamięci długotrwałej, zaburzeniami kognitywnymi oraz trudnościami językowymi. Postuluje się kilka hipotez dotyczących choroby, takich jak dysfunkcja przekazywania sygnałów w układzie cholinergicznym, depozyty β -amyloidu lub powstawanie splotów neurofibrylarnych wewnątrz ciał komórek nerwowych.[1] Jak dotąd żadna z tych hipotez nie została jednoznacznie potwierdzona, dlatego zrozumienie procesu powstawania choroby i opracowanie strategii przeciwdziałania patologicznym zmianom mają kluczowe znaczenie w poprawie jakości życia chorych.[2]

Celem mojej pracy magisterskiej było syntezyzowanie i ocenianie aktywności biologicznej dimerów melatoniny i rywastygminy, połączonych różnymi linkerami. Rywastygmina i melatonina są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu objawów choroby Alzheimerera. Kombinacja synergistycznych efektów działania obu tych cząsteczek ma potencjał w medycynie. Rywastygmina jest inhibitorem cholinoesteraz i zwiększa stężenie neuroprzekaźników w synapsach. Melatonina natomiast reguluje rytm dobowy organizmu. Połączenie tych dwóch cząsteczek za pomocą linkerów pozwoliło na stworzenie cząsteczek, które łączą obie te cechy, co ma znaczenie w tworzeniu cząsteczek ukierunkowane na wiele celów molekularnych. Udało mi się stworzyć dimery połączone łańcuchami węglowym zawierającym wiązania karbaminianowe, które są szczególnie ważne dla aktywności biologicznej otrzymanych związków. Wykorzystując chemię "click" stworzyłem dimery połączone linkerem zawierającym pierścienie triazolowe. Dodatkowo, dobór różnych linkerów sprawia, że cząsteczki mogą oddziaływać zarówno z miejscem aktywnym, jak i peryferyjnym enzymu, co wpływa na ich aktywność. Badania biologiczne przeprowadzone na ludzkich enzymach wykazały, że otrzymane dimery są inhibitorami acetylocholinoesterazy i butylocholinoesterazy.



Literatura:

- [1] Scheltens P., Blennow K., Breteler M. M. B., de Strooper B., Frisoni G. B., Salloway S., Van der Flier W. M., *The Lancet*, 2016, 388(10043), 505–517.
- [2] Burns A., Iliffe S., *BMJ*, 2009, 338(feb05 1), b158–b158.