

W eksperymencie wykorzystano wysoko-rozdzielczą dwufotonową mikroskopię fluorescencyjną. Układ eksperymentalny pozwala na zbadanie właściwości pojedynczych nanokryształów oddziałujących z polimerem. Zmierzono widma emisji oraz czasy zaniku fluorescencji obu składników, dzięki którym można zaobserwować efektywny przekaz energii z up-konwertujących nanokryształów do organicznego polimeru P3HT rzędu około 50%.

[1] S. Maćkowski, J. Phys.: Condens. Matter, 2010, 22, 193102

P.15

Poszukiwanie selektywnych ligandów białek transbłonowych na przykładzie nowych ligandów receptora 5-HT₆

Adam Hogendorf

Instytut Farmakologii PAN i Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

ahogendorf@gmail.com

Białka transbłonowe stanowią około 1/3 wszystkich protein występujących w organizmach żywych oraz 60% ogólnej liczby celów terapeutycznych.^{1,2} Ze względu na ograniczony dostęp do informacji strukturalnych, badania białek transbłonowych, jak również poszukiwania ich ligandów posiadających określone właściwości fizykochemiczne stanowią nadal poważne wyzwanie dla badaczy. Receptor 5-HT₆ stanowi obiekt intensywnych badań mających na celu stworzenie nowoczesnych terapii schorzeń neurodegeneracyjnych.³

Opisywane badania skupiają się na syntezie totalnej nowych związków organicznych wspomaganą modelowaniem molekularnym i wynikami testów biologicznych oraz biochemicznych. Struktury syntetyzowanych pochodnych proponowane były zgodnie z przewidywanymi własnościami fizykochemicznymi. W trakcie systematycznych poszukiwań opartych o dwa zaproponowane szkielety strukturalne zsyntetyzowano 16 ligandów z serii pierwszej i 17 ligandów serii drugiej. Związki z serii pierwszej wykazywały powinowactwo do receptora 5-HT₆ w granicach 2 - 100 nM i wysoką selektywność względem receptorów 5-HT_{1A}, 5-HT₇ i D₂. Dwie pochodne przeszły szeroki panel badań powinowactwa receptorowego, który wykazał niskie powinowactwo do receptorów muskarynowych M₁ i M₅, adrenergicznych α_1 i α_3 , dopaminowego D₃, serotoninowego 5-HT_{2C} oraz kanału jonowego 5-HT₃. Dalsze badania wykazały niski potencjał wiązania związków do kanału potasowego hERG, wysoką stabilność metaboliczną i brak właściwości mutagennych.

Druga seria związków została zaprojektowana w oparciu o znany ligand receptorów serotoninowych (Cimbi-5).⁴ Modyfikacje strukturalne pozwoliły zmienić profil powinowactwa receptorowego w kierunku wysokiej aktywności i selektywności względem receptora 5-HT₆. Siedem spośród otrzymanych pochodnych przeszło badania powinowactwa receptorowego wykazując $K_i \leq 87$ nM oraz wysoką selektywność względem 5-HT_{2AR}, 5-HT_{7R} i D_{2R}. Dalszy

rozwój grupy oparty będzie na wynikach wirtualnego skriningu biblioteki kombinatorycznej zawierającej 3364 struktur związków.

Badania częściowo finansowane z projektu UDA-POIG.01.03.01-12-063/09-00 "Antagonists of 5-HT₆ receptor as advanced antipsychotic drugs with pro-cognitive properties" współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego

[1] Krogh, A.; Larsson, B.; von Heijne, G.; Sonnhammer, E.L. *J. Mol. Biol.*, **2001**, 305, 567–580,

[2] Yildirim, M.A.; Goh, K.I.; Cusick, M.E.; Barabasi, A.L.; Vidal, M. *Nat. Biotechnol.*, **2007**, 25, 1119–1126,

[3] Parker C. A.; Gunn R.N.; Rabiner E. A.; Slifstein M.; Comley R.; Salinas C.; Johnson C. N.; Jakobsen S.; Houle S.; Laruelle M.; Cunningham V. J.; Martarello L.; *J. Nucl. Med.*, 2012, 53, 295-303,

[4] Braden, M. R.; Parrish, J. C.; Naylor, J. C.; Nichols, D. E. *Mol. Pharm.* **2006**, 70, 1956-1964,

P.16

Zastosowanie chromatografii wykluczania połączonej ze spektrometrem mas z jonizacją w plazmie indukcyjnie sprzężonej w badaniu zmian homeostazy metali w komórkach rakowych i prawidłowych

Wioletta Jakubczak

Politechnika Warszawska, Warszawa

wiolettajakubczak@o2.pl

Wprowadzenie w 1978 roku cis-platyny jako pierwszego metalo-leku wykazującego działanie cytostatyczne zapoczątkowało szereg badań nad możliwościami stosowania koniugatów metali i prostych ligandów organicznych jako substancji biologicznie czynnych. Główny nurt badań dotyczących nowych substancji aktywnych dotyczy zarówno aktywności jak i selektywności działania poprzez odpowiednio poprawę wydajności transportu leków jak i zwiększenia ich selektywności. Mimo prowadzenia intensywnych prac, jak dotąd wyłącznie sześć analogów cis-platyny znalazło zastosowanie kliniczne.

Kompleksy metali przejściowych są coraz częściej proponowane jako selektywne i skuteczne cytostatyki w leczeniu różnych rodzajów raka. Za ich unikalne właściwości odpowiada najczęściej hybrydowy charakter związku łączący właściwości aktywnego centrum koordynacyjnego i hydrofobowego ligandu. Związki te mogą zatem oddziaływać hydrofobowo lub hydrofilowo z białkami. W przypadku drugim często dochodzi może do wymiany jonów metali prowadząc do zaburzeń homeostazy metali lub zmiany właściwości białka. Ważne jest zatem określenie stopnia powinowactwa kompleksów metali do związków występujących w komórkach rakowych i prawidłowych- prowadzące do wstępnego określenia mechanizmu transportu/działania badanego antyrakowego związku metalu, lub zaproponowania odpowiedniej suplementacji pacjenta podczas chemioterapii oraz do określenia stopnia toksyczności substancji aktywnej dla komórek prawidłowych. Metody alternatywne in vitro (na