

Abstrakt disertační práce

Kamila Riedlová

August 2024

Tato disertační práce zkoumá molekulární interakce různých oftalmologických léčiv a farmakologicky významných sloučenin s modely lipidové vrstvy slzného filmu (TFLL) pomocí simulací molekulové dynamiky (MD). Studie se zaměřuje na benzalkonium chloridy (BAKs), latanoprost (LTP), surfaktantový protein G (SP-G), simulované v TFLL, a H1 peptid odvozený od kolicinu U, který byl simulován v modelových lipidových dvojvrstvách. MD simulace poskytly podrobné poznatky o interakcích těchto sloučenin s lipidovými prostředími. Bylo pozorováno, že LTP se integruje do TFLL. LTP vykazoval významnou tendenci migrovat a začleňovat se do lipidové vrstvy a ovlivňovat tak strukturální dynamiku TFLL. To naznačuje, že terapeutická účinnost může být zvýšena díky postupnému uvolňování. Chování BAKs v TFLL zdůraznilo jejich dvojí roli, ovlivňující jak dodávku léčiva, tak integritu slzného filmu (TF). Naše simulace ukázaly, že molekuly BAKů při různých koncentracích mohou narušit TFLL, což vede ke změnám v lipidovém uspořádání a potenciální destabilizaci TF. To vyžaduje pečlivé zvážení používané koncentrace, aby se vyvážila účinnost konzervantu s udržení stability TF. SP-G prokázal stabilizační účinek na TFLL. Simulací SP-G v TFLL při různých koncentracích polárních lipidů bylo zjištěno, že se SP-G může adsorbovat na rozhraní voda-lipid, integrovat se do lipidové vrstvy a zvyšovat tím tak její stabilitu. Toto naznačuje potenciál amfifilních nanočástic podobných SP-G pro terapeutické využití při léčbě očních povrchových poruch, zejména při stabilizaci TF v podmínkách, jako je syndrom suchého oka. H1 peptid ukázal schopnost tvořit póry v modelových lipidových dvojvrstvách, což poukazuje na jeho potenciál jako antimikrobiálního činidla. Simulace a experimentální testy s liposomy potvrdily, že H1 peptidy mohou narušit bakteriální membrány, tvořit stabilní vodou naplněné póry. Což by mohlo poukazovat na jejich potenciální využití při léčbě bakteriálních infekcí na očním povrchu. Pozorované interakce a neselektivní strukturální narušení však ukazují na nutnost další optimalizace, zejména v citlivém prostředí očního povrchu. Publikace přiložené v této disertační práci rozšiřují naše chápání interakcí léčiv a potenciálních léčiv na očním povrchu a poskytují cenné poznatky pro vývoj bezpečnějších a účinnějších oftalmologických léčiv a látek.