



تتشرف كلية الدراسات العليا و كلية العلوم بدعوتكم لحضور

مناقشة رسالة الماجستير

العنوان

تقييم حاسوبي للتضمين الخيفي لمستقبلات GABA_A

للطالب

عبدالرحمن عاطف أحمد علي

المشرف

د. رانجيت فيجايان، قسم علوم الحياة

كلية العلوم

المكان والزمان

11 صباحا

الأثنين، 18 ابريل 2022

رابط: <https://eu.bbcollab.com/guest/9b2af65447734d51a700e03e9b7c8e29>

الملخص

مُستقبلات γ -aminobutyric acid (GABA) النوع A هي عبارة عن قناة أيونية خماسية وعضو في عائلة Cys-loop. إن هذا المُستقبل مستهدف من العديد من المُعدّلات الخيفية المهمة سريريًا. حتى الآن، تمت دراسة دور المكونات الفردية للوحدات على نطاق واسع. ومع ذلك، فإن المسار الجزيئي الدقيق الذي يتم من خلاله تنشيط المُستقبل يظل بعيد المنال. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو استكشاف مسار التنشيط الجزيئي التقويمي لـ GABA وفهم كيفية تأثير اثنتان من أكثر المعدّلات الخيفية الايجابية (PAM) والسلبية (NAM) على هذا المُستقبل. تم استخدام ثلاث عمليات محاكاة ديناميكية جزيئية مستقلة طويلة المدى لاستكشاف مسار تنشيط GABA_AR في الحالة المبكرة باستخدام GABA، بالإضافة إلى المعدل الخيفي الايجابي؛ الديازيبام و المعدل الخيفي السلبي؛ ميثيل 7،6-ثنائي ميتوكسي-4-إيثيل- β -كاربولين-3-كربوكسييلات (DMCM). أوضحت الدراسة دور حلزونات $\alpha 1$ في تحديد التفضيل المتعامد من حيث الموقع. علاوة على ذلك، كشفت عن دور رئيسي لحلزونات $\alpha 1$ في التحكم في تنشيط المُستقبلات من خلال تعديل 2 loop و B-loop. ومن المثير للاهتمام، أنه كل من الديازيبام و DMCM يأترون على المستقبل بشكل رئيسي من خلال حلزونات $\alpha 1$. ومع ذلك، فإن الاختلافات الموضعية بين الديازيبام و DMCM في نموذج الصيدلاني الموحد الراسخ قد أثرت بشكل كبير على طبيعتها الخيفية. تعزز هذه النتائج فهمنا لمثل هذا الهدف الدوائي الجزيئي المعقد ويجب أن تسهل تصميم مُعدّلات خيفية أكثر فعالية في المستقبل.

كلمات البحث الرئيسية: GABA، مستقبلات ال GABA، عائلة Cys-loop، الخيفية، PAM، NAM، الديازيبام، DMCM، نموذج الصيدلاني.