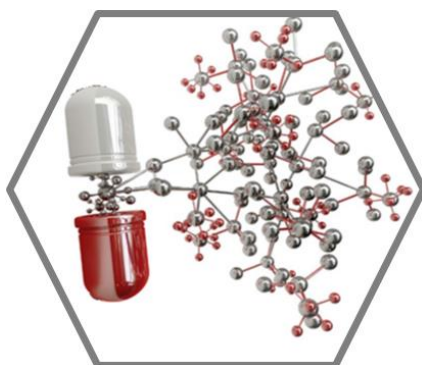




VII Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym

WARSZAWA

21 lutego 2017





VII Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym

21.02.2017

Organizatorzy symposium

Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Zakład Chemii Fizycznej; Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Komitety Organizacyjny

Prof. dr hab. Iwona Wawer

Prof. dr hab. Wacław Kołodziejski

dr Katarzyna Paradowska

dr Katarzyna Zawada

dr Monika Zielińska-Pisklak

Joanna Eifler

Iwona Lewandowska

Program

14⁰⁰ - 14³⁰ Rejestracja Uczestników

14³⁰ – 14⁴⁰ **Otwarcie**

14⁴⁰ – 15³⁰ **Wykład na zaproszenie**

Dr B. Brzozowska (Uniwersytet Warszawski, Instytut Fizyki Doświadczalnej):

Dynamika powstawania i naprawy uszkodzeń DNA wywołanych mieszaną wiązką fotonów i cząstek alfa.

15³⁰ – 15⁴⁵ przerwa

15⁴⁵ – 15⁵⁵ *Badanie solwatomorfizmu estradiolu* – E. Jurczak, Zakład Chemii Fizycznej

15⁵⁵ – 16⁰⁵ *Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych* – K. Dziok, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

16⁰⁵ – 16¹⁵ *Historia i analiza matematyczna problemu krzywej najkrótszego spadku* – S. Łukowski,
II LO w Chełmie

16¹⁵ – 16⁴⁵ **Sesja plakatu**

16⁴⁵ – 16⁵⁵ *Identyfikacja, analiza konfiguracji sacharydów i charakterystyka spektroskopowa nowych glikozydów flawonoidowych z ziela Corispermum marschallii Steven* – K. Pawłowska, Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii

16⁵⁵ – 17⁰⁵ *Wpływ wyboru struktury krystalicznej na wyniki obliczeń DFT dla układów periodycznych* – O. Wężykowska, Zakład Chemii Fizycznej

17⁰⁵ – 17¹⁵ *Związki bioaktywne i właściwości antyoksydacyjne ekstraktów z dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum L.)* – P. Ciechowicz, Zakład Chemii Fizycznej

17¹⁵ – 17²⁰ **Zakończenie**

Streszczenia

Prezentacje ustne

Dynamika powstawania i naprawy uszkodzeń DNA wywołanych mieszaną wiązką fotonów i cząstek alfa (B. Brzozowska)	10
Badanie solwatomorfizmu estradiolu (E. Jurczak)	11
Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych (K. Dziok)	12
Historia i analiza matematyczna problemu krzywej najkrótszego spadku (S. Łukowski)	13
Identyfikacja, analiza konfiguracji sacharydów i charakterystyka spektroskopowa nowych glikozydów flawonoidowych z ziela <i>Corispermum marschallii</i> Steven (K. Pawłowska).	14
Wpływ wyboru struktury krystalicznej na wyniki obliczeń DFT dla układów periodycznych (O. Wężykowska)	15
Związki bioaktywne i właściwości antyoksydacyjne ekstraktów z dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i> L.) (P. Ciechowicz)	16

PLAKATY 18

1. Skład pierwiastkowy włosów i paznokci dzieci z chorobą Phelan-McDermid (A. Babraj)	20
2. Polifenolowe antyoksydanty w kulturach korzeni transformowanych <i>Larrea tridentata</i> Coville (T. Baracz)	21
3. Sfunkcjonalizowana β -cyklodektryna jako nośnik leku β -adrenolitycznego (F. Charuk, R. Węgliński) ..	22
4. Cytryniec chiński – roślina lecznicza z Dalekiego Wschodu (N. Dobros)	23
5. Pentagrafen i grafen jako jeden z najbardziej przyszłościowych polimerów na świecie (M. Drewienkowska)	24
6. Wykorzystanie dynamiki kwantowej dla układów periodycznych do uwzględnienia wpływu temperatury na wyniki obliczeń parametrów NMR	25
7. Badanie struktury immunoaktywnych frakcji polisacharydowych pochodzenia grzybowego (S. Górka) ..	26
8. Wstępne badania spektroskopowe próbek włosów dzieci z rzadkim zespołem genetycznym Phelan McDermid (A. Grabowska)	27
9. Badanie toksyczności atrazyny oraz produktów jej rozpadu (M. Grał)	28
10. Piperazynylowe pochodne 5-hydroksykumaryny jako ligandy receptorów serotoninowych (U. Karczyńska)	29
11. Badania nad syntezą nowych biodegradowalnych nośników leków przeciwnowotworowych (A. Kasiński)	30
12. Wykorzystanie dokowania molekularnego w ocenie powinowactwa wybranych ligandów do receptora pregnanu X	31
13. Badanie solwatomorfizmu diosminy (G. Kucharyk)	32
14. Wpływ elicytacji na skład chemiczny i właściwości antyoksydacyjne <i>Andrographis paniculata</i> (Acanthaceae) (K. Łysik)	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

<u>15.</u> Badania strukturalne solwatów 2-({3-[(4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo)metylo]benzylo}oksy)benzamid nowego liganda receptora 5-HT _{1A} (A. Marczeńska-Rak)	34
<u>16.</u> Badania strukturalne izomerów konstytucyjnych, pochodnych arylopiiperazyny metodami spektroskopii ¹³ C i ¹⁵ N NMR w ciele stałym (M. Mogilnicki)	35
<u>17.</u> Wykrywanie enzymów typu CHDL u szczepów klinicznych <i>Acinetobacter baumannii</i> (A. Słoczyńska)	36
<u>18.</u> Badanie wpływu wybranych ksenobiotyków na biosyntezę zewnątrzkomórkowych oksydoreduktaz przez kultury mycelialne gatunku <i>Armillaria mellea</i> (A. Sośnicka)	37
<u>19.</u> Badanie roli kwasu β-aminomasłowego (BABA) w intensyfikacji biosyntezy paklitakselu w tkankach <i>Taxus x media</i> (K. Szala).....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
<u>20.</u> Nowe pochodne pirydo[1,2-c]pirymidyny o potencjalnej wiązalności do receptora 5-HT _{1A} oraz SERT (G. Ślifierki).....	39
<u>21.</u> Lekowrażliwość klinicznych szczepów z rodzaju <i>Staphylococcus</i> izolowanych od pacjentów z chorobami hematologicznymi (A. Wójcik)	40
<u>21.</u> Występowanie wybranych pomp błonowych odpowiedzialnych za oporność wielolekową u klinicznych izolatów <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .(O. Zając).....	41

PREZENTACJE USTNE

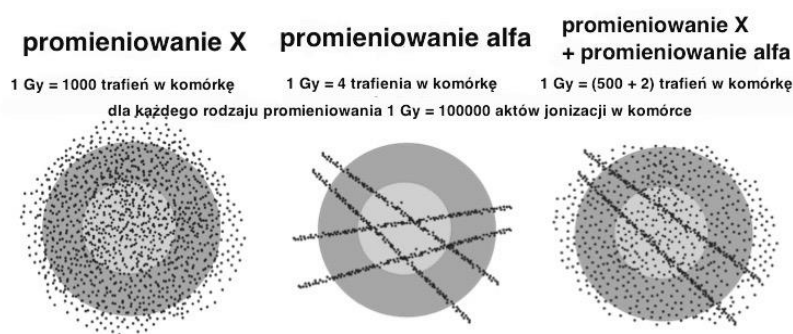
Dynamika powstawania i naprawy uszkodzeń DNA wywołanych mieszaną wiązką fotonów i cząstek alfa

B. Brzozowska¹, A. Sollazzo², L. Cheng², L. Lundholm², A. Wojcik²

¹Uniwersytet Warszawski, Wydział Fizyki, Zakład Fizyki Biomedycznej, ul. Pasteura 5, 02-093 Warszawa, beata.brzozowska@fuw.edu.pl, ²Stockholm University, Centre for Radiation Protection Research, Department of Molecular Biosciences, Svante Arrhenius väg 20C, 106 91 Stockholm

Skutkiem oddziaływania promieniowania jonizującego z materiałem genetycznym może być uszkodzenie cząsteczki DNA, widoczne jako ognisko naprawcze w jądrze komórkowym. Następuje ono w wyniku pojedynczego i podwójnego pęknięcia nici oraz naruszenia struktury zasad azotowych, z których zbudowana jest podwójna helisa. Uszkodzenia mogą pojawiać się również spontanicznie na skutek procesów metabolicznych komórki oraz stresu oksydacyjnego. Z tym przypadku komórka radzi sobie jednak łatwo z naprawą ze względu na to, że uszkodzenia spontaniczne są pojedyncze i pojawiają się w dość dużych odległościach. Sytuacja jest bardziej skomplikowana, gdy rozważamy skutki wywołane działaniem promieniowania, które deponuje energię lokalnie, co prowadzi do kompleksowości uszkodzeń. Kompleksowość wzrasta wraz ze wzrostem gęstości jonizacji, co sprawia, że efektywność biologiczna cząstek alfa jest dużo wyższa niż promieniowania X (fotonów). Celem projektu jest sprawdzenie, czy jednoczesne działanie promieniowania alfa i X na komórki ludzkie skutkuje oddziaływaniem między powstałymi uszkodzeniami prowadzącym do wzrostu ich kompleksowości i tym samym spowolnienia procesu naprawy.

Pytanie, które stawiamy w projekcie, dotyczy skutków biologicznych oddziaływania różnego typu promieniowania w komórkach ludzkich. Jeśli efekt biologiczny ich oddziaływania jest addytywny, czyli cząstki penetrujące materię żywą nie oddziałują ze sobą, wtedy ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów może być obliczone jako suma odpowiedniego ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów wynikająca z ekspozycji na poszczególny rodzaj promieniowania. W przeciwnym wypadku efekt biologiczny będzie inny i we wszystkich obliczeniach powinna zostać uwzględniona odpowiednia poprawka. Wstępne wyniki badań sugerują, że kompleksowość uszkodzeń wpływa na spowolnienie procesu ich naprawy i/lub zwiększa prawdopodobieństwo naprawy z błędami, co może skutkować większym narażeniem na indukcję wtórnych nowotworów w przypadku nowoczesnych technik terapeutycznych stosowanych w ośrodkach onkologicznych.



Rys.1. Gęstość jonizacji dla promieniowania X, alfa i wiązek mieszanych.

Badanie solwatomorfizmu estradiolu

E. Jurczak¹, Ł. Szeleszczuk², D.M. Pisklak², M. Zielińska-Pisklak³

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ewa.jurczak.93@gmail.com, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ³WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Estradiol, a dokładnie 17- β -estradiol, zaliczany jest do steroidowych hormonów z grupy estrogenów. Jego mechanizm działania polega na regulacji ekspresji określonych genów przez ich połączenie z jądrowymi receptorami estrogenowymi. Kompleks estrogen-receptor stanowi czynnik transkrypcyjny i nasila lub hamuje ekspresję genów wpływających na cechy płciowe kobiet. U mężczyzn natomiast hormon ten wpływa na ruchliwość plemników, co wiąże się z jego wpływem na męską płodność.

Estradiol stosowany w farmakoterapii występuje w formie hemihydratu, co związane jest z większą stabilnością (niższą energią) tej formy w porównaniu do formy bezwodnej, jednak oznacza również gorszą rozpuszczalność i przyswajalność w ustroju. Celem prowadzonych przez nas prac jest zbadanie solwatomorfizmu nowej formy bezwodnego estradiolu, która według aktualnych doniesień naukowych, powinna cechować się lepszą rozpuszczalnością.

Pierwszym etapem prac prowadzonych w ramach projektu było otrzymanie z hemihydratu bezwodnej formy estradiolu na podstawie informacji zawartych w artykułach naukowych dotyczących podobnej problematyki. Następnie zarejestrowaliśmy widma NMR w ciele stałym dla obydwu solwatomorfów, w ich interpretacji wykorzystaliśmy obliczenia DFT dla struktur periodycznych (CASTEP). Kolejnym etapem była rejestracja widm w podczerwieni oraz dyfraktogramów XRPD które porównaliśmy z dyfraktogramami dostępnymi w bazie PDF4. Dla obydwu odmian wykonaliśmy również analizę DSC. Na podstawie analizy widm NMR oraz IR wykazaliśmy, iż w wyniku syntezy uzyskaliśmy nową postać solwatomorficzną estradiolu o potencjalnie większej rozpuszczalności w wodzie a przez to również większej biodostępności. Analiza krzywych DSC pokazała nam, że przejście hemihydratu estradiolu w odmianę bezwodną zachodzi w temperaturze niewiele niższej niż jego temperatura topnienia, co tłumaczy czemu uzyskanie nowej formy jest tak problematyczne. Na podstawie dyfraktogramów XRPD zaproponowaliśmy strukturę krystaliczną bezwodnego estradiolu.

Głównym celem naszej pracy jest doprowadzenie do zmniejszenia stosowanych dawek estradiolu w gotowych postaciach leku poprzez poprawę jego dostępności farmaceutycznej dzięki zastosowaniu jego nowej odmiany polimorficznej. Działanie to powinno być korzystne dla pacjenta zarówno ze względów fizjologicznych (obciążenie organizmu mniejszą dawką substancji czynnej przy takim samym działaniu terapeutycznym) jak i ekonomicznych (zmniejszenie cen leków ze względu na użycie mniejszych ilości substancji leczniczej).

Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych

K. Dziok¹, E. Pindelska¹, W. Kołodziej¹

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, kingadz1118@gmail.com

Serotonina jest bardzo ważnym neuroprzekaźnikiem mającym swój udział w patomechanizmie chorób psychicznych. Schorzenia typu depresyjnego, obok schizofrenii i zaburzeń lękowych, są najczęściej występującymi oraz najbardziej obciążającymi w aspekcie finansowym terapii chorobami ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu w ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie badaniami nad ligandami receptorów serotoninowych z grupy arylopiperazyn, czego wynikiem jest poszukiwanie nowych połączeń, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu schorzeń, spowodowanych zmiennym poziomem serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym [1-3].

Celem naszych badań jest strukturalna analiza dwóch, nowych, potencjalnych leków wykazujących bardzo wysokie powinowactwo zarówno do receptora 5-HT_{1A}, jak i do 5-HT₇. Związki te zbudowane są z arylopiperazyny, salicylamidu i łączącego te dwa fragmenty aromatycznego łącznika. Cechą różnicującą te układy jest miejsce podstawienia do pierścienia aromatycznego łączącego arylopiperazynę i salicylamid (izomery: meta- i para-).

Badania strukturalne przeprowadzone zostały przy użyciu spektroskopii ¹³C i ¹⁵N w ciele stałym oraz monokrystalicznej rentgenowskiej analizy strukturalnej. Z wykonanych analiz wynika, że izomer meta (**M**) krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej P2₁/c, z jedną cząsteczką w niezależnej części komórki elementarnej. Izomer para (**P**) krystalizuje natomiast w układzie trójskośnym, w grupie P-1 z dwoma cząsteczkami w niezależnej części. Podczas wystąpienia omówione zostaną strukturalne aspekty dotyczące obu badanych związków. Powyższe analizy uzupełnione zostały teoretycznymi obliczeniami optymalizacji geometrii, energii, jak również obliczeniami parametrów NMR z wykorzystaniem metody DFT oraz najnowszych metod obliczeniowych bazujących na teorii GIPAW (*Gauge Including Projector Augmented Waves*).

Nasze badania są częścią dużego projektu mającego na celu wynalezienie nowych, lepszych leków psychoaktywnych. Wyznaczenie struktur krystalicznych i opis oddziaływań w nich występujących posłuży do określenia konformacji bioaktywnej zarówno izomeru **M**, jak i **P**. Wyniki badań pośrednio przyczynią się do zaproponowania mechanizmu łączenia się tych ligandów z receptorami 5-HT_{1A} i 5-HT₇.

Podziękowania: Badania finansowane z FW23/NM2/16.

[1] R. K. Murray, *Biochemia Harpera*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.

[2] J. Z. Nowak, et al., *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2004.

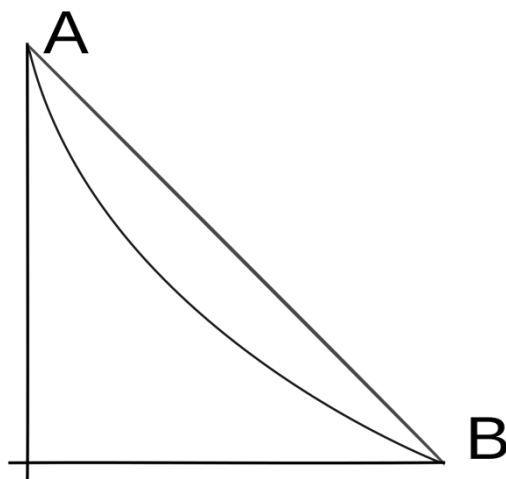
[3] D. E. Nichols, C. D. Nichols, *Chemical Reviews*, 108 (2008) 1614-1641.

Historia i analiza matematyczna problemu krzywej najkrótszego spadku

S. Łukowski

¹*II Liceum Ogólnokształcące im. Gustawa Orlicz-Dreszera w Chełmie, szczepan.lukowski@gmail.com*

Brachistochrona [1] (gr. *brachistos* – „najkrótszy”, *chronos* – „czas”) to krzywa, po której masa punktowa stacza się pod wpływem stałej siły ciężkości w jak najkrótszym czasie. Problem znalezienia tej krzywej został pierwszy raz postawiony europejskim matematykom przez Johanna Bernoulliego w 1696 roku. Niezależnie od siebie rozwiązali go m.in. Leibniz, Newton, de l’Hospital oraz sam Johann Bernoulli. W swojej pracy chciałbym przedstawić historię samego problemu i przeprowadzić matematyczną analizę, mającą na celu zainteresowanie problemem brachistochrony, zwróceniu uwagi na jej rozwiązanie i pokazaniu, na jak różnorakie metody można podejść do jego rozwiązania.



Rys.1. Wikimedia Commons, graficzne przedstawienie 2 możliwych dróg z punktu A do punktu B

[1]I. Chisholm, Hugh, ed. (1911). "Brachistochrone". Encyclopædia Britannica (11th ed.). Cambridge University Press.

Identyfikacja, analiza konfiguracji sacharydów i charakterystyka spektroskopowa nowych glikozydów flawonoidowych z ziela *Corispermum marschallii* Steven.

K. Pawłowska¹, S. Granica¹

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, karolina.anna.pawlowska@gmail.com

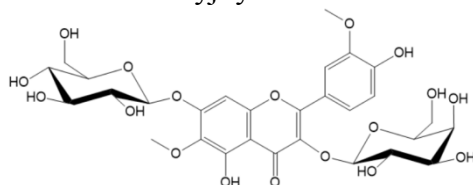
Corispermum marschallii Steven (wrzosowiec Marshalla) jest rośliną zielną należącą do rodziny Amaranthaceae. Występuje w Polsce na otwartych, żwirowych lub piaszczystych terenach. W literaturze nie ma badań dotyczących związków polifenolowych zawartych w częściach naziemnych roślin z rodzaju *Corispermum*, ale istnieją doniesienia o obecności w tej substancji roślinnej ekdysteroidów [1] i alkaloidów izochinolinowych takich jak: salsolina i salsolidyna [2,3].

W wyniku badań wstępnych ziela *Corispermum marschallii* zidentyfikowano część polifenoli wchodzących w skład wyciągu acetonowo-metanolowo-wodnego i wyizolowano nie opisany wcześniej w literaturze diglikozyd flawonoidowy: 3-O-β-D-galaktopiranozyd-7-O-β-D-glukopiranozyd spinacetyny. Przeprowadzono jego pełną identyfikację, rozpoczynając od wstępnego określenia struktury na podstawie widm MS/MS uzyskanych za pomocą techniki UHPLC-DAD-MS³. Na tym etapie określono ten związek jako dimetoksyłową pochodną kwercetyny glikozyłowaną przed dwie cząsteczki heksoz.

W celu pełnej identyfikacji sacharydów zastosowano hydrolizę kwasową, a następnie przeprowadzono serię reakcji w celu otrzymania pentaocetanów 1-[(S)-N-acetylo-α-metylobenzyloamino]-1-deoksyalditoli, które w dalszej kolejności analizowano za pomocą techniki UHPLC-DAD-MS³. Na podstawie literatury [4,5] opracowano procedurę syntezy tych pochodnych poprzez reakcje na 8 wzorcach monosacharydów o różnych konfiguracjach D/L oraz metodę analityczną, dzięki której jest możliwe określenie konfiguracji D/L sacharydów poprzez porównanie czasów retencji z wzorcami.

Następnie aby zidentyfikować strukturę diglikozydu, przeprowadzono analizy widm NMR: ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, COSY i NOESY. Dzięki nim było możliwe określenie miejsca przyłączenia reszt cukrowych do układu flawonolu, określenie położenia grup metoksyłowych, których obecność została wstępnie stwierdzona na podstawie widm MS/MS oraz wykluczenie możliwości, że w strukturze omawianego glikozydu znajdują się α-piranozydy. Przesunięcia chemiczne określone zostały zarówno dla widm wykonanych dla roztworów metanolowych diglikozydu, jak i jego roztworów w DMSO.

Na podstawie analizy widm MS/MS innych glikozydów flawonoidowych wchodzących w skład wyciągu z *Corispermum marschallii* można przypuszczać, że znajdują się w nim inne nie opisane wcześniej w literaturze związki polifenolowe. Ich izolacja i identyfikacja jest przedmiotem dalszych badań laboratoryjnych.



Rys.1. Wzór chemiczny 3-O-β-D-galaktopiranozydu-7-O-β-D-glukopiranozydu spinacetyny

Literatura:

1. L. Dinan *et al.*, Biochemical Systematics and Ecology (1998) 26, 553-576
2. K. Drost, Acta Poloniae Pharmaceutica (1970) 27(2), 163-169
3. K. Drost-Karbowska, Acta Poloniae Pharmaceutica (1977) 34(4), 421-424
4. R. Oshima, *et al.*, Carbohydrate Research (1982) 107, 169-176
5. M. Olszewska *et al.*, Phytochemistry Letters (2011) 4, 151-157

Wpływ wyboru struktury krystalicznej na wyniki obliczeń DFT dla układów periodycznych

M. Jaciubek¹, K. Matjakowska¹, O. Weżykowska¹, Ł. Szeleszczuk², D. M. Pisklak², M. Zielińska-Pisklak³

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, lszeleszczuk@wum.edu.pl, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ³WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Obliczenia DFT dla układów periodycznych stanowią coraz chętniej wykorzystywane narzędzie służące zarówno do badań strukturalnych ciał stałych jak i przewidywania ich własności fizycznych i fizykochemicznych. Dokładność tej metodologii wynika m.in. z uwzględnienia elementów symetrii i periodyczności układów krystalicznych. Dzięki temu możliwe jest uwzględnienie wszystkich oddziaływań międzycząsteczkowych, w przeciwieństwie do standardowo wykonywanych obliczeń *in vacuo*.

Odmiana polimorficzna α krystalicznej glicyny wykorzystywana jest rutynowo do testowania nowych metodologii obliczeniowych oraz wpływu wyboru funkcjonału czy kryteriów zbieżności na dokładność obliczeń. Wynika to z faktu, iż w jej strukturze krystalicznej występują różne rodzaje wiązań chemicznych i atomy o różnych hybrydyzacjach. Ponadto ze względu na stosunkowo niewielką liczbę atomów w strukturze obliczenia wykonywane dla α glicyny nie są czasochłonne.

W bazie krystalograficznej Cambridge Structural Database (CSD) znajduje się ponad sto struktur glicyny i ich liczba wciąż rośnie. Niestety struktury te różnią się między sobą danymi dotyczącymi parametrów komórki elementarnej. Ze względu na to iż autorzy publikacji wykorzystują w obliczeniach różne struktury powoduje to trudności w porównywaniu uzyskanych przez nich wyników obliczeń. Do tej pory nie przeprowadzono badań mających określić czy wybór struktury krystalicznej będzie miał wpływ na wyniki obliczeń DFT.

Celem pracy jest analiza struktur krystalicznych glicyny dostępnych w bazie CSD, sprawdzenie poprawności opublikowanych już danych oraz ocena czy wybór struktury glicyny ma wpływ na uzyskane w wyniku obliczeń DFT wyniki na przykładzie porównania otrzymanych obliczeniowo i doświadczalnie parametrów NMR.

Związki bioaktywne i właściwości antyoksydacyjne ekstraktów z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum* L.)

P. Ciechowicz, J. J. Sajkowska-Kozielewicz, K. Makarova

WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.) jest obecnie jedną z najważniejszych i najdłużej stosowanych roślin leczniczych. Posiada udokumentowane działanie farmakologiczne. Znajduje zastosowanie w leczeniu stanów niepokoju oraz stanów depresyjnych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. [1] Większość przeprowadzonych dotąd badań dotyczy działania przeciwdepresyjnego dziurawca, które związane jest między innymi z występowaniem związków fenolowych i flawonoidów. [2] Niemniej interesujące wydają się być również właściwości antyoksydacyjne wykazywane przez ekstrakty z *Hypericum perforatum*. Niniejsza praca skupia się na badaniu kwiatów dziurawca zwyczajnego pod kątem zawartych w nich związków bioaktywnych oraz ich działania antyoksydacyjnego. Czynniki zewnętrzne takie jak warunki i czas zbioru, metoda suszenia oraz zastosowany rozpuszczalnik mogą wpływać na jakość surowca. [3] Celem pracy jest określenie zależności między czasem zbioru a aktywnością antyoksydacyjną, ustalenie optymalnego czasu zbioru, a ponadto porównanie wpływu metod suszenia oraz użytych do ekstrakcji rozpuszczalników na jakość ekstraktów i ich właściwości antyoksydacyjnych. Kwiaty dziurawca zbierano co dwa tygodnie w porze kwitnienia, która przypada na okres od czerwca do sierpnia. Zbiory suszono w ciemnym miejscu oraz stosując proces liofilizacji. Całkowitą zawartość związków polifenolowych w badanych ekstraktach oznaczono za pomocą metody Folina-Ciocalteu. Do określenia właściwości antyoksydacyjnych ekstraktów etanolowych i etanolowo-wodnych wykorzystano następujące testy: 1) FRAP (metoda spektrofotometryczna); 2) ORAC-FL (metoda spektrofluorymetryczna); 3) DPPH-EPR. Zastosowanie kilku testów pozwoliło na lepszą ocenę właściwości antyoksydacyjnych ekstraktów z *H. perforatum*. Oznaczone wartości całkowitej zawartości związków polifenolowych mieściły się w granicach od 140 do 310 mg GAE/kg dla ekstraktów etanolowych oraz od 240 do 470 mg GAE/kg dla ekstraktów etanolowo-wodnych. Wartości FRAP dla tych ekstraktów wynosiły odpowiednio 1,05-2,48 mmol/L oraz 2,15-3,01 mmol/L.

1. C.A.J. Erdelmeier, E. Koch, R. Hoerr, *Studies in Natural Products Chemistry*, 22 (2000) 643–716
2. V. Butterweck, M. Schmidt, *Wien Med Wochenschr*, 157 (2007) 356-361.
3. K.Linde, *Forsch Komplementmed*, 16 (2009) 146-155

PLAKATY

Skład pierwiastkowy włosów i paznokci dzieci z chorobą Phelan-McDermid

A. Babraj¹, A. Grabowska¹, M.J. Kuras²

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Spektrum” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Zespół Phelan McDermid (PMS) (mikrodelecja 22q13.3) to rzadki zespół genetyczny spowodowany mikrodelecją ramienia chromosomu 22., w którym znajduje się gen SHANK 3. Jest to choroba neurodegeneracyjna charakteryzująca się m. in: opóźnieniem psychoruchowym, niepełnosprawnością intelektualną, brakiem lub upośledzeniem rozwoju mowy, zachowaniami ze spektrum autyzmu, ciężką hipotonią noworodkową. Częstotliwość występowania Zespołu PMS jest mniejsze niż 1: 1 000 000. W Polsce zdiagnozowanych jest około 17 dzieci. [1]

Organizm człowieka zawiera 46 składników mineralnych, z których ok. 30 uważa się za niezbędne do życia. Siedem z nich, tj. wapń, magnez, fosfor, sód, siarka, chlor, potas, to makroskładniki, występujące w organizmie w ilości powyżej 0,01%. Około 23 pierwiastków nazywamy śladowymi, gdyż występują w bardzo małych ilościach, ale żaden z nich nie może zastąpić drugiego. Na przykład miedź jest niezbędna do rozwoju tkanki łącznej i kości oraz mielinizacji nerwów. Jest również zaangażowana w metabolizm neuroprzekaźników i regulację równowagi innych metali w organizmie, takich jak cynk i molibden. Innym przykładem jest cynk, którego długotrwałe niedobory cynku mogą prowadzić do zaburzeń uwagi, uczenia się, pamięci lub zachowania. [2]

Celem pracy jest odpowiedź na pytanie, czy zawartości pierwiastków w organizmie dzieci z zespołem Phelan McDermid różnią się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Analizie poddane zostaną próbki włosów i paznokci. Pierwszym etapem badań było odpowiednie przygotowanie próbek do analizy metodą spektrometrii optycznej z plazmą wzbudzoną indukcyjnie (ICP-OES). Przygotowanie próbek obejmowało rozdrobnienie pobranego materiału, oczyszczenie materiału z zanieczyszczeń zewnętrznych poprzez wielokrotne przemywanie acetonem oraz detergentem (Triton X-100). Tak przygotowane próbki poddano wysokociśnieniowej mineralizacji mikrofalowej. [3,4] Metoda ICP-OES pozwoliła na wykrycie następujących pierwiastków: magnez, wapń, bar, tytan, cynk, krzem, mangan, żelazo, siarka.

Piśmiennictwo:

1. L. M. Oberman, L. Boccuto, L.Cascio, S.Sarasua, Autism spectrum disorder in Phelan McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations, Orphanet Journal of Rare Diseases (2015)
2. Patrícia Sofia Rodrigues Ramos, Trace elements in human brain: age-related changes in different anatomical regions and changes related with neurodegenerative processes, Supervised by: Professor Agostinho Almiro de Almeida Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
3. Puchyr et al., Preparation of hair for measurement of elements by ICP-MS, Biol. Trace Elem. 62, 1998, 167-182
4. Sanchez et al., Establishing a protocol for element determination in human nail clippings by neutron activation analysis, 2011 International Nuclear Atlantic Conference INAC

Polifenolowe antyoksydanty w kulturach korzeni transformowanych *Larrea tridentata* Coville

T. Baracz, A. Kasztelan

WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biologii Farmaceutycznej i Botaniki Roślin Leczniczych, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, tomasz.baracz.wum@gmail.com

Larrea tridentata jest wiecznie zielonym krzewem z rodziny parolistowatych (Zygophyllaceae). Jest to roślina występująca w południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych oraz na północy Meksyku. Zwyczajowo stosowana jest w infekcjach bakteryjnych, grzybiczych, problemach trawiennych oraz niektórych przypadkach nowotworów. Polifenole są głównymi metabolitami wtórnymi identyfikowanymi w *L. tridentata*. Należą one do klasy lignanów typu dibenzyllobutanu, wśród których najpowszechniej występuje kwas nordihydrogwajaretowy [1]. Wcześniejsze badania wykazały, że ekstrakty *L. tridentata* zawierają związki biologicznie czynne wykazujące między innymi działanie antyoksydacyjne, cytotoksyczne, antybakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe [2].

Kultury korzeni transformowanych uznawane są w biotechnologii roślin za cenne źródło bioaktywnych metabolitów wtórnych [3] i mogą stanowić dogodny system do wydajnego ich wytwarzania w warunkach *in vitro*.

Materiałem do badań stosowanym w tej pracy były korzenie transgeniczne *L. tridentata*, które zostały otrzymane przez infekowanie pędów roślin zawiesiną bakterii - *Agrobacterium rhizogenes* ATCC 15834. Transformacja genetyczna uzyskanych 23 linii korzeni została potwierdzona metodą PCR. Na podstawie wyników RAPD, do badań wybrano trzy różniące się genetycznie linie korzeni transformowanych. Próbkę pobierano z korzeni rosnących na dwóch różnych pożywkach w hodowlach wgłębnych po dwóch oraz czterech tygodniach wzrostu. Biomase oddzielano od pożywki, liofilizowano i ekstrahowano 80% metanolem.

Celem przeprowadzonych badań była analiza w ekstraktach z tkanek trzech linii korzeni transformowanych całkowitej zawartości fenoli metodą Folina-Ciocalteu [4] a także flawonoidów w reakcji kompleksowania jonów glinu [5]. Określono także zdolność antyoksydacyjną uzyskanych ekstraktów z zastosowaniem rodnika DPPH.

W wyniku przeprowadzonych badań określono zawartość fenoli oraz flawonoidów w korzeniach transformowanych *L. tridentata* hodowanych w warunkach *in vitro*. Stwierdzono, że poszczególne linie różnią się zawartością polifenoli i flawonoidów a, tak że zawartość metabolitów wtórnych jest większa w korzeniach hodowanych w pożywce DKW w porównaniu do korzeni hodowanych w pożywce SH. Ponadto dłuższy czas prowadzenia hodowli zwiększał akumulację metabolitów wtórnych. Zawartość związków polifenolowych ściśle koreluje ze zdolnościami zmiatania wolnych rodników DPPH. Podsumowując korzenie transformowane *L. tridentata* są zdolne do akumulacji znacznych ilości polifenolowych antyoksydantów w warunkach hodowli *in vitro*, ilość związków ściśle zależy od składu mineralnego podłoża hodowlanego, genotypu ryzoklonów oraz czasu prowadzenia hodowli.

[1] S. Arteaga, A. Andrade-Cetto, R. Cárdenas, Journal of Ethnopharmacology, 98 (2005) 231-239

[2] J. Gnanapavan, R. Bates, R.C. Huang, Journal of Traditional and Complementary Medicine, 5 (2015) 119-126

[3] P. M. Doran, Biotechnology of Hairy Root Systems, Springer, Heidelberg New York London 2013

[4] E. A. Ainsworth, K.M. Gillespie, Nature Protocols vol. 2 no. 4 (2007) 875-877

[5] A. Pękal, K. Pyrzyńska, Food Anal. Methods, 7 (2014) 1776-1782

Sfunkcjonalizowana β -cyklodektryna jako nośnik leku β -adrenolitycznego

F. Charuk, R. Węgliński, D. Pachowska, E. Oledzka, M. Sobczak

WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, eoledzka@wum.edu.pl

Cyklodekstryny (CDs) zaliczane do związków wielopierścieniowych, są naturalnymi, chiralnymi oligosacharydami, których pierścień ma kształt cylindryczny. Budowa CDs i ich właściwości fizykochemiczne i biologiczne przyczyniły się do szerokiego wykorzystania tych związków w farmacji. CDs i ich pochodne mogą być wykorzystane w produkowaniu nanocząstek, nanokapsuł jak również koniugatów wielkocząsteczkowych stosowanych przede wszystkim jako nośniki leków, genów, przeciwciał oraz jako cząstki o właściwościach przeciwbakteryjnych czy przeciwwirusowych [1-5].

Pindolol jest lekiem z grupy nieselektywnych β -blokerów. Preparat wywiera działanie przeciwnadciśnieniowe, przeciwarytmiczne i rozszerzające tętnice wieńcowe. Poprawia tolerancję wysiłku i zmniejsza częstość występowania dolegliwości wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Lek zmniejsza częstość i siłę bicia serca. Stosowany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, niektórych zaburzeń rytmu oraz w nadczynności tarczycy powodującej wzmożoną pracę serca [6-7].

Głównym celem projektu jest synteza oraz charakterystyka spektroskopowa i fizykochemiczna wielkocząsteczkowego koniugatu β -CD-pindolol na drodze wieloetapowych syntez chemicznych. Kolejnym etapem projektu będzie badanie profilu uwalniania przyłączonej substancji leczniczej w warunkach *in-vitro* oraz korelacja otrzymanych wyników z wynikami degradacji hydrolitycznej zsyntetyzowanych matryc polimerowych.

Podziękowania: Autorzy dziękują J.M. Rektorowi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za sfinansowanie niniejszej pracy w ramach Mini-grantu studenckiego FW23/NM6/16.

1. M. Sobczak, E. Oledzka, W. L. Kołodziejki, R. Kuźmich, Polimery, 52 (2007), 411.
2. K. Uekama, M. Otagiri, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, CRC Press, Boca Raton 1987.
3. K. Uekama, S. Narisawa, T. Irie, M. Otagiri, J. Incl. Phenom., 1 (1984), 309.
4. D. Duchene, D. Wouessidjewe, G. Ponchel, J. Control. Rel., 62(1996), 263.
5. H. Van Doorne H, Eur. J. Pharm. Biopharm., 39(1993), 133.
6. W. H. Aellig, Br. J. Clin. Pharmacol., 13(1982), 187S.
7. E. Wainer, G. Boner, J. B. Rosenfeld, Clin. Pharmacol. Ther., 28(1980), 575.

Cytryniec chiński – roślina lecznicza z Dalekiego Wschodu

N. Dobros

WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, natalia.dobros@wum.edu.pl

Cytryniec chiński (*Schisandra chinensis*) jest wieloletnim pnączem należącym do rodziny cytryńcowatych (*Schisandraceae*). Polska nazwa rośliny pochodzi od cytrynowego zapachu wszystkich jej części oraz od kwaśnego smaku owoców. W warunkach naturalnych cytryniec występuje na terenach południowo-wschodniej Azji. Rośnie na obrzeżach lasów mieszanych, nad brzegami rzek i strumieni. Cytryniec chiński bez większych trudności można uprawiać w Polsce, gdyż dobrze znosi warunki naszego klimatu. Jest gatunkiem mrozoodpornym, który wytrzymuje temperaturę nawet do - 30°C [1].

Cytryniec chiński dorasta do 10 metrów wysokości. Posiada niewielkie biało-różowe kwiaty wyglądem przypominające miniaturki kwiatów magnolii, stąd angielska nazwa rośliny - chinese magnolia vine. Kwitnienie następuje na przełomie maja i czerwca. Owoce dojrzewają jesienią przybierając czerwoną barwę [2].

Surowcem leczniczym są owoce cytryńca *Fructus Schisandrae*, nazywane w Chinach Wu-Wei-Zi, co oznacza „owoc o pięciu smakach”. Okrywa owocu jest słodka, mięszk kwaśny, nasiona gorzkie i cierpkie, a w formie sproszkowanej w miarę przechowywania nabierają słonego smaku. Głównymi związkami biologicznie czynnymi owoców cytryńca są lignany, pochodne dibenzocyklooktadienu, występujące głównie w nasionach. Do najważniejszych z nich należą: schizandryny, schizandrole, schizanteryny, schizanhenol, α -izocubebenol oraz gomisyny. Związki lignanowe w mniejszych ilościach obecne są również w mięszku owoców, który zawiera ponadto znaczne ilości witaminy C, flawonoidy, kwasy organiczne (kwas cytrynowy, jabłkowy i winowy), cukry oraz makro- i mikroelementy. We wszystkich częściach rośliny znajduje się olejek eteryczny [3, 4].

Cytryniec chiński jest cenną rośliną leczniczą stosowaną w tradycyjnej medycynie chińskiej i japońskiej do leczenia wielu chorób. Współczesne badania naukowe potwierdzają jego działanie hepatoprotekcyjne, przeciwnowotworowe, ochronne na komórki mięśnia sercowego, antyoksydacyjne, nasenne oraz przeciwbakteryjne. Posiada on również właściwości adaptogenne, czyli pobudza procesy adaptacyjne organizmu do niekorzystnych warunków środowiska, takich jak: zbyt wysoka lub niska temperatura, obniżona zawartość tlenu w atmosferze, hałas, promieniowanie jonizujące, skażenie substancjami toksycznymi. Ponadto zmniejsza objawy przemęczenia fizycznego, polepsza koncentrację oraz wpływa stymulująco na procesy pamięciowe. Działanie adaptogenne następuje poprzez stymulację układu odpornościowego, działanie antyoksydacyjne oraz normalizację funkcji systemu wewnątrzwydzielniczego w organizmie [4, 5].

Obecnie na polskim rynku owoce cytryńca występują w postaci suplementów diety, ale ze względu na unikalny skład i właściwości prozdrowotne, mogą znaleźć zastosowanie w przetwórstwie owocowo-warzywnym, jako składnik dżemów, soków lub nalewek.

1. B. Szewczyk, Kwiaty, 2/106 (2000) 24-25.

2. P. Czikow, J. Łaptiew, Rośliny lecznicze i bogate w witaminy, PWRiL, Warszawa, (1982) 101-104.

3. W. Tang, G. Eisenbrand, Chinese drugs of plant origin, 111 (1992) 903-907.

4. A. Panossian, G. Wikman, J. Ethnopharmacol, 118/2 (2008) 183-212.

5. G. Obidoska, A. Sadowska, Biul. IHiAR-Radzików, 233 (2004) 163-171.

Pentagrafen i grafen jako jeden z najbardziej przyszłościowych polimerów na świecie

M. Drewienkowska

II Liceum Ogólnokształcące im. gen. Gustawa Orlicz-Dreszera w Chełmie

Przez ostatnie 7 lat, w ośrodkach badawczych i koncernach głośno jest o materiale, który ma szanse zawojować świat.

O grafenie dla typowego Kowalskiego

Grafen jest jedną z alotropowych odmian węgla, obok diamentu i grafitu. Posiada strukturę 2D o grubości jednego atomu węgla. 300 razy bardziej wytrzymały niż stal przy tej samej grubości i elastyczności. Przeprowadzone badania doświadczalne wykazują, iż można go rozciągnąć o 20%. Grafen przewodzi ciepło i prąd lepiej niż miedź i srebro, a ruch elektronów jest ok. 200 razy szybszy niż w przypadku krzemu. Ma również zdolność utrzymania stałej wysokiej gęstości prądu (milion razy większej niż miedź). Co również istotne cechuje się ogromną przejrzystością optyczną.

Dlaczego grafen?

Moje badania opierają się na zastosowaniu grafenu w fotowoltaice, czego podwaliny zbudował mój tato, który chcąc przerzucić się z baterii słonecznej właśnie na baterie fotowoltaiczne zainspirował mnie do badań nad stworzeniem materiału, który zminimalizowałby koszty produkcji oraz byłby równie wydajny. Istota tkwi w rozwoju polskiej energetyki i popularyzacji samodzielnej generacji prądu elektrycznego przez samodzielne gospodarstwa domowe.

Jak patrzę w przyszłość?

Struktura węgla, którą ochrzczili 'pentagrafenem'. Jest to bardzo cienka warstwa atomowa, złożona z czystego węgla, przypomina pięciokątną strukturę np. płyt chodnikowych. Pentagrafen wydaje się być dynamicznie, termicznie i mechanicznie stabilnym materiałem. "Trzy odkryte relatywnie niedawno formy węgla to fullereny, nanorurki węglowe oraz grafen. Każda z tych struktur charakteryzuje się unikalną budową. Pentagrafen doskonale pasuje do tej rodziny"[1] mówi dr Puru Jena, jeden z autorów opublikowanego na temat pentagrafenu artykułu, pracujący na wydziale fizyki Virginia Commonwealth. Artykuł pod tytułem "Pentagrafen: nowy allotrop węgla" ukazał się w prestiżowym czasopiśmie *Proceedings of the National Academy of Sciences* i oparty jest o badania zrealizowane na VCU w Richmond i na Uniwersytecie Pekińskim w Chinach.[2] Większość form węgla występuje w sześciokątnej strukturze, czasami jedynie z pojedynczymi pięciokątami. Pentagrafen byłby unikatowym węglowym materiałem dwuwymiarowym opartym jedynie o pięciokąty. Jak mówią badacze, dzięki nietypowym własnościom mechanicznym, pentagrafen może doczekać bardzo interesujących aplikacji w technologii. Na tym nie koniec, pentagrafen może także zostać wykorzystany w elektronice, biomedycynie, nanotechnologii i wielu innych dziedzinach[3].

Po maturze planujemy poświęcić całe wakacje na spróbowanie pozyskania chociażby krótkiego odcinka tego materiału.

Podziękowania:

1. Balandin A.A., Superior Thermal Conductivity of Single-Layer Graphene, *Nano Lett.*, 8 , pp 902–907, 2008.
2. www.elektroda.pl, artykuł o nowościach w materiałach konstrukcyjnych.
3. <http://phys.org/news/2015-02-penta-graphene-variant-carbon.html#jCp>

Wykorzystanie dynamiki kwantowej dla układów periodycznych do uwzględnienia wpływu temperatury na wyniki obliczeń parametrów NMR

J. Golis¹, K. Pasionek¹, Ł. Szeleszczuk², D.M. Pisklak²

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, lszeleszczuk@wum.edu.pl, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

W standardowo wykonywanych obliczeniach parametrów NMR z wykorzystaniem metod chemii kwantowej nie uwzględnia się wpływu temperatury. Wynika to z dużych trudności jakie niesie ze sobą implementacja tego parametru do obliczeń DFT. Mimo to, dokładność obliczeń jest zazwyczaj satysfakcjonująca ze względu na stosunkowo niewielką zależność wartości parametrów NMR od temperatury dla dużej grupy związków chemicznych.

Istnieją jednak związki (zarówno organiczne jak i nieorganiczne) dla których wpływ temperatury na wartości parametrów NMR jest znaczny. Jednym z takich związków jest np. azotan (V) ołowiu dla którego zarówno wartość izotropowa przesunięcia chemicznego jak i anizotropia jedyne go sygnału w widmie ²⁰⁷Pb NMR zależy w dużym stopniu od temperatury. Zależność tę wykorzystuje się w praktyce stosując azotan (V) ołowiu jako swoisty termometr w eksperymentach MAS NMR.

W pracy wykorzystano dynamikę kwantową dla układów periodycznych z jednoczesnym obliczaniem metodą GIPAW parametrów NMR w celu sprawdzenia czy metodami teoretycznymi uda się przewidzieć wpływ temperatury na wartość izotropową i anizotropię sygnału w widmie ²⁰⁷Pb NMR azotanu (V) ołowiu. Jest to podejście do tej pory nieopisane w literaturze i chociaż obliczeniowo kosztowne to dające bardzo dobre rezultaty w przypadku obliczeń dla związków o silnej zależności wartości parametrów NMR od temperatury.

Celem pracy jest implementacja nowego sposobu obliczeń parametrów NMR z wykorzystaniem dynamiki kwantowej co, jak się wydaje, powinno znacznie zwiększyć dokładność tego typu obliczeń.

Badanie struktury immunoaktywnych frakcji polisacharydowych pochodzenia grzybowego

S. Górską¹, J. Turło²

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, sandra.gorska@wum.edu.pl

²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, jadwiga.turlo@wum.edu.pl

Preparaty pochodzenia grzybowego stosowane są w terapii różnych chorób. *Lentinula edodes* (grzyb Shii-take, twardziak japoński) to gatunek grzyba leczniczego należącego do klasy *Basidiomycetes*, z którego owocników izolowany jest *lentinan* – egzopolisacharyd wykazujący aktywność immunomodulacyjną, stosowany w krajach azjatyckich jako lek o działaniu przeciwnowotworowym. *Lentinan* jest wysoko oczyszczoną frakcją polisacharydową – rozgałęzionym β -D- glukanem o masie molowej 400 - 800 kDa. Stosowany jest głównie w przypadkach raka przewodu pokarmowego, płuc i piersi. Stwierdzono, że związki selenu i frakcje polisacharydowe posiadają podobny efekt farmakologiczny, pomimo różnicy w mechanizmie ich działania przeciwnowotworowego i immunomodulacyjnego. Współdziałanie obu tych czynników budzi nadzieje na otrzymanie preparatu leczniczego ze wzbogaconej w selen grzybni twardziaka japońskiego [1].

Celem badań było określenie masy cząsteczkowej oraz oznaczenie zawartości selenu we frakcji polisacharydowej grzybni *L.edodes*, pochodzącego z hodowli wgłębnej na podłożach wzbogaconych w związki tego półmetal.

Przeprowadzona została izolacja frakcji selenopolisacharydowych, odpowiadająca ekstrakcji *lentinanu* z kultur mycelialnych *L.edodes*, metodą opisaną przez Chiharę i wsp. [2]. Uzyskano wydajny wzrost grzybni i wysokie stężenie selenu w jej biomacie (67 mg/ml). Określono masę cząsteczkową frakcji polisacharydowej metodą chromatografii żelowej GPC z potrójną detekcją, polegającą na rozdziale składników mieszaniny na sitach molekularnych w zależności od rozmiarów cząsteczek. Oznaczanie masy cząsteczkowej przeprowadzono metodą krzywej wzorcowej. Do sporządzenia krzywej kalibracyjnej zastosowano 6 wzorców β -glukanów o masach: 40 kDa, 123 kDa, 245 kDa, 359 kDa, ~ 500 kDa. Na podstawie oznaczeń stwierdzono, że masa molowa frakcji polisacharydu wynosiła około 380 kDa.

Badania nad otrzymywaniem polisacharydów z kultur *L.edodes* mogą przyczynić się do otrzymania nowego typu leku o selektywnym działaniu immunosupresyjnym, który byłby znacznie tańszy i mniej toksyczny od dostępnych obecnie w przemyśle farmaceutycznym.

1.J. Turło, B. Gutkowska, F. Herold, I. Łuczak, Investigation of selenium Accumulation kinetics by *Lentinula edodes* (Berk.) Mycelial Culture by use of Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography with Fluorimetric Detection. *Acta Chromatographica*. 2009. 21(1):1-11.

2. G. Chihara, J. Hamuro, Y. Maeda, Y. Arai, F. Fukuoka, Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (an edible mushroom). *Cancer Research*. 1970. 30(11):2776-81.

Wstępne badania spektroskopowe próbek włosów dzieci z rzadkim zespołem genetycznym Phelan McDermid

A. Grabowska¹, A. Babraj¹, M.J. Kuras², M.A. Zielińska – Pisklak², D.M. Pisklak³

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Spektrum” przy Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa ³WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Zespół Phelan McDermid (PMS, ang. *Phelan McDermid Syndrom*) to bardzo rzadki i dopiero niedawno opisany (1992 rok) zespół genetyczny [1]. Ze względu na fakt, iż na całym świecie liczba zdiagnozowanych pacjentów nie przekracza 2500 przypadków, etiologia i przebieg omawianego schorzenia nie są do końca poznane. Główne objawy choroby to ciężka hipotonia noworodkowa, znaczne opóźnienie w rozwoju psychoruchowym, niepełnosprawność intelektualna oraz znaczne upośledzenie rozwoju mowy. Przyczyną PMS jest mikrodelecja chromosomalna obejmująca fragment ramienia długiego chromosomu 22, oznaczana jako 22q13.3. Wspomniana delecja powoduje brak genu (lub mutacje w jego regionie) odpowiedzialnego za syntezę białka SHANK3, kontrolującego m.in. tworzenie i działanie synaps. W skutek omawianej delecji białko SHANK3 – nie powstaje w swojej postaci natywnej lub jest syntetyzowane w dużo mniejszej ilości – w zależności od rozmiarów/obszaru delecji.

W prezentowanej pracy postanowiono zbadać wpływ mikrodelecji 22q13.3 na strukturę innego białka – keratyny, wchodzącej w skład włosów dzieci z PMS. W tym celu przeprowadzono analizę włosów dzieci z zespołem Phelan McDermid pochodzących z Polski metodą ¹³C CP MAS NMR. Przed przystąpieniem do badań próbki przemyto kilkukrotnie acetonem, Tritonem X-100 oraz wodą dejonizowaną. Po wysuszeniu w temperaturze 60 stopni Celsjusza próbki poddano homogenizacji w młynku kriogenicznym, a następnie poddano badaniom metodą magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym.

W widmach ¹³C CP MAS NMR widoczne były sygnały pochodzące od: węgli łańcuchów bocznych (zakres: 10 – 40 ppm; aminokwasy: Ile, Leu, Ala, Val, Pro, Lys, Arg, Tre), węgli α metinowych (zakres: 45 – 65 ppm; aminokwasy: wszystkie aminokwasy), węgli aromatycznych (zakres: 115 – 158 ppm; aminokwasy: Phe, Tyr, Trp) oraz węgli karbonylowych (zakres: 172 – 180 ppm; wszystkie aminokwasy).

Piśmiennictwo:

Phelan M.C., Thomas G.R., Saul R.A., Curtis R.R., Taylor H.A., Wenger D.A., McDermid H.E.: Cytogenetic, Biochemical, and Molecular Analyses of a 22q13 Deletion, *American Journal of Medical Genetics* 43:872-876 (1992).

Badanie toksyczności atrazyny oraz produktów jej rozpadu

M. Gral¹, P. Siudem², K. Zawada², K. Makarova²

¹ Pracownia Hodowli *Danio Pręgowanego*, Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa,

² Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawski Uniwersytet Medyczny, Banacha 1, 02-097 Warszawa

Atrazyna to jeden z najczęściej stosowanych środków chwastobójczych na całym świecie. Związek ten z łatwością przedostaje się do środowiska wodnego. Atrazyna ma właściwości ksenoestrogenne, czyli zaburza gospodarkę hormonalną, a zwłaszcza gospodarkę estrogenową.

Rozpad atrazyny w środowisku zależy od procesów mikrobiologicznych oraz od przemian chemicznych. Powstają wówczas produkty, których toksyczność nie jest do końca ustalona. Za pomocą metody obliczeniowej DFT obliczono energię przebiegu niektórych reakcji rozpadu atrazyny w obecności rodnika OH. Za pomocą dokowania molekularnego zbadano stopień powinowactwa atrazyny, dwunastu produktów jej rozpadu, a także wybranych pochodnych oraz estradiolu i 4-hydroksytamoksyfenu (jako odnośników) do receptorów estrogenowych ludzkich oraz rybich. Wykazano, że hydroksyatrazyna ma największe powinowactwo do receptorów estrogenowych alfa oraz gamma. Dodatkowo, atrazyna oraz 5 jej pochodnych zostały przebadane na modelu zarodków *Danio rerio*. W stężeniu 20mg/l największa toksyczność wykazano dla metabolitu DEA oraz symetryny.

Badania zostały wykonane w ramach grantu NCN Sonata N77/02346, obliczenia DFT oraz dokowanie molekularne zostały wykonane w ramach grantu ICM G14-6. Badania na modelu *Danio rerio* zostały wykonane w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej.

Piperazynyłowe pochodne 5-hydroksykumaryny jako ligandy receptorów serotoninowych

D. Grzeszczuk, U. Karczyńska

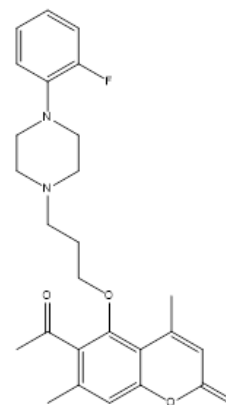
WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, SKN Molekuła przy Zakładzie Chemii Organicznej, ul. Banacha 1, 02-097, grzeszczuk.d@gmail.com, ukarczynska@gmail.com

Literatura naukowa nie zawiera informacji na temat aktywności pochodnych 5-hydroksykumaryn w odniesieniu do możliwości działania tych związków jako ligandów receptorów serotoninowych. Jedynie dla pochodnych 7-hydroksykumaryn stwierdzono takie właściwości [1,2]. Prezentujemy syntezę serii piperazynyłowych pochodnych 5-hydroksykumaryny, ocenę ich własności jako ligandów receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} oraz zbadanie relacji struktura-aktywność. Pochodne otrzymaliśmy za pomocą syntezy mikrofalowej. Wyizolowane i oczyszczone produkty zostały poddane badaniom spektralnym ¹H i ¹³C NMR oraz MS w celu potwierdzenia struktury. Następnie związki oceniano pod kątem powinowactwa do receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A}.

Większość otrzymanych pochodnych wykazała powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} oraz w mniejszym stopniu do 5-HT_{2A}. Dodatkowo potwierdzono dodatni wpływ obecności grupy acetylowej w pozycji C-6 pierścienia kumaryny na powinowactwo do tego receptora. Dowiedzono też, że cząsteczki zawierające ugrupowania (2-fluorofenilo)-piperazynyłowe (**1a**, **1b**), (3-metoksyfenilo)-piperazynyłowe (**2a**, **2b**), (2,3-dichlorofenilo)-piperazynyłowe (**3**) i (2-cyjanofenilo)-piperazynyłowe (**4**) wykazują lepsze działanie od pozostałych.

Tabela 1 Wartości powinowactwa otrzymanych pochodnych do wybranych receptorów w porównaniu do serotonininy i mianseryny (K_i nM ± SEM)

Cząsteczka	K _i (nM) ± SEM	
	5-HT _{1A} [³ H]8-OH-DPAT	5-HT _{2A} [³ H]Ketanserin
1a	0,7±0,05	9,0±0,3
1b	0,3±0,05	28,0±0,5
2a	1,0±0,1	184,0±4,7
2b	0,4±0,02	48,0±2,8
3	0,4±0,3	66,0±3,0
4	0,3±0,04	64,0±2,3
Serotonina	1,1±0,1	-
Mianseryna	-	1,2±0,6



Rys. 1. Struktura 6-acetylo-4,7-dimetylo-5-{3-[4-(2-fluorofenilo)piperazyn-1-ylo]propoksy}kumaryny (**1b**)

Podziękowania:

Dr Kindze Ostrowskiej za wskazanie tematu i merytoryczną opiekę na każdym etapie prowadzenia prac.

Grupie naukowców pod kierunkiem dr Agaty Siwek z Zakładu Farmakobiologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego za przeprowadzenie badań receptorowych.

Literatura:

1. Y. Chen, Y. Lan, S. Wang, H. Zhang, X. Xu, X. Liu, M. Yu, B.-F. Liu, G. Zhang, European Journal of Medicinal Chemistry, 74 (2014) 427-439.
2. J. C. Gonzalez-Gomez, L. Santana, E. Uriarte, J. Brea, M. Villazon, M. I. Loza, M. De Luca, M. E. Rivas, G. Y. Montenegro, J. A. Fontenlab, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 175-178.

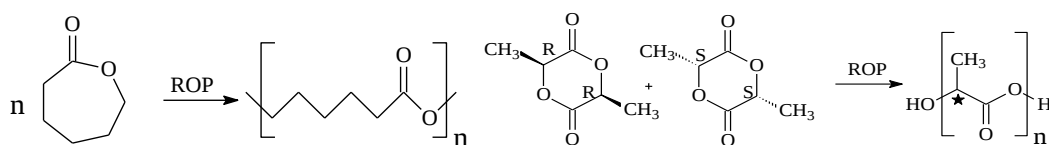
Badania nad syntezą nowych biodegradowalnych nośników leków przeciwnowotworowych

E. Nawrocka¹, A. Kasiński¹, M. Sobczak¹, E. Olędzka¹

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ewa151011@wp.pl

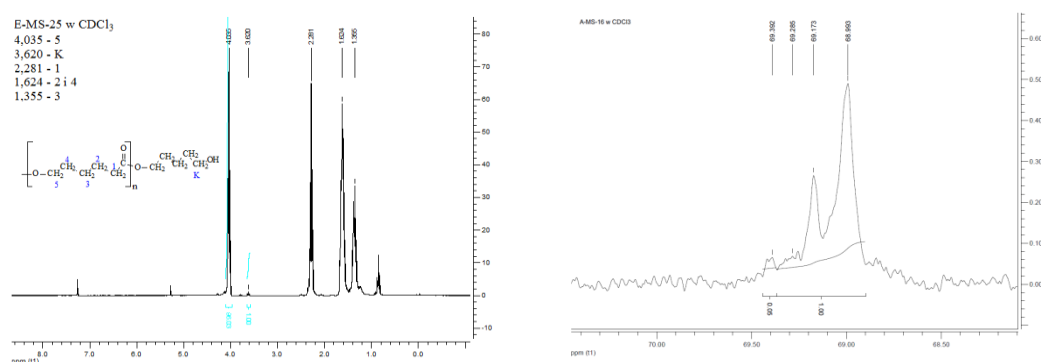
Podczas wyboru drogi leczenia nowotworów, coraz częściej zwraca się uwagę na terapię celowaną, która jest aktualnie ogromnym wyzwaniem i wzbudza nadzieję dla osób zmagających się z nowotworami. Umożliwia ona precyzyjne dostarczenie możliwie jak największej dawki substancji leczniczej do zmienionego nowotworowo miejsca. Biodegradowalne i bioresorbowalne nośniki leków przeciwnowotworowych są szansą na skuteczną walkę z chorobami nowotworowymi. Wykazują one zdolność do uwalniania substancji leczniczej z zaprogramowaną kinetyką oraz zwiększają ich dystrybucję, ograniczoną często przez budowę czy rozpuszczalność substancji czynnej. [1-3]

W związku z powyższym, w niniejszym projekcie podjęto próbę otrzymania nowych, biodegradowalnych, wielkocząsteczkowych nośników leków przeciwnowotworowych, zdolnych do uwalniania substancji czynnej z zaprogramowaną kinetyką. W tym celu z *rac*-laktydu i ϵ -kaprolaktonu zsyntezowano na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ROP - *ring-opening polymerization*) matryce polimerowe.



Rys. 1. Synteza poli(ϵ -kaprolaktonu) i polilaktydu na drodze polimeryzacji z otwarciem pierścienia.

Zsyntezowane poliestry zostały poddane badaniom strukturalnym za pomocą metody NMR. Analiza widm ^1H i ^{13}C NMR pozwoliła ocenić mikrostrukturę badanych nośników, która determinuje zdolność do biodegradacji lub bioresorpcji oraz kinetykę uwalniania substancji leczniczej.



Rys. 2. Przykładowe widmo ^1H poli(ϵ -kaprolaktonu) i fragment widma ^{13}C polilaktydu.

Podziękowania: Niniejsza praca powstała w ramach Mini-Grantu Studenckiego FW23/NM1/16/16 „Badania nad syntezą nowych biodegradowalnych nośników leków przeciwnowotworowych” finansowanego przez J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

1. K. Jelonek, J. Kasperczyk, *Polimery*, 58 (2013) 654-662.
2. J. Prakash Jain, S. Modi, A. J. Domb, N. Kumar, *Journal of Controlled Release*, 103 (2005) 541-563.
3. Y. Ikada, H. Tsuji, *Macromol. Rapid Commun.*, 21 (2000) 117-132.

Wykorzystanie dokowania molekularnego w ocenie powinowactwa wybranych ligandów do receptora pregnanu X

A. Kotuszewska¹, I. Lewandowska¹, A. Mazurek¹, N. Mukarker¹, M. Sawicki¹, D. M. Pisklak², Ł. Szeleszczuk²

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, lszeleszczuk@wum.edu.pl, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Receptor pregnanu X (ang. *pregnane X receptor*) należy do klasy receptorów jądrowych, których główną funkcją jest pośrednictwo w odpowiedzi na obecność obcych substancji toksycznych poprzez regulację ekspresji białek zaangażowanych w detoksykację i wydalanie tych substancji z organizmu.

Celem pracy była próba odwzorowania powinowactwa do ludzkiego receptora pregnanu X dla grupy 188. związków będących jego agonistami. Eksperymentalne dane na temat powinowactwa pochodziły z pracy Blair i wsp. [1]. W pracy wykorzystano metodę dokowania molekularnego przy użyciu programu Surflex-Dock z pakietu Sybyl-X, struktura krystaliczna receptora została pobrana z bazy PDB. W grupie badanych związków znajdowały się zarówno endogenne ligandy (hormony steroidowe) jak i ksenobiotyki (w tym leki). Wyniki dokowania analizowano w podziale związków na grupy, wykorzystując ich wzajemne podobieństwa strukturalne.

Dla dwóch grup związków (estrów kwasu p-hydroksybenzoesowego i polichlorowanych bifenyli) wykazano dobrą korelację pomiędzy wartościami eksperymentalnymi (IC₅₀) i uzyskanymi przy pomocy dokowania (Total Score). Uzyskane wyniki sugerują, iż dokowanie molekularne można wykorzystać w próbie przewidzenia aktywności biologicznej dla związków z tych grup, dla których nie przeprowadzono do tej pory badań powinowactwa receptorowego.

1. R. M. Blair, H. Fang, W. S. Branham, B. S. Hass, S. L. Dial, C. L. Moland, W. Tong, L. Shi, R. Perkins, D. M. Sheehan, *Toxicological Sciences*, 54 (2000) 138–153.

Badanie solwatomorfizmu diosminy

G. Kucharyk¹, L. Szeleszczuk², M. Zielińska-Pisklak³, D.M. Pisklak²

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, g.kucharyk@gmail.com, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ³WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Żylaki kończyn dolnych są głównym objawem przewlekłej choroby żylniej. Diosmina i jej pochodna - diosmetyna są substancjami pochodzenia naturalnego o budowie flawonoidowej od lat stosowanymi w leczeniu żylaków kończyn dolnych. Mechanizm ich działania polega na poprawie mikrokrążenia poprzez zwiększenie napięcia mięśni gładkich naczyń żylnych, zahamowaniu procesu zapalnego w ich obrębie, poprawie drenażu limfatycznego oraz zmniejszeniu przepuszczalności naczyń włosowatych.

Polimorfizm leków jest bardzo istotną kwestią. Ochroną patentową jest objęta tylko i wyłącznie konkretna odmiana polimorficzna danego leku. Polimorfizm może mieć też efekt na działanie leku – substancje lecznicze często są podawane doustnie w krystalicznej postaci stałej, a rozpuszczalność takiego leku zależy od jego odmiany polimorficznej. Zmiana rozpuszczalności będzie skutkowała przede wszystkim zmianą biodostępności substancji czynnej, co może prowadzić do osłabienia działania leku lub całkowitego braku jego działania. Bardzo mało wiadomo o polimorfizmie diosminy – w literaturze naukowej nie ma informacji o występowaniu diosminy w różnych formach krystalicznych.

Celem pracy było otrzymanie nowej odmiany polimorficznej – bezwodnej diosminy oraz wykonanie analizy fizykochemicznej dla monohydratu diosminy, diosminy bezwodnej oraz dla wybranych preparatów zawierających w swoim składzie diosminę z zastosowaniem technik:

- Spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR),
- Spektroskopii w podczerwieni (FT-IR),
- Proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (PXRD),
- Skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC),
- Metod obliczeniowych.

Na podstawie badań opracowano metodę pozwalającą na określenie odmiany polimorficznej diosminy występującej w gotowej postaci leku.

Wpływ elicytacji na skład chemiczny i właściwości antyoksydacyjne *Andrographis paniculata* (Acanthaceae)

K. Łysik, A. Kasztelan, K., Sykłowska-Baranek A. Pietrosiuk

Zakład Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, kamilalysik@wp.pl

Andrographis paniculata jest rośliną o bardzo szerokim spektrum leczniczym. Surowcem farmaceutycznym *A. paniculata* są korzenie, liście oraz części nadziemne dojrzałych gałązek. Jest to gatunek powszechnie stosowany w Medycynie Ajurwedyjskiej oraz w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej. Z powodu bardzo gorzkiego smaku wszystkich części rośliny nazywana jest ona „królową gorzkich ziół”.

A. paniculata występuje naturalnie w Chinach, Indiach oraz na Tajwanie. Spotykany jest również m.in. w tropikalnej i subtropikalnej części Azji. Ze względu na liczne właściwości zdrowotne gatunek ten uprawiany jest np. w Indiach, Chinach czy Tajlandii. Dzięki zawartości licznych związków biologicznie aktywnych, takich jak np.: laktony diterpenowe, a wśród nich andrografolid, czy flawonoidy, roślina ta wykazuje właściwości m.in.: przeciwzapalne, przeciwutleniające, hipoglikemiczne, przeciwnowotworowe czy hepatoprotekcyjne.

Celem pracy było zwiększenie metodami biotechnologicznymi potencjału biosyntetycznego pędów *A. paniculata* oraz zbadanie właściwości antyoksydacyjnych otrzymanych ekstraktów roślinnych.

Hodowlę *A. paniculata* zainicjowano z nasion wysiewanych na pożywkę stałą MS [1]. Po 4 tygodniach hodowli oddzielano pędy od korzeni i przenoszono na pożywki stałe: DCR [2] z 2iP 0,5 mg/l (kontrola) oraz DCR z 2iP 0,5 mg/l wzbogaconą o jeden z elicytorów: jasmonian metylu (JM, 100μM) lub azotan (V) srebra (100μM). Próbkę pobierano po 24, 48, 72, 120 i 168 godzinach. Rośliny liofilizowano, mikronizowano i poddawano dwukrotnie ekstrakcji metanolem. Połączone supernatanty odparowywano do sucha. W uzyskanych ekstraktach oznaczano całkowitą zawartość związków fenolowych metodą Folina- Ciocalteu, flawonoidów metodą kompleksacji jonów glinu oraz badano ich właściwości antyoksydacyjne z użyciem kationorodnika ABTS*.

Najwyższą całkowitą zawartość związków fenolowych oraz flawonoidów stwierdzono w roślinach hodowanych w obecności azotanu srebra przez 24 h. Zawartość związków fenolowych wyniosła 20,68 mg GA/g sm a flawonoidów 46,79 mg CAT/g sm. Natomiast najsilniejsze właściwości antyoksydacyjne wykazały ekstrakty z pędów rosnących na pożywce uzupełnionej JM również przez 24 h.

Podziękowania: Niniejsza praca powstała w ramach Mini-Grantu Studenckiego FW21/NM4/16 „Stymulacja biosyntezy andrografolidu i dehydroandrografolidu w hodowli *in vitro* *Andrographis paniculata* (Acanthaceae)”, finansowanego przez J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

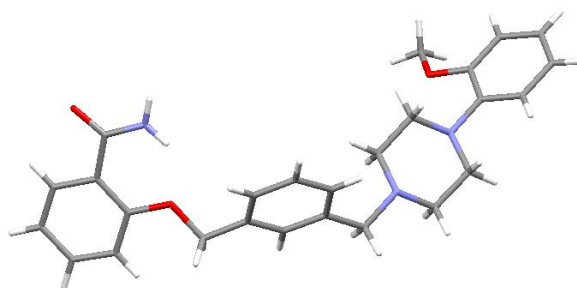
1. T. Murashige, F. Skoog. A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue cultures. *Physiol. Plant.* (1962) 15: 473-497.
2. P. K. Gupta, D. J. Durzan, Shoot multiplication from mature trees of Douglas-fir (*Pseudotsuga menziesii*) and Sugar pine (*Pinus lambertiana*). *Plant Cell Reports* (1985) 4: 177-179

Badania strukturalne solwatów 2-({3-[(4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo)metylo]benzylo}oksy)benzamid nowego liganda receptora 5-HT_{1A}

A. Marczevska-Rak¹, E. Pindelska¹, W. Kołodziejski¹

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ania.14.08@gmail.com

Depresja to choroba, która towarzyszy człowiekowi od samego początku rozwoju cywilizacji. Mimo upływu lat i ogromnego postępu medycyny nadal stanowi bardzo poważny problem, z którym wciąż nie do końca sobie radzimy. Trudności w leczeniu depresji nastęrcza przede wszystkim nie do końca wyjaśniony mechanizm patofizjologiczny jej powstawania, różne odmiany depresji, problemy z jednoznacznym diagnozowaniem oraz oporność na leczenie [1]. W związku z powyższym poszukiwanie nowych leków o działaniu przeciwdepresyjnym to wciąż bardzo aktualne zagadnienie i wyzwanie stawiane przed współczesną farmakologią. Jedną z ważnych gałęzi poszukiwań stanowią pochodne arylopiperazyny, wykazujące powinowactwo do receptorów serotoninowych [2]. Przykładem związku należącego do tej grupy jest 2-({3-[(4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo)metylo]benzylo}oksy)benzamid (SL) wykazujący duże powinowactwo do receptora 5-HT_{1A} (Rys. 1).



Rys. 1 Częsteczka SL

Badania strukturalne przeprowadzone zostały dla dwóch solwatów liganda **SL**: metylowego i etylowego przy użyciu spektroskopii ¹³C i ¹H NMR w roztworze oraz spektroskopii ¹³C i ¹⁵N w ciele stałym. W oparciu monokrystaliczną rentgenowską analizę strukturalną możliwe było określenie struktury krystalicznej **SL** z metanolem i określenie istotnych oddziaływań występujących w sieci krystalicznej badanego związku. Dla związku **SL** z etanolem udało się uzyskać monokryształ dla którego również zostaną wykonane badania rentgenowskie.

Powyższe badania uzupełnione zostały teoretycznymi obliczeniami optymalizacji geometrii, energii, jak również obliczeniami parametrów NMR z wykorzystaniem metody DFT i najnowszych metod obliczeniowych bazujących na teorii GIPAW (*Gauge Including Projector Augmented Waves*). Mamy nadzieję, że nasze badania przyczynią się do określenia konformacji bioaktywnej **SL**, a co za tym idzie pośrednio przyczynią się do zaproponowania mechanizmu łączenia się liganda z receptorem 5-HT_{1A}.

Podziękowania: Badania finansowane z FW23/NM2/16.

[1] P. Blier, N.M. Ward, *Biological Psychiatry*, **2003**, 53, 93-103.

[2] J.Z. Nowak, et al., *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2004.

Badania strukturalne izomerów konstytucyjnych, pochodnych arylopiiperazyny metodami spektroskopii ^{13}C i ^{15}N NMR w cieple stałym

M. Mogilnicki¹, E. Pindelska¹, W. Kołodziejski¹

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, mateusz.mogilnicki@gmail.com

Jednym z głównych neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym jest 5-hydroksytryptamina (5-HT), nazywana serotoniną. Wyróżnia się 14 podtypów receptora 5-HT, będącego głównym miejscem oddziaływania serotoniny na komórki układu nerwowego. W swoich badaniach skupiamy się głównie na oddziaływaniu ligandów z podtypami 5-HT_{1A} i 5-HT₇. Agoniści receptora 5-HT_{1A} znajdują zastosowanie jako leki przeciwmigrenowe, przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne. Stanowią dobrą alternatywę dla klasycznych leków o niskiej selektywności, ze znacznym nasileniem działań niepożądanych. Rola receptora 5-HT₇ jest utożsamiana z rozszerzaniem mięśni gładkich w układzie krążenia i przewodzie pokarmowym, termoregulacją, pamięcią oraz depresją [1]. Prawdopodobnie dodanie do struktury ligandu salicylamidu, będzie warunkowało działanie kardioprotekcyjne, przeciwwzpalne i przeciwgorączkowe [2].

Celem naszych badań jest strukturalna analiza nowych, potencjalnych leków, wykazujących bardzo wysokie powinowactwo zarówno do receptora 5-HT_{1A}, jak i do 5-HT₇. Związki te zbudowane są z arylopiiperazyny, salicylamidu i łączącego te dwa fragmenty alkilowego łącznika. Cechą różnicującą te układy jest miejsce podstawienia alkilowego łącznika do salicylamidu (izomery: orto-, meta-, para-) [3-4].

Badania strukturalne w cieple stałym rozpoczęliśmy od pomiarów ^{13}C i ^{15}N CP/MAS NMR dla wszystkich trzech izomerów. Uzyskane wyniki i wstępna ich analiza przedawniona zostanie na plakacie. Kolejnym krokiem w naszych badaniach będzie otrzymanie monokryształów i wyznaczenie ich struktur krystalicznych. Badania eksperymentalne uzupełnimy teoretycznymi obliczeniami optymalizacji geometrii, jak również obliczeniami parametrów NMR z wykorzystaniem metody DFT, jak i najnowszych metod obliczeniowych bazujących na teorii GIPAW. Pod koniec naszych badań, mamy nadzieję, że będziemy potrafili odpowiedzieć na pytanie: co tak naprawdę warunkuje powinowactwo tych ligandów do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇? Jakie elementy struktury, wiązania, oddziaływania wewnątrz- i międzycząsteczkowe determinują największe powinowactwo i warunkują ich najwyższą aktywność biologiczną.

[1] L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker, *Farmakologia Goodmana & Gilmana*, **2006**, 11, 305-325.

[2] J. Jaśkowska, P. Kowalski, *Czasopismo Chemiczne*, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej **2007**, 37-45.

[3] P. Kowalski, K. Mitka, J. Jaśkowska, B. Duszyńska, A.J. Bojarski, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2013**, 346, 339-348.

[4] P. Kowalski, J. Jaśkowska, A.J. Bojarski, B. Duszyńska, A. Bucki, M. Kołaczkowski, *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, 48, 192-198.

Wykrywanie enzymów typu CHDL u szczepów klinicznych *Acinetobacter baumannii*

A. Słoczyńska¹, A. Laudy¹, S. Tyski^{1,2}

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, ²Narodowy Instytut Leków, Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa.

Wstęp

Acinetobacter baumannii jest obecnie jednym z najbardziej wzbudzających zainteresowanie patogenów wywołujących zakażenia szpitalne. Szczepy z rodzaju *Acinetobacter* odporne na karbapenemy są wpisane na listę czynników alarmowych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 roku. Względnie bezpieczne karbapenemy, stosowane długi czas w leczeniu zakażeń wywołanych przez *A. baumannii*, tracą obecnie na znaczeniu, ze względu na rozprzestrzenianie się genów kodujących enzymy hydrolizujące karbapenemy – karbapenemazy. Najczęściej występującymi u *A. baumannii* karbapenemazami są enzymy typu CHDL (Carbapenem Hydrolyzing Class D β -lactamase), do których zalicza się następujące rodziny: OXA-51-like, OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-58-like. Enzymy z grupy OXA-51-like występują u każdego szczepu *A. baumannii*, natomiast pozostałe enzymy bakteria nabywa poprzez horyzontalny transfer genów. Ponadto, geny kodujące enzymy CHDL mogą być poprzedzone sekwencjami insercyjnymi, które pełnią rolę silnych promotorów.

Cel

Celem prowadzonych badań było wykrywanie genów kodujących karbapenemazy typu CHDL u opornych na imipenem szczepów *A. baumannii* wyizolowanych z materiału klinicznego od pacjentów z mazowieckich szpitali.

Metodyka

Badania prowadzono na puli 62 opornych na imipenem szczepów *A. baumannii*. Brak wrażliwości na imipenem stwierdzono metodą krążkowo-dyfuzyjną według zaleceń CLSI, stosując krążek z imipenemem 10 μ g. Identyfikację gatunkową szczepów przeprowadzono z użyciem systemu automatycznego VITEK 2 oraz reakcji PCR z użyciem gatunkowo specyficznych starterów. Geny kodujące karbapenemazy typu CHDL (*bla*_{OXA-51-like}, *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-58-like}) wykrywano przy użyciu reakcji multiplex PCR, poszukując równocześnie obecności sekwencji insercyjnych poprzedzających dany gen.

Wyniki

Wszystkie 62 szczepy z badanej puli posiadały zlokalizowany chromosomalnie gen *bla*_{OXA-51}. Ponadto u 57 (91,9%) wykryto równocześnie jeden z nabytych genów kodujących enzymy CHDL. Gen *bla*_{OXA-24} wykryto u 40/62 izolatów (64,5%), gen *bla*_{OXA-23} u 14/62 izolatów (22,6%), natomiast gen *bla*_{OXA-58} u 3/62 izolatów (4,8%). Wykazano obecność sekwencji insercyjnych w każdym przypadku wykrycia genu *bla*_{OXA-23} i *bla*_{OXA-58}.

Wnioski

Wykazanie obecności karbapenemaz typu CHDL u znacznego odsetka badanych szczepów *A. baumannii* świadczy o wysokim rozpowszechnieniu tych enzymów u chorych hospitalizowanych w mazowieckich szpitalach.

Badanie wpływu wybranych ksenobiotyków na biosyntezę zewnątrzkomórkowych oksydoreduktaz przez kultury mycelialne gatunku *Armillaria mellea*

A. Sośnicka¹, J. Turło²

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, asosnicka@wum.edu.pl, ²WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, jadwiga.turlo@wum.edu.pl.

Badania wchodzące w zakres tego projektu skupiają się na określeniu wpływu niektórych ksenobiotyków, których znaczące stężenia zostały stwierdzone w wodach powierzchniowych, na biosyntezę zewnątrzkomórkowych enzymów lignolitycznych z grupy oksydoreduktaz przez gatunek grzyba *Armillaria mellea* (opieńka miodowa).

Opieńka miodowa jest grzybem saprotroficznym i pasożytniczym, należącym do grupy grzybów znanych pod nazwą *white-rot fungi*[1]. Grupa ta swoją nazwę zawdzięcza zdolności do rozkładania ligniny i celulozy, powodując pojawienie się białej zgnilizny na zaatakowanym drewnie. Istnieją udokumentowane dowody na zdolność rozkładu przez danego grzyba niektórych toksycznych zanieczyszczeń środowiskowych, opornych na działanie innych mikroorganizmów [2].

Ksenobiotyki, których wpływ na rozwój szczepu i biosyntezę zewnątrzkomórkowych enzymów z grupy oksydoreduktaz przez *A. mellea* będzie badany są substancjami leczniczymi o działaniu antybiotycznym z grupy makrolidów. Stężenie tych związków w wodach powierzchniowych jest na tyle duże, iż ustawodawstwo Unii Europejskiej zaleca ich stałe monitorowanie [3].

Celem przedstawionego projektu jest zbadanie zależności między aktywnością enzymów oksydoredukcyjnych syntetyzowanych przez grzyba z gatunku *Armillaria mellea* w podłożu hodowlanym, do którego zostało wprowadzone toksyczne zanieczyszczenie pochodzenia organicznego (ksenobiotyk) a stężeniem wprowadzonego ksenobiotyku. Badanie uwzględnia poddanie ocenie zarówno wpływu toksycznego zanieczyszczenia na procesy życiowe grzyba, z naciskiem na syntezę enzymów, jak i wpływu enzymów przezeń syntetyzowanych na ksenobiotyk. Spodziewanym efektem jest zaobserwowanie enzymatycznego rozkładu wprowadzonego do podłoża zanieczyszczenia.

Założeniem projektu jest dowiedzenie słuszności bądź obalenie postawionej hipotezy badawczej, jaką jest zdolność gatunku do syntezy oksydoreduktaz w obecności wprowadzonego toksycznego ksenobiotyku, w stężeniu, które następnie umożliwi jego rozkład.

Wyniki wyżej przedstawionych badań pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy i jak wpływa badany ksenobiotyk na wzrost szczepu, czy i jak zmieni się aktywność oksydoreduktaz syntetyzowanych przez *A. mellea* po wprowadzeniu do podłoża hodowlanego ksenobiotyku oraz czy i w jakim stopniu enzymy te będą zdolne do degradowania go. W przypadku uzyskania pozytywnych wyników przeprowadzonych badań, będzie możliwa próba wykorzystania *A.mellea* do stworzenia układu biologicznego zdolnego do procesu przemysłowego oczyszczania ścieków nie degradowanych przez wykorzystywane w oczyszczalniach bakterie.

Literatura:

1. Turło J., Turło A., Application of mushroom cultures and isolated enzymes for biodegradation of organic environmental pollutants. 2013. VI-3:27-36
2. Baumgartner K., Coetzee M. P. A., Hoffmeister D., Secrets of the subterranean pathosystem of *Armillaria*. *Molecular Plant Pathology*. 2011. 12(6): 515-534
3. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/biuletynnpoa22015.pdf>

Badanie roli kwasu β -aminomasłowego (BABA) w intensyfikacji biosyntezy paklitakselu w tkankach *Taxus x media*

K. Szala, K. Sykłowska-Baranek, A. Pietrosiuk

WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Biologii Farmaceutycznej i Biotechnologii Roślin Leczniczych, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, justjustin1124@gmail.com

Rośliny, w odpowiedzi na czynnik stresowy reagują, uruchamiając złożoną kaskadę szlaków biochemicznych, w wyniku których powstają cząsteczki sygnałowe, m.in. kwas jasmonowy i jego ester metylowy, kwas salicylowy, etylen. Związki te wywołują u roślin pożądaną reakcję odpornościową, do których należy stymulacja wytwarzania metabolitów wtórnych nierzadko pełniących funkcje obronne. Z wykorzystaniem metod biotechnologii możliwa jest intensyfikacja biosyntezy związków o właściwościach leczniczych, a przedmiotem badań mogą być gatunki chronione lub obce polskiej florce.

Badania prowadzono w hodowlach dwóch linii korzeni transformowanych *Taxus x media*. Pierwszą z nich była linia ATMA z wprowadzonym dodatkowo, za pośrednictwem szczepu *Agrobacterium tumefaciens* C58C1 genem syntazy taksadienowej [1]. Syntaza taksadienowa jest jednym z początkowych enzymów biosyntezy paklitakselu. Drugą linią była linia KT otrzymana w wyniku transformacji igieł cisa szczepem LBA9402 *A. rhizogenes* [2].

Korzenie hodowano w podłożu płynnym SH bez dodatku regulatorów wzrostu przez 28 dni. W 4 tygodniu dodawano do hodowli kwas β -aminomasłowy (BABA) w trzech stężeniach – 1, 10 i 100 μM , w 5 tygodniu dodawano elicytor jasmonian metylu (JM, 100 μM). Przeprowadzono także hodowle uzupełniane wyłącznie BABA lub wyłącznie jasmonianem metylu w ww. stężeniach. Pobór próbek odbywał się po 7, 14 i 21 dniach elicytacji i kończył się oznaczaniem stężenia paklitakselu i innych taksanów w medium hodowlanym oraz korzeniach techniką HPLC-DAD. Kontrolę stanowiły hodowle korzeni niepoddane suplementacji elicytorami.

W kulturach korzeni linii KT, po uzupełnieniu podłoża hodowlanych elicytorami, bez względu na rodzaj modyfikacji pożywki, obserwowano zahamowanie wzrostu korzeni w odniesieniu do kontroli. Najwyższy spadek przyrostów świeżej biomasy, o 78%, zanotowano pod wpływem BABA w stężeniu 10 μM .

W przypadku korzeni linii ATMA, dodanie do pożywki wyłącznie BABA skutkowało stymulacją przyrostu biomasy przez pierwsze 7 dni hodowli. Następnie obserwowano spadek przyrostów biomasy, jak w przypadku linii KT. Większe zahamowanie przyrostów biomasy następowało pod wpływem działania samego BABA, bez względu na zastosowane stężenie, niż pod wpływem BABA z dodatkiem JM. Największy spadek przyrostów świeżej biomasy, o 71%, zanotowano pod wpływem BABA w stężeniu 10 μM .

W przeprowadzonych doświadczeniach nie stwierdzono obecności paklitakselu w podłożach pohodowlanych. W kulturze korzeni linii KT, najwyższą zawartość paklitakselu zanotowano po 2 tygodniach działania BABA w stężeniu 10 μM i wyniosła ona 210,7 $\mu\text{g/g}$ s.m. Natomiast uzupełnienie podłoża BABA i JM skutkowało blisko 10-krotnym obniżeniem zawartości paklitakselu w korzeniach.

Podziękowania: Niniejsza praca powstała w ramach Mini-Grantu Studenckiego FW21/NM2/16 „Badania nad wyjaśnieniem molekularnego mechanizmu wytwarzania taksanów w tkankach *Taxus x media* poddanych działaniu kwasu β -aminomasłowego”, finansowanego przez J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

1. M. Furmanowa, Biotechnology Letters, 22 (2000) 683-686

2. K. Sykłowska-Baranek, Plant Cell Tiss Organ Cult, 120 (2015) 1051-1059

Nowe pochodne pirydo[1,2-c]pirymidyny o potencjalnej wiązalności do receptora 5-HT_{1A} oraz SERT.

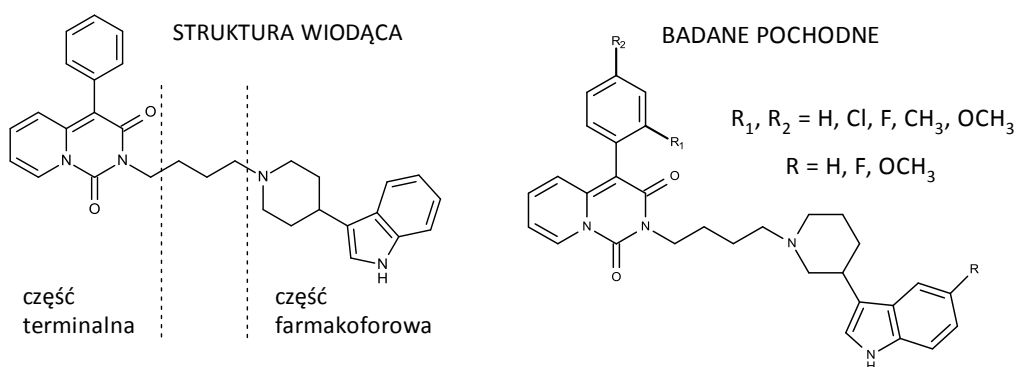
G. Ślifirski, M. Król, F. Herold, J. Turło

WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, grzegorz.slifirski@wum.edu.pl

Celem badań jest synteza, analiza właściwości fizykochemicznych oraz farmakologicznych nowych związków, pochodnych 2H-pirydo[1,2-c]pirymidyny o potencjalnej wiązalności do receptora 5-HT_{1A} oraz transportera serotoniny.. Uzasadnienie podjęcia badań w tym kierunku wiąże się z poszukiwaniem antydepresantów III generacji z grupy SSRI+, posiadających znacznie korzystniejszy profil farmakologiczny, niż aktualnie stosowane leki z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny - SSRI. Wykorzystanie mechanizmu podwójnej wiązalności do receptorów serotoninowych 5-HT_{1A} i transportera serotoniny (SERT) powoduje ograniczenie wielu działań niepożądanych charakterystycznych dla SSRI¹.

Syntetyzowane związki zostały zaprojektowane w oparciu o strukturę wiodącą, jaką jest pochodna pirydo[1,2c]pirymidyny o wysokim powinowactwie do 5-HT_{1A}-R i umiarkowanym do białka SERT². W części farmakoforowej struktury wiodącej wprowadzono układ heterocykliczny (R,S)-3-(piperydyn-3-ylo)-1H-indolu podstawiony w pozycji 5 indolu (R = H, F, OCH₃). W części terminalnej w pozycji orto lub para grupy fenyłowej wprowadzono podstawniki (R₁, R₂ = Cl, F, CH₃, OCH₃).

Nowe pochodne otrzymano na drodze wieloetapowej syntezy chemicznej zgodnie z metodologią opracowaną w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM. Zostały one poddane badaniom strukturalnym obejmującym spektroskopię ¹H, ¹³C NMR oraz HRMS. Badania biologiczne *in vitro* na powinowactwo do 5-HT_{1A}-R i SERT oraz testy *in vivo* (test indukowanej hipotermii oraz test wymuszonego pływania) przeprowadzono w Katedrze Farmakobiologii Collegium Medicum UJ.



Rys.1. Porównanie struktury wiodącej oraz struktur badanych w projekcie

Podziękowania: Pracę wykonano w ramach grantu NCN, Opus 6, UMO-2013/11/B/NZ7/01638.

Literatura:

1. R. H. Howland, J. Psychosoc. Nurs. 49 (2011), 19–22.
2. A. Chodkowski, M.Z. Wróbel, J. Turło, J. Kleps, F. Herold, et al., Eur. J. Med. Chem., 90 (2015), 21-32.

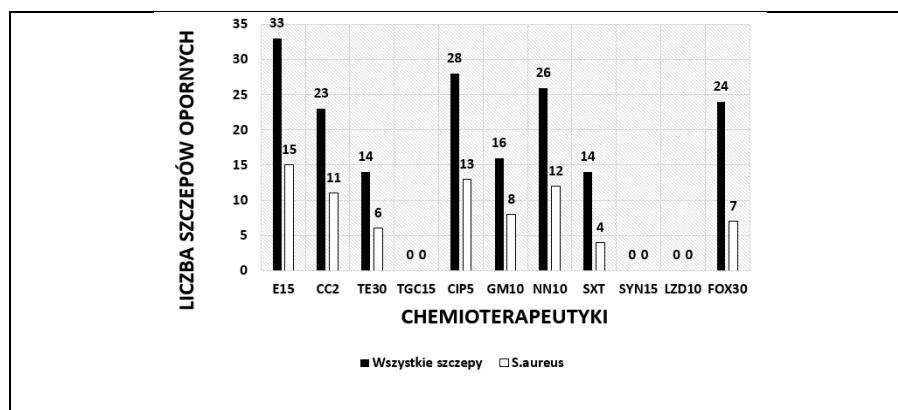
Lekowrażliwość klinicznych szczepów z rodzaju *Staphylococcus* izolowanych od pacjentów z chorobami hematologicznymi

A. Wójcik¹, J. Stefańska²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej WUM, ²Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa

Celem pracy było zbadanie wrażliwości grupy klinicznych szczepów z rodzaju *Staphylococcus* na powszechnie stosowane chemioterapeutyki. Gronkowce mogą powodować zakażenia skóry, układu moczowego, układu krwionośnego, ponadto mogą być izolowane z ran pooperacyjnych, owrzodzeń a także z wydzieliny dolnych dróg oddechowych, wymazów z oka i nosa [1,2]. Poważny problem terapeutyczny stanowią szczepy metycylinooporne (oporne na prawie wszystkie antybiotyki β -laktamowe), które zwykle wykazują oporność również na leki z innych grup terapeutycznych [3].

Badane szczepy bakteryjne pochodziły z różnych materiałów klinicznych od pacjentów z chorobami hematologicznymi. Ich lekowrażliwość została oznaczona klasyczną metodą krążkowo-dyfuzyjną. W badanej grupie było 53 szczepy, z czego ponad połowę stanowił gatunek *S. aureus*. Do oznaczenia lekowrażliwości wykorzystano: Erytromycynę (E15), Klindamycynę (CC2), Tetracyklinę (TE30), Tigecyklinę (TGC15), Cyprofloksacynę (CIP5), Gentamycynę (GM10), Tobramycynę (NN10), Trimetoprim/Sulfametoksazol (SXT), Chinuprystynę/Dalfoprystynę (SYN15), Linezolid (LZD10). Do oznaczenia metycylinooporności wykorzystano Cefoksytynę (FOX30).



Rysunek 1. Udział izolatów opornych na różne grupy leków z wyszczególnieniem *S. aureus*

Najwięcej szczepów metycylinoopornych było wśród gronkowców koagulazoujemnych (17/21, co stanowiło ok. 81%). W przypadku 10 badanych szczepów wykryto indukcyjny mechanizm oporności na Makrolidy, Linkosamidy i Streptogreminy B (MLS_B). Żaden spośród badanych izolatów nie wykazał oporności na Linezolid, Chinuprystynę/Dalfoprystynę oraz Tygecyklinę.

Składam serdeczne podziękowania Pani dr hab. n. farm. Joannie Stefańskiej za poświęcony czas oraz nieocenioną pomoc w wykonaniu niniejszej pracy.

1. Tong S., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T., Fowler V.G., Jr.: *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603-661, 2015
2. Becker K., Heilmann Ch., Peters G.: Coagulase-negative Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4), 870-926, 2014
3. Peacock S.J., Paterson G.K.: Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Annual Review of Biochemistry*, 84, 577-601, 2015.

Występowanie wybranych pomp błonowych odpowiedzialnych za oporność wielolekową u klinicznych izolatów *Stenotrophomonas maltophilia*.

O. Zając¹, A.E. Laudy¹, S. Tyski^{1,2}

¹WUM, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, ul. Banacha 1b, 02-097 Warszawa, olga.m.zajac@gmail.com, ²Narodowy Instytut Leków, Zakład Antybiotyków i Mikrobiologii, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa

WSTĘP

Zakażenia pałeczkami *Stenotrophomonas maltophilia* stanowią bardzo poważny problem terapeutyczny z uwagi na szeroko występującą oporność tych szczepów na różne rodzaje antybiotyków i chemioterapeutyków. Jednym z głównych mechanizmów oporności jest obecność pomp MDR (*multidrug-resistance*) usuwających związki przeciwbakteryjne na zewnątrz komórek bakterii. Dotychczas wiadomo, że pompy z rodziny RND (*resistance-nodulation-cell division*) mają znaczący udział w lekooporności szczepów *S. maltophilia*.

CEL

Poszukiwanie obecności pomp błonowych, odpowiedzialnych za oporność wielolekową, należących do rodziny RND (t.j. systemów SmeVWX, SmeGH, SmeOP, SmeMN) u klinicznych szczepów *Stenotrophomonas maltophilia*.

MATERIAŁ I METODY

Badania prowadzono na kolekcji 94 szczepów klinicznych *S. maltophilia* wyizolowanych od chorych hospitalizowanych w warszawskich szpitalach. Obecność pomp błonowych wykrywano przy użyciu reakcji PCR z zastosowaniem pojedynczej pary starterów. Sekwencje starterów zaczerpnięto z piśmiennictwa lub samodzielnie zaprojektowano w oparciu o sekwencje genów dostępne w bazie GenBank NCBI. Kontrolą dodatnią była reakcja PCR przeprowadzona na matrycach genomowych szczepów referencyjnych *S. maltophilia* ATCC 13637 i ATCC 12714. Uzyskiwano produkty reakcji PCR o wielkości od 314pz do 843pz, które rozdzielano elektroforetycznie w 1,5% żelach agarozowych.

WYNIKI

Obecność systemów pomp wykazano u każdego z badanych szczepów. System SmeVWX wykryto u 93 izolatów (98,9%), SmeOP u 90 izolatów (95,7%), natomiast systemy SmeGH i SmeMN były obecne u wszystkich badanych izolatów z kolekcji.

WNIOSKI

Wykazana u znacznego odsetka badanych szczepów *S. maltophilia* obecność różnych systemów pomp wskazuje na ich szerokie rozpowszechnienie, co może mieć znaczenie w tak częstej i dużej lekooporności izolatów tego gatunku.