

AKTUALNE KIERUNKI CHEMII MEDYCZNEJ
W BADANIACH POLSKICH DOKTORANTÓW

SESJA KONKURSOWA
POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMII MEDYCZNEJ

1ST YOUNG MEDICINAL CHEMIST SYMPOSIUM
ELIMINACJE KRAJOWE

ANNA GOMÓŁKA, MAREK KRÓL, FRANCISZEK HEROLD, JADWIGA TURŁO

SYNTEZA NOWYCH LIGANDÓW O PODWÓJNEJ WIĄZALNOŚCI DO RECEPTORÓW 5-HT_{1A} I BIAŁKA TRANSPORTERA SEROTONINY W GRUPIE POCHODNYCH PIRYDO[1,2-C]PIRYMIDYNY

AFILIACJA: Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Cel i założenia pracy: Celem pracy jest synteza, analiza strukturalna oraz określenie właściwości farmakologicznych szeregu nieopisanych pochodnych pirydo[1,2-c]pirymidyny. Uzyskane wyniki umożliwią analizę SAR w badanej grupie pochodnych oraz ocenę wpływu dokonanych modyfikacji struktury wiodącej na aktywność biologiczną. Struktura syntetyzowanych związków została zaplanowana na drodze modyfikacji struktury wiodącej, w oparciu o dostępne modele farmakoforowe oraz analogie strukturalne z substancjami o potwierdzonej wysokiej wiązalności do receptorów 5-HT_{1A} i białka transportera serotoniny (SERT). Badania nad związkami o podwójnej aktywności (5-HT_{1A}/SERT) stanowią jeden z kierunków poszukiwań nowych leków przeciwdepresyjnych o skróconym okresie latencji.

Metodologia: Zaplanowane związki zostały otrzymane na drodze wieloetapowej syntezy chemicznej. Próbkki analityczne poddano badaniom strukturalnym metodami spektroskopii IR, ¹H i ¹³C NMR oraz analizy elementarnej lub spektrometrii HRMS. Dla uzyskanych związków określone zostało powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} oraz białka SERT. Dla wybranych ligandów badania radioreceptorowe *in vitro* zostały poszerzone o powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}, D₂, 5-HT₆ i 5-HT₇. Pochodne pirydo[1,2-c]pirymidyny o najwyższym powinowactwie do receptorów 5-HT_{1A} zostały poddane badaniom aktywności wewnętrznej w stosunku do pre- i postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A}.

Wyniki i wnioski: W czasie badań uzyskano szereg nowych pochodnych pirydo[1,2-c]pirymidyny o wysokiej i średniej wiązalności do receptorów 5-HT_{1A} i białka SERT. Wykazano znaczny wpływ na wiązalność do obu celów molekularnych oraz aktywność wewnętrzną w stosunku do receptorów 5-HT_{1A} elementów struktury takich jak stopień nienasycenia układu pirydo[1,2-c]pirymidyny, obecność, położenie i rodzaj podstawników w części terminalnej, jak również położenie atomów azotu oraz typ układu heterocyklicznego w części farmakoforowej. Uzyskane wyniki badań posłużyły do optymalizacji struktury wiodącej.

NATALIA GUZIOR*, MAREK BAJDA*, BORIS BRUS**, ANJA PIŠLAR***,
JANKO KOS***/***, STANISLAV GOBEC**, BARBARA MALAWSKA*

**WIELOFUNKCYJNE, HETERODIMERYCZNE
POCHODNE IZOINDOLINO-1,3-DIONU JAKO
INHIBITORY CHOLINOESTERAZ I AGREGACJI
β-AMYLOIDU O WŁAŚCIWOŚCIACH
NEUROPROTEKCYJNYCH**

AFILIACJA: * Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; ** Zakład Chemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Lublański, Lublana, Słowenia; *** Zakład Biologii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Lublański, Lublana, Słowenia; **** Zakład Biotechnologii, Instytut Jožefa Stefana, Lublana, Słowenia

Strategia projektowania ligandów wielofunkcyjnych jest atrakcyjnym podejściem w poszukiwaniu nowych, skutecznych leków, mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń o złożonym patomechanizmie, takich jak choroba Alzheimera. W ostatnich latach odkryto wiele nowych związków działających jednocześnie na kilka celów biologicznych. Wśród nich są inhibitory cholinesteraz oraz agregacji beta amyloidu i/lub inhibitory wykazujące dodatkowe właściwości, np. działanie neuroprotekcjne, chelatujące i przeciwutleniające [1, 2]. Prezentowane badania opisują syntezę i badania farmakologiczne (hamowanie acetylo- i butyrylocholinoesterazy, hamowanie agregacji beta amyloidu i efekt neuroprotekcjny) nowej serii pochodnych izoindolino-1,3-dionu. Docelowe związki zaprojektowane zostały jako inhibitory acetylocholinoesterazy o podwójnym miejscu wiązania. Za oddziaływanie z miejscem katalitycznym enzymu odpowiada ugrupowanie aryloalkiloaminy, które jest połączone za pośrednictwem łańcucha alkilowego z heterocyklicznym fragmentem zdolnym do wiązania się z miejscem peryferyjnym AChE. Większość zsyntetyzowanych związków okazała się silnymi i selektywnymi inhibitorami acetylocholinoesterazy (eeAChE IC₅₀=0,034–8,183 μM). Ponadto, związek 13b, oprócz hamowania enzymu (eeAChE IC₅₀=0,219 μM), posiada dodatkowe właściwości, takie jak zdolność hamowania agregacji beta amyloidu (65,96% przy 10 μM) i efekt neuroprotekcjny przeciwko neurotoksyczności wywołanej beta amyloidem. Wśród otrzymanych cząsteczek związek 13b wyłania się jako obiecujący ligand wielofunkcyjny w poszukiwaniu nowych możliwości terapeutycznych chorób neurodegeneracyjnych związanych z wiekiem.

Bibliografia:

1. Bajda M., Guzior N., Ignasik M., Malawska B., *Multi-target-directed ligands in Alzheimer's disease treatment*, „Curr. Med. Chem.”, 2011, 18 (32), 4949–4975.
2. Peters J.-U., *Polypharmacology in Drug Discovery*, Wiley 2012.

DOMINIKA HAGEL*, AGATA PANETH*, TOMASZ PLECH*,
JOANNA STEFAŃSKA**, PAWEŁ STĄCZEK***, ALEKSANDRA STRZELCZYK***

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA I INHIBICYJNA POCHODNYCH 1,4-DIBENZOILOLIOSEMİKARBAZYDU WOBEC BAKTERYJNYCH TOPOIZOMERAZ

AFILIACJA: * Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
** Katedra Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Warszawie; *** Zakład Genetyki Drobnoustrojów, Uniwersytet Łódzki

W obliczu narastającej oporności bakterii na powszechnie stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki priorytetowym celem stało się poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych przez ośrodki badawcze w Polsce i na świecie. Wykorzystuje się do tego wiedzę na temat mechanizmów oporności drobnoustrojów, poszukując środków leczniczych działających na znane cele molekularne. Atrakcyjnym celem dla projektowania nowych leków są bakteryjne topoizomerazy – enzymy utrzymujące DNA w superhelikalnej formie. Dotychczas znane inhibitory topoizomerazy działały hamująco na replikację i/lub uniemożliwiały rozdzielenie siostrzanych nici DNA, co pozwoliło założyć, że zablokowanie enzymu prowadzi do śmierci drobnoustroju. Problem narastającej oporności na stosowane leki wymusza poszukiwanie nowych grup związków, dla których topoizomerazy stanowiłyby cel molekularny. Jedną z grup, w których poszukuje się nowych substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, są pochodne tiosemikarbazyny. Z dotychczasowych badań wynika, że obiecującą aktywność przeciwbakteryjną wykazują ich 1,4-dibenzoilowe pochodne.

Celem naszej pracy była synteza 1,4-dibenzoilopodstawionych pochodnych tiosemikarbazyny oraz ocena ich aktywności przeciwbakteryjnej i enzymatycznej. Ocenę aktywności przeciwbakteryjnej wobec szczepów Gram(+) i Gram(-) przeprowadzono metodą dyfuzji w agarze, określając ich wartości minimalnych stężeń hamujących (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC). Wyznaczone wartości MIC zawierały się w zakresie niskich stężeń, od 32 do 2 $\mu\text{g/mL}$. Związki te w najbliższej przyszłości zostaną poddane testom enzymatycznym w celu zweryfikowania, czy u podstaw aktywności przeciwbakteryjnej testowanych pochodnych tiosemikarbazyny leży inhibicja bakteryjnych topoizomerazy.

TOMASZ KOCZOROWSKI*, WOJCIECH SZCZOLKO*,
KVETOSLAVA BURDA**, TOMASZ GOŚLIŃSKI*

SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA FIZYKOCHEMICZNA FUNKCJONALNYCH PORFIRYNOIDÓW O POTENCJALNYM ZASTOSOWANIU W BIOMIMETYCE CYTOCHROMÓW

AFILIACJA: * Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ** Katedra Fizyki i Informatyki Stosowanej, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

Założenia: Obecne w wątrobie cytochromy P450 katalizują przemiany ksenobiotyków, w tym ponad 90% leków¹. Hem, zaliczany do porfirynoidów, stanowi w cytochromach grupę prostetyczną. Liczne badania pozwoliły na uzyskanie funkcjonalnych porfirynoidów z grupy metaloporfiryn wykazujących użyteczność w biomimetycznych systemach cytochromowych². Odtworzenie reakcji enzymatycznych naśladujących cytochromy w wątrobie w warunkach laboratoryjnych umożliwia badanie metabolizmu ksenobiotyków. Otrzymanie funkcjonalnych związków porfirynoidowych prowadzi do uzyskania użytecznego narzędzia w toksykologii i chemii leków.

Cel pracy: Opracowanie syntezy i zbadanie właściwości fizykochemicznych porfirynoidów, koordynujących w rdzeniu kation żelaza(II). Proponowane związki, będące substytutami hemu, zostaną ocenione pod kątem potencjalnego zastosowania w biomimetyce cytochromów.

Metodologia: Warsztat pracy obejmuje (1) syntezę pochodnych maleonitryli oraz ich wykorzystanie w otrzymywaniu porfirynoidów z grupy azaporfiryn, (2) identyfikację i określenie właściwości fizykochemicznych – HPLC, UV-Vis, IR, Raman, NMR, MS, (3) ocenę fizyko- i fotochemiczną (wyznaczenie wydajności kwantowych fluorescencji i generowania tlenu singletowego), (4) charakterystykę elektrochemiczną (woltamperometria cykliczna i impulsowa) oraz (5) analizę walencyjną i spinową koordynowanego kationu żelaza za pomocą spektroskopii Mössbauera.

Wyniki: Na drodze syntezy chemicznej otrzymano i scharakteryzowano fizykochemicznie serię stabilnych kompleksów porfirazynowych z kationem żelaza (II). Walencyjność i stan spinowy Fe^{2+} oceniono spektroskopią Mössbauera. Uzyskane porfirynoidy są poddawane ocenie zdolności do katalizowania przemian ksenobiotyków.

Wnioski: Opracowanie biomimetycznych analogów metaloporfiryn hemowych o zwiększonej stabilności fizykochemicznej przyczyni się do (1) poszerzenia zakresu badań nad nowymi lekami, prowadząc do zwiększenia ich skuteczności i bezpieczeństwa, oraz (2) uzyskania kluczowych elementów złożonych systemów bionanotechnologicznych, mogących znaleźć zastosowanie w transplantologii.

Badania zostały sfinansowane z grantu Narodowego Centrum Nauki nr N N404 069440.

Bibliografia:

1. Yarman A., Wollenberger U., Scheller F. W., *Sensors based on cytochrome P450 and CYP mimicking systems*, „Electrochim. Acta”, 2013, 110, 63–72.
2. Mansuy D., *A brief history of the contribution of metalloporphyrin models to cytochrome P450 chemistry and oxidation catalysis*, „C. R. Chimie”, 2007, 10, 392–413.

GABRIELA MAZUR, ŁUKASZ ORZEL, MAGDALENA PROCNER,
JUSTYNA POLACZEK, GRAŻYNA STOCHEL

KOBALAMINA JAKO TRANSBLONOWY NOŚNIK LEKÓW – SYNTEZA NOWYCH KOMPLEKSÓW PLATYNY(II)/ PALLADU(II) DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH

AFILIACJA: Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

W ostatnim czasie szczególnie duży nacisk kładzie się na opracowywanie innowacyjnych technik wydajnego i niskoinwazyjnego wprowadzania do komórek związków diagnostycznych i terapeutycznych. Odpowiedni nośnik dla tego typu związków powinien: rozpuszczać się w płynach ustrojowych, być rozpoznawany przez receptory kanałów błonowych oraz wykazywać zwiększone powinowactwo do komórek w ich stanach patologicznych (choroby nowotworowe, infekcje bakteryjne). Powyższe warunki spełnia między innymi kobalamina (witamina B₁₂, Cbl).

W związku z powyższym podjęto próbę otrzymania dwucentrowych kompleksów kobalamina – jon metalu cytotoksycznego (np. Pt(II), Pd(II)), gdzie kobalamina ma pełnić funkcję nośnika dla związku o potencjalnym działaniu chemoterapeutycznym. Pierwszy etap prowadzonych syntez stanowi otrzymanie kompleksów platyny/palladu typu: $[MCl_xH_2O_{4-x}]$ (gdzie M=Pt, Pd) oraz $[M^II LCl/H_2O]^{0/+1}$ (gdzie L = terpirydina, dietylenotriamina). Kolejny etap stanowi modyfikacja akwakobalaminy w pozycji aksjalnej β organicznymi ligandami di-N-donorowymi (L = etylenodiamina, imidazol, tiomocznik, tiocyjanian, 4,4-dipirydydyl, pirazyne, pirydina)¹. Wyżej wymienione ligandy dzięki obecności dodatkowego atomu N-donorowego mają możliwość tworzenia połączeń mostkowych typu: Co(III)-L-Pt(II) lub Co-L-Pd(II). Ostatni etap stanowi próba przyłączenia do otrzymanych kompleksów Pt(II) i Pd(II) kobalaminy zmodyfikowanej uprzednio odpowiednim ligandem mostkującym bądź cyjanokobalaminy (posiadającej w pozycji β -aksjalnej ligand N-donorowy w postaci grupy cyjankowej)². Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą różnorodnych technik spektrometrycznych (UV-Vis, IR, MS, NMR). Przeprowadzono również modelowanie ww. układów techniką DFT.

Bibliografia:

1. Hannibal L., Bunge S., van Eldik R., Jacobsen D., Kratky C., Gruber K., Brasch N., „Inorg. Chem.”, 2007, 46, 3613–3618.
2. Mundwiler S., Spingler B., Kurz P., Kunze S., Alberto R., „Chem. Eur. J.”, 2005, 11, 4089–4095.

EWA OTRĘBSKA-MACHAJ, JADWIGA HANDZLIK, SANDRINE ALIBERT-FRANCO,
JACQUELINE CHEVALIER, JEAN-MARIE PAGES, KATARZYNA KIEC-KONONOWICZ

ARYLIDENOWE POCHODNE HYDANTOINY JAKO ORYGINALNE INHIBITORY BAKTERYJNYCH POMP WYRZUTU LEKÓW

AFILIACJA: Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Aix-Marseille Université/IRBA, UMR-MD-1, Transporteurs Membranaires, Chimiorésistance et Drug-Design, Marseille, France

Na przełomie lat 40. i 50. XX w. po raz pierwszy wprowadzono do terapii antybiotyki. Pomimo pokładanej w nich nadziei choroby zakaźne stanowią ciągle jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Powodem jest stale rosnąca liczba drobnoustrojów wykazujących oporność na coraz to większą liczbę antybiotyków. Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za rozwój oporności w szczepach wielolekoopornych (MDR) jest aktywny wyrzut leków z komórki bakteryjnej, odbywający się przy udziale białkowych pomp wyrzutu. Zablockowanie systemów wyrzutu przez inhibitory (EPIs) jest obiecującą strategią walki z MDR.

Bazując na wynikach przeprowadzonych wcześniej badań mikrobiologicznych, zaplanowano i otrzymano nową serię piperazynowych 5-arylidenowych pochodnych hydantoiny. Modyfikacje strukturalne objęły rodzaj linkera łączącego pierścień hydantoiny z pierścieniem piperazynowym, jak również rodzaj podstawnika aromatycznego w położeniu 5 hydantoiny. Synteza nowej serii związków objęła kondensację Knoevenagela, reakcję Mitsunobu, stapianie z aminą i N-deprotekcję. Otrzymane związki zostały poddane testom mikrobiologicznym na dwóch szczepach *Enterobacter aerogenes* o różnej ekspresji pompy AcrAB-TolC (EA294 – brak pompy, EA289 – nadekspresja pompy). W testach zbadano aktywność antybakteryjną związków przez wyznaczenie ich minimalnych stężeń hamujących (MIC) oraz ich zdolność do obniżania wartości MIC antybiotyków i chemioterapeutyków, z którymi zostały podane (kwasu nalidyksowego, chloramfenikolu, sparfloksacyny i erytromycyny). Ponadto zbadano zdolność związków do hamowania wyrzutu fluorescencyjnego barwnika z komórki bakteryjnej w teście *real-time efflux*. Przeprowadzone modyfikacje wpłynęły na poprawę aktywności biologicznej związków. Wyniki wskazują na wpływ amfifilowego charakteru na właściwości EPI, który może być uzyskany przez obecność podstawnika naftylometylidenowego lub chlorobenzylidenowego w położeniu 5 oraz hydrofilowego zasadowego zakończenia podstawienia w położeniu 3 pierścienia hydantoiny.

KAROLINA PAJAK*, ANITA PŁAZIŃSKA*, LUCITA JIMENEZ**, NAHID WALEH**,
LAWRENCE TOLL***, ANTHONY YIU HO WOO****, RUI-PING XIAO****,
IRWING W. WAINER*****, KRZYSZTOF JÓZWIAK*

MOLEKULARNE PODSTAWY SELEKTYWNOŚCI POCHODNYCH FENOTEROLU WZGLĘDEM RECEPTORA β 2-ADRENERGICZNEGO

AFILIACJA: * Samodzielna Pracownia Chemii i Neuroinżynierii Medycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; ** SRI International, Menlo Park, CA, USA; *** Torrey Pines Institute for Molecular Studies, Port St. Lucie, FL, USA; **** Peking University, Beijing, China; ***** National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD, USA

Pojęcie selektywności funkcjonalnej dotyczy zjawiska, w którym różne ligandy, oddziałując na ten sam receptor, mogą prowadzić do aktywacji różnych szlaków przekazywania sygnałów w komórce. Badania w ramach projektu z zakresu chemii medycznej wskazały na selektywność funkcjonalną pochodnych fenoterolu względem receptora β 2-adrenergicznego (β 2-AR). Izomery (R,R) fenoterolu, 4-metoksyfenoterolu i 4-metoksyfenoterolu aktywują receptor do formy selektywnej względem białka Gs, podczas gdy inne analogi (jak 1-naftylofenoterol czy 4-metoksy-1-naftylofenoterol) aktywują receptor do formy wiążącej zarówno białko Gs, jak i białko Gi. Badania modelowania molekularnego wskazały na potencjalne znaczenie dla selektywności funkcjonalnej względem białka Gs interakcji liganda poprzez wiązanie wodorowe z Tyr-308 β 2 adrenoreceptora. Ta hipoteza została potwierdzona w badaniach powinowactwa pochodnych fenoterolu do mutantu Y308A β 2-AR przeprowadzonych techniką wypierania radioliganda (ang. *Radioligand Binding Assay*). Otrzymane stałe K_i kompleksu ligand-receptor dla mutantu w przypadku fenoterolu, 4-metoksyfenoterolu oraz 4-aminofenoterolu są istotnie wyższe od stałych K_i otrzymanych dla dzikiego typu receptora i osiągają wartości bardzo zbliżone do wartości oznaczonych wcześniej dla podtypu β 1 receptora adrenergicznego. W przypadku pochodnych fenoterolu stabilizujących receptor w formie wiążącej zarówno białko Gs, jak i białko Gi nie zaobserwowano istotnych różnic w powinowactwie do receptora pomiędzy typem dzikim a mutantem Y308A β 2-AR. Pochodne fenoterolu są potencjalnymi lekami w terapii zastoinowej niewydolności krążenia, a także nowotworów mózgu. Wyniki przedstawionej pracy wskazują, że modyfikacja chemiczna cząsteczki może być użyta do kontrolowania interakcji z Tyr-308 β 2-AR, co wydaje się niezwykle interesującą strategią w projektowaniu nowych cząsteczek leków selektywnie aktywujących pożądane szlaki przekazywania sygnałów w komórce.

SABINA SMUSZ*/**, JAGNA WITEK*, ANNA MATYS***,
JADWIGA HANDZLIK***, ANDRZEJ J. BOJARSKI*,
KATARZYNA KIEĆ-KONONOWICZ***

WYJAŚNIENIE MECHANIZMU ZNOSZENIA LEKOOPORNOŚCI PRZEZ POCHODNE 5-ARYLIDENOIMIDAZOLONU ZA POMOCĄ METOD MODELOWANIA MOLEKULARNEGO

AFILIACJA: * Zakład Chemii Leków, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk w Krakowie; ** Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński; *** Zakład Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Pomimo ciągłego rozwoju przemysłu farmaceutycznego i wprowadzania na rynek leków nowej generacji wciąż lawinowo narasta problem oporności na stosowane medykamenty. Jest on szczególnie groźny w przypadku szczepów gronkowca złocistego, tzw. MRSA, wykazujących oporność na wszystkie antybiotyki z grupy beta-laktamów.

W przedstawionej pracy starano się wyjaśnić mechanizm znoszenia lekooporności MRSA przez pochodne 5-arylidenoidimidazolonu za pomocą metod modelowania molekularnego. Rozpatrywano dwie możliwości – wiązanie się do miejsca aktywnego zmodyfikowanego białka PBP (PBP2a) lub hamowanie jego ekspresji poprzez blokowanie czynnika transkrypcyjnego MecR1. W celu wyjaśnienia, z którym białkiem oddziałują badane związki, zastosowano dokowanie, natomiast bardziej szczegółowych informacji co do samego mechanizmu działania dostarczyły symulacje dynamiki molekularnej. W celu potwierdzenia wiarygodności uzyskiwanych rezultatów wszystkie eksperymenty przeprowadzono również dla antybiotyku zastosowanego w badaniach biologicznych – oksacyliny. Wszystkie procedury modelowania molekularnego przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania firmy Schrodinger (Glide, Desmond).

Wyniki dokowania wykazały, że badane związki prawdopodobnie oddziałują poprzez białko MecR1, nie wiążąc się jednak z jego miejscem aktywnym, lecz pozostając u jego wejścia. Jest to korzystne z punktu widzenia znoszenia lekooporności, gdyż wiązanie z miejscem aktywnym indukuje syntezę zmodyfikowanego białka PBP2a, niewykazującego powinowactwa do antybiotyków beta-laktamowych. Kompleksy ligand-białko uzyskane w procedurze dokowania zostały następnie wykorzystane do uzyskania póz startowych do symulacji dynamiki molekularnej. Na podstawie uzyskanych wyników wysnuto hipotezę, że zsyntezowane pochodne 5-arylidenoidimidazolonu, mające zdolność do znoszenia

lekooporności MRSA, blokują na zasadzie zawady sterycznej dostęp do miejsca aktywnego MecR1, uniemożliwiając tym samym jego aktywację i syntezę zmodyfikowanego białka PBP2a. Otrzymane rezultaty z pewnością okażą się pomocne podczas projektowania kolejnych związków o tego rodzaju aktywności.

ANETA STACHOWICZ*, KATARZYNA GŁOMBIK**, MACIEJ SUSKI*,
AGNIESZKA BASTA-KAIM**, RAFAŁ OLSZANECKI*, RYSZARD KOR BUT*

EFEKT AKTYWACJI MITOCHONDRIALNEJ DEHYDROGENAZY ALDEHYDOWEJ (ALDH2) PRZEZ ALDA-1 U SZCZURÓW PODDANYCH STRESOWI PRENATALNEMU: WYNIKI BEHAVIORALNE, MOLEKULARNE I PROTEOMICZNE

AFILIACJA: * Katedra Farmakologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; ** Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk

Wstęp: Badania ostatnich lat wskazują na ważny udział dysfunkcji mitochondriów w rozwoju depresji. Mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa typu 2. (ALDH2) odpowiada za przekształcanie wielu toksycznych aldehydów – końcowych produktów peroksydacji lipidów – w nieszkodliwe kwasy, co sugeruje rolę ochronną tego enzymu w mitochondriach. Celem pracy była ocena wpływu farmakologicznej aktywacji ALDH2 przez Alda-1 na zachowania depresyjne u szczurów poddanych stresowi prenatalnemu (zwierzęcy model depresji).

Metody: Samice szczurów Sprague-Dawley były stresowane od 14. dnia ciąży. Po osiągnięciu wieku 3 miesięcy szczury kontrolne, jak i stresowane prenatalnie zostały poddane testowi wymuszonego pływania (weryfikacja modelu depresji) i nastrzykiwane Alda-1 raz dziennie przez 14 dni. Następnie na zwierzętach wykonano test wymuszonego pływania i podniesionego labiryntu krzyżowego. Do badań molekularnych real-time PCR i elektroforezy 2D połączonej ze spektrometrią mas wyizolowano korę przedczołową i hipokamp.

Wyniki: Długotrwała aktywacja ALDH2 przez Alda-1 spowodowała wydłużenie czasu wspinania, natomiast nie wpłynęła na czas pływania i bezruchu w teście wymuszonego pływania u szczurów stresowanych prenatalnie, traktowanych Alda-1. Podawanie Alda-1 wydłużyło również czas przebywania szczurów stresowanych prenatalnie w otwartym ramieniu podniesionego labiryntu krzyżowego. Co więcej, pod wpływem Alda-1 zwiększyła się ekspresja anty-apoptotycznego genu Bcl-2 i genu PGC-1 α (odpowiedzialnego za biogenezę mitochondriów) w korze przedczołowej.

Wnioski: Podsumowując, aktywacja ALDH2 przez Alda-1 spowodowała działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe u szczurów stresowanych prenatalnie, co może być związane ze zmianą ekspresji genów i białek mitochondrialnych. Funkcjonalne znaczenie uzyskanych danych wymaga dalszych badań.