

KSIĄŻKA ABSTRAKTÓW

XVII Ogólnopolskie Seminarium
dla Doktorantów i Studentów

*Na pograniczu
chemii i biologii*

12 -15 maja 2019 r.
Jastrzębia Góra

Nr ISBN 978-83-951163-1-5



XVII NPCIB

PATRONAT HONOROWY

PATRONAT HONOROWY:



MIECZYŚLAW STRUK
MARSZAŁEK
WOJEWÓDZTWA POMORSKIEGO



WOJEWODA POMORSKI
DARIUSZ DRELICH



Patronat Honorowy
Prezydent
Miasta Gdańska



Patronat Honorowy
PREZYDENT
MIASTA GDYNI
Wojciech Szczurek



UNIWERSYTET GDAŃSKI

*Rektor Uniwersytetu Gdańskiego
prof. UG. dr hab. Jerzy Gwizdała*

PATRONAT MEDIALNY





XVII NPCIB

KOMITET NAUKOWY

- Prof. dr hab. Henryk Koroniak, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu - opiekun naukowy Seminarium Doktorantów "Na pograniczu chemii i biologii"
- Prof. dr hab. Bogusław Buszewski, Uniwersytet im. M. Kopernika w Toruniu
- Prof. dr hab. inż. Lech Chmurzyński, Uniwersytet Gdański
- Prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja, Uniwersytet Opolski
- Prof. dr hab. Marcin Hoffmann, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu
- Prof. dr hab. inż. Paweł Kafarski, Politechnika Wrocławska
- Prof. dr hab. Artur Krężel, Uniwersytet Wrocławski
- Prof. dr hab. inż. Stanisław Lochyński, Politechnika Wrocławska
- Prof. dr hab. Mariusz Makowski, Uniwersytet Gdański
- Prof. dr hab. inż. Andrzej Sporzyński, Politechnika Warszawska
- Prof. dr hab. Czesław Wawrzeńczyk, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
- Prof. dr hab. inż. Piotr Paweł Wieczorek, Uniwersytet Opolski
- Dr hab. inż. Łukasz Albrecht, prof. PŁ, Politechnika Łódzka
- Dr hab. Dagmara Jacewicz, prof. UG, Uniwersytet Gdański
- Dr hab. Rafał Latajka, prof. PWr, Politechnika Wrocławska
- Dr hab. Jacek Lipok, prof. UO, Uniwersytet Opolski
- Dr hab. inż. Adam Pawełczyk, Politechnika Wrocławska
- Dr hab. Donata Pluskota-Karwatka, prof. UAM, Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu

KOMITET ORGANIZACYJNY

- dr hab. Dagmara Jacewicz, prof. UG - Przewodnicząca
- dr Joanna Drzeżdżon
- mgr Jacek Malinowski
- lic. Agnieszka Piotrowska-Kirschling



XVII NPCIB

SPONSORZY SEMINARIUM

PLATYNOWY SPONSOR SEMINARIUM



TWÓJ PARTNER W LABORATORIUM

Selwa Sp. z o.o. jest wyłącznym, autoryzowanym przedstawicielem firm:

CEM Corporation cem.selwa-lab.pl

Wszelkie zastosowanie promieniowania mikrofalowego w laboratorium w n/w systemach:

- unikatowe systemy mikrofalowe Mars 6 oraz Discover SP-D do roztwarzania w kwasach
- system do ekstrakcji rozpuszczalnikowej wspomaganą mikrofalowo – Mars 6
- sekwencyjny system ekstrakcji rozpuszczalnikowej – EDGE
- mikrofalowe piece mufłowe PhoenixTM redukujące czas spopielenia nawet o 90%
- suszarki mikrofalowe (SAM 255)
- reaktory mikrofalowe do syntezy związków organicznych (Discover SP, Mars 6)
- szybkie i niezawodne mikrofalowe zestawy do syntezy peptydów (Liberty Blue i Discover Bio)
- ultraszybkie analizatory suchej masy (Smart Turbo, Smart 6)
- szeroka gama analizatorów tłuszczu i suchej masy (Smart Trac 2, „Fast Trac, ORACLE)
- analizatory białka (Sprint)

Mantech Inc. mantech.selwa-lab.pl

Innowacyjne urządzenia do monitorowania parametrów wody, ścieków, gleby, żywności

- analizatory BZT – seria BOD
 - analizatory ChZT – seria PeCOD – bez użycia chromianów
 - zestawy do pomiarów wieloparametrycznych: pH, kwasowość, zasadowość, chlorki, fluorki itd.
 - analizatory liczby kwasowej TAN i zasadowej TBN w produktach petrochemicznych
- Rozwiązania w wersjach zautomatyzowanych i manualnych systemów gotowych do pracy.

Nanalysis Corporation nanalysis.com

Nastolowe, wszechstronne spektrometry rezonansu magnetycznego dostępne pod ręką w każdym laboratorium. Spektrometry NMReady dostępne w dwóch wersjach: ekonomicznej i profesjonalnej umożliwiające pomiary izotopów ¹H, ⁷Li, ¹¹B, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P. Wykorzystujące standardowe rurki 5mm wykorzystywane dotychczas w stacjonarnych spektrometrach NMR. Urządzenia ze stałym magnesem bez konieczności chłodzenia kriogenicznego wyposażone w prosty, dotykowy interfejs.

HEL www.helgroup.com

Reaktory laboratoryjne opracowane i dostosowane do każdego zastosowania. Oferta zawiera:

- reaktory ciśnieniowe stalowe, szklane i ze specjalnych materiałów dostosowanych do wymagań
- reaktory wielostanowiskowe do syntez równoległych
- reaktory budowane według potrzeb użytkownika
- systemy kontroli i sterowania oprzyrządowaniem do reaktorów

F-DGSi f-dgs.selwa-lab.pl

Generatory gazów czystych i ultraczystych do wytwarzania gazów w dowolnym miejscu:

- generatory wodoru - czystość do 99,9999%, maksymalne ciśnienie do 12 bar
- generatory azotu - czystość do 99,995%, maksymalne ciśnienie do 8 bar
- generatory czystego i ultraczystego powietrza
- zintegrowane stacje dostarczające wodoru lub azotu lub powietrza



TWÓJ PARTNER W LABORATORIUM

LabTech Srl www.labtechsrl.com

Podstawowe wyposażenie każdego laboratorium:

- wysokiej jakości wyparki próżniowe pionowe i diagonalne
- niezawodne mieszadła magnetyczne z grzaniem
- płyty grzewcze
- bloki do mineralizacji pod ciśnieniem atmosferycznym
- cyrkulatory i łaźnie wodne o szerokim zakresie zastosowania

Teledyne ISCO www.isco.com

Chromatografy Flash oraz Prep renomowanego światowego lidera w tej dziedzinie:

- podstawowe chromatografy CombiFlash Rf150
- zaawansowane systemy CombiFlash Rf+, CombiFlash Rf+ Lumen™
- unikalne systemy Flash/PrepLC CombiFlash EZPrep
- preparatywne systemy ACCQPrep z możliwością pełnej automatyzacji
- wszechstronne systemy z detektorami masowymi - CombiFlash Rf+ Purlon™
- wszystkie niezbędne akcesoria, części do chromatografii Flash

Reflect Scientific www.visacon.com

Światowy dostawca akcesoriów do chromatografii gazowej i ciekowej posiada w swojej ofercie m.in.:

- naczynka (wiale) różnych rozmiarów i typów
- uszczelki (septy), nakrętki oraz wkładki do naczynek (wialek)
- wkładki, uszczelki (septy), uszczelki (ferrule) do różnego typu dozowników większości producentów chromatografów gazowych
- kapilary miedziane, stalowe i z tworzywa sztucznego w różnych rozmiarach

ThalesNano Inc. www.thalesnano.com

Producent innowacyjnych reaktorów przepływowych. Oferta zawiera:

- reaktory przepływowe serii H-Cube do prowadzenia reakcji uwodarniania/deuterowania bez potrzeby stosowania gazu z butli
- reaktory przepływowe IceCube do prowadzenia reakcji silnie egzotermicznych np. ozonoliza
- reaktory przepływowe serii Phoenix do prowadzenia reakcji wysokotemperaturowych do 450°C
- dodatkowe akcesoria m. in. : stacja do nabijania CatCart Packer, autosampler, automatyczny zmieniacz CatCart'ów, przystawka GasModule do prowadzenia reakcji z innymi gazami
- bogata oferta ponad 100 mini-reaktorów CatCart z różnymi katalizatorami

Romil www.romil.com

Producent odczynników i wzorców do zastosowania w każdym laboratorium. Oferta zawiera:

- rozpuszczalniki organiczne różnej klasy czystości z uwzględnieniem tych do UPLC i GCMS
 - kwasy różnej klasy czystości, również ultraczyste serii UpA®
 - wzorce do spektrometrii ASA/ICP/ICPMS w standardzie PrimAg®
 - odczynniki do oznaczania wilgoci metodą Karl-Fischer'a
 - odczynniki do biologii molekularnej, syntezy DNA i sekwencjonowania białek
- Typowy okres ważności to 2 lata.



XVII NPCIB

PLATYNOWY SPONSOR SEMINARIUM



Vanquish Duo - Przyszłość Chromatografii Cieczowej

Firma Thermo Fisher Scientific™ w innowacyjny sposób kontynuuje rozwój chromatografii cieczowej. W roku 2016 został wprowadzony na rynek system **Vanquish**, którego rozwiązania technologiczne pozwoliły na nowe spojrzenie na chromatografię cieczową i jej możliwości analityczne (HPLC/UHPLC).

Systemy **Vanquish** pozwalają na pracę przy ciśnieniach do 1500 bar. W dozowniku automatycznym zastosowano innowacyjną technologię wywierania ciśnienia na próbkę (przed wprowadzeniem jej do kolumny). Dzięki temu kolumna nie jest poddawana drastycznym skokom ciśnienia podczas dozowania (wpływa to pozytywnie na żywotność kolumn) oraz pozwala na osiągnięcie precyzji czasu retencji pików poniżej 0,01%, co ma niezwykle ważne znaczenie w przypadku próbek złożonych.

Wprowadzono dwa sposoby termostatowania kolumny chromatograficznej – poprzez „wymuszony” i „normalny” obieg powietrza w termostacie.

Kolejnym bardzo interesującym rozwiązaniem jest zastosowanie technologii światłowodowej **LightPipe™** w detektorze z matrycą diodową (UV-VIS Diode Array Detector). Przełożyło się to na bardzo niskie rozmycie pików, liniowość do 3000 mAU oraz niski poziom szumu do ± 3 μ AU, a w konsekwencji uzyskano detektor cechujący się najlepszą czułością na rynku.

Wyżej wymienione nowości technologiczne nie wyczerpują całego portfolio innowacyjnych rozwiązań firmy Thermo Fisher Scientific™. W roku 2018 został zaprezentowany system **Vanquish DUO**.

System wyposażony jest w dwie niezależne pompy gradientowe trójskładnikowe. Podwójny zestaw pomp w połączeniu z modułem automatycznego dozownika, w którym zastosowano dwie zupełnie oddzielne, równoległe ścieżki dozowania próbek, umożliwia prowadzenie niezależnych analiz w tym samym czasie.



XVII NPCIB

Systemy Vanquish Duo umożliwiają pracę w trybach:

- tandem - zwiększenie liczby analiz chromatograficznych poprzez redukcję czasu potrzebnego do stabilizacji układu
- równoległym – prowadzenie analizy dwóch niezależnych próbek, różnymi metodami, w tym samym czasie
- gradientu odwróconego (inverse gradient) - przy zastosowaniu detektora Corona CAD, z możliwością analizy związków, które nie mają chromoforów
- 2D i wielowymiarowych

Praca systemów sterowana jest poprzez oprogramowanie najnowszej generacji – Chromeleon. Jest to bardzo zaawansowane oprogramowanie chromatograficzne, umożliwiające obróbkę danych i prowadzenie obliczeń jakościowych i ilościowych, tworzenie raportów i eksport danych do innych programów.

Oprogramowanie umożliwia m.in. proste i czytelne sterowanie całym zestawem, automatyczną integrację pików, tworzenie raportu poprzez jedno kliknięcie, ma wbudowane gotowe szablony tworzenia metod i sekwencji przy pracy wielowymiarowej oraz szablony raportów kwalifikacyjnych (automatyzacja walidacji metody).

Systemy **Vanquish Duo** zostały zoptymalizowane tak, by najbardziej efektywnie wykorzystać przestrzeń w laboratorium, zredukować czas analiz oraz maksymalnie uprościć ich prowadzenie.

Link:

<https://appslab.thermofisher.com/App/4052/simultaneous-determination-water-fat-soluble-vitamins-tablets-energy-drinks-by-using-a-novel-vanquish-flex-duo-uhplc-system>



<https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CMD/brochures/br-72623-lc-vanquish-duo-uhplc-br72623-en.pdf>





XVII NPCIB

DIAMENTOWY SPONSOR SEMINARIUM



PRO-ENVIRONMENT
think future

Authorized Distributor for Poland



Nowa technika w spektroskopii ICP-MS – NexION® Single Cell

Grzegorz Gołąb, Magdalena Muszyńska

Pro-Environment Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 101, 02-089 Warszawa

Single cell ICP-MS (SC-ICP-MS) to swoiste połączenie dwóch światów analizy pierwiastkowej i biochemii, które przenosi analizy pierwiastkowe na zupełnie nowy poziom – poziom pojedynczej komórki. Technika SC-ICP-MS oparta na modelu spektrometru PerkinElmer NexION™ 2000 (Rys.1a) pozwala na określenie zawartości danego metalu w komórce [1-2], dystrybucji metalu w populacji komórek [1-2] (Rys. 1b), liczby komórek zawierających metal lub nanocząstki metali oraz liczby nanocząstek przypadających na komórkę [3-4]. Technika ta wymaga, w porównaniu do metod konwencjonalnych, znacznie mniejszej ilości próbki (100–200 µl).

Do wykonania pomiaru wystarczające jest stężenie zaledwie 100 000 komórek/ml. Uzyskanie wyników po dostarczeniu tak niewielu komórek do plazmy umożliwia specjalnie zaprojektowana i opatentowana komora Asperon™ (Rys. 1a). Komora ta w połączeniu z nebulizerem o wysokiej wydajności efektywnie dostarcza nieuszkodzone komórki do plazmy, a dedykowany automatyczny podajnik próbek (Single Cell Micro DX) zapewnia transmisję próbki z bardzo małą, precyzyjnie kontrolowaną szybkością 10–20 µl/min, co w praktyce przekłada się na bardzo małą objętość próbki potrzebną do analizy – aby uzyskać wyniki pomiarów wystarczające jest 200 µl roztworu.

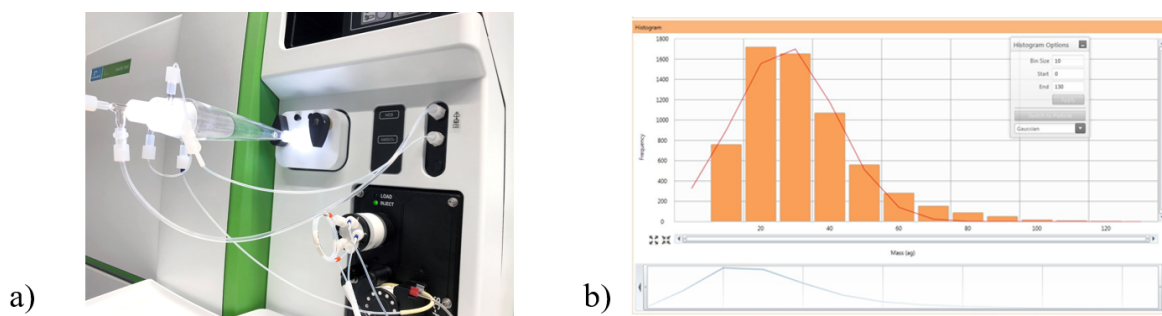
Liderem tej technologii jest firma PerkinElmer, której autoryzowanym dystrybutorem w Polsce jest Pro-Environment sp. z o.o.

Pro-Environment Polska Sp. z o.o. to wiodący na rynku dostawca aparatury badawczej, akcesoriów oraz materiałów zużywalnych dla branży chemicznej, farmaceutycznej, analizy żywności i ochrony środowiska. Spółka jako autoryzowany dystrybutor marki PerkinElmer specjalizuje się w dostarczaniu kompleksowych rozwiązań z zakresu analityki instrumentalnej.

W swoim portfolio firma posiada najnowszą aparaturę PerkinElmer z zakresu metod spektroskopowych (ASA, ICP-OES, ICP-MS, IR i UV-Vis, FL), chromatograficznych (GC, HPLC z technikami MS i MS/MS) i analizy termicznej (DSC, TGA, STA) oraz układów sprzężonych. Ponadto firma oferuje switchSENSE[®] biotechnologicznej firmy Dynamic Biosensor. To zautomatyzowany, oparty o chipy biosensor, który wykorzystuje wzbudzone elektrycznie nanodźwignie DNA dla pomiaru kinetyki wiązania (k_{on} , k_{off}) i powinowactwa (k_D) w czasie rzeczywistym. Wachlarz produktów dopełnia kompleksowa oferta materiałów zużywalnych, akcesoriów i wyposażenia, co pozwala dopasować najlepsze rozwiązania do potrzeb poszczególnych aparatów. Zakres działalności firmy obejmuje również wsparcie aplikacyjne i specjalistyczne szkolenia dla użytkowników aparatury.

Wraz z otwarciem laboratorium demonstracyjno-szkoleniowego w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW firma utworzyła dział B+R. We współpracy z Uniwersytetem Warszawskim spółka prowadzi badania m.in. nad nanosensorem do wykrywania metali ciężkich, laktozy i glutenu w żywności.

Działania z zakresu B+R obejmują również rozwój i wdrażanie techniki SC-ICP-MS poprzez współpracę z wiodącymi ośrodkami naukowymi, m.in. z Zakładem Biofizyki IBB PAN prowadzone są badania wpływu różnych czynników na pobieranie miedzi do komórek HEK.



Rys. 1. Elementy składowe systemu SC-ICP-MS; a) NexION[®] 2000 z komorą mgielną Asperon[™]; b) wynik przykładowej analizy SC-ICP-MS przedstawiającej dystrybucję miedzi (w attogramach) w populacji limfocytów.

LITERATURA

- [1] Amable i wsp.: New research evaluating cisplatin uptake in ovarian cancer cells by single cell ICP-MS; *PerkinElmer* (2017).
- [2] Ikehata i wsp.: Iron content measurement in individual bacterial cells using SC-ICP-MS; *PerkinElmer* (2018).
- [3] Merrifield i wsp.: Monitoring the uptake of nanoparticles and ionic/ dissolved gold by fresh water algae using single cell ICP-MS; *PerkinElmer* (2017).
- [4] Willhelm i wsp.: Quantification of gold nanoparticle uptake into cancer cells using single cell ICP-MS; *PerkinElmer* (2018).



XVII NPCIB

ZŁOTY SPONSOR SEMINARIUM



Modelowanie równowag w roztworach z wykorzystaniem programu CerkoLab-EQSOL

dr n. farm Bogusław Pilarski, dr inż. Janusz J. Młodzianowski

Cerko Sp. z o. o, Sp. k., Al. Zwycięstwa 96/98, 81-451 Gdynia, Polska

Program **Cerko Lab System EQSOL** powstał we współpracy firmy Cerko z Profesorem Adamem Liwo z Uniwersytetu Gdańskiego. Stanowi on uniwersalne środowisko do analizy wielu aspektów równowag w układach o dowolnym stopniu złożoności. Sposób obsługi programu w maksymalnym stopniu odzwierciedla codzienną pracę chemika analityka. Program umożliwia nie tylko dopasowanie modelu równowag i jego parametrów do danych doświadczalnych z miareczkowań potencjometrycznych oraz spektrofotometrycznych, ale również umożliwia symulacje teoretycznych krzywych titracji o dowolnym stopniu złożoności. Funkcje symulacji miareczkowań (w tym miareczkowań spektrofotometrycznych) programu EQSOL mogą szczególnie zainteresować osoby prowadzące zarówno badania naukowe, wykłady jak i ćwiczenia laboratoryjne z chemii analitycznej, chemii farmaceutycznej oraz innych dziedzin chemii. W trakcie prezentacji przedstawione zostaną, między innymi, praktyczne przykłady badań przeprowadzanych w laboratorium Cerko we współpracy z ośrodkami akademickimi, podstawy teoretyczne zastosowanego algorytmu, jak i sposób obsługi poszczególnych funkcji programu.

Oprogramowanie **CerkoLab-EQSOL** umożliwia określanie, na podstawie danych potencjometrycznych i/lub spektrofotometrycznych, modelu równowag chemicznych oraz wyznaczenie stałych równowag reakcji chemicznych w roztworach dla zadanego modelu lub znalezionej przez program modelu najlepiej pasującego do danych doświadczalnych. Program zawiera również moduł symulacyjny, umożliwiający obliczenie krzywych miareczkowania i profili stężeń poszczególnych reagentów dla zadanego modelu równowag i warunków. Istotną cechą programu jest możliwość uwzględnienia błędów wszystkich wprowadzanych parametrów. Model równowag jest zapisywany w postaci reakcji chemicznych, przy czym postać reakcji jest całkowicie ogólna, bez rozgraniczenia na reakcje dysocjacji kwasowej, tworzenia kompleksów, redox czy strącania osadów. Algorytm dopasowywania numerycznego wyznaczanych parametrów oparty jest o wieloparametrową minimalizację metodą Marquardta.

Od powszechnie używanych do wyznaczania stałych równowag programów takich jak SCOGS i MINQUAD, EQSOL odróżnia (i) możliwość bezpośredniego wyznaczenia najlepszego modelu równowag wraz z jego oceną statystyczną w stosunku do modeli alternatywnych, (ii) całkowicie ogólny zapis modelu równowag chemicznych, co umożliwia uwzględnienie równowag „niestandardowych” takich, jak np. tworzenie kompleksów związanych wiązaniem wodorowych między kwasem a jego anionem oraz (iii)



XVII NPCIB

możliwość uwzględnienia błędów wszystkich wielkości mierzonych (wraz z ich propagacją na błędy wyznaczonych parametrów) a nie tylko np. objętości titranta czy siły elektromotorycznej. Program umożliwia dopasowanie modelu i jego parametrów do danych eksperymentalnych uzyskanych z miareczkowań potencjometrycznych i spektrofotometrycznych. Moduł symulacji programu EQSOL umożliwia generowanie na podstawie modelu oraz stałych pK, stężeń składników titranda oraz titranta teoretycznych krzywych miareczkowań o dowolnym stopniu złożoności.

Program działa w dowolnej wersji systemu operacyjnego Windows, posiada intuicyjny interfejs użytkowy, umożliwia prezentację graficzną wyników a dane mogą być eksportowane do innych programów.



XVII NPCIB

ZŁOTY SPONSOR SEMINARIUM



GOSPODARKA WODNA W TWOIM LABORATORIUM

Woda w laboratorium jest najważniejszym odczynnikiem chemicznym. W zależności od potrzeb laboratoryjnych powinna spełniać parametry w odpowiednich stopniach zgodnie z normami: PN-EN ISO 3696:1999, ASTM, FP.

Jakość wody we współczesnym laboratorium, w zależności od sposobu jej wykorzystania, powinna być na odpowiednim i niezmiennym poziomie, a jej parametry (np.: przewodność, temperatura) stale monitorowane.

Hydrolab to polska firma z ponad 20-letnim doświadczeniem, która produkuje laboratoryjne demineralizatory, zaprojektowane zgodnie z wytycznymi polskich i europejskich norm, wykorzystując najnowsze technologie oczyszczania wody - filtrację mechaniczną, adsorpcję, odżelazianie, zmiękczenie, dejonizację, techniki membranowe oraz stosując elektrodjonizację czy promieniowanie UV 185/254 nm.

Analizując potrzeby naszych Klientów, zgodnie z wytycznymi norm i dostępnej technologii, możemy zaplanować całą gospodarkę wodną w laboratorium, z pełną dokumentacją kwalifikacyjną.

Nasi pracownicy biura projektowo-konstrukcyjnego i laboratorium to doświadczona kadra chemików, automatyków i programistów, dbająca o profesjonalną i bogatą ofertę urządzeń.

Hydrolab aktualnie posiada w swojej ofercie ponad sto modeli urządzeń do oczyszczania wody. Na podstawie naszych bogatych doświadczeń i badań projektujemy oraz dostarczamy urządzenia będące odpowiedzią na bieżące potrzeby naszych użytkowników – klientów. Stworzyliśmy również szereg unikalnych oraz innowacyjnych rozwiązań stanowiących uzupełnienie oferty podstawowej.

Zarówno w kraju, jak i za granicą nasze produkty działają w laboratoriach analitycznych oraz w gabinetach stomatologicznych, kosmetycznych, a także w przemyśle elektronicznym, spożywczym, chemicznym, farmaceutycznym, itp.

Hydrolab oferuje kompleksowe usługi związane z szybkim i wygodnym pozyskiwaniem przez laboratoria wody najwyższej jakości, służy doradztwem w sprawach związanych z zaopatrzeniem w wodę zdemineralizowaną zapewniając kompletną i natychmiastową obsługę od momentu planowania do montażu, z pełną dokumentacją kwalifikacyjną IQ, OQ, PQ. Szczycimy się również bardzo dobrą opinią w szybkości i jakości serwisu naszych urządzeń.



XVII NPCIB

SREBRNY SPONSOR SEMINARIUM



shim-pol

Zaawansowane techniki do analizy tekstury w farmacji i do biomateriałów firmy Shimadzu

Jan Podgórski

"SHIM-POL A.M. Borzymowski" E.Borzymowska-Reszka, A.Reszka Sp.j.

W 1927 r. liczba ludności na świecie wynosiła zaledwie 2 miliardy. W 2011r. osiągnęła ona siedem miliardów i oczekuje się wzrostu tej liczby aż do dziesięciu miliardów pod koniec XXI wieku. Społeczeństwo w krajach rozwiniętych, staje się społeczeństwem starzejącym.

Tak gwałtowny wzrost liczby ludności i średniej długości życia, wynika z bardziej zaawansowanej medycyny, co z kolei wymaga bardziej zaawansowanych technologii medycznych.

Przemysł aparatury medycznej, biomateriałów i farmacji, doświadczył ogromnej liczby innowacji.

Ponadto poczyniono duże postępy w stosowanych materiałach i technologiach, a strategię terapeutyczne i techniki chirurgiczne rozwijają się w zaskakującym tempie.

Aby zagwarantować bezpieczeństwo i skuteczność aparatury medycznej oraz dobranie poprawnej dawki i postaci leków, firmy coraz częściej uciekają się do badań mechanicznych przy użyciu maszyn wytrzymałościowych.

SREBRNY SPONSOR SEMINARIUM



„FLOW” na pograniczu chemii i biologii

Jan Szczepański, Jacek Dygas

WITKO Sp. z o.o. al. Piłsudskiego 143, 92-332 Łódź, Polska

Przepływowy reaktor fotochemiczny UV-150 produkcji VapourTec jest produktem przełomowym i unikalnym na światowym rynku. Zasadniczą zaletą systemu jest możliwość badania kinetyki i mechanizmów reakcji fotochemicznych i fotokatalitycznych w trakcie ich trwania, co do tej pory było praktycznie nieosiągalne.

Ze względu na szeroki zakres temperatury reakcji (-5 do 80 °C) oraz możliwość zastosowania trzech źródeł światła:

- wysokociśnieniowej lampy rtęciowej,
- lampy ksenonowej,
- diody LED emitującej światło słoneczne,

można wykorzystać system w reakcjach w obszarze zielonej chemii.

Dostępne są reaktory o pojemności 2 mL, 5mL i 10 mL, co znacznie minimalizuje ilości reagentów koniecznych do przeprowadzenia reakcji. Takie podejście daje ogromne oszczędności odczynników i zmniejszenie potencjalnego zanieczyszczenia środowiska.

Reaktor jest dostępny na rynku od ponad czterech lat, a szeroki zakres możliwości jego zastosowania został opisany w ponad 50 publikacjach naukowych oraz 8 notach aplikacyjnych. Produkt jest szczególnie rekomendowany dla klientów farmaceutycznych oraz środowisk naukowych pracujących nad innowacyjnymi zagadnieniami z zakresu chemii przepływowej.



Rys. 1 Vapourtec easy-Photochem System



XVII NPCIB

SPONSORZY SEMINARIUM

*Dziękujemy Władzom Dziekańskim
Wydziału Chemii Uniwersytetu
Gdańskiego za wsparcie finansowe tego
Seminarium.*



*Dziękujemy Władzom Rektorskim
Uniwersytetu Gdańskiego za wsparcie
finansowe tego Seminarium.*



isoQRS

MERCK



XVII NPCIB

ABSTRAKTY UCZESTNIKÓW



XVII NPCIB

Porównanie trwałości kompleksów jonu oksowanadu(IV) z serią 2,3-dideoksymonosacharydów zawierających w pozycji C-3 podstawnik z atomem azotu

Anna M. Barabaś¹, Jaromir Kira¹, Grzegorz Romanowski¹, Mariusz Makowski¹, Aleksandra M. Dąbrowska¹

¹*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska*

Wanad to pierwiastek, który może tworzyć związki kompleksowe z sacharydami [1-2]. Celem badań było spektrofotometryczne wyznaczenie wartości stałych trwałości powstających kompleksów jonu oksowanadu(IV) z 3-amino i 3-azydo-2,3-dideoksy-D-heksopiranozydami metylu zwanymi dalej ligandami (L). W literaturze wciąż brakuje doniesień nt charakterystyki kompleksów tego typu. Biorąc pod uwagę strukturę ligandów (obecność donorowych atomów tlenu oraz azotu) zakłada się, że mogą powstawać kompleksy o stechiometrii $[V^{IV}O\leftarrow L]^{2+}$ 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, w których sacharydy pełnią funkcję ligandów chelatowych [3]. Aby uzyskać wartości stałych trwałości przeprowadziłam analizę wyników eksperymentalnych za pomocą programu STOICHIO. Porównując uzyskane wartości dla amino- i azydosacharydów stwierdziłam, że w większości przypadków aminosacharydy charakteryzują się większymi zdolnościami kompleksotwórczymi.

Przeprowadzone przez nasz Zespół uzupełniające badania półempiryczne (AM1d) miały na celu sprawdzenie ilości optymalnych miejsc kompleksowania: (a) pomiędzy grupami 3-N i 4-OH, (b) pomiędzy atomami O_{endo} - O_{egzo} . Ku naszemu zaskoczeniu najniższą entalpią tworzenia a zarazem optymalnym miejscem koordynacji we wszystkich czterech izomerach okazał się pozycja (b), a najbardziej prawdopodobną stechiometrią w układzie $[V^{IV}O\leftarrow L]^{2+}$ jest 1 : 2, dla liczby koordynacyjnej wynoszącej 4 (w geometrii kwadratu) oraz 6 (geometrii zniekształconego oktaedru).

PODZIĘKOWANIA

Praca została finansowana z DS 530-8731-D603-18 oraz BMN 538-8730-B245-18.

LITERATURA

- [1] S. B. Etcheverry, P. A. M. Williams, E. J. Baran, *Synthesis and characterization of oxovanadium(IV) complexes with saccharides*, Carbohydr. Res., **1997**, 302(3-4), 131-138.
- [2] G. Micera, A. Dessi, H. Kozłowski, B. Radomska, J. Urbanska, P. Decock, Be. Dubois, I. Olivier, *Oxovanadium(IV) and copper(II) coordination by D-galacturonic and D-glucuronic acids*, Carbohydr. Res., **1989**, 188, 25-34.
- [3] A. Barabaś, J. Kira, G. Romanowski, G. Wawrzyniak, A. Dąbrowska, *Spectrophotometric and AM1d studies of the equilibria between oxidovanadium(IV) and four isomers of n-propyl-3-azido-2,3-dideoxy-D-hexopyranosides in aqueous solution*, J. Coord. Chem., **2016**, 69(23), 3480-3490.

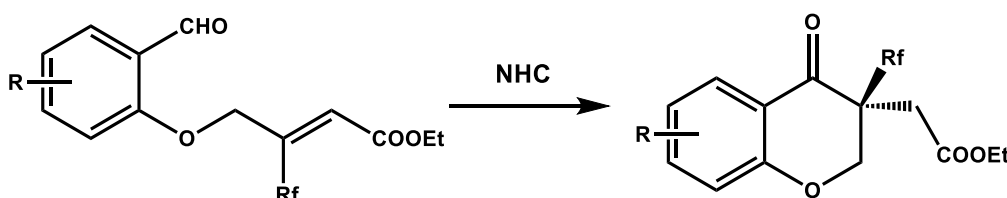
Nukleofilowa organokataliza NHC w stereokontrolowanej syntezie perfluoroalkilowanych chromanonów z czwartorzędowym centrum stereogenicznym

Izabela Barańska¹, Zbigniew Rafiński¹

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Chemii, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń, Polska

W ostatnich latach znacznie wzrosło zainteresowanie rolą nukleofilowych karbenów jako organokatalizatorów. Zastosowanie *N*-heterocyklicznych karbenów (NHC), ze względu na ich elektronowe właściwości prowadzi do zmiany polarności reagenta (*umpolung*). Jest to stosowane w wielu reakcjach, takich jak kondensacja benzoinowa lub reakcja Stettera [1-2]. Kataliza NHC jest jedną z najbardziej rozwiniętych dziedzin organokatalizy oraz ważną częścią nowoczesnej chemii organicznej. Otrzymanie chiralnych *N*-heterocyklicznych karbenów umożliwiło wykorzystanie ich w syntezie substancji enancjomerycznie wzbogaconych [3-5].

Celem tej pracy była synteza chromanonów z perfluorowaną grupą alkilową połączoną z czwartorzędowym centrum stereogenicznym. Produkty wewnątrzcząsteczkowej reakcji Stettera zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami i doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi. Rozwój danej ścieżki reakcji jest niezwykle interesujący, wskazując na fakt, że chromanony często wykazują znaczną aktywność biologiczną, m.in. właściwości przeciwutleniające, antybakteryjne, przeciwnowotworowe, antyalergiczne itd. [6].



Rys. 1 Schemat reakcji.

PODZIĘKOWANIA

Projekt jest współfinansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu SONATA BIS (UMO - 2016/22 / E / ST5 / 00469)

LITERATURA

- [1] D. M. Flanigan, F. Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes*, Chem. Rev. **2015**, 115(17), 9307-9387.
- [2] J. L. Moore, T. Rovis, *Carbene Catalysts*, Top. Curr. Chem., **2010**, 291, 77-144.
- [3] Z. Rafiński, A. Kozakiewicz, K. Rafińska, *(-)-β-Pinene-Derived N-Heterocyclic Carbenes: Application to Highly Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction*, ACS Catal., **2014**, 4(5), 1404-1408.
- [4] Z. Rafiński, A. Kozakiewicz, *Enantioselective Synthesis of Chromanones Bearing Quaternary Substituted Stereocenters Catalyzed by (1R)-Camphor-Derived N-Heterocyclic Carbenes*, J. Org. Chem., **2015**, 80(15), 7468-7476.
- [5] Z. Rafiński, *Novel (-)-β-Pinene-Derived Triazolium Salts: Synthesis and Application in the Asymmetric Stetter Reaction*, ChemCatChem, **2016**, 8(16), 2599-2604.
- [6] B. Mayuri, P. Kavitha, S. Basavoju, G. Bhargavi, K. L. Reddy, *Synthesis, structural characterisation and biological evolution of chromanones*, J. Mol. Struct., **2017**, 1145, 1-9.



XVII NPCIB

Biologicznie aktywne fragmenty kolagenów użyteczne w medycynie regeneracyjnej

**Angelika Becht¹, Piotr Rosiak¹, Joanna Waśko¹, Zbigniew J. Kamiński¹,
Beata Kolesińska¹**

¹*Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, ul. Stefana Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska*

Działania medycyny regeneracyjnej związane są z procesami naprawy, renowacji oraz odtworzenia tkanek. Idealne rusztowanie do odbudowy tkanek powinno stanowić układ możliwie najdokładniej mimikujący naturalne otoczenie komórek. Najbardziej optymalnym jest więc stosowanie składników macierzy pozakomórkowej (ECM) lub ich zamienników. Kolagen jako jedno z głównych białek fibrylnych ECM, występuje w zdecydowanej większości tkanek organizmu i należy do grupy materiałów wykorzystywanych w procesie regeneracji tkanek. Jednak głównym ograniczeniem w jego wykorzystaniu jako fragmentu rusztowania do odbudowy tkanek jest immunogenność powodująca aktywację układu immunologicznego, co prowadzi do odrzucenia materiału zastosowanego do regeneracji. Jednym ze sposobów „obejścia” tego problemu jest zastosowanie fragmentów białek, które warunkują pożądaną aktywność [1-2], a przy tym są zbyt małe, aby aktywować układ immunologiczny.

W wyniku badań prowadzonych w Zespole Chemii i Inżynierii Peptydów i Białek Politechniki Łódzkiej prowadzone są badania nad wyselekcjonowaniem fragmentów ludzkich kolagenów I-III, które mogłyby pełnić rolę materiałów użytecznych do regeneracji tkanek. Działania zmierzają do stworzenia rusztowań na bazie wyeksponowanych fragmentów białek oraz sprawdzenie ich aktywności biologicznej. Do identyfikacji wyeksponowanych fragmentów wykorzystano technikę SPOT syntezy oraz metodę dot-blot identyfikującą fragmenty zdolne oddziaływać z biomolekułami. Zsyntezowano techniką SPOT przy użyciu triazynowych odczynników kondensujących [3] trzy biblioteki fragmentów obejmujących pełne struktury kolagenów I-III: 143 elementową bibliotekę fragmentów kolagenu I; 148 elementową bibliotekę fragmentów kolagenu II; 146 elementową bibliotekę fragmentów kolagenu III. W teście z przeciwciałami wyselekcjonowano 71 aktywnych immunologicznie fragmentów kolagenu I (33 – silne, 38 – umiarkowane); 26 aktywnych immunologicznie fragmentów kolagenu II (4 – silne, 22 - umiarkowane) oraz 52 aktywne fragmenty kolagenu III (12 – silne, 40 umiarkowane). Po mapowaniu epitopowym i ponownym teście dot-blot wyselekcjonowana została pula 45 fragmentów kolagenów I-III. Potwierdzono zdolność tworzenia przez zsyntezowane fragmenty kolagenów I-III stabilnych struktur drugorzędowych mimikujących potrójną helisę natywnych białek badano metodą dichroizmu kołowego w temperaturach 4, 20 oraz 40°C. Przeprowadzono również próbę uzyskania porowatych matryc kolagenowych.

PODZIĘKOWANIA

Badania finansowane z projektu badawczego UMO-2015/19/B/ST8/02594.

LITERATURA

- [1] H. Wobma, G. Vunjak-Novakovic, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2015: A Year in Review.*, Tissue Eng. Part B Rev., **2016**, 22(2), 101-113.
- [2] F. Gelain, *Novel opportunities and challenges offered by nanobiomaterials in tissue engineering*, Int. J. Nanomed., **2008**, 3(4), 415-424.
- [3] B. Kolesinska, K. K. Rozniakowski, J. Fraczyk, I. Relich, A. M. Papini, Z. J. Kamiński, *The Effect of Counterion and Tertiary Amine on the Efficiency of N-Triazinylammonium Sulfonates in Solution and Solid- Phase Peptide Synthesis*, Eur. J. Org. Chem., **2015**, 2, 401-408.



XVII NPCIB

Development of activity-based probe for FSAP

Justyna Czarna¹, Wioletta Rut¹, Nis Valentin Nielsen², Marcin Poręba¹, Sandip Kanse², Marcin Drag¹

¹Wrocław University of Science and Technology, Faculty of Chemistry, Department of Bioorganic Chemistry, Wyb. Wyspiańskiego 27, 50-370, Wrocław, Poland.

²University of Oslo, Section of Biochemistry, Institute of Basic Medical Sciences, Oslo, Norway.

FSAP (Factor Seven Activating Protease), also known as PHBSP (Plasma Hyaluronan Binding Serine Protease) or PHBP (Plasma Hyaluronan-Binding Protein), is a multifunctional serine protease which circulates in plasma as an inactive single-chain molecule of 64 kDa. It is mainly expressed in liver as a zymogen, but it can be proteolytically converted into its active two-chain form upon contact with histones and nucleosomes arising from apoptotic or necrotic cells. FSAP is highly evolutionarily conserved protein that contains three EGF-like domains (EGF1, EGF2, EGF3), a kringle domain and a trypsin-like serine protease domain at its C-terminus [1-2]. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the FSAP gene HABP2 (Hyaluronic Acid Binding Protein 2), also called Marburg I polymorphism (MI), leads to reduced enzymatic activity of proteins. Furthermore, MI is associated among others with late complications of carotid stenosis, stroke, severity of liver fibrosis and other cardiovascular diseases [3].

FSAP does not have a strict substrate specificity. It has been identified as a protease that can activate coagulation factor VII (FVII) as well as pro-urokinase plasminogen activator (pro-uPA). Moreover, it also inhibits tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Therefore, FSAP may play a dual role in hemostasis – it may initiate coagulation by an activation of FVII and on the other hand it contributes to fibrinolysis by pro-uPA activation [1,4].

In this study HyCoSuL (Hybrid Combinatorial Substrate Library) approach incorporating natural and a wide spectrum of unnatural amino acids has been used in order to determine the FSAP substrate specificity profile in the P4-P2 position [5]. FSAP individual fluorogenic substrates were designed on the basis of the obtained profile. The best substrate was converted into Activity-Based Probe (covalent diphenyl phosphonate with an embedded biotin tag) and the effectiveness of inhibition was evaluated by k_{obs}/I parameter determination.

ACKNOWLEDGMENTS

The Drag laboratory is supported by “TEAM/ 2017-4/32” project, which is carried out within the TEAM programme of the Foundation for Polish Science cofinanced by the European Union under the European Regional Development Fund.

REFERENCES

- [1] A. Martinez-Palacian, S. M. Kanse, R. Weiskirchen, *Factor VII activating protease (FSAP): A novel protective factor in liver fibrosis*, *Proteomics Clin. Appl.*, **2014**, 8(5-6), 438-446.
- [2] J. Römisch, *Factor VII Activating Protease (FSAP): A Novel Protease in Hemostasis*, *Biol. Chem.*, **2002**, 383(7-8), 1119-1124.
- [3] E. Borkham-Kamphorst, et al., *Factor VII activating protease (FSAP) exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in liver fibrosis in mice and men*, *J. Hepatol.*, **2013**, 58(1), 104-111.
- [4] A. Bustamante, et al., *Factor seven activating protease (FSAP) predicts response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke*, *Int. J. Stroke*, **2016**, 11(6), 646-655.
- [5] M. Poreba, G. S. Salvesen, M. Drag, *Synthesis of a HyCoSuL peptide substrate library to dissect protease substrate specificity*, *Nat. Protoc.*, **2017**, 12(10), 2189-2214.



XVII NPCIB

Poszukiwanie fragmentów białek użytecznych w medycynie regeneracyjnej

Aleksandra Czerchawy¹, Filip Kozłowski¹, Katarzyna Czerczak¹, Zbigniew J. Kamiński¹, Beata Kolesińska¹

¹*Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, ul. Stefana Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska*

Celem medycyny regeneracyjnej jest naprawa, renowacja i regeneracja tkanek [1] przy użyciu różnorodnych narzędzi, materiałów i procedur. Materiały stosowane jako rusztowania muszą zapewniać odpowiednie mikrootoczenie komórek, ich adhezję, proliferację, różnicowanie i w końcu odtwarzanie tkanki [2]. W procesie tym kluczowe staje się wytworzenie właściwych szlaków sygnalizacyjnych pomiędzy macierzą pozakomórkową a cytoszkieletem, pozwalających komórkom na ich integrację z otoczeniem oraz reagowanie

na bodźce. Naturalnie występujące białka zanim zostaną zastosowane jako składniki rusztowania muszą być poddawane odpowiedniej „obróbce”, gdyż są one silnymi immunogenami aktywującymi układ immunologiczny [3]. Jedną z metod wyeliminowania wspomnianych ograniczeń, jest stosowanie fragmentów białek, które warunkują pożądaną aktywność oraz pozbawione są immunogenności.

W badaniach poszukiwaliśmy aktywnych biologicznie fragmentów elastyny, aktyny oraz filaminy B. Wybór tych białek wynika z faktu, że elastyna stanowi obok kolagenu główny białkowy składnik macierzy pozakomórkowej, aktyna jest głównym białkiem cytoszkieletu, zaś filamina B zaangażowana jest w przekazywanie informacji z receptorów integrynowych do komórki. Proces badawczy jest wieloetapowy. Pierwszy etap to synteza bibliotek fragmentów, obejmujących całe białka, metodą SPOT z wykorzystaniem triazynowych odczynników kondensujących [4]. Drugi etap to selekcja fragmentów oddziałujących z przeciwciałami poliklonalnymi. Założenie o celowości wykorzystania przeciwciał wynika z faktu, że oddziaływanie białko-białko/białko-peptyd zachodzi wyłącznie w miejscu styku zewnętrznych domen białek, więc przeciwciała, których wiązanie z fragmentami białek warunkowane jest ich dostępem do wyeksponowanych fragmentów powinny jednoznacznie zidentyfikować fragmenty zewnętrznej sfery białka. Trzeci etap to synteza wyselekcjonowanych fragmentów białek metodą na fazie stałej. Ostatni etap to wykorzystanie peptydów do tworzenia nowych materiałów użytecznych w medycynie regeneracyjnej. Badania nad elastyną pozwoliły na zidentyfikowanie 37 fragmentów, które tworzą 10 epitopów liniowych i nieliniowych. Dla aktyny zidentyfikowano 70 fragmentów, które stanowią 11 epitopów. Natomiast w przypadku filaminy B zidentyfikowano 20 epitopów, w czym 8 to epitopy ciągłe. Obecnie prowadzone są badania nad syntezą wyselekcjonowanych fragmentów białek mające na celu potwierdzenie ich użyteczności w medycynie regeneracyjnej.

PODZIĘKOWANIA

Badania finansowane z projektu badawczego UMO-2015/19/B/ST8/02594.

LITERATURA

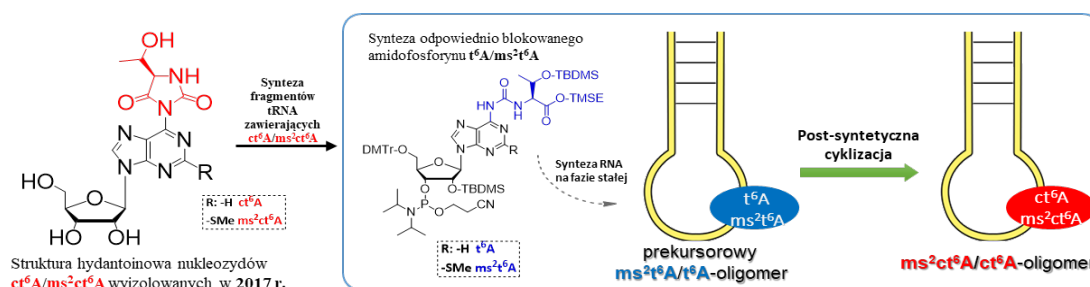
- [1] K. M. Park, Y. M. Shin, K. Kim, H. Shin, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2017: A Year in Review*, Tissue Eng. Part B Rev., **2018**, 24(5), 327-344.
- [2] M. J. Webber, J. A. Kessler, S. I. Stupp, *Emerging Peptide Nanomedicine to Regenerate Tissues and Organs*, J. Intern. Med., **2010**, 267(1), 71-88.
- [3] F. Gelain, *Novel opportunities and challenges offered by nanobiomaterials in tissue engineering*, Int. J. Nanomed., **2008**, 3(4), 415-424.
- [4] B. Kolesińska, K. K. Rozniakowski, J. Frączyk, I. Relich, A. M. Papini, Z.J. Kamiński, *The Effect of Counterion and Tertiary Amine on the Efficiency of N-Triazinylammonium Sulfonates in Solution and Solid-Phase Peptide Synthesis*, Eur. J. Org. Chem., **2015**, 2, 401-408.

Synteza fragmentów tRNA zawierających adenozyne modyfikowane pierścieniem hydantoiny (ct^6A , ms^2ct^6A)

Katarzyna Debiec¹, Michał Matuszewski¹, Grażyna Leszczyńska¹, Elżbieta Sochacka¹

¹Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska

Cykliczne nukleozydy N^6 -treonylokarbamoadenozyna (ct^6A) oraz 2-tiometylo- N^6 -treonylokarbamoadenozyna (ms^2ct^6A), w których część aminokwasowa występuje w postaci pierścienia hydantoiny, zostały niedawno zidentyfikowane w pozycji 37 ramienia antykodonu w cząsteczkach tRNA bakterii, grzybów, protistów i roślin [1-3]. Nowo odkryte modyfikacje (ct^6A/ms^2ct^6A) są natywnymi formami znanych i badanych od lat liniowych pochodnych t^6A i ms^2t^6A . Fakt, że pierścień hydantoiny w strukturze ct^6A/ms^2ct^6A cechuje odmienne ułożenie przestrzenne w porównaniu z łańcuchem N^6 -treonylokarbamoidowym w liniowych nukleozydach t^6A/ms^2t^6A wymaga przeprowadzenia kompleksowych badań strukturalnych i biologicznych w celu poznania zależności pomiędzy strukturą nowo odkrytych cyklicznych form nukleozydów a ich funkcją biologiczną w procesach dekodowania informacji genetycznej. W tym kontekście niezwykle ważna jest synteza modelowych oligorybonukleotydów o sekwencjach ramion antykodonu odpowiednich tRNA, zawierających ct^6A/ms^2ct^6A .



Rys. 1 Struktury modyfikowanych nukleozydów ct^6A/ms^2ct^6A oraz metoda ich inkorporacji w 17-merowe fragmenty tRNA.

W niniejszym komunikacie prezentujemy efektywną metodę syntezy 17-merowych fragmentów tRNA modyfikowanych ct^6A lub ms^2ct^6A przeprowadzoną na drodze post-syntetycznej konwersji prekursorowych oligorybonukleotydów zawierających liniowe pochodne t^6A lub ms^2t^6A . Inkorporacja liniowych jednostek w łańcuch prekursorowych oligomerów o sekwencjach ramienia antykodonu tRNA_i^{Met} (*S. pombe*), tRNA^{Lys} (*T. brucei*) oraz tRNA^{Lys} (*E. coli*), została wykonana zgodnie z manualnym protokołem syntezy metodą amidofosforynową na nośniku CPG (skala 2,5 - 5 μ mol). Post-syntetyczna cyklizacja na poziomie oligonukleotydu została przeprowadzona za pomocą mieszaniny odczynników EDC·HCl/HOBt z bardzo dobrymi wydajnościami [4]. Struktura i czystość otrzymanych fragmentów tRNA zawierających odpowiednio ct^6A lub ms^2ct^6A została potwierdzona wynikami: MALDI-ToF MS, RP-HPLC oraz analizy składu nukleozydowego.

PODZIĘKOWANIA

Projekt został sfinansowany z środków Narodowego Centrum Nauki, decyzja nr [UMO-2017/25/B/ST5/00971].

LITERATURA

- [1] K. Miyachi, S. Kimura, T. Suzuki, A cyclic form of N^6 -threonylcarbamoyladenine as a widely distributed tRNA hypermodification, Nat. Chem. Biol., 2013, 9(2), 105-107.
- [2] M. Matuszewski, et al., A hydantoin isoform of cyclic N^6 -threonylcarbamoyladenine (ct^6A) is present in tRNAs, Nucleic Acids Res., 2017, 45(4), 2137-2149.
- [3] B. Kang, et al., Identification of 2-methylthio cyclic N^6 -threonylcarbamoyladenine (ms^2ct^6A) as a novel RNA modification at position 37 of tRNAs, Nucleic Acid Res., 2017, 45(4), 2124-2136.
- [4] M. Matuszewski, K. Debiec, E. Sochacka, Efficient conversion of N^6 -threonylcarbamoyladenine (t^6A) into a tRNA native hydantoin cyclic form (ct^6A) performed at nucleoside and oligoribonucleotide levels, Chem. Commun., 2017, 53(56), 7945-7948.

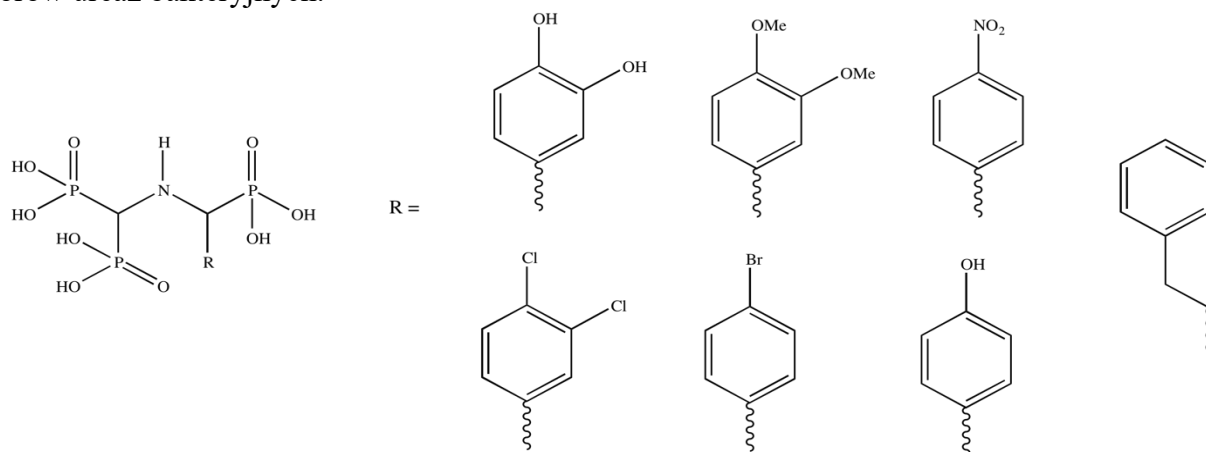
Polifunkcyjne związki fosforoorganiczne jako inhibitory ureaz bakteryjnych

Aneta Dworak¹, Artur Mucha¹

¹Politechnika Wroclawska, Wydział Chemiczny, Zakład Chemii Bioorganicznej, Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław

Ureazy są to metaloenzymy (zawierają w swojej strukturze jony niklu) należące do grupy amidohydrolaz. Katalizują reakcję hydrolitycznego rozkładu mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla, co prowadzi do znacznego wzrostu pH środowiska reakcyjnego [1]. Występują u wielu gatunków bakterii, grzybów, alg i roślin, pełniąc istotną rolę w metabolizmie azotu [2]. Wśród ureaz bakteryjnych na szczególną uwagę zasługują te pochodzące od bakterii chorobotwórczych takich jak *Helicobacter pylori* czy *Proteus mirabilis*. Działanie ureazy *H. pylori* sprzyja powstawaniu chorób układu trawiennego, w tym wrzodów żołądka i dwunastnicy, mogących w późniejszym okresie powodować raka tych narządów. Z kolei ureaza pochodząca od *P. mirabilis* jest głównym czynnikiem patogennym chorób układu moczowego, w tym zakażeń i kamicy [3].

Istotnym aspektem w walce z tymi chorobami jest projektowanie specyficznych inhibitorów ureaz bakteryjnych, co jest utrudnione ze względu na małą przestrzeń w ich miejscu aktywnym [4]. Celem niniejszej pracy jest synteza pochodnych fosforoorganicznych, w tym polifunkcyjnych fosfonianów i aminofosfonianów, zawierających w swojej strukturze od jednej do trzech reszt fosfonianowych (Rys. 1) bazując na wybranych aldehydach i kwasach karboksylowych oraz zbadanie ich aktywności jako inhibitorów ureaz bakteryjnych.



Rys. 1. Ogólne struktury syntetyzowanych polifunkcyjnych pochodnych fosforoorganicznych.

LITERATURA

- [1] L. Holm, C. Sander, *An evolutionary treasure: unification of a broad set of amidohydrolases related to urease*, *Proteins.*, **1997**, 28(1), 72-82.
 [2] H. L. Mobley, R. P. Hausinger, *Microbial ureases: significance, regulation and molecular characterization*, *Microbiol. Rev.*, **1989**, 53(1), 85-108.
 [3] H. L. Mobley, M. D. Island, R. P. Hausinger, *Molecular biology of microbial ureases*, *Microbiol. Rev.*, **1995**, 59(3), 451-480.
 [4] P. Kosikowska, Ł. Berlicki, *Urease inhibitors as potential drugs for gastric and urinary tract infections: a patient review*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2011**, 21(6), 945-957.

Oznaczanie surfaktantów kationowo czynnych za pomocą dodecylosiarczanu sodu

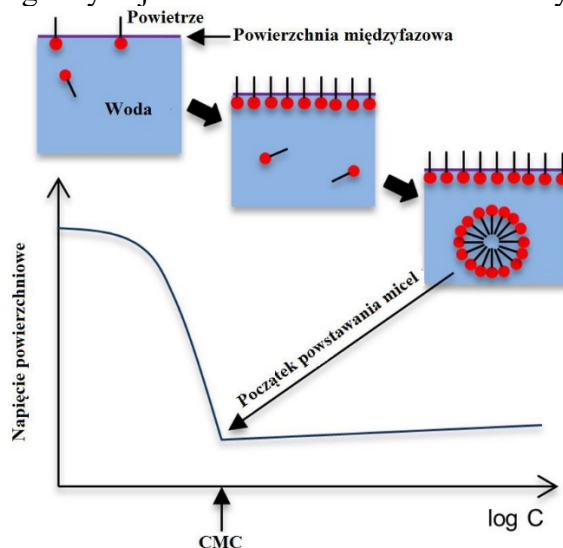
Paweł Dywicki¹, Bogusław Pilarski², Lech Chmurzyński¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²CERKO Sp. z o.o. - Sp. k., Al. Zwycięstwa 96/98, 81-451 Gdynia, Polska

Surfaktanty (tenzydy) są grupą związków chemicznych wykazujących szereg specyficznych właściwości zawdzięczanych amfipatycznej budowie ich cząsteczek. Jedną z najbardziej charakterystycznych właściwości tenzydów jest ich zdolność do obniżania napięcia powierzchniowego. Stężenie, w którym osiągnięta jest minimalna wartość napięcia powierzchniowego jest również stężeniem, w którym cząsteczki tenzydu zaczynają łączyć się w większe aglomeraty zwane micelami [1]. Stężenie to nosi nazwę krytycznego stężenia micelnarnego i oznaczane jest skrótem CMC (z ang. *Critical Micelle Concentration*) (Rys. 1) [2].

Celem pracy było zbadanie możliwości zastosowania miareczkowania roztworów surfaktantów kationowo czynnych za pomocą roztworu dodecylosiarczanu sodu jako metody ilościowego oznaczania ich stężenia w roztworze. Do badań zastosowano dwie techniki, miareczkowanie konduktometryczne i izotermiczne miareczkowanie kalorymetryczne (ITC). Ponadto sprawdzono wpływ dodatku roztworu elektrolitu podstawowego na przebieg krzywej miareczkowania konduktometrycznego.



Rys. 1 Wykres zależności zmian napięcia powierzchniowego na granicy woda – powietrze od stężenia surfaktantu w roztworze [2].

PODZIĘKOWANIA

Szczególne podziękowania dla dr. n. farm. Bogusława Pilarskiego za udzielone wsparcie finansowe umożliwiające rozwój i udział w seminarium.

LITERATURA

- [1] E. Kulakovskaya, T. Kulakovskaya, *Physicochemical Properties of Yeast Extracellular Glycolipids*, *Extracellular Glycolipids of Yeasts*, **2014**, 29-34.
 [2] M. Ueno, et al., *Practical Chemistry of Long-Lasting Bubbles*, *World Journal of Chemical Education*, **2016**, 4(2), 32-44.

Organokatalityczna synteza chromanonów z wygenerowanym czwartorzędowym centrum stereogenicznym

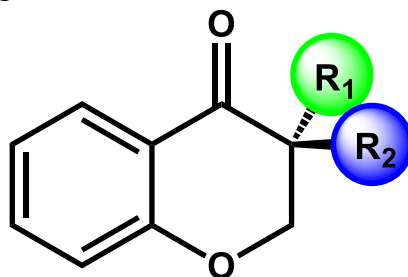
Krzysztof Dzieszkowski¹, Izabela Barańska¹, Zbigniew Rafiński¹

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Chemii, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń, Polska

Wiele farmaceutyków czy związków naturalnych, również tych stanowiących podstawę funkcjonowania ludzkiego organizmu, to substancje chiralne, zwykle występujące w przyrodzie w jednej formie stereoizomerycznej. Kluczowym zatem wydaje się fakt opracowywania coraz to nowszych i doskonalszych metod syntezy enancjo- i diastereo-selektywnej.

Organokatalityczne podejście do syntezy wybranych związków chemicznych z wykorzystaniem *N*-heterocyklicznych karbenów daje szeroki wachlarz możliwości. Pierwotna idea katalizy NHC opierała się na odwróceniu polarności grupy karbonylowej tak, by stawała się ona użytecznym syntetycznie nukleofilem, co umożliwia m.in. dogodne tworzenie wiązań węgiel-węgiel [1]. Możliwe jest ponadto utlenienie jednego z produktów pośrednich i utworzenie syntonu kationu acyliowego, reaktywnego we wszelkich reakcjach acylowania [2]. Szczególną zaletą katalizy opartej o NHC jest znajomość wielu różnorodnych katalizatorów, w tym chiralnych, które pozwalają na dokonywanie syntez w sposób stereoselektywny [3-4].

Przedmiotem prezentowanych badań jest wykorzystanie *N*-heterocyklicznych karbenów w roli katalizatorów w syntezie chromanonów z wygenerowaniem czwartorzędowego centrum stereogenicznego (Rys. 1). Ideą opracowanej procedury jest wewnątrzcząsteczkowa reakcja cyklizacji oparta o organokatalityczną reakcję Stettera. Szczególną zaletą rozwijanej metodyki jest prostota syntezy substratów i handlowa dostępność reagentów.



Rys. 1 Produkt reakcji Stettera.

PODZIĘKOWANIA

Projekt współfinansowany przez Narodowe Centrum Nauki w ramach programu SONATA BIS (UMO – 2016/22/E/ST5/00469)

LITERATURA

- [1] D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, A. Nicholas. N. A. White, T. Rovis, *Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes*, J. Chem. Rev., **2015**, 115(17), 9307-9387.
- [2] K. Dzieszkowski, Z. Rafiński, *N-Heterocyclic Carbene Catalysis under Oxidizing Conditions*, Catalysts, **2018**, 8(11), 549.
- [3] Z. Rafiński, A. Kozakiewicz, K. Rafińska, *(-)-β-Pinene-Derived N-Heterocyclic Carbenes: Application to Highly Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction*, ACS Catal. **2014**, 4(5), 1404-1408.
- [4] Z. Rafiński, M. P. Krzemiński, *Synthesis of (-)-Verbenone-Derived Triazolium Salts and Their Application in Enantioselective Intramolecular Stetter Reaction*, Catalysts, **2019**, 9(2), 117.



XVII NPCIB

Domieszkowanie tlenków FeO, CoO, NiO atomami Li oraz Na - badanie właściwości fizykochemicznych

Dawid Faron¹, Piotr Skurski^{1,2}, Iwona Anusiewicz^{1,2}

¹*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Pracownia Chemii Kwantowej, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska*

²*Politechnika Gdańska, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, ul. Gabriela Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk, Polska*

Istnienie i stabilność różnych obojętnych tlenków metali o wzorze MON i MON_2 ($M = Fe, Co, Ni; N = Na, Li$) i odpowiadających im kationów MON^+ i MON_2^+ zostały przewidziane przy użyciu teorii funkcjonału gęstości (B3LYP) w bazie 6-311 + G(d).

Natomiast obliczenia ab initio przeprowadzone na poziomie teoretycznym CCSD(T)/6-311 +G(3df) pokazują, że potencjały jonizacji (IP) tlenków MO zmniejszają się o około 3 – 5 eV w wyniku funkcjonalizacji z N atomem, prowadząc do MON i MON_2 .

PODZIĘKOWANIA

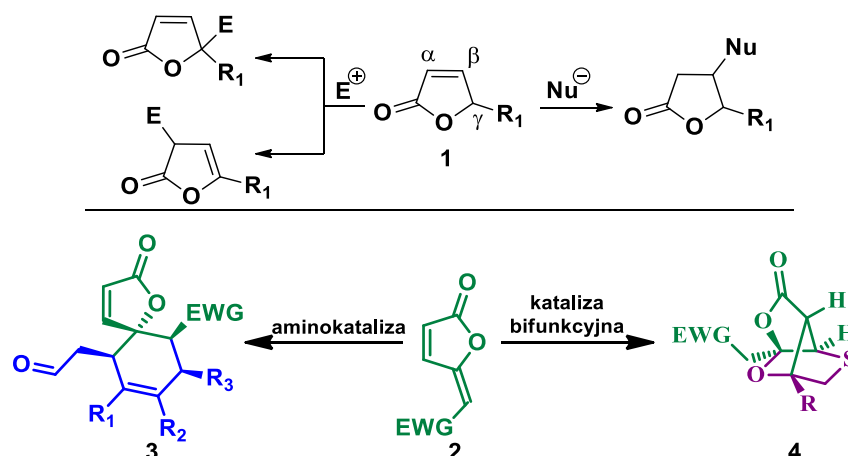
Dla dr hab. Iwony Anusiewicz, prof. UG i prof. dr. hab. Piotra Skurskiego za współpracę przy teoretycznych badaniach nad właściwościami fizykochemicznymi domieszkowanych tlenków metali.

Nowe, organokatalityczne metody funkcjonalizacji butenolidów

**Sebastian Frankowski¹, Anna Skrzyńska¹, Piotr Drelich¹, Marek Moczulski¹,
Łukasz Albrecht¹**

¹Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska

Jednym z głównych celów współczesnej syntezy organicznej jest projektowanie strategii funkcjonalizacyjnych, które otwierają drogę do nowych profili reakcyjnych i typów produktów [1]. Ponadto, pozwalają na otrzymywanie związków biologicznie ważnych oraz ich analogów. Grupą takich obiektów są γ -laktony i butenolidy, które stanowią szeroko rozprzestrzeniony motyw strukturalny, obecny w wielu farmaceutykach jak i produktach naturalnych [2] (Rys. 1). Dotychczasowa synteza tego typu układów opierała się głównie na wykorzystaniu chemii dienolanów generowanych z butenolidów **1** i ich funkcjonalizacji w pozycji α i γ oraz na ich elektrofilowej reaktywności w pozycji β (Rys. 1).



Rys. 1 Organokatalityczne metody funkcjonalizacji butenolidów.

W niniejszym komunikacie prezentujemy opracowane przez nas dwa nowe sposoby funkcjonalizacji butenolidów, w których kluczowym substratem jest 5-alkylidenofuran-2(5H)-on **2** [3, 4]. Pierwszy z nich umożliwia syntezę spirocyklicznych butenolidów **3**. Platformą dla tej reakcji była chemia trienamin, która pozwoliła na otrzymanie produktów reakcji cykloaddycji [4+2] z bardzo wysoką chemo- i stereoselektywnością. Drugi tryb reakcyjny opierał się na α,β,γ -funkcjonalizacji furanonów **2** prowadząc do poliheterocyklicznych produktów **4**. Wysoka stereoselektywność tej kaskadowej reakcji była możliwa do uzyskania dzięki zastosowaniu katalizy bifunkcyjnej.

PODZIĘKOWANIA

Badania finansowane w ramach programu Sonata Bis NCN „Aktywowane grupami funkcyjnymi polieny w asymetrycznej organokatalizie” (umowa nr: UMO-2015/18/E/ST5/00309).

LITERATURA

- [1] K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, 2007.
- [2] B. Mao, M. Fananas-Mastral, B. L. Feringa, *Catalytic Asymmetric Synthesis of Butenolides and Butyrolactones*, *Chem. Rev.*, **2017**, 117(15), 10502-10566.
- [3] A. Skrzyńska, P. Drelich, S. Frankowski, Ł. Albrecht, *Synthesis of γ,γ -Disubstituted Butenolides through a Doubly Vinylogous Organocatalytic Cycloaddition*, *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24(62), 16543-16547.
- [4] A. Skrzyńska, S. Frankowski, M. Moczulski, P. Drelich, Ł. Albrecht, *Site-Selective and Enantioselective α,β,γ -Functionalization of 5-Alkylidenefuran-2(5H)-ones: A Route to Polycyclic γ -Lactones*, *Org. Lett.*, **2019**, 21(5), 1248-1252.



XVII NPCIB

Nanorurki węglowe w próbnikach pasywnych jako innowacyjne podejście w technikach wyodrębniania sulfonamidów z wody

Klaudia Godlewska¹, Monika Paszkiewicz¹, Piotr Stepnowski¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Urządzenia do pasywnego pobierania próbek (PSDs, ang. *passive sampling devices*) stają się coraz ważniejsze w monitoringu środowiska, umożliwiając ekstrakcję *in situ* i gromadzenie mikrozanieczyszczeń. Dodatkowo zapewniają stosunkowo niskie granice wykrywalności i średnie ważone w czasie (TWA, ang. *time-weighted average*) stężenia związków docelowych w wodzie. Najczęściej wykorzystywane PSDs składają się z fazy adsorbującej umieszczonej pomiędzy dwoma membranami a całość zamknięta jest za pomocą metalowych pierścieni. Jednakże, wszystkie nowo opracowane próbki pasywne należy początkowo skalibrować w celu określenia optymalnych parametrów (masy sorbentu, czasu ekspozycji) oraz oszacowania współczynników szybkości poboru (R_s , ang. *sampling rate*) analitów. Wartości R_s wyznacza się w laboratorium, używając odpowiedniego układu pomiarowego.

W literaturze opisanych jest kilka metod kalibracji dozymetrów pasywnych. Jedną z najczęściej wykorzystywanych jest kalibracja metodą statyczną, oparta na jednorazowym zaszczepleniu substancji chemicznej w próbce po czym monitoruje się spadek stężenia analitu w roztworze ekspozycji. Czasowe zmiany stężenia związków docelowych w wodzie wykorzystywane są do oszacowania wartości R_s . Warto również zaznaczyć, iż R_s dla próbników pasywnych zależy od właściwości fizykochemicznych zanieczyszczeń (masa cząsteczkowa, hydrofobowość, rozpuszczalność) oraz warunków środowiskowych taki jak: ruch wody, zasolenie, pH próbki oraz stężenie rozpuszczonej materii organicznej [1].

Celem niniejszych badań było przeprowadzenie kalibracji opracowanych próbników pasywnych służących do izolacji wybranej grupy sulfonamidów z wody. Przetestowano cztery rodzaje wielościennych nanorurek węglowych (MWCNTs, ang. *Multi-Walled Carbon Nanotubes*) różniących się między sobą średnicą zewnętrzną oraz modyfikacją powierzchni. Próbki pasywne wypełnione, każdy innym rodzajem MWCNTs, zanurzono w próbkach wody zawierającej badane związki o stężeniu 2 $\mu\text{g/ml}$ w szklanych naczyniach kalibracyjnych. Tak przygotowane komory kalibracyjne umieszczono na mieszadle magnetycznym (550 rpm) w cieplarni o stałej temperaturze 20 °C. Pierwszego dnia badań próbki pobierano co 30 min z każdego naczynia ekspozycyjnego przez 7 godz., następnie co 24 godz. przez 2 tygodnie. Pobrane próbki analizowano za pomocą techniki HPLC-DAD w celu monitorowania spadku stężenia analitów w wodzie w funkcji czasu. Dodatkowo przeprowadzono badania wpływu zasolenia (7, 14, 21, 28, 35 PSU) oraz stężenia kwasów humusowych (1, 2,5, 5, 7,5, 10 mg/l) na szybkość poboru analitów przez opracowane próbki pasywne.

Otrzymane wyniki posłużyły do wykreślenia krzywych poboru oraz wyznaczenia wartości R_s poszczególnych sulfonamidów. Uzyskane dane stanowią potwierdzenie użyteczności nanorurek węglowych jako sorbentu w technikach pasywnego pobierania próbek do wyodrębniania badanych związków z wody.

LITERATURA

[1] S. L. Kaserzon, D. W. Hawker, K. Kennedy, M. Bartkow, S. Carter, K. Booi, J. F. Mueller, *Characterisation and comparison of the uptake of ionizable and polar pesticides, pharmaceuticals and personal care products by POCIS and Chemcatchers*, Environ. Sci. Process. Impacts, **2014**, 16(11), 2517–2526.

Przemiany bojowych środków trujących w środowisku Morza Bałtyckiego

Diana Gordon¹, Stanisław Popiel¹, Paweł Rodziewicz²

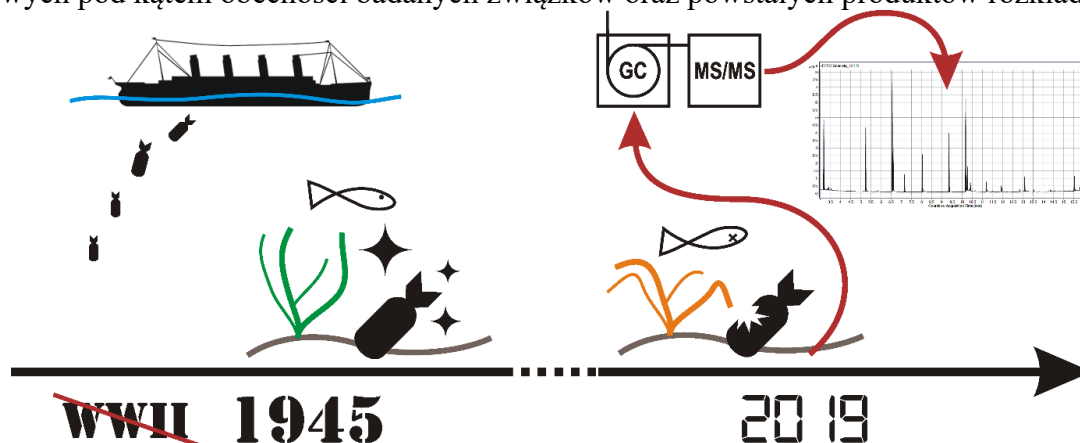
¹Wojskowa Akademia Techniczna im. Jarosława Dąbrowskiego, Wydział Nowych Technologii i Chemii, ul. gen. Witolda Urbanowicza 2, 01-476 Warszawa, Polska

²Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, ul. Stefana Żeromskiego 5, 25-369 Kielce, Polska

Poznanie ścieżek i kinetyki przemian bojowych środków trujących, zachodzących w środowisku naturalnym stanowi bardzo ważny aspekt oceny zagrożenia, jakie stwarzają one dla środowiska zarówno na poligonach wojskowych, jak i w miejscach ich składowania.

Szczególnym przypadkiem tego zagadnienia jest amunicja zatopiona w morzach i oceanach, w tym w Morzu Bałtyckim. Zagadnienie to sięga roku 1945, kiedy to w trakcie Konferencji Poczdamskiej podjęto decyzję o likwidacji pozostałych po II Wojnie Światowej zapasów amunicji chemicznej. W wyniku tych postanowień w stosunkowo płytkim Morzu Bałtyckim zatopiona została amunicja chemiczna o łącznej masie ok. 70 000 ton [1].

Samoczynna degradacja składników zatopionej amunicji następuje głównie wskutek reakcji hydrolizy i/lub utleniania pod wpływem wody morskiej, zawartego w niej tlenu oraz mikroorganizmów występujących w środowisku Morza Bałtyckiego. W pracy w sposób eksperymentalny wyznaczono ścieżki degradacji iperytu siarkowego i Clarku I oraz oceniono ich reaktywność i przewidywaną szybkość degradacji w środowisku morskim. Poprawność badań przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych została potwierdzona poprzez porównanie otrzymanych wyników z wynikami analiz próbek środowiskowych pod kątem obecności badanych związków oraz powstałych produktów rozkładu (Rys. 1).



Rys. 1 Schemat ilustrujący problem amunicji chemicznej zatopionej w Morzu Bałtyckim [2].

PODZIĘKOWANIA

Praca współfinansowana z Narodowego Centrum Nauki, grant nr. 2017/25/B/ST4/02662 (OPUS 13).

LITERATURA

[1] D. Gordon, et al., *Development of analytical methods used for the study of 2,4,6-trinitrotoluene degradation kinetics in simulated sediment samples from the Baltic Sea*, Mar. Pollut. Bull., **2018**, 135, 397-410.

[2] A. Szarejko, J. Namieśnik, *The Baltic Sea as a dumping site of chemical munitions and chemical warfare agents*, Chem. Ecol., **2009**, 25(1), 13-26.

Chemistry of the Phenylboronic Acids with Trifluoromethyl Substituent

Jan T. Gozdalik¹, Agnieszka Adamczyk-Woźniak¹, Andrzej Sporzyński¹, Błażej Gierczyk², Grzegorz Schroeder²

¹Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, ul. Noakowskiego 3,
00-664 Warszawa, Polska

²Uniwersytet Adama Mickiewicza, Wydział Chemii, ul. Umultowska 89b,
61-614 Poznań, Polska

Arylboronic acids are important class of compound. They have broad potential of application and this potential still growing. They are applied in organic synthesis, electrochemistry, building sensors, polymers, Covalent Organic Frameworks and pharmacy [1-2].

Introduction of a fluorine substituent significantly changes physical properties of organic compounds – heat of vaporization, density and others. Also chemical properties such as acidity and ability to hydrogen bond creation will be changed due to the biggest electronegativity of fluorine among other elements [3].

During presentation crucial applications of fluorinated phenylboronic acids will be shown: Synthesis of fluorinated organic compounds – Suzuki-Miyaura cross-coupling and deboronation reaction, receptors for diols detection, additives to lithium ion battery electrolytes, application of the [¹⁰B]borono-2-[¹⁸F]fluoro-*L*-phenylalanine and its derivatives in Boron Neutron Capture Therapy and Positron Emission Tomography.

Also properties of phenylboronic acids with trifluoromethyl substituent will be described (Fig. 1) – detailed NMR study and investigation of acidity by potentiometric and spectrophotometric method [4]. Compounds with trifluoromethyl substituent will be compared with boronic acids with fluorine substituent.

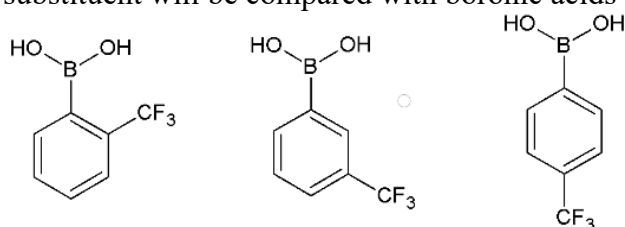


Fig. 1. Isomers of phenylboronic acids with trifluoromethyl substituent.

ACKNOWLEDGEMENTS

J. T. G. acknowledges the financial support by Dean of Faculty of Chemistry, Warsaw University of Technology under Doctoral Students Exchange Program.

This work was supported by the National Science Centre of Poland, Funder Id:10.13039/501100004281, Project Number 2016/23/B/ST5/02847

REFERENCES

- [1] L. Meng, J. S. Fossey, T. D. James, *Boron. Sensing, Synthesis and Supramolecular Self-Assembly*, Roy. Soc. CH., Cambridge, **2015**.
- [2] J. T. Gozdalik, A. Adamczyk-Woźniak, Andrzej Sporzyński, *Influence of Fluorine Substituents on the Properties of Phenylboronic Compounds*, Pure Appl. Chem., **2018**, 90, 677-702
- [3] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Darmstadt, **2013**, 2nd ed.
- [4] J. T. Gozdalik, P. H. Marek, I. D. Madura, B. Gierczyk, G. Schroeder, A. Adamczyk-Woźniak, A. Sporzyński, *Structures and Properties of Trifluoromethylphenylboronic Acids*, J. Mol. Struct., **2019**, 1180, 237-243

Wpływ izomerii geometrycznej kwasów karboksylowych na wartość krytycznego stężenia micelarnego dodecylosiarczanu sodu

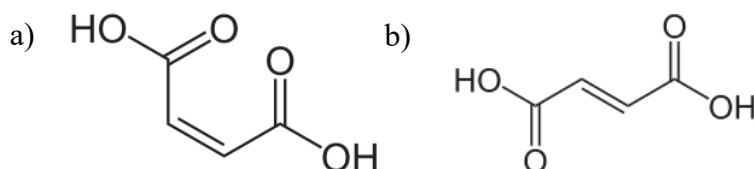
Ola Grabowska¹, Bogusław Pilarski², Lech Chmurzyński¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²CERKO Sp. z o.o. - Sp. k., Al. Zwycięstwa 96/98, 81-451 Gdynia, Polska

Związki powierzchniowo czynne (surfaktanty, tenzydy) należą do produktów przemysłu chemicznego o szerokim zastosowaniu. Związki te występują w różnorodnych artykułach codziennego użytku, takich jak oleje silnikowe, leki czy detergenty. Z tego powodu badania właściwości fizykochemicznych surfaktantów stanowią przedmiot zainteresowania licznych grup badawczych [1]. Wiele uwagi poświęca się obecnie badaniom mającym na celu poznanie mechanizmów ich działania. Jedną z metod stosowanych w badaniach właściwości surfaktantów jest izotermiczna kalorymetria miareczkowa (ITC). Technika ITC została wykorzystana między innymi do badania udziału niepolarnych łańcuchów węglowodorowych i polarnych części hydrofilowych związków powierzchniowo czynnych w procesach micelizacji [2]. Ponadto, metoda ta pozwala również monitorować procesy asocjacji związków powierzchniowo czynnych z polimerami czy biomolekułami [3].

Wykonane badania pozwoliły na przeprowadzenie analizy wpływu izomerii geometrycznej (*cis/trans*) kwasów karboksylowych H₂L (Rys. 1) na wartość krytycznego stężenia micelarnego (CMC) dodecylosiarczanu sodu (SDS). Pomiary zostały zrealizowane przy wykorzystaniu dwóch wzajemnie się uzupełniających technik badawczych, tj. miareczkowania konduktometrycznego oraz izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego. Ponadto, na podstawie danych kalorymetrycznych (ITC) określono siłę oddziaływania badanego kwasu z SDS oraz wyznaczono wartości zmian entalpii oddziaływania H₂L-SDS.



Rys. 1 Wzory strukturalne izomerów *cis* (a) oraz *trans* (b) kwasu butenodiowego.

PODZIĘKOWANIA

Szczególne podziękowania dla dr. n. farm. Bogusława Pilarskiego za udzielone wsparcie finansowe umożliwiające rozwój i udział w seminarium.

LITERATURA

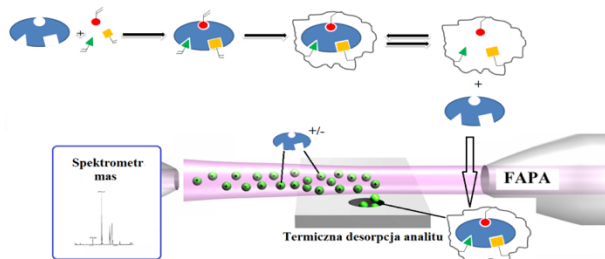
- [1] J. Makowska, D. Wyrzykowski, B. Pilarski, L. Chmurzyński, *Thermodynamics of sodium dodecyl sulfate (SDS) micellization in the presence of some biologically relevant pH buffers*, J. Thermal. Anal. Calorim., **2015**, 121(1), 257-261.
- [2] W. Loh, C. Brinatti, K. C. Tam, *Use of isothermal titration calorimetry to study surfactant aggregation in colloidal systems*, Biochim. Biophys. Acta, **2016**, 1860(5), 999-1016.
- [3] D. E. Otzen, *Protein unfolding in detergents: effect of micelle structure, ionic strength, pH, and temperature*, Biophys J. **2002**, 83(4), 2219-2230.

Analiza niskocząsteczkowych związków organicznych z wykorzystaniem magnetycznych polimerów z odciskiem molekularnym oraz techniki FAPA-MS

Maria Guć¹, Mateusz Pawlaczyk¹, Grzegorz Schroeder¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, ul. Umultowska 89b,
61-614 Poznań, Polska

Wdrukowywanie molekularne to skuteczna metoda otrzymywania syntetycznych materiałów, zwłaszcza polimerowych, umożliwiających rozpoznawanie na poziomie cząsteczkowym. Polimery z odciskiem molekularnym (MIP, *ang. Molecularly Imprinted Polymers*) umożliwiają tworzenie miejsc wiążących dopasowanych wielkością i kształtem do cząsteczki analitu, która w początkowym etapie syntezy "inteligentnego" polimeru stosowana jest jako szablon. Osadzenie MIP na powierzchni magnetycznej nanocząstki Fe₃O₄ umożliwia izolację mag-MIP z roztworu za pomocą pola magnetycznego, z pominięciem sączenia czy wirowania adsorbentów przy zachowaniu właściwości selektywnego rozpoznawania analitu. Sferyczny magnetyczny rdzeń zapewnia również określony kształt i rozmiar cząsteczek polimerów, a miejsca wiązania znajdują się na powierzchni materiału, ułatwiając adsorpcję desorpcję analitu [1]. W wyizolowany mag-MIP oznaczano anality z zastosowaniem techniki FAPA-MS (*ang. Flowing Atmospheric Pressure Afterglow Mass Spectrometry*) [2].



Rys. 1 Schemat analizy FAPA-MS z wykorzystaniem MIP do zateżania analitów.

Celem badań było otrzymanie mag-MIP do selektywnej ekstrakcji do fazy stałej wstępnego zateżenia niskocząsteczkowych związków organicznych. Otrzymane polimery zastosowano z powodzeniem do śladowej analizy ilościowej wybranych analitów. Zastosowanie nowej metody analitycznej FAPA-MS pozwoliło na analizę związków bezpośrednio ze struktur polimerowych oraz zmniejszyło straty ilościowe analitu. Ponadto, w przypadku hormonów zablokowało ich konwersję i degradację, co jest dużym utrudnieniem podczas analizy hormonów z roztworów. Wykorzystanie mag-MIP w połączeniu z techniką FAPA-MS pozwoliło również na znaczne obniżenie limitów detekcji, w odniesieniu do klasycznej metody analizy związków organicznych w roztworach techniką ESI-MS.

PODZIĘKOWANIA

Praca została wykonana w ramach projektu nr 2016/21/B/ST4/02082 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauk.

LITERATURA

- [1] M. Guć, G. Schroeder, *The Molecularly Imprinted Polymers. Influence of Monomers on The Properties of Polymers - A Review*, World. J. Res. Rev., **2017**, 5, 36-47.
[2] M. Cegłowski, M. Smoluch, E. Reszke, J. Silberring, G. Schroeder, *Molecularly imprinted polymers as selective adsorbents for ambient plasma mass spectrometry*, Anal. Bioanal. Chem., **2017**, 409(13), 3393-3405.



XVII NPCIB

Biotransformacje w hodowli na podłożu stałym z użyciem prototypowego bioreaktora

Dawid Hernik¹, Jakub Pannek¹, Filip Boratyński¹

¹*Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Katedra Chemii, ul. C. K. Norwida, 25, 50-375, Wrocław*

Laktony to związki organiczne występujące w wielu naturalnych produktach spożywczych takich jak nabiał, mięso i owoce. Występują także w wysokogatunkowych alkoholach takich jak whisky, koniak i brandy, w których nadają pożądane cechy sensoryczne. Znalazły również zastosowanie w przemyśle spożywczym i perfumeryjnym jako dodatki aromatyczne i zapachowe. Oprócz tego laktony wykazują również działanie antyoksydacyjne, antybakteryjne i przeciwnowotworowe, co spowodowało zainteresowanie tymi związkami ze strony przemysłu farmaceutycznego [1].

Biotransformacje prowadzone przez grzyby strzępkowe o uzdolnieniach hydrolitycznych, pozwalają na otrzymywanie enancjomerycznie czystych związków. Otrzymywanie optycznie czystych związków ma kluczowe znaczenie w procesach biochemicznych, ponieważ postać enancjomeryczna związków decyduje o ich właściwościach. Procesy z udziałem biokatalizatorów górują nad chemicznymi metodami otrzymywania optycznie czystych związków, ponieważ pozwalają na skrócenie etapów syntezy oraz nie wymagają kosztownej aparatury i odczynników. Dodatkowo, biotransformacje prowadzone na podłożach stałych, którymi w naszych badaniach były makuchy: rzepakowy i lniany, pozwalają na zagospodarowanie produktu ubocznego z przemysłu spożywczego oraz obniżają koszty biotransformacji zastępując drogie podłoża syntetyczne.

Nowatorskim elementem naszych badań było skonstruowanie prototypu bioreaktora, który pozwoliłby na kontrole najważniejszych parametrów procesu takich jak wilgotność i temperatura, jednocześnie będąc konkurencyjnym dla obecnych rozwiązań. Konkurencyjność ta opiera się na niskim koszcie modułu sterującego oraz prostocie konstrukcji samego bioreaktora. W pracy, oprócz biotransformacji whisky laktonu, zostaną również opisane najważniejsze problemy konstrukcyjne, na które natrafiliśmy podczas projektowania bioreaktora.

PODZIĘKOWANIA

Projekt współfinansowany ze środków Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego KNOW na lata 2014-2018 dla Wrocławskiego Centrum Biotechnologii.

LITERATURA

[1] F. Boratyński, M. Smuga, C. Wawrzeńczyk *Lactones* 42. *Stereoselective enzymatic/microbial synthesis of optically active isomers of whisky lactone*, Food Chem., **2013**, 141(1), 419-427.

Synteza i zastosowanie nowej chiralnej pochodnej 2-azabicykloalkanowej - inhibitora proteazy VP24 do hamowania replikacji wirusa HSV-1

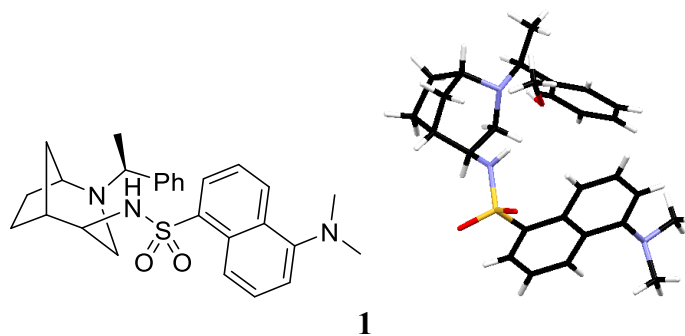
Dominika Iwan¹, Elżbieta Wojaczyńska¹, Karolina Kamińska¹, Marek Daszkiewicz²

¹Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska, Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław.

²Oddział Badań Strukturalnych, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego Polskiej Akademii Nauk, ul. Okólna 2, 50-422 Wrocław

Wirus opryszczki typu 1 (HSV-1) jest neurotropowym wirusem posiadającym dwuniciowe DNA. Jest jednym z najpowszechniejszych patogenów ludzkich: jego nosicielami może być nawet 90% populacji [1]. Objawy infekcji zwykle są łagodne, jednak wirus HSV-1 może prowadzić również do ślepoty (przy wirusowym zapaleniu rogówki) czy nawet do śmierci (będącą konsekwencją wirusowego zapalenia mózgu) [2-4]. Ograniczeniem dotychczas opracowanych terapii jest m.in. niska biodostępność leków czy oporność wirusa wobec inhibitorów.

W literaturze znanych jest wiele przykładów pochodnych opartych na szkielecie 2-azabicykloalkanowym, które wykazują aktywność biologiczną, m.in. niektóre alkaloidy [5-6]. W komunikacie przedstawione zostaną wyniki naszych badań dotyczących syntezy pochodnych sulfonamidowych opartych na szkielecie 2-azabicyklo[2.2.1]heptanowym oraz 2-azabicyklo[3.2.1]oktanowym oraz ich zastosowania w testach hamowania replikacji wirusa HSV-1. W ich wyniku wyłoniono najbardziej aktywną pochodną dansylową **1**; dalsze badania koncentrują się na określeniu mechanizmu jej działania.



Rys. 1. Najbardziej aktywna pochodna 2-azabicykloalkanowa.

LITERATURA

- [1] M. Fatahzadeh, R. A. Schwartz, *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management*, J. Am. Acad. Dermatol., **2007**, 57(5), 737-763.
- [2] A. V. Farooq, D. Shukla, *Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update*, Surv. Ophthalmol., **2012**, 57(5), 448-462.
- [3] K. L. Tyler, *Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's*, Herpes, **2004**, 11(2), 57A-64A.
- [4] R. J. Whitley, *Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults*, Antiviral Res., **2006**, 71(2-3), 141-148.
- [5] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, K. Kleniewska, M. Dorsz, T. K. Olszewski, *2-Azanorbornane – a versatile chiral aza-Diels-Alder cycloadduct: preparation, applications in stereoselective synthesis and biological activity*, Org. Biomol. Chem., **2015**, 13, 6116-6148.
- [6] S. Qiu, H. Sun, A. Zhang, H. Xu, G. Yan, Y. Han, X. Wang, *Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives*, Chin. J. Nat. Med., **2014**, 12(6), 401-406.



XVII NPCIB

Ocena przydatności pelletów z odpadowej biomasy lucerny i nawłoci

Grzegorz Izydorczyk¹, Katarzyna Chojnacka¹

¹*Politechnika Wrocławska, Wydział Chemiczny, Zakład Zaawansowanych Technologii Materiałowych,
ul. Smoluchowskiego 25, 50-372 Wrocław*

Zgodnie z obowiązującymi dyrektywami Rady Europejskiej i Parlamentu Europejskiego, Polska jako kraj członkowski jest zobowiązana do 35% redukcji ilości biodegradowalnych odpadów składowanych na wysypiskach oraz selektywnej zbiórki bioodpadów, które następnie zostaną przekształcone w produkty przyjazne środowisku [1-2]. Zagospodarowanie odpadowej biomasy i jej waloryzacja może być wielokierunkowa. Podstawowym sposobem zagospodarowania bioodpadów jest ich kompostowanie i wykorzystanie jako nawozu organicznego [3]. W tej grupie znajdują się głównie odpady pochodzenia rolniczego, takie jak słoma czy ściółka z hodowli zwierząt. Odpadową biomasę można również wykorzystać jako nośniki mikroelementów w procesie biosorpcji, która znalazła zastosowanie zarówno do oczyszczania ścieków przemysłowych, jak i produkcji mikroelementowych dodatków paszowych i nawozowych [4]. Popularną metodą zagospodarowania biomasy jest jej pelletowanie a następnie spalanie lub piroliza, gdzie pełni funkcję nośnika energii [5].

Biomasę lucerny i nawłoci po ekstrakcji nadkrytycznym ditlenkiem węgla, która jako pozostałość poekstrakcyjna stanowi półprodukt technologii kosmetycznych, poddano peletyzacji na kompaktorze półprzemysłowym w Instytucie Nowych Syntez Chemicznych. Otrzymany pellet poddano badaniom w celu oceny jego przydatności. Wyznaczono następujące parametry: ciepło spalania, wartość opałowa, TG/DTG, DSC, wilgotność całkowitą oraz całkowitą zawartość węgla i wodoru. Wyniki porównano z klasycznymi pelletami dostępnymi na rynku. Według danych literaturowych, wartość opałowa pelletu z lucerny (16,8 MJ/kg) jest wyższa od popularnych pelletów ze słomy pszennej, rzepakowej czy siana łąkowego, ale niższa od pelletów otrzymywanych z trocin i zrębek drzewnych [5-6]. Z kolei wartość opałowa pelletu z nawłoci (14,8 MJ/kg) jest niższa w porównaniu z danymi literaturowymi. Różnice te wynikają głównie ze zmiennej zawartości wilgoci, węgla i wodoru.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków grantu „Rośliny uprawne oraz produkty naturalne jako źródła substancji biologicznie aktywnych przeznaczonych do produkcji preparatów kosmetycznych, farmaceutycznych i suplementów diety” (nr. BIOSTRATEG2/298205/9/NCBR/2016) przyznanej przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

LITERATURA

- [1] Dyrektywa Rady 1999/31/WE z dnia **26 kwietnia 1999 r.** w sprawie składowania odpadów, *Dz. U. L182* z 16.7.1999.
- [2] Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2008/98/WE z dnia **19 listopada 2008 r.** w sprawie odpadów oraz uchylająca niektóre dyrektywy, *Dz.U. UE L312* z 22.11.2008.
- [3] J. Toruński, *Zeszyty Naukowe Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach*, **2010**, nr. 87, 40.
- [4] G. Izydorczyk, K. Chojnacka, D. Kocek, B. Ligas, A. Witek-Krowiak, *Technologia wytwarzania nawozów mikroelementowych na bazie lucerny i nawłoci*, *Przemysł Chemiczny*, **2018**, 97(10), 1764-1768.
- [5] I. Niedziółka, M. Szpryngiel, *Ocena cech jakościowych pelletów wytworzonych z biomasy roślinnej*, *Inżynieria Rolnicza*, **2012**, 2(136), 267-276.
- [6] M. Stolarski, S. Szczukowski, J. Tworowski, *Charakterystyka wybranych biopaliw z biomasy stałej*, *Problemy Inżynierii Rolniczej*, **2007**, 15(4), 21-26.



XVII NPCIB

Activity-based probe for granzyme B visualization

Tomasz Janiszewski¹, S. Kolt¹, D. Kaisermann², N. Bovenschen³, S. Snipas⁴, G. Salvesen⁴, M. Drag¹, P. Kasperkiewicz¹

¹ *Wroclaw University of Science and Technology, Department of Bioorganic Chemistry, 50-370 Wroclaw, Poland*

² *Monash University, Monash Biomedicine Discovery Institute, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Clayton VIC 3800, Australia*

³ *UMC Utrecht, 3584 CX Utrecht, Netherlands*

⁴ *NCI-designated Cancer Center, Sanford-Burnham Prebys Medical Discovery Institute, 92037 La Jolla, USA*

Natural killer (NK) cells and cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) are effector cells in the innate immune system involved in pathogen and cancer cells killing. Granzymes (Grs) is a group of serine proteases produced in the NK and CTLs and stored in the granules in the active form [1]. There are five granzymes in humans (GrA, GrB, GrH, GrK and GrM), however majority of studies focused only on GrA and GrB, therefore other Grs are called orphan enzymes. Despite years of intensive studies on Grs family, their function and their exact location remain imprecise [2].

So far studies on Grs have been based on antibody-related techniques, that do not allow to distinguish between active and total number of Grs. Also, GrB antibody was found to be unselective and able to label GrA. Therefore, the ultimate goal of our research was to find a set of a molecules that will allow for GrB investigation. To date, GrB substrate specificity profile was determined only with limited number of amino acids, therefore in our work we used a set of moderate techniques that incorporates a wide range of unnatural derivatives to increase substrate specificity and potency of substrates/inhibitors. Only a few research groups investigated selective functional activity-based probes for Grs, however the activity and the selectivity of the molecules were not sufficient to perform biological assays on Grs with these molecules. Facing this problem, we have proposed and designed a new tools with unique sequences for Granzyme B analysis: substrate, inhibitor, covalent ABP and quenched probe, that possess high selectivity ratio and potency. In addition, we confirmed the utility of our molecules to GrB investigation on both a purified enzyme and in cells.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by HOMING Programme, a Grant Project of Foundation for Polish Science, funded by the European Union under agreement No. 2016-3/24. PK is supported by Ministry of Science and Higher Education in Poland and by L'Oreal Foundation stipend For Women in Science.

REFERENCES

- [1] T. A. Fehniger, S. F. Cai, X. Cao, A. J. Bredemeyer, R. M. Presti, A. R. French, T. J. Ley, *Acquisition of murine NK cell cytotoxicity requires the translation of a pre-existing pool of granzyme B and perforin mRNAs*, *Immunity*, **2007**, 26(6), 798-811.
- [2] S. Mahrus, C. S. Craik, *Selective chemical functional probes of granzymes A and B reveal granzyme B is a major effector of natural killer cell-mediated lysis of target cells*, *Chem Biol.*, **2005**, 12(5), 567-577.
- [3] U. Winkler, N. J. Allison, S. L. Woodard, R. A. Gault, G. R. Ewoldt, C. M. Kam, A. Abuelyaman, J. C. Powers, D. Hudig, *Characterization, application and potential uses of biotin-tagged inhibitors for lymphocyte serine proteases (granzymes)*, *Mol. Immunol.*, **1996**, 33(7-8), 615-623.



XVII NPCIB

Synteza i aktywność przeciwproliferacyjna pochodnych monenzyny A modyfikowanych w pozycji C-1

Marta Jędrzejczyk¹, Greta Klejborowska¹, Ewa Maj², Joanna Wietrzyk²,
Adam Huczyński¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
ul. Umultowska 89b, 61–614 Poznań, Polska

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk, ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, Polska

Monenzyna (MON) należy do grupy antybiotyków jonoforowych charakteryzujących się zdolnością tworzenia kompleksów z kationami metali oraz transportowania kationów przez błony biologiczne [1]. MON jest naturalnie produkowana przez bakterie ze szczepu promieniowców *Streptomyces cinnamonensis* oraz posiada wiele cennych właściwości, w tym aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową [1-2]. Ze względu na szerokie spektrum działania, MON została dotychczas poddana różnym modyfikacjom chemicznym. Modyfikacje w grupie C-1 to przykład, potwierdzający, że ingerencja w strukturę cząsteczki antybiotyku jonoforowego wpływa na poprawę niektórych dotychczas posiadanych właściwości. Wykazano, że modyfikacje grupy karboksylowej MON, znacznie wpływają na jej właściwości transportowe. Badania udowodniły, że estrowe pochodne MON są zdolne do transportowania jonów na dwa sposoby, elektrogeny i elektroneutralny, gdzie sama MON transportuje je tylko w sposób elektroneutralny [2-5]. Ponadto, badania *in vitro* z 2008 roku wykazały, że istnieją estry MON, które również posiadają właściwości przeciwbakteryjne wobec wybranych szczepów bakterii Gram-dodatnich, a w dodatku jedna z pochodnych wykazywała relatywnie niską aktywność wobec pasożytniczych drożdżaków *Candida*, czego nie zaobserwowano u MON [1].

Jednym z największych wyzwań współczesnej nauki jest poszukiwanie środków leczniczych skutecznie zwalczających komórki nowotworowe. Ze względu na brak doniesień literaturowych dotyczących aktywności przeciwproliferacyjnej estrowych pochodnych MON wobec komórek nowotworowych, w niniejszym badaniu dokonano syntezy serii estrów poprzez modyfikację grupy karboksylowej MON w pozycji C-1. Następnie otrzymane estry po raz pierwszy poddano badaniom *in vitro* wobec czterech linii komórek nowotworowych. W niniejszym komunikacie przedstawione zostaną wyniki przeprowadzonych testów [6].

LITERATURA

- [1] A. Huczyński, J. Stefańska, P. Przybylski, B. Brzezinski, F. Bartl, *Synthesis and antimicrobial properties of Monensin A esters*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2008**, 18(8), 2585–2589.
- [2] G. Klejborowska, E. Maj, J. Wietrzyk, J. Stefańska, A. Huczyński, *One-pot synthesis and antiproliferative activity of novel double-modified derivatives of the polyether ionophore monensin A*, Chem. Biol. Drug Des., **2018**, 92(2), 1537-1546.
- [3] Y. N. Antonenko, T. I. Rokitskaya, A. Huczyński, *Electrogenic and nonelectrogenic ion fluxes across lipid and mitochondrial membranes mediated by monensin and monensin ethyl ester*, Biochim. Biophys. Acta., **2015**, 1848(4), 995-1004.
- [4] Huczyński A., Janczak J., Łowicki D., Brzezinski B., *Monensin a acid complexes as a model of electrogenic transport of sodium cation*, Biochim. Biophys. Acta – Biomembr., **2012**, 1818(9), 2108-2119.
- [5] Huczyński A., Klejborowska G., Antoszczak M., Maj E., Wietrzyk J., *Anti-proliferative activity of Monensin and its tertiary amide derivatives*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2015**, 25(20), 4539-4543.
- [6] G. Klejborowska, M. Jędrzejczyk, N. Stępczyńska, E. Maj, J. Wietrzyk, A. Huczyński, *Synthesis and antiproliferative activity of ester derivatives of monensin A at the C-1 and C-26 positions*, Bioorg Med Chem Lett., **2019** (w recenzji).

Rośliny miododajne jako źródło ^{210}Po w miodach środkowej i południowej Polski

Marcin Kaczor¹, Jarosław Wieczorek¹, Alicja Boryło¹, Bogdan Skwarzec¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Szacuje się istnienie ok. 20 tys. gatunków pszczół żyjących na ziemi, jednak tylko kilka nielicznych udało się udomowić i pozyskiwać ich urobek w postaci miodu i wosku w ilościach znaczących gospodarczo. Hodowane przez pszczelarzy są m.in. *Apis cerana*, *Meliponini* oraz *Apis mellifera*. Miód pszczeli powstaje poprzez połączenie nektaru kwiatowego lub spadzi z enzymami i kwasem mrówkowym wytwarzanymi przez pszczoły w ich przewodzie pokarmowym. Na przestrzeni wieków znacząco zmieniła się rola pszczół miodnych w życiu człowieka, niegdyś hodowane były głównie dla cennego miodu, dziś wraz z wzrostem produkcji rolnej są wykorzystywane do zapylania upraw monokulturowych, skutkiem czego są liczne zanieczyszczenia miodu pozostałościami leków weterynaryjnych, agrochemikaliów czy bliskości terenów przemysłowych. Celem badań było określenie stężenia ^{210}Po w próbkach miodów pozyskanych do analizy z wybranych województw Polski (Rys. 1) oraz zbadanie czy rodzaj roślin miododajnych ma istotny wpływ na bioakumulację tego radionuklidu w analizowanym materiale badawczym. Przeprowadzone badania wykazały, że stężenie izotopu ^{210}Po w próbkach miodu jest bardzo zróżnicowane i mieści się w zakresie od $0,009 \pm 0,001$ Bq/kg do $1,361 \pm 0,029$ Bq/kg, a decydującym parametrem określającym stopień nagromadzenia tego radionuklidu ma wydajność miodowa roślin takich jak facelia, nawłóć czy nostryk oraz pora i obfitość kwitnienia. Najistotniejsze znaczenie w bioakumulacji tego pierwiastka odgrywają natomiast rośliny spadziodajne [1], takie jak jodła, świerk, sosna itp. oraz **ziola (np. mięta pieprzowa czy rumianek pospolity)**. Mniej istotną rolę w procesach bionagromadzenia ^{210}Po zdają się odgrywać byliny i rośliny jednoroczne.



Rys. 1 Mapa Polski z wyróżnionymi województwami, z których pozyskano materiał badawczy.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować Ministerstwu Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wsparcie finansowe tej pracy poprzez dotację DS-530-8630-D646-18.

LITERATURA

[1] A. Boryło, G. Romańczyk, J. Wieczorek, J. Strumińska-Parulska, M. Kaczor, *Radioactivity of honey from northern Poland*, J. Radioanal. Nucl. CH., **2019**, 319(1), 289-296.



XVII NPCIB

Metody oznaczania chemicznych połączeń fosforu wyekstrahowanych z matrycy biologicznej

Anna Kafka¹, Karen Praet^{1,2}, Dorota Wieczorek¹

¹Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii, ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Polska

²Odisee University Collage, Gebr. De Smetstraat 1, 9000 Gent, Belgium

Słusznie przyjmuje się, iż najważniejszymi pierwiastkami tworzącymi struktury żywych organizmów są: węgiel, azot, tlen i wodór, wchodzące między innymi w skład białek, sacharydów, lipidów oraz kwasów nukleinowych (DNA, RNA). Jednak utworzenie biopolimerów jakimi są kwasy nukleinowe nie byłoby możliwe, gdyby nie obecność fosforu, który w postaci grupy fosforanowej łączy wiązaniami estrowymi kolejne monomery – nukleozydy. Ponadto, wysokoenergetyczne wiązania fosfodiesterowe występujące w ATP i ADP stanowią rezerwuuar energii niezbędnej do aktywacji wielu przemian metabolicznych, a relacje ilościowe tych połączeń do AMP, odzwierciedlają relacje pomiędzy aktywnością procesów katabolicznych i anabolicznych. Mimo postępu w tej dziedzinie, ustalenie fizjologicznej roli oraz charakteru chemicznego różnorodnych form fosforu występujących w matrycach biologicznych, stanowi poważne wyzwanie badawcze. Ważnym elementem tych studiów jest poszukiwanie efektywnych metod wyodrębniania oraz jakościowego i ilościowego oznaczania poszczególnych form fosforu.

Najpopularniejszą metodą wyodrębniania różnych form fosforu z matrycy jest ekstrakcja w układzie ciało stałe - ciecz, której skuteczność zależy od doboru odpowiedniego ekstrahenta (rozpuszczalnika) oraz techniki i warunków, w których przeprowadza się proces ekstrakcji. Do ilościowego oznaczania nieorganicznych form fosforu często wykorzystuje się procedury oparte na pomiarach spektrofotometrycznych, z wykorzystaniem krzywej wzorcowej. Jedną z takich procedur, umożliwiającą oznaczenie nawet nanomolowych stężeń fosforanów wymaga wykorzystania barwnika - zieleni malachitowej, który reagując z molekułami fosforanów tworzy barwną sól o specyficznej wartości maksimum pasma absorpcji [1]. Podobne zalety wykazuje oznaczenie kolorymetryczne utworzonego kompleksu fosforan-barwnik po zastosowaniu odczynnika wanadowo-molibdenowego oraz reakcja z błękitem molibdenowym, w wyniku której powstaje niebiesko zabarwiony kompleks fosforo-molibdenowy. O ile sposoby oznaczania nieorganicznych fosforanów są znane i szeroko stosowane od blisko półwiecza, o tyle jednoznaczne oznaczanie organicznych form fosforu za pomocą metod spektrofotometrycznych, jest praktycznie niemożliwe bez ich uprzedniego rozdzielania. Interesujące możliwości identyfikacji substancji fosforoorganicznych stwarza spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, a w szczególności zastosowanie różnych wariantów techniki ¹³P NMR skorelowane z technikami jedno i dwuwymiarowymi ¹H oraz ¹³C NMR [2].

PODZIĘKOWANIA

Badania są realizowane w ramach grantu 2017/27/B/NZ4/00698.

LITERATURA

[1] W. Hohenwaller, E. Wimmer, *The malachite of inorganic green micromethod for the determination of inorganic phosphate*, Clin. Chim. Acta, **1973**, 45(2), 169-175.

[2] D. Drzyzga, J. Lipok, *Glyphosate dose modulates the uptake of inorganic phosphate by freshwater cyanobacteria*, J. Appl. Phycol., **2018**, 30(1), 299-309.



XVII NPCIB

The relationship between amino acids sequence in selected pentapeptides and their Cu(II) and Ni(II) binding properties - fluorescence and UV-Vis spectroscopy studies

**Dominik Kamrowski¹, J. Makowska¹, K. Żamojć¹, D. Wyrzykowski¹,
W. Wiczek¹, L. Chmurzyński¹**

¹*University of Gdańsk, Faculty of Chemistry, Department of General and Inorganic Chemistry,
Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland*

Interactions between peptides and metal ions are constantly investigated. Several metal cations, e.g. Cu²⁺ and Zn²⁺ are proven to be involved in senile plaques formation and, consequently, in the development of Alzheimer's disease [1]. The primary aim of our work was to investigate potential applications of fluorescence and UV-Vis spectroscopy for research into interactions between several metal cations (Mn²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺) and four selected peptides (EYHHQ, EHYHQ, EHHQY and KYHHE) [2].

As no significant changes in fluorescence intensity were observed for Mn²⁺, Fe²⁺, Co²⁺ and Zn²⁺, interactions of selected peptides with copper(II) and nickel(II) were investigated further. Addition of Cu²⁺ ions to the examined peptides induced distinct and rapid changes of fluorescence intensity, hence the stoichiometry of interactions (1 mole of Cu²⁺ per 2 moles of peptide in all cases) and stability constants of the formed complexes were determined. However, addition of Ni²⁺ ions to the examined peptides led to interesting and unexpected results which significantly differentiated the EHYHQ peptide from among the rest. KYHHE and EHHQY peptides reacted with nickel(II) slowly, but the observed decrease in fluorescence intensity could not be neglected. EYHHQ-Ni(II) and EHYHQ-Ni(II) interactions showed no sharp differences in fluorescence intensity during 2-hour experiments. Nevertheless, 4-week incubation showed that EYHHQ peptide reacts with Ni²⁺ ions and EHYHQ does not.

Having gathered and analyzed the described results, we decided to find the factor responsible for lack of interactions between EHYHQ peptide and nickel(II) ions. To examine one of our hypotheses, three tripeptides: EHY, HYH and YHQ were synthesized and investigated likewise. However, unequivocal explanation has not been determined yet and requires conducting further experiments.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was financially supported by the Polish National Science Centre (NCN) under Grant No. 2016/23/D/ST4/01576.

REFERENCES

- [1] N. G. Nair, G. Perry, M. A. Smith, V. P. Reddy, *NMR Studies of Zinc, Copper, and Iron Binding to Histidine, the Principal Metal Ion Complexing Site of Amyloid-β Peptide*, J. Alzheimers Dis., **2010**, 20(1), 57-66.
[2] J. Makowska, D. Kamrowski, K. Żamojć, D. Wyrzykowski, L. Chmurzyński, *Influence of amino acids sequence on metal binding properties of selected pentapeptides - fluorescence and UV-Vis spectroscopy studies*, Applied Biosciences, **2018**, 1(3), 19-20.

Synteza fluorowanych aminofosfonianów jako potencjalnych inhibitorów enzymów z grupy aminopeptydaz i katepsyn

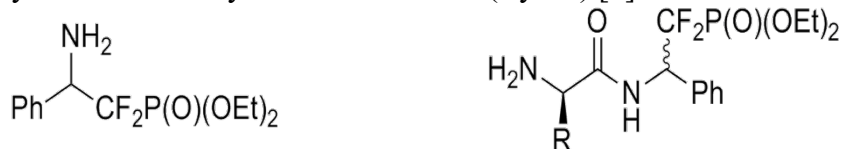
Mateusz Klarek¹, Magdalena Rapp¹, Henryk Koroniak¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Polska

Poszukiwania nowych inhibitorów enzymów proteolitycznych, takich jak katepsyny oraz aminopeptydazy stanowią stale rozwijający się nurt badań w chemii medycznej [1].

Biorąc pod uwagę fakt, że w naturze olbrzymia część związków biologicznie aktywnych to peptydy lub ich analogi, wydaje się, że dogodną grupę inhibitorów mogą stanowić peptydomimetyki zawierające niepeptydowe elementy strukturalne, które zdolne są do naśladowania lub antagonizowania działania biologicznie aktywnego peptydu. Jedną z możliwości modyfikacji jest wprowadzenie do cząsteczki związku organicznego atomu(ów) fluoru oraz fosforu – najczęściej w postaci grupy fosfonianowej, co znacząco wpływa na reaktywność oraz właściwości fizykochemiczne danego związku. Ponadto, obecność atomu(ów) fluoru powoduje zwiększenie trwałości wiązania z sąsiadującym atomem w pozycji alfa oraz wpływa na konformację związku [2]. Dzięki temu fluorowane analogi peptydów są coraz częściej wykorzystywane w syntezie leków oraz związków aktywnych biologicznie [3].

W niniejszym komunikacie zaprezentowana zostanie synteza wyjściowego *gem*-difluorowanego aminofosfonianu oraz peptydomimetyków otrzymanych na drodze jego sprzęgania z komercyjnie dostępnymi *N*-blokowanymi aminokwasami (Rys. 1) [4].



R = -CH₃; -CH₂Ph; -CH(CH₃)₂; -CH(CH₃)(C₂H₅); CH₂CH(CH₃)₂

Rys. 1 Przykłady otrzymanych *gem*-difluorowanych peptydomimetyków.

Oczekujemy, że związki te będą wykazywały aktywność biologiczną i będą mogły być zastosowane jako potencjalne inhibitory enzymów z grupy aminopeptydaz i katepsyn.

PODZIĘKOWANIA

Podziękowanie za wsparcie finansowe dla grantu HARMONIA 9 nr UMO-2017/26/M/ST5/00437 oraz projektu HighChem nr POWR.03.02.00-00-I020/17 współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej.

LITERATURA

- [1] M. Drąg, E. Wiczerzak, M. Pawelczak, Ł. Berlicki, Z. Grzonka, P. Kafarski, *Toward very potent, non-covalent organophosphonate inhibitors of cathepsin C and related enzymes by 2-amino-1-hydroxyalkanephosphonates dipeptides*, *Biochimie*, **2013**, 95, 1640-1649.
- [2] C. Jäckel, B. Koksich, *Fluorine in Peptide Design and Protein Engineering*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 21, 4483-4503.
- [3] P. Wipf, T. C. Henninger, S. J. Geib, *Methyl- and (Trifluoromethyl)alkene Peptide Isosteres: Synthesis and Evaluation of Their Potential as β -Turn Promoters and Peptide Mimetics*, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63(18), 6088-6089.
- [4] M. Z. Szewczyk, M. Rapp, D. Virieux, J.-L. Pirat, H. Koroniak, *α,α -Difluoro- β -iminophosphonates, an alternative strategy towards the synthesis of α,α -difluoro- β -aminophosphonate derivatives*, *New J. Chem.*, **2017**, 41, 6322-6333.

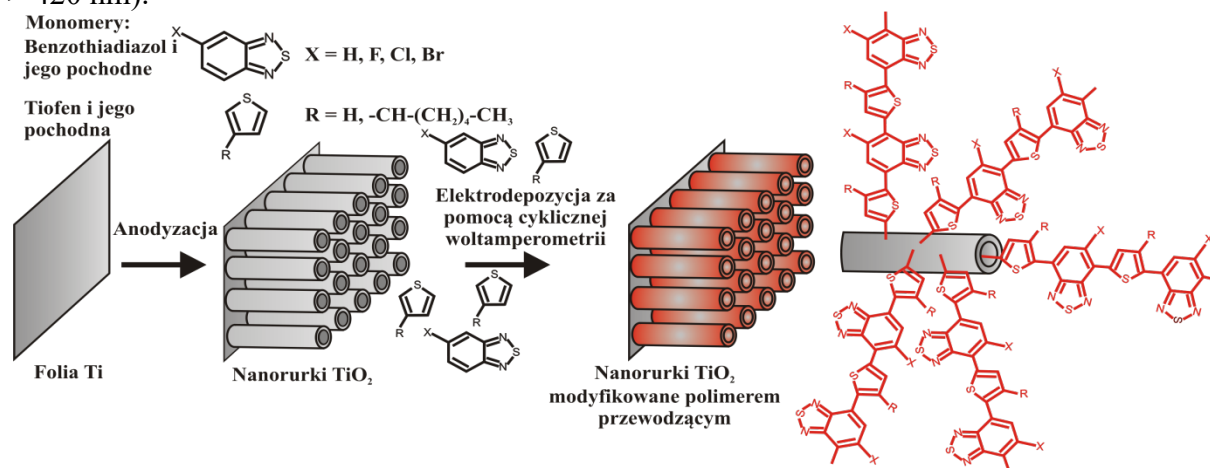
Synteza i właściwości nanorurek TiO₂ modyfikowanych polimerami przewodzącymi

Marek P. Kobyłański¹, Natalia Kujawa¹, Adriana Zaleska-Medynska¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Fotokatalizatory na bazie nanorurek TiO₂, ze względu na stabilność w trakcie reakcji fotokatalitycznych są interesującym materiałem do modyfikacji w celu zwiększenia aktywności fotokatalitycznej pod wpływem promieniowania z zakresu UV-Vis i Vis. Materiał taki powinien spełniać następujące warunki: i) posiadać przerwę energetyczną mniejsza niż 3,0 eV ii) wykazywać odpowiednie położenie: pasma przewodnictwa, pasma walencyjnego, iii) posiadać odpowiednie położenie najwyższego obsadzonego orbitalu molekularnego (HOMO) oraz najniższego nieobsadzonego orbitalu molekularnego (LUMO) [1].

Mając na uwadze powyższe wykonano syntezę kompozytu typu nanorurki TiO₂-polimer przewodzący. Związek makrocząsteczkowy zawierał jednostki donorowe oraz akceptorowe w łańcuchu, powodujące obniżenie przerwy energetycznej makrocząsteczki, co pozwoli na otrzymanie o materiału aktywnego pod wpływem promieniowania z zakresu widzialnego. Synteza kopolimeru zawierającego pochodne benzothiadiazolu z silnie elektroujemnym podstawnikiem pozwoli uzyskać materiał o jeszcze węższej przerwie energetycznej. Charakterystyka fotokatalizatorów obejmowała zbadanie aktywności fotokatalitycznej, zbadanie właściwości optycznych oraz luminescencyjnych. Aktywność badano w modelowej reakcji fotodegradacji fenolu w obecności promieniowania UV-Vis ($\lambda > 350$ nm) oraz Vis ($\lambda > 420$ nm).



Rys. 1. Schemat syntezy kompozytu typu nanorurki TiO₂ – polimer.

PODZIĘKOWANIA

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2017/27/N/ST8/00946 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki

LITERATURA

[1] C. Martinez Suarez, S. Hernández, N. Russo, BiVO₄ as photocatalyst for solar fuels production through water splitting: A short review, Appl. Catal. A Gen., **2015**, 504, 158-170.



XVII NPCIB

Development of new chemical markers for activity studies of granzymes in cells

**Sonia Kolt¹, T. Janiszewski¹, S. Snipas², D. Kaisermann³, P. Bird³, N. Bovenschen⁴,
M. Drąg¹, G. Salvesen², P. Kasperkiewicz¹**

¹*Wrocław University of Science and Technology, Faculty of Chemistry,
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław*

²*Sanford Burnham Preby Medical Discovery Institute, 10901 N Torrey Pines, La Jolla, USA*

³*Monash University, Wellington Rd, Clayton VIC 3800, Australia*

⁴*University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands*

Granzymes are members of the serine protease family and are widely present within cytotoxic T lymphocytes (CTLs) and natural killer (NK) cells. These proteases, located in cytolytic granules, are released after contact with a target cell, in which they activate distinct cell death pathways, displaying a crucial role in protecting hosts from viral infection, cancer and cell transformation. There are 5 granzymes identified in humans: GrA, GrK, GrB, GrH and GrM, of which GrA is the most abundant serine protease in killer cell granules. Granzyme A activates a distinct cell death pathway that does not include caspases, yet it is morphologically indistinguishable from apoptosis. Upon entrance into a target cell, this protease leads to DNA damage by disrupting mitochondrial metabolism and generating reactive oxygen species. Except for its cell death inducing function, granzyme A is also known to be involved in regulation of B-cell proliferation and can act as a T and NK cells migration mediator [1-2].

Among all granzymes, GrB has been intensively studied for many years, in contrast, there is very limited information about the localization and function for the remaining granzymes. This may be due to the fact, that there are no reliable tools for granzymes investigation. Antibodies, commonly used in proteases research, do not distinguish between active and inactive forms of the enzymes. Therefore, we focused on finding an optimal technique for granzymes investigation. As a proof of concept, we used granzyme A and found a lead peptide-based sequence, which was transformed into an irreversible probe and can label active granzyme A. This probe will be used to reveal granzyme A functions, involving both lysates and whole cells assays.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by HOMING Programme, a Grant Project of the Foundation for Polish Science, funded by the European Union under agreement No. 2016-3/24. PK is supported by Ministry of Science and Higher Education in Poland.



REFERENCES

- [1] M. Bots, J. P. Medema, *Granzymes at a glance*, J. Cell Sci., **2006**, 119, 5011-5014.
[2] F. Colucci, M. A. Caligiuri, J. P. Di Santo, *What does it take to make a natural killer?*, Nat. Rev. Immunol., **2003**, 3(5), 413-425.

Katalityczne oczyszczanie wody ze związków chloroorganicznych

Emil Kowalewski¹, O. Baka¹, M. Asztemborska¹, A. Śrębowata¹

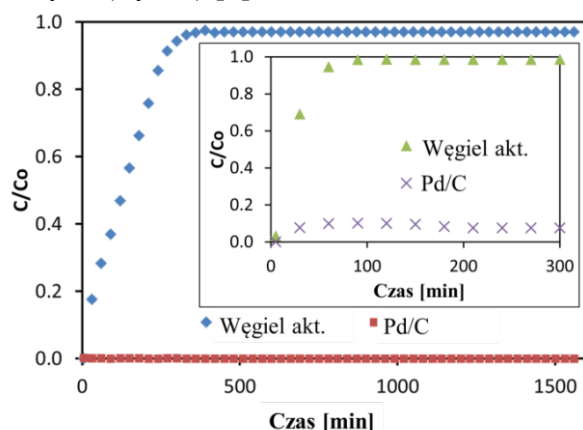
¹Instytut Chemii Fizycznej PAN, ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa, Polska

Woda jest niezbędna dla każdego żywego organizmu, jednakże dostęp do jej czystych zasobów stale maleje. Rozwój cywilizacji i postępująca urbanizacja powodują, że do wód trafia coraz więcej różnego rodzaju zanieczyszczeń. Dlatego jednym z podstawowych problemów współczesnej cywilizacji jest zapewnienie odpowiedniej ilości wody pitnej o jak najwyższej jakości.

Jednymi z najpoważniejszych zanieczyszczeń wód są związki chloroorganiczne, które ze względu na wyjątkowe właściwości fizykochemiczne, są szeroko stosowane zarówno w przemyśle, jak i medycynie. W naszych badaniach skupiamy się na dwóch z nich: trichloroetylenie (szeroko stosowanym rozpuszczalniku) oraz diklofenaku (niesteroidowym leku przeciwzapalnym).

Dotychczasowe badania wskazują, iż katalityczne wodoroodchlorowanie może być skutecznym sposobem usuwania związków chloroorganicznych z wody [1-2]. W związku z tym, nasze prace koncentrują się na zastosowaniu katalizatorów opartych na Pd i Ni osadzonych na węglach aktywnych, SiO₂, γ-Al₂O₃ w wodoroodchlorowaniu wybranych związków organicznych, w reaktorze okresowym i w warunkach przepływowych.

Szerokie spektrum przeprowadzonych badań katalitycznych oraz charakterystycznych pozwoliło na stworzenie wstępnych zależności pomiędzy strukturą i składem katalizatorów, a ich aktywnością w oczyszczaniu wody z trichloroetylenem i diklofenaku. Zastosowanie, unikatowej dla wodoroodchlorowania w fazie wodnej, metody przepływowej, potwierdziło jej niezwykłą wydajność w oczyszczaniu wody ze związków chloroorganicznych (Rys. 1) [3].



Rys. 1 Katalityczne oczyszczanie wody z trichloroetenu z wykorzystaniem katalizatora Pd/C. Warunki: 30°C, 10bar, 1ml/min, 0.64 μ mol/min trichloroetyleny.

PODZIĘKOWANIA

Dziękujemy Instytutowi Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie za wsparcie finansowe prezentowanych badań.

LITERATURA

- [1] A. Śrębowata, K. Tarach, V. Girman, K. Góra-Marek, *Catalytic Removal of trichloroethylene from water over palladium loaded microporous hierarchical zeolites*, Appl. Catal. B-Environ., **2016**, 181, 550-560.
- [2] J. Nieto-Sandoval, M. Munoz, Z. M. de Pedro, J. A. Casas, *Fast degradation of diclofenac by catalytic hydrodechlorination*, Chemosphere., **2018**, 213, 141-148.
- [3] E. Kowalewski, M. Zienkiewicz-Machnik, D. Lisovyt'skiy, K. Nikiforov, K. Matus, A. Śrębowata, Jacinto Sá, *Turbostratic carbon supported palladium as an efficient catalyst for reductive purification of water from trichloroethylene*, AIMS Materials Science, **2017**, 4(6), 1276-1288.



XVII NPCIB

Badania *in vitro* z wykorzystaniem białek osocza krwi ludzkiej w szacowaniu potencjału do bioakumulacji

Kowalska Dorota¹, Dołżonek Joanna¹, Stepnowski Piotr¹

¹*Katedra Analizy Środowiska, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański, ul. Wita Stwosza 63, 80-952 Gdańsk*

Ciecze jonowe to liczna grupa związków złożonych wyłącznie z jonów. W większości przypadków kation stanowi dużą strukturę organiczną o niskiej symetrii, natomiast aniony są zarówno organiczne jak i nieorganiczne. Ze względu na dużą dowolność modyfikacji połączeń jonów, ilość możliwych do otrzymania cieczy jonowych jest ogromna. Fakt ten, w połączeniu z ich właściwościami fizykochemicznymi takimi jak niska prężność par i temperatura topnienia oraz wysoka stabilność termiczna, sprawia, że związki te cieszą się dużym zainteresowaniem i znajdują liczne zastosowania w wielu dziedzinach. Obecnie na szeroką skalę wykorzystywane są jako rozpuszczalniki m.in. w reakcjach chemicznych czy też w wielu procesach przemysłowych. Mogą więc one w łatwy sposób przedostawać się do środowiska wodnego czy glebowego jako odpady poprodukcyjne lub też w wyniku niekontrolowanych wycieków. Dlatego też niezwykle istotne jest określenie ich wpływu na poszczególne komponenty środowiska. Choć istnieją dowody na ich toksyczność, wciąż niewiele jest danych na temat ich potencjału do bioakumulacji w organizmach żywych.

Dlatego też, celem niniejszej pracy jest ocena powinowactwa wybranych kationów i anionów cieczy jonowych do białek krwi. Udowodniono bowiem, iż ocena potencjału do bioakumulacji w oparciu o metody *in vitro* wykorzystujące biomolekuły takie jak białka osocza krwi czy lipidy membranowe jest o wiele bardziej wiarygodna niż szacowanie bioakumulacji w oparciu o współczynnik podziału oktanol-woda. Jako białka modelowe wybrano albuminę ludzką (HSA) oraz alfa-1- kwaśną glikoproteinę (AGP). Oba białka są głównymi składnikami osocza krwi oraz wykazują zdolność do wiązania z szerokim spektrum związków. Dodatkowo ich wybór podyktowany był tym, iż posiadają one różne właściwości wiążące. HSA wiąże się głównie ze związkami o charakterze kwasowym, natomiast AGP preferuje związki neutralne i zasadowe.

W celu oceny powinowactwa wybranych kationów i anionów cieczy jonowych do białka wykorzystano technikę ultrafiltracji oraz komercyjnie dostępne zestawy testowe TRANSIL. Frakcja niezwiązana z białkiem poddawana była analizie z wykorzystaniem techniki HPLC-DAD. Na podstawie uzyskanych wyników wyznaczano ilość cieczy jonowej, która uległa przyłączeniu do białka.

Otrzymane wyniki wskazują, iż niektóre kationy i aniony cieczy jonowych wykazują duże powinowactwo do białka. Uzyskane wyniki pokazały również, iż stopień wiązania cieczy jonowej z białkiem jest zależny od struktury kationu i wzrasta wraz ze wzrostem długości łańcucha węglowodorowego. Dodatkowo wykazano również, iż stężenie anionu wpływa na powinowactwo cieczy jonowej do białka. Duże powinowactwo niektórych kationów i anionów cieczy jonowych do białka może świadczyć o tym, iż po przedostaniu się do organizmu mogą one być rozprowadzane wraz z krwią do różnych tkanek i narządów, co może przekładać się na ich potencjał do bioakumulacji. Dlatego też konieczne jest prowadzenie dalszych badań mających na celu dokładne wyjaśnienie tego co dzieje się z cieczami jonowymi po ich przedostaniu się do środowiska, gdyż niewątpliwie nie pozostają one bez wpływu na organizmy żywe.

PODZIĘKOWANIA

Badania finansowane są przez Narodowe Centrum Nauki w ramach grantu naukowego nr NCN/2016/23/6/ST5/04245.



XVII NPCIB

Wielofunkcyjny materiał kompozytowy o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych i pro-regeneracyjnych do odbudowy tkanki kostnej

**Agnieszka Kubiś¹, Natalia Karska^{1,2}, Franciszek Kasprzykowski¹,
Sylwia Rodziewicz-Motowidło¹**

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed, ul. Abrahama 58. 80-307 Gdańsk, Polska

Kość jest tkanką, która ma zdolność do regeneracji funkcji i formy po urazie. Jednak w złamaniach patologicznych lub w przypadku dużych ubytków kość nie goi się i wymaga odbudowy. Niedostateczne ukrwienie, zakażenie kości lub otaczających ją tkanek oraz choroby ogólnoustrojowe (np. osteoporoza, nowotwory, cukrzyca) utrudniają lub uniemożliwiają regenerację [1]. Powstawanie tkanki kostnej wiąże się z działaniem czynników wzrostu (GF), które w miejscu uszkodzenia umożliwiają migrację komórek progenitorowym i przeciwzapalnym inicjując tym samym proces gojenia. Główne rodziny czynników wzrostu zaangażowanych w regenerację kości obejmują: białka morfogenetyczne kości (BMP), śródbłonek naczyniowy GF (VEGF), insulinopodobny GF (IGF) i transformujący GF β (TGF β) [2].

Biorąc pod uwagę coraz większą potrzebę kliniczną, rynek biomateriałów ortopedycznych rośnie bardzo szybko. W przeszłości materiały przeznaczone do implantacji były projektowane jako bio-obojętne, teraz opracowuje się materiały bioaktywne, które integrują się z tkankami i wspomagają regenerację [3]. W przypadku kości, wykorzystywane biomateriały powinny być zarówno osteoindukcyjne (zdolne do pobudzania różnicowania komórek progenitorowych), osteokondukcyjne (wspomagać wzrost) i zdolne do osseointegracji (integrować się z otaczającą kością) [4]. Pomimo mnogości dostępnych biomateriałów do leczenia ubytków kostnych, wciąż brakuje na rynku biomateriału spełniającego wszystkie wymagania nowoczesnej medycyny, a tylko niewielka liczba osiągnęła zastosowanie kliniczne. Częstym problemem występującym przy stosowaniu biomateriałów jest powolna integracja oraz bardzo szybki wyrzut substancji aktywnej zawieszanej w implancie, przez co działają krótkotrwale [5].

Celem projektu jest stworzenie biomateriału o właściwościach pro-regeneracyjnych, przeciwzapalnych i antybakteryjnych, którego rolą będzie wypełnienie ubytku kostnego oraz stworzenie rusztowania dla odtwarzających się komórek. Materiał będzie się składał z bioszklą powlekanego polimerem, do którego przyłączone zostaną peptydy o właściwościach pro-regeneracyjnych, przeciwzapalnych i antybakteryjnych.

LITERATURA

- [1] A. Oryan, S. Alidadi, A. Moshiri, N. Maffulli, *Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions*, J. Orthop. Surg. Res., **2014**, 9(1), 1–27.
- [2] R. Chen, J. Wang, C. Liu, *Biomaterials Act as Enhancers of Growth Factors in Bone Regeneration*, Adv. Funct. Mater., **2016**, 8810–8823.
- [3] E. T. Hanson, R. L. Lewis, R. Auerbach, J. A. Thomson, and B. Applica, *Third-Generation Biomedical Materials*, Science, **2002**, 295(February), 1014-1017.
- [4] M. M. Stevens, *Biomaterials for bone Materials that enhance bone regeneration have a wealth of potential*, Mater. Today, **2008**, 11(5), 18–25.
- [5] J. Wolff, *Systematic Review A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering*, Bone Joint Res., **2018**, 7(3), 232–243.

Zastosowanie alg w modyfikacji profilu kwasów tłuszczowych mleka krowiego w celu poprawy właściwości prozdrowotnych dla człowieka

Agata Kuklińska¹, Anita Winiarska¹, Robert Kupczyński¹

¹Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Katedra Higieny Środowiska i Dobrostanu Zwierząt, ul. Chelmońskiego 38c, 51-630 Wrocław, Polska

Algi morskie ze względu na swoje właściwości znalazły szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Organizmy te wyróżniają się dużą zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), w tym DHA [1]. Zauważono, że mają one zdolność do hamowania rozwoju pierwotniaków (*Protozoa*) oraz bakterii występujących w żywcu. W tłuszczu mleka krów zasadniczym źródłem izomeru *cis*-9, *trans*-11 CLA, uznanego za prozdrowotny, jest endogenna synteza z *trans*-11 C18:1, pochodzącego z treści żywca pod wpływem enzymu Δ^9 -desaturazy. Jedną z metod zwiększenia zawartości CLA i kwasów n-3 w mleku jest wprowadzenie do dawek pokarmowych krów oleju rybnego lub alg morskich. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że mikroalgi *Schizochytrium* hamują biouwodowanie kwasu linolowego i linolenowego, co prowadziło do wzrostu izomerów *trans*-C 18:1 i DHA [2]. Przez wzbogacenie diety krów o mikroalgi istotnie zwiększa się zawartość izomerów *cis*-9, *trans*-11 CLA, EPA i DHA w tłuszczu mleka. Ogólna zawartość kwasów z rodziny n-3 może wzrosnąć po zastosowaniu alg morskich ok. 3-krotnie [2-3]. Mogą być one alternatywą oleju rybnego, ponieważ zwiększają zawartość *cis*-9, *trans*-11 CLA w mleku i obniżają stosunek kwasów n-6 do n-3.

Tab. 1. Wpływ alg na zawartość wybranych kwasów tłuszczowych w mleku krów (%) [3].

Kwasy Tłuszczowe	Grupa				
	FO	2/3 FO	1/3 FO	ALG	SEM
CLA c9t11	3,41	3,69	4,47	4,21	0,08
C20:5 n-3 (EPA)	0,04	0,03	0,04	0,04	0,58
C22:6 n-3 (DHA)	0,03	0,04	0,06	0,05	0,18

FO = 150 g oleju rybnego (FO) dziennie; ALG = 150 g alg morskich dziennie; 2/3FO = 100 g of FO + 50 g alg morskich; 1/3FO = 50 g of FO + 100 g alg morskich.

LITERATURA

- [1] H. Pereira, L. Barreira, F. Figueiredo, L. Custódio, C. Vizetto-Duarte, C. Polo, E. Rešek, A. Engelen, J. Varela, *Polyunsaturated Fatty acids of marine macroalgae: potential for nutritional and pharmaceutical applications*, Mar Drugs, **2012**, 10(9), 1920-1935.
- [2] R. Kupczyński, W. Janeczek, S. Kinal, M. Kuczaj, *Wykorzystanie alg morskich w modyfikacji profilu kwasów tłuszczowych mleka krów*; Medycyna Weterynaryjna, **2011**, 67(5), 306.
- [3] A. A. AbuGhazaleh, R. B. Potu, S. Ibrahim, *The effect of substituting fish oil in dairy cow diets with docosahexaenoic acid-micro algae on milk composition and fatty acids profile*, J. Dairy Sci., **2009**, 92, 6156–6159.

Kwasowość oraz trwałość w roztworze dipodstawionych pochodnych kwasu fenyloboronowego

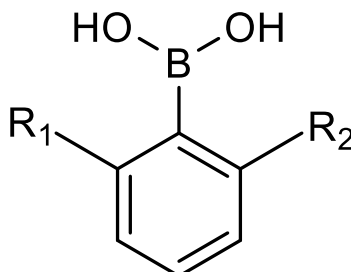
Amanda Kulpa¹, Dorota Zarzeczkańska¹, Sandra Ramotowska¹, Tadeusz Ossowski¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Kwas borowy oraz jego organiczne pochodne, zarówno alkilowe jak i aryłowe, znane są od wielu lat i cieszą się rosnącym zainteresowaniem wśród wielu grup badawczych ze względu na interesujące możliwości zastosowania w wielu dziedzinach nauki. Grupy tych pochodnych wykorzystywane są w wielu dziedzinach chemii, biologii, inżynierii materiałowej oraz medycynie [1]. Aktualnie znane są jako indykatory chemiczne wielu związków zawierających ugrupowania diolowe, zwłaszcza cukrów [2].

Istotnym aspektem w charakterystyce tych analitów jest kwasowość grupy boronowej. Warunkiem wyznaczenia wiarygodnych wartości pK_a związku jest jego stabilność w roztworze w trakcie pomiaru [3]. Obecność układu chromoforowego, jakim jest pierścień aromatyczny, umożliwia kontrolę trwałości metodami spektrofotometrycznymi. Kwas fenyloboronowy jest związkiem stabilnym zwłaszcza rozpuszczony w wodzie. Badania spektroskopowe potencjometryczne wykazują jednak, że kwasowość oraz stabilność pochodnych silnie zależą od liczby oraz położenia podstawników w pierścieniu.

Przedmiotem badań są dipodstawione pochodne kwasu fenyloboronowego. Wśród związków tego typu szczególnym podstawieniem pierścienia jest układ w pozycjach 2 i 6 ze względu na występowanie interakcji z grupą borową oraz na zawadę steryczną, którą generują. W pracy przeanalizujemy wpływ podstawników fluorowych i alkoksylowych (Rys. 1) na trwałość oraz kwasowość badanych pochodnych.



Rys. 1 Schemat budowy badanych pochodnych kwasu fenyloboronowego.

LITERATURA

- [1] W. Wang, X. Gao, B. Wang, *Boronic Acid-Based Sensors*, *Current Organic Chemistry*, **2002**, 6(14), 1285-1317.
 [2] R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Boronic acid building blocks: tools for sensing and separation*, *Chem. Commun*, **2011**, 47(4), 1106-1123.
 [3] D. Zarzeczkańska, A. Adamczyk-Woźniak, A. Kulpa, T. Ossowski, A. Sporzyński, *Acidity and Hydrolytic Stability of Fluorinated Phenylboronic Acids*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 38-39, 4493-4498.



XVII NPCIB

Serpins' role in skin treatment: structure, active fragments and mechanism of inhibition

Patrycja Ledwoń¹, Fosca Errante^{2,3}, Michał Jewgiński¹, Paolo Rovero², Rafał Latajka¹

¹*Wrocław University of Science and Technology, Faculty of Chemistry, ul. C.K. Norwida 4/6, 50-373 Wrocław, Poland*

²*University of Florence, PeptLab - Interdepartmental Laboratory of Peptide and Protein Chemistry and Biology, Department of NeuroFarBa, Via U. Schiff 6, 50019 Sesto Fiorentino, Florence, Italy*

³*Espikem S.r.l., Via F. Ferrucci 203/C, 59100 Prato, Italy*

Serpins (**serine protease inhibitors**) is the gene family including peptides with similar structure but showing different activity. Their crucial role is to control the action of proteases, enzymes involved in peptide bond hydrolysis [1].

The key fragment in serpins' structure is the region called *Reactive Center Loop* (RCL), consisting of 17 amino acid residues. It interacts with target protease, simultaneously changing its own conformation. One of serpins is *serpin A1* (S-A1), which has an ability to influence on collagen degradation process and is highly concerned with tissue remodelling pathways [2]. S-A1 takes in 418 amino acid residues, but major function – forming the complex with trypsin – is served by 36 residues situated on C-terminus. To find short, but still active sequence of S-A1, three overlapping peptides from S-A1 chain were chosen. Sandwich ELISA test demonstrated significant role of Ac-MGKVVNPTQ-NH₂ peptide in increased level of collagen, despite the presence of collagenase in the sample. Further investigations have shown inhibition mechanism influence, based on a Michaelis-Menten kinetics, comprising two possible pathways at the last step of complex forming reaction [3].

Pivotal role of serpins, their inhibition mechanism and peptide chain-modification prospective (e.g. decreasing or increasing lipophilicity) allows to consider them as wound-healing agent or potential ingredient of cosmeceuticals.

ACKNOWLEDGEMENTS

This PhD thesis is pursued on the principles of Interdisciplinary Environmental Doctoral Studies on Biotechnology and Nanotechnology „BioTechNan”, supported by the European Union.



Politechnika
Wroclawska



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



REFERENCES

- [1] M. S. Khan, P. Singh, A. Azhar, A. Naseem, Q. Rashid, M. A. Kabir, M. A. Jairajpuri, *Serpin Inhibition Mechanism: A Delicate Balance between Native Metastable State and Polymerization*, *J. Amino Acids*, **2011**, 606797.
- [2] S. Pascarella, C. Tiberi, G. Sabatino, F. Nuti, A. M. Papini, L. Giovanelli, P. Rovero *Serpin A1 C-Terminal Peptides as Collagen Turnover Modulators*, *ChemMedChem.*, **2015**, 11(16), 1850-1855.
- [3] C. Cipriani, S. Pascarella, F. Errante, B. Menicacci, L. Magnelli, A. Mocali, P. Rovero, L. Giovanelli *Serpin A1 and the modulation of type I collagen turnover: Effect of the C-terminal peptide 409-418 (SA1-III) in human dermal fibroblasts*, *Cell Biol. Int.*, **2018**, 42(10), 1340-1348.



XVII NPCIB

Characterization of antimicrobial activity of cationic peptides LK6, KSLW and their derivatives

Marta Makowska¹, Magdalena Wysocka², Paulina Kosikowska-Adamus¹

¹*Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Gdańsk,
63 Wita Stwosza St., 80-308 Gdansk, Poland*

²*Department of Biomedical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Gdańsk,
63 Wita Stwosza St., 80-308 Gdansk, Poland*

The upgrowing incidents of drug resistance of human pathogens emphasize the need to develop new medicaments with a mechanisms of action that differ from those of already used. The one of the strategies utilized by scientists to fill the gap in effective antimicrobial treatment implies the use of natural antimicrobial peptides (AMPs) as the templates for design of novel potential drugs.

The AMPs are widely distributed in nature and structurally diverse class of compounds that constitutes the ancient form of innate host immunity. The most part of the previously described peptides is represented by cationic amphipatic molecules, that selectively interact with negatively charged membranes of microorganisms causing their disruption and cell lysis. However, it has been recently proved that some of AMPs can also, besides of their wide spectrum of activity against microorganisms, inhibit the formation of biofilms or stimulate wound healing processes or immune response [1,2].

The aim of our work is preliminary evaluation of antimicrobial properties of two peptides LK6 and KSLW and their derivatives modified by vitamins B₃ and H at the *N*-terminal fragment of peptide chain as a potential model of compounds that could target planktonic, biofilm-associated and intracellular form of pathogens.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work is supported by the National Science Centre in Poland, contract No. UMO-2016/23/D/ST5/002234

REFERENCES

- [1] E. F. Haney, S. C. Mansour, R. E. Hancock, *Antimicrobial Peptides: An Introduction*, Methods Mol. Biol., **2017**, 1548, 3-22.
- [2] P. Kosikowska, M. Pikula, P. Langa, P. Trzonkowski, M. Obuchowski, A. Lesner, *Synthesis and evaluation of biological activity of antimicrobial: pro-proliferative peptide conjugates*, PLoS One, **2015**, 10(10), 1-16.



XVII NPCIB

Zastosowanie nowego katalizatora $[\text{Cr}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ w reakcji oligomeryzacji 2 – chloro – 2 – propen – 1 – olu

Jacek Malinowski¹, Dagmara Jacewicz¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Polimeryzacja olefin jest procesem wykorzystywanym komercyjnie na całym świecie. Stosuje się go między innymi do produkcji polietylenu i polipropylenu, a roczna produkcja to około 15 mln ton [1]. Reakcje przeprowadzane w skali przemysłowej, takie jak hydroformylacja, karbonylacja metanolu, czy też wspomniana wyżej polimeryzacja olefin prowadzone są za pomocą katalizatorów opartych na związkach koordynacyjnych metali przejściowych.

Ostatnie lata przyniosły duży postęp w stosowaniu reakcji katalitycznych oraz w szczegółowym poznaniu ich mechanizmów. Pozwoliło to na zwiększenie wydajności i selektywności prowadzonych procesów. Modyfikacja sfery koordynacyjnej jonów metali przejściowych oraz odpowiedni dobór ligandów poszerzają możliwości prowadzenia reakcji oraz ich zastosowanie. Dobór liganda ma bardzo duże znaczenie, ponieważ ma on wpływ na zawadę steryczną oraz gęstość elektronową, co umożliwia otrzymanie katalizatorów o ściśle określonych właściwościach [2].

Nowy rodzaj katalizatorów stosowanych w polimeryzacji olefin charakteryzuje się wyższą aktywnością katalityczną w porównaniu ze wcześniej stosowanymi kompleksami metalocenowymi. Katalizatory oparte np. na aminopodstawionych cyklopentadienylowych kompleksach chromu(III) wykazują wysoką aktywność katalityczną, natomiast nie są stabilne oraz trwałe w wyższych temperaturach prowadzenia przemysłowych reakcji polimeryzacji [3].

Celem badań było przeprowadzenie reakcji oligomeryzacji 2 – chloro – propen – 1 – olu za pomocą nowej generacji katalizatora niemetalocenowego. Jako katalizator zastosowany został związek kompleksowy chromu(III) z ligandem polikarboksylianowym tj. - z anionem kwasu 2,6 –pirydynodikarboksyłowego

LITERATURA

- [1] W. Kaminsky, M. Arndt, *Polymerization, Oligomerization, and Copolymerization of Olefins*, Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds. A comprehensive Handbook in Two Volumes, **1996**, 220-235.
- [2] Z. Stasicka, G. Stochel, *Podstawy i perspektywy chemii koordynacyjnej*. UJ, **2014**, Tom 1.
- [3] K. H. Ballem, V. Shetty, N. Etkin, B. O. Patrick, K. M. Smith, *Chromium(III) and chromium(IV) bis(trimethylsilyl)amido complexes as ethylene polymerisation catalysts*, Dalton T., **2004**, 21, 3431–3433.



XVII NPCIB

SAAP and clavanin complexes: potential new antimicrobial drugs

Adriana Miller¹, Magdalena Rowińska - Żyrek¹

¹*Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, ul. F. Joliot – Curie 14, 50-383 Wrocław, Polska*

The growing number of drug-resistant bacterial strains is becoming an increasingly serious problem of current medicine. Therefore, new antibiotics are being sought for more and more intensively.

Antimicrobial peptides (AMPs) are promising candidates for new therapeutics. They are present in all multicellular organisms and act as a part of the innate immune systems. Despite the fact that they have been present in those organisms for millions of years, pathogens show almost no resistance for AMPs. [1-3] In this work, we aim to find the relationship between metal coordination ability, structure, function and biological activity of several metal-AMP complexes, focusing on two peptide families – SAAPs and clavanins.

SAAPs, isolated from ovine pulmonary surfactant, are anionic peptides, composed of 7 amino acids, mainly aspartic acid residues. The SAAP family consists of three members and each of them is active against many Gram positive and Gram negative bacteria. What is noteworthy, the peptides are active only when bound with a zinc(II) ion [4].

Clavanins are His-rich cationic peptides, which naturally occur in tunicates. There are five types of those peptides, which consist of 23 amino acids and show an alpha-helical structure. Like SAAPs, they are active against a broad spectrum of pathogens. Interestingly, zinc(II) ions increase bactericidal properties of clavanin A up to 16 times. [5-6]

In this presentation, we will show the results of our studies on clavanin-Zn(II), clavanin-Cu(II) and SAAP-Zn(II) complexes, which provide information about their stoichiometry, geometry and thermodynamic properties. The long-term plan of experiments and used methods will also be presented.

ACKNOWLEDGEMENTS

Financial support by the National Science Centre (UMO-2017/26/A/ST5/00364) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

- [1] J. Alexander, Z. Thompson, J. Cowan, *Antimicrobial Metallopeptides*, ACS Chem. Biol., **2018**, 13(4), 844–853.
- [2] A. Olaitan, S. Morand, J. Rolain, *Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in Bacteria*, Front. Microbiol., **2014**, 5, 643.
- [3] D. Łoboda, H. Kozłowski, M. Rowińska-Żyrek, *Antimicrobial peptide – metal ion interactions: a potential way of activity enhancement*, New J. Chem., **2018**, 42, 7560-7568.
- [4] K. Brogden, *Ovine pulmonary surfactant induces killing of Pasteurella haemolytica, Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae by normal serum*, Infect. Immun., **1992**, 60(12), 5182-5189.
- [5] H. Lee, Z. Chengquan, Y. Cho, S. Harwig, E. Cooper, R. Lehrer, *Clavanins, α -helical antimicrobial peptides from tunicate hemocytes*, FEBS Lett., **1997**, 400(2), 158-162.
- [6] S. A. Juliano, S. Pierce, J. A. deMayo, M. J. Balunas, A. M. Angeles-Boza, *Exploration of the innate immune system of Styela clava: Zn²⁺ binding enhances the antimicrobial activity of the tunicate peptide clavanin A*, Biochemistry, **2017**, 56(10), 1403-1414.



XVII NPCIB

Chemical tools for the study of activated protein C

**Sylwia Modrzycka¹, Paulina Kasperkiewicz¹, Sonia Kolt¹, Stéphanie Polderdijk²,
Ty Adams², James Huntington², Marcin Drag¹**

¹Wrocław University of Science and Technology, Faculty of Chemistry, Wybrzeże Wyspiańskiego 27,
50-370 Wrocław, Poland

²University of Cambridge, Division of Structural Medicine, Wellcome Trust/MRC Building, Hills Road,
Cambridge, CB2 0XY, United Kingdom

Activated protein C (APC) is a serine protease that circulates in the blood as an inactive zymogen. It is converted into the active form by the thrombin in a complex with thrombomodulin on the endothelial surface. The biological function of APC is blood clotting cascade regulation and vascular hemostasis maintenance. APC proteolytically blocks the activated forms of factors V and VIII, decreasing the generation of thrombin and factor Xa, effectively attenuating the coagulation process [1-2].

Along with anticoagulant activity, APC has also cytoprotective functions. It regulates gene expression, protects permeability of blood vessel walls and is involved in apoptosis and inflammation. There are studies showing a beneficial effect of APC in the treatment of severe sepsis and ischemic stroke, it also helps to improve the success rate of pancreatic islet transplantation in type I diabetes [2-3]. However, imbalance of APC may lead to many pathological states and can cause diseases such as thrombosis, hemophilia, purpura fulminans, and disseminated intravascular coagulation [4].

In this study, Hybrid Combinatorial Substrate Library (HyCoSuL) approach is applied in order to determine the enzyme's substrate specificity profile in the P4-P1 positions [5-6]. Incorporating natural and a large pool of unnatural amino acids, this technique enables a precise exploration of size, shape and amino acids preferences of the enzyme's binding pockets. The information obtained using substrate specificity profile allowed to find the efficient and selective APC individual fluorogenic substrate. The optimal substrate sequence, composed of both natural and unnatural amino acids, was converted into the Activity-Based Probe for enzyme study. These molecules can be used as diagnostic tools and be significant aid in understanding the role, mechanism and function of APC in variety of diseases.

ACKNOWLEDGEMENTS

The Drag laboratory is supported by the "TEAM/ 2017-4/32" project, which is carried out within the TEAM programme of the Foundation for Polish Science cofinanced by the European Union under the European Regional Development Fund.

REFERENCES

- [1] C. T. Esmon, *Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway*, Semin. Thromb. Hemost., **2006**, 32(1), 49-60.
- [2] A. M. McLeay, *Drotrecogin alfa: A role in emergency department treatment of severe sepsis?*, Emerg. Med. Australas., **2004**, 16(4), 324-335.
- [3] C. J. Miranda, B. I. Babu, A. K. Siriwardena, *Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: Systematic review of current evidence*, Pancreatology, **2012**, 12(2), 119-123.
- [4] S. G. I. Polderdijk, T. P. Baglin, J. A. Huntington, *Targeting activated protein c to treat hemophilia*, Curr. Opin. Hematol., **2017**, 24(5), 446-452.
- [5] P. Kasperkiewicz, M. Poreba, S. J. Snipas, H. Parker, C. C. Winterbourn, G. S. Salvesen, M. Drag, *Design of ultrasensitive probes for human neutrophil elastase through hybrid combinatorial substrate library profiling*, Proc. Natl. Acad. Sci., **2014**, 111(7), 2518-2523.
- [6] M. Poreba, P. Kasperkiewicz, S. J. Snipas, D. Fasci, G. S. Salvesen, M. Drag, *Unnatural amino acids increase sensitivity and provide for the design of highly selective caspase substrates*, Cell Death Diff., **2014**, 21, 1482-1492.



XVII NPCIB

Zinc-sensing in mycobacteria – studies of transcription regulators from ArsR family

Karolina Mojsa¹, Elżbieta Gumienna-Kontecka¹, Damian Trojanowski¹, Joanna Zakrzewska-Czerwińska², Joanna Hołówka², Sławomir Potocki¹

¹University of Wrocław, Faculty of Chemistry, F. Joliot-Curie 14, 50383 Wrocław, Poland.

²University of Wrocław, Faculty of Biotechnology, F. Joliot-Curie 14a, 50383 Wrocław, Poland.

Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) remains a serious health security threat. In 2018, WHO reported 558 000 new cases with the resistance to the most effective first-line drug – rifampicin [1]. Recently, it has been shown that the mammalian immune system responds to infections with *M. tuberculosis* by overloading the phagosome with copper and zinc [2-3]. ArsR-family proteins, which are bacterial transcriptional regulators, directly sense zinc and other divalent metal ions excess to induce efflux genes expression.

Our research is focused on: (i) SmtB from *M. tuberculosis* and (ii) BigR4 – a recently identified by us SmtB homologue from *M. smegmatis* - a non-pathogenic model organism commonly used to study the biology of tubercle bacilli. The main goal is to understand the interaction of Zn(II) with these “metal-sensing” mycobacterial transcriptional regulators and to explore their biological role in the zinc homeostasis, together with the involvement in regulation of genes transcription in mycobacteria.

Here we present our latest results concerning expression and purification of SmtB and BigR4 proteins in *E. Coli* cells. Proteins has been obtained using pMal c2x TEV and pET21 oligo strep vector systems respectively. Plasmids were isolated from DH5 α *E. coli* cells (convenient strain for genetic manipulation) and were transformed into BL21(DE3)-RIL (expressive strain) by heat shock transformation. Affinity chromatography was used as a major technique to purify proteins. We were able to biosynthesize around 6-9 mg of protein from 1 l of culture. CD, UV-Vis and ITC studies are being carried out on both, Zn(II)-protein as well as on Zn(II)-metal binding domain complexes.

Protein mutants with the lack of particular His residues in $\alpha 5$ domain lose their metal-induced derepression function. We investigated Zn(II) complexes of wild type His-containing $\alpha 5$ domains and their His-missing Ala mutants. We observed surprising binding modes and stabilities, what may have significant biological implication.

ACKNOWLEDGEMENTS

The financial support from the Polish National Science Centre (NCN, nr UMO-2017/26/D/ST5/00372) is gratefully acknowledge.

REFERENCES

- [1] GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018 by WHO
<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- [2] M. Niederweis, F. Wolschendorf, F. Mitra, O. Neyrolles, *Mycobacteria, metals, and the macrophage*, Immunol. Rev., **2015**, 264(1), 249–263.
- [3] S. L. Stafford, N. J. Bokil, M. E. Achard, R. Kapetanovic, M. A. Schembri, A. G. McEwan, M. J. Sweet, *Maetal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper*, Biosci. Rep., **2013**, 33(4), 541-554.



XVII NPCIB

Visualization of iron transport in pathogenes

Andrzej M. Mular¹, Henryk Kozłowski¹, Elżbieta Gumienna-Kontecka¹

¹*University of Wrocław, Faculty of Chemistry, Fryderyka Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław, Poland*

Novel treatments and ways to specifically deliver them to drug resistant bacteria and invasive mycoses are being actively sought. We aim to find pathogen-specific therapeutics that will not cause severe side-effects in patients.

Those properties are presented by wide group of microbe-produced low molecular weight compounds – metallophores, which are used by bacteria, fungi and some plants to acquire metals that are crucial for their viability. In our recent studies [2-4] we focus on the transport of biologically indispensable metal ion – Fe(III). Its effective acquisition is often considered as a virulence factor. Bacteria and fungi have developed highly efficient transport systems, which rely on metallophores – metal chelating molecules which are excreted outside the pathogen in order to efficiently bind a given metal ion. This can serve either as metal acquisition or as a way of protecting themselves against the toxic excess of metal ions [5].

We also aim to incorporate Ga(III) to our research due to its potential role in treatment and nuclear imaging. Gallium(III) and iron(III) ions have similar coordination chemistry because of their comparable ion radius and electronegativity. We aim to introduce ⁶⁸Ga ions to siderophores which should allow us to visualize metal transportation pathways in pathogens applying ⁶⁸Ga as radioprobe [6].

To fully understand mechanisms of those processes and later utilize them we need to examine thermodynamics and coordination chemistry of metallophores and corresponding metal ions.

Another aspect of our work is to modify naturally occurring siderophores. Those biological ligands can be functionalized by incorporating various side groups into their structure which could give them new properties, such as antimicrobial or cytostatic [7].

Here we will present current advancements in research concentrated on coordination properties of novel analogues of siderophores towards Fe(III) and Ga(III) ions.

ACKNOWLEDGEMENTS

The financial support from the Polish National Science Centre (NCN UMO-2017/26/A/ST5/00363) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

- [1] K. Bush et al, *Tackling antibiotic resistance*, Nat. Rev. Microbiol., **2011**, 9(12), 894.
- [2] A. Szebesczyk, E. Olshvang, A. Shanzer, P. Carver, E. Gumienna-Kontecka, *Harnessing the power of fungal siderophores for the imaging and treatment of human diseases*, Coord. Chem. Rev., **2016**, 327-328, 84-109.
- [3] J. Besserglick, E. Olshvang, A. Szebesczyk, J. Englander, D. Levinson, Y. Hadar, E. Gumienna-Kontecka, A. Shanzer, *Ferrichrome Has Found Its MatchL Biomimetic Analogues with Diversified Activity Map Discrete Microbial Targets*, Chem. Eur. J., **2017**, 23(53), 13181-13191.
- [4] E. Olshvang, A. Szebesczyk, H. Kozłowski, Y. Hadar, E. Gumienna-Kontecka, A. Shanzer, *Biomimetic ferrichrome: structural motifs for switching between narrow- and broad-spectrum activities in P. putida and E. coli*, Dalton T., **2015**, 44, 20850-20858.
- [5] T. E. Kehl-Fie, E. P. Skaar, *Nutritional immunity beyond iron: a role for manganese and zinc*, Curr Opin Chem Biol., **2010**, 14(2), 218-224.
- [6] M. Petrik, Ch. Zhai, H. Haas, C. Decristoforo, *Siderophores for molecular imaging applications*, Clin. Transl. Imaging., **2017**, 5(1), 15–27.
- [7] M. Hannauer, Y. Barda, G. L. A. Mislin, A. Shanzer, I. J. Schalk, JB, **2010**, 192(5), 1212-122.



XVII NPCIB

Poszukiwanie prekursorowych czynników chelatujących zawierających w swojej strukturze pierścieni pirydynowy

**Kamil Nowak¹, Edward Krzyżak¹, Martina Chianese², Mauro Carraro²,
Justyna Brasuń¹**

¹*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny
z O. Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, ul. Borowska 211a,
50-556 Wrocław, Polska*

²*University of Padova, Department of Chemical Sciences, Via Marzolo, 1 - 35131 Padova, Italy*

Terapia chelatowa jest metodą, która polega na podawaniu czynników chelatujących najczęściej drogą pozajelitową (niekiedy doustną) w leczeniu wielu różnych chorób [1]. Do czynników chelatujących zalicza się EDTA (ang. ethylenediaminetetraacetic acid), DMPS (ang. 2,3- dimercaptopropanesulfonic acid), TTFD (ang. thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide), i DMSA (ang. 2,3-dimercaptosuccinic acid). Stosuje się je przede wszystkim do wiązania toksycznych metali, które dostają się do naszego organizmu z pokarmem, wodą lub w inny sposób. W wyniku związania metalu przez związek chelatujący powstaje forma, która może zostać z łatwością usunięta przez nerki [2]. EDTA wykorzystuje się również w przypadku schorzeń sercowo-naczyniowych, w tym u osób z miażdżycą. Kwas wersenowy rozkłada złoży płytki miażdżycowej, udrażnia tętnice i umożliwia normalny przepływ krwi [3]. Albumina to białko stanowiące większą część osocza, syntezowane w wątrobie. Cząsteczka ma kształt globularny i zbudowana jest z jednego łańcucha polipeptydowego. Wiąże kowalencyjnie wiele substancji np. kwasy tłuszczowe, bilirubinę, jony miedzi (II) i wiele leków [4]. Przedmiotem przeprowadzonych badań był związek: 2-({bis[(pirydyn-2-ylo)metylo]amino}metylo)-6-metoksyfenol, który efektywnie koordynuje jony miedzi (II). Dzięki znajdującym się w jego budowie donorom azotowym z pierścienia pirydynowego oraz labilności cząsteczki badany ligand skutecznie tworzy chelaty metali. Celem badań było określenie konkurencyjności wiązania kationów miedzi (II) przez albuminę oraz 2-({bis[(pirydyn-2-ylo)metylo]amino}metylo)-6-metoksyfenol. Zastosowanie miareczkowania potencjometrycznego pozwoliło na scharakteryzowanie właściwości kwasowo/zasadowych liganda oraz wyznaczenie stałych trwałości powstających form kompleksowych, a metody spektroskopowe na określenie ilości i rodzaju atomów donorowych.

PODZIĘKOWANIA

Przedstawione badania były prowadzone w ramach zadania statutowego ST.DO80.16.006 oraz dwustronnej umowy polsko-włoskiej (PO16MO05).

LITERATURA

- [1] J. P. Carter, *If EDTA chelation therapy is so good, why is it not more widely accepted?*. J. Advancement Medicine, **1989**, 2(1-2), 213- 226.
- [2] B. W. Halstead, *The Scientific Basis of EDTA Chelation Therapy*. Colton, Calif: Golden Quill Publishers Inc. **1979**.
- [3] J. R. Kitchell, L. E. Meltzer, *The potential uses of EDTA chelation therapy in the treatment of cardiovascular diseases*, Prog. Cardiovasc. Dis., **1961**, 3, 338- 349.
- [4] B. D. Hames, N. M. Hooper, J. D. Houghton, *Krótkie wykłady Biochemia*, PWN, **1999**, 379.

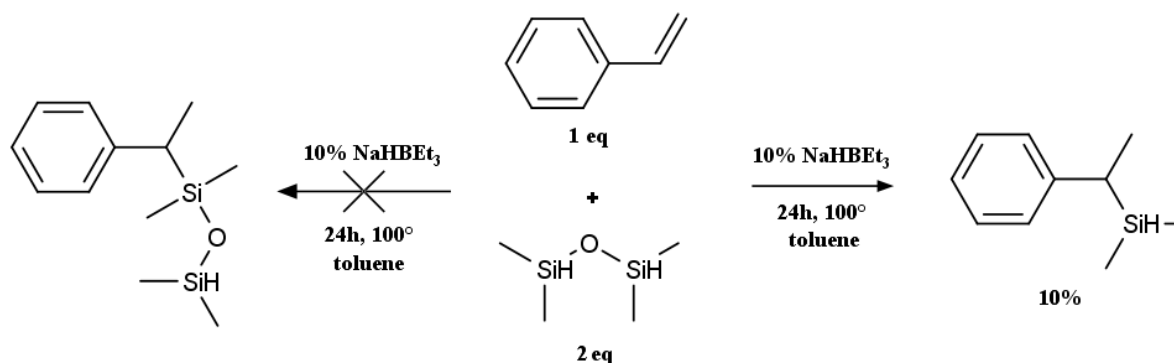
Quantum-chemical study of the mechanisms of selected sodium triethylborohydride-catalysed styrene hydrosilylation reactions

Mateusz Nowicki¹, Maciej Zaranek¹, Piotr Pawluć¹, Marcin Hoffmann¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Polska

Hydrosilylation, which involves the addition of Si–H bond to an unsaturated bond, is one of the key methods of preparation of organosilicon compounds. Conventional catalysts of the reaction are based on complexes of precious metals or other transition elements, yet unremitting effort is made in search of simpler and cheaper substances to catalyse the process of hydrosilylation with organoboron compounds awaking an increasing interest [1-2].

Within this research a study of the mechanism of styrene reactions with phenylsilane, 1,1,3,3-tetramethylsiloxane (TMDSO) and hexamethyldisiloxane (HMDSO), in the presence of sodium triethylborohydride, was performed with the application of computational methods of quantum chemistry. A series of complete and coherent mechanisms of the reactions, which remain in full accordance with experimental data [3], was proposed with the use of M06-2X hybrid functional and 6-31++G(d,p) basis set. Their regioselectivity and the formation of an unusual product of styrene reaction with TMDSO were elucidated, explanations were also given for the dependence of styrene conversion on the content of NaBEt₃H and sodium hydride in the reaction system as well as for the failure of styrene reaction with HMDSO.



Scheme 1. The unusual reaction of styrene with TMDSO.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by the PL-Grid Infrastructure (<http://www.plgrid.pl/en>).

REFERENCES

- [1] K. Sakata, H. Fujimoto, *Quantum Chemical Study of B(C₆F₅)₃-Catalyzed Hydrosilylation of Carbonyl Group*, J. Org. Chem., **2013**, 78(24), 12505–12512.
- [2] M. Zaranek, S. Witomska, V. Patroniak, P. Pawluć, *Unexpected Catalytic Activity of Simple Triethylborohydrides in the Hydrosilylation of Alkenes*, Chem. Commun., 2017, 53(39), 5404–5407.
- [3] M. Zaranek, P. Pawluć, Private communication.



XVII NPCIB

Koniugaty peptydowe o potencjalnej aktywności przeciwdrobnoustrojowej

Katarzyna Olkiewicz¹, Dorota Martynow², Katarzyna Gucwa², Anna Łęgowska¹, Sławomir Milewski², Krzysztof Rolka¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²Politechnika Gdańska, Wydział Chemiczny, ul. Gabriela Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk, Polska

Jednym z najpoważniejszych problemów zdrowia publicznego jest lekooporność wśród drobnoustrojów. Większość stosowanych obecnie leków to związki organiczne o małej masie cząsteczkowej, których wadami są: szybki metabolizm oraz wydalanie z organizmu, a także niewielka selektywność działania. Jedną z obiecujących metod rozwiązujących powyższe problemy jest koniugacja, czyli kowalencyjne lub niekowalencyjne połączenie co najmniej dwóch cząsteczek o różnych właściwościach fizykochemicznych [1-2].

Celem badań było opracowanie wydajnych metod syntezy koniugatów składających się z peptydu (penetrującego komórkę **CPP** – z ang. *Cell-penetrating peptide* lub posiadającego właściwości przeciwdrobnoustrojowe **AMP** – z ang. *Antimicrobial peptides*) oraz fluorochinolonu drugiej (ciprofloksacyna) bądź trzeciej generacji (lewofloksacyna). Otrzymałam nowe związki o właściwościach przeciwbakteryjnych oraz przeciwwgrzybowych.

Chemioterapeutyk połączyłam z peptydem bezpośrednio lub pośrednio. Zarówno lewofloksacyna, jak i ciprofloksacyna posiadają grupę karboksylową, którą z powodzeniem wykorzystałam do przyłączenia do *N*-końcowej grupy aminowej peptydu. W przypadku połączeń pośrednich wykorzystałam odczynnik Lomanta [ditiobis(propionian sukcyimidylu)], wprowadzający wiązanie disulfidowe do cząsteczki lub kwas bromooctowy pozwalający na późniejsze podstawienie atomu bromu przez drugorzędową grupę aminową ciprofloksacyny (metoda submonomeryczna).

Zsyntetyzowane koniugaty poddane zostały badaniom biologicznym, które pozwoliły na wyznaczenie minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustrojów oraz cytotoksycznego (IC_{50}) względem komórek ssaczy, a także określenie zdolności związków (znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym) do wnikania do wnętrza komórek grzybowych. Najbardziej obiecującą serią związków jest ta, w której cząsteczka chemioterapeutyku połączona jest z peptydem wiązaniem wrażliwym na warunki redukujące. Otrzymane wyniki badań pokazały, że koniugaty, w których występuje mostek disulfidowy są kilkukrotnie bardziej aktywne niż analogiczne związki, w których brak jest takiego wiązania.

PODZIĘKOWANIA

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego nr 2016/21/B/ST5/00101 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

LITERATURA

[1] T. M. Allen, P. R. Cullis, *Drug delivery systems: entering the mainstream*, Science, **2004**, 303(5665), 1818-1822.

[2] S. B. Gunnoo, A. Madder, *Bioconjugation – using selective chemistry to enhance the properties of proteins and peptides as therapeutics and carriers*, Org. Biomol. Chem., **2016**, 14, 8002-8013.



XVII NPCIB

Charakterystyka oddziaływania jonów miedzi z modelowymi peptydami posiadającymi dwie domeny wiążące

**Julia Olszewska-Kubiak¹, Aleksandra Kotynia¹, Aleksandra Marciniak¹,
Justyna Brasuń¹**

¹*Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wydział Farmaceutyczny z O. Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław, Polska*

Szerokie spektrum procesów biologicznych, w których udział biorą jony metali powoduje intensywny rozwój badań mających na celu szczegółowe scharakteryzowanie przedstawionych oddziaływań. Badania te prowadzone są z najczęściej z wykorzystaniem układów biomimetycznych. Biomimetykami nazywamy związki lub układy, które swoją strukturą lub/i aktywnością naśladują naturalne systemy. Są to głównie układy białkowe lub/i peptydowe, ponieważ pozwalają na wprowadzanie modyfikacji i śledzenie ich wpływu na efektywność wiązania jonu metalu jak i sposobu jego wiązania. Dotychczasowe prace z zakresu chemii bionieorganicznej i koordynacyjnej z wykorzystaniem peptydów przyczyniły się m.in. do zaproponowania potencjalnej roli jonów metali przejściowych w chorobach neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimerera czy Parkinsona [1] czy opisanie mechanizmów działania wielu metaloenzymów oraz ich funkcji w organizmach żywych [2].

Skuteczność i swoistość peptydów w wiązaniu jonów metali spowodowana jest obecnością atomów donorowych w sekwencji peptydu: donorów azotowych/tlenowych pochodzących z nieblokowanych grup końcowych peptydu, wiązań peptydowych oraz łańcuchów bocznych reszt aminokwasowych. Ponadto w wiązanie jonów metali mogą być zaangażowane donory siarkowe pochodzące głównie z łańcucha bocznego cysteiny.

Jednym z ważnych aminokwasów jest prolina o charakterystycznej cyklicznej strukturze. Wprowadzenie reszty Pro do sekwencji peptydowej znacząco wpływa na strukturę peptydu: promuje wyginanie łańcucha peptydowego [3-4]. Ponadto, obecność reszty aminokwasowej skutecznie hamuje koordynację kolejnych amidowych atomów azotu przez jon Cu(II) czy Ni(II) [5]. Dzięki takiej właściwości reszty Pro, jej obecność w sekwencji peptydu pozwala na utworzenie, potencjalnie niezależnych domen wiążących dla jonów metali. Zbadano oddziaływanie jonów miedzi z peptydami zawierającymi dwa potencjalnie niezależne miejsca wiążące jony metalu. Zastosowanie miareczkowania potencjometrycznego pozwoliło na scharakteryzowanie właściwości kwasowo/zasadowych liganda oraz wyznaczenie stałych trwałości powstających form kompleksowych, a metody spektroskopowe na określenie ilości i rodzaju atomów donorowych.

PODZIĘKOWANIA

Przedstawione badania prowadzone są w ramach zadania ST.DO80.16.006.

LITERATURA

- [1] H. Kozłowski, A. Janicka-Kłós, J. Brasuń, E. Gaggelli, D. Valensin, G. Valensin, *Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation)*, Coord. Chem. Rev., **2009**, 253(21-22), 2665-2685.
- [2] I. Bertini, R. S. Drago, C. Luchinat, *The Coordination Chemistry of Metalloenzymes: The Role of Metals in Reactions Involving Water, Dioxygen and Related Species*, Springer Science & Business Media, **2012**.
- [3] P. Chakrabarti, D. Pal, *The interrelationships of side-chain and main-chain conformations in proteins*, Prog. Biophys. Mol. Biol., **2001**, 76(1-2), 1-102.
- [4] R. Bhattacharyya, P. Chakrabarti, *Stereospecific interactions of proline residues in protein structures and complexes*, J. Mol. Biol., **2003**, 331(4), 925-940.
- [5] H. Kozłowski, W. Bal, M. Dyba, T. Kowalik-Jankowska, *Specific structure – stability relations in metallopeptides*, Coord. Chem. Rev., **1999**, 184, 319-346.



XVII NPCIB

Ustalanie specyficzności substratowej oraz określanie warunków aktywności proteazy HtrA_{HP}

Aleksandra Orszulak¹, Natalia Karska^{1,2}, Franciszek Kasprzykowski¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed, ul. Abrahama 58. 80-307 Gdańsk, Polska

Bakteria *Helicobacter Pylori* została sklasyfikowana przez Światową Organizację Zdrowia jako czynnik nowotworowy klasy I. Patogen ten zainfekował prawie połowę społeczeństwa na świecie, jednak u zdecydowanej większości tych osób choroba nie rozwija się. Zakażenie tą bakterią niesie ze sobą ryzyko takich chorób jak zapalenie żołądka typu B, chorobę wrzodową, raka żołądka lub chłoniaka błony śluzowej żołądka [1,4]. Za rozwój choroby nowotworowej żołądka odpowiada między innymi proces cięcia E-kadheryny, jednego z kluczowych białek odpowiedzialnych za połączenia między komórkami nabłonka. Jest ono trawione przez wydzielaną przez bakterie *H. pylori* proteazę (ang. High-temperature requirement A), co prowadzi do rozluźnienia struktury tkanki, umożliwiając tym samym jej penetrację przez bakterię [2-3].

Celem mojego projektu jest znalezienie substratu dla enzymu HtrA jak również aktywatorów tego enzymu, a następnie synteza inhibitora. Aby tego dokonać początkowo syntezuję bibliotekę peptydową, w której peptydy służą mi jako małowcząsteczkowe substraty podczas trawienia przez proteazę HtrA_{HP}, w celu określenia miejsca cięcia enzymu oraz określenia warunków jego aktywności.

Badania enzymu HtrA przeprowadzone na modelu kadheryny typu rCdh1 wykazały, że enzym ten jest specyficzny dla fragmentów o sekwencji [VITA]-[VITA]-x-x-D-[DN] przy czym hydroliza następuje pomiędzy dwiema hydrofobowymi resztami aminokwasowymi znajdującymi się w N-terminalnej części tych sekwencji [3].

LITERATURA

- [1] D. Żurawa-Janicka, J. Narkiewicz, B. Lipińska, *Characterization of the HtrA family of protein*, Postępy Biochem., **2007**, 53(1), 27-36.
- [2] S. Wessler, G. Schneider, S. Backert, *Bacterial serine protease HtrA as a promising new target for antimicrobial therapy?*, Cell Commun. Signal., **2017**, 15(4), 1-5.
- [3] T. P. Schmidt, A. M. Perna, T. Fugmann, M. Böhm, J. Hiss, S. Haller, C. Götz, N. Tegtmeyer, B. Hoy, T. T. Rau, D. Neri, S. Backert, G. Schneider, S. Wessler, *Identification of E-cadherin signature motifs functioning as cleavage sites for Helicobacter pylori HtrA*, Sci. Rep., **2016**, 6:23264.
- [4] J. Skórko-Glonek, D. Figaj, U. Zarzecka, T. Przepiora, J. Renke, B. Lipińska, *The Extracellular Bacterial HtrA Proteins as Potential Therapeutic Targets and Vaccine Candidates*, Current Medicinal Chemistry, **2017**, 24(20), 2174-2204.

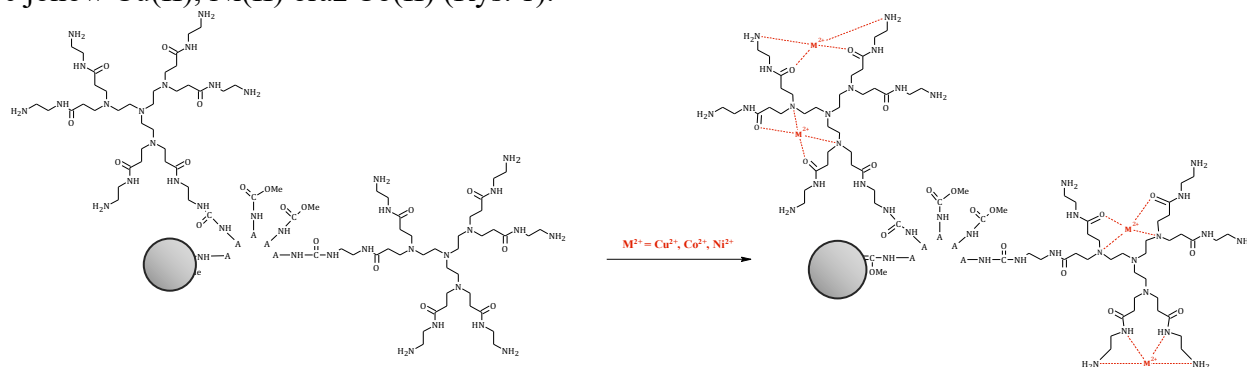
Synteza materiałów hybrydowych SiO₂-PAMAM i określenie ich właściwości adsorpcyjnych wobec jonów Cu(II), Ni(II) oraz Co(II)

Mateusz Pawlaczyk¹, Maria Guć¹, Grzegorz Schroeder¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Polska

Obecność jonów metali toksycznych w glebie oraz wodach środowiskowych jest wynikiem stale rozwijających się gałęzi przemysłu, które generują ścieki przemysłowe zawierające różnorodne substancje toksyczne. Indywidua te nie są biodegradowalne, a zaabsorbowane przez środowisko włączają się do łańcucha pokarmowego w niezmięnionej postaci, finalnie trafiając do organizmów ludzkich. Pomimo, że ostre zatrucie metalami toksycznymi zdarza się niezwykle rzadko, stała akumulacja ich śladowych ilości w tkankach organizmów prowadzić może do poważnych uszkodzeń narządów wewnętrznych, dlatego projektowanie nowych, wydajnych, sprzyjających środowisku oraz niedrogich adsorbentów jest jednym z ważniejszych celów syntetycznych w dziedzinie ochrony środowiska. Wśród potencjalnych adsorbentów wyróżnić można klasę materiałów hybrydowych posiadających na swojej powierzchni dendrymery poli(amidoaminowe), które wykazują nie tylko zdolność do wiązania kwasowych molekuł obojętnych, ale również do chelatowania jonów metali [1-2].

Celem naszych badań była synteza materiałów hybrydowych składających się z krzemionki jako nośnika oraz czterech zróżnicowanych strukturalnie dendrymerów poli(amidoaminowych) jako czynników wiążących jony metali toksycznych dla środowiska oraz określenie zdolności adsorpcyjnych materiałów wobec jonów Cu(II), Ni(II) oraz Co(II) (Rys. 1).



Rys. 1 Wiązanie jonów metali ciężkich w strukturze materiałów hybrydowych.

Otrzymane materiały zostały scharakteryzowane metodami spektroskopii FT-IR oraz analizą termogravimetryczną, a określenie parametrów adsorpcyjnych otrzymanych materiałów zostało zrealizowane z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis.

PODZIĘKOWANIA

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego POWR.03.02.00-00-I026/16.

LITERATURA

- [1] M. Pawlaczyk, J. Kurczewska, G. Schroeder, *Nanomaterials Modification by Dendrimers – A Review*, World. J. Res. Rev., **2018**, 6(5), 14-30.
 [2] M. Pawlaczyk, G. Schroeder, *Adsorption studies of Cu(II) ions on dendrimer-grafted silica-based materials*, J. Mol. Liq., **2019**, 281, 176-185.



XVII NPCIB

Wybrane geny oporności na antybiotyki identyfikowane w systemach oczyszczania ścieków

**Magdalena Pazda¹, Magda Rybicka², Jolanta Kumirska¹, Piotr Stepnowski¹,
Ewa Mulkiwicz¹**

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²Uniwersytet Gdański, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed,
ul. Abrahama 58, 80-307 Gdańsk, Polska

Obecnie, po ponad osiemdziesięciu latach od odkrycia penicyliny, opisano występowanie zjawiska oporności u wszystkich gatunków drobnoustrojów oraz wobec każdej z grup antybiotyków [1]. Fakt pojawiania się, pozytywnej selekcji oraz rozprzestrzeniania się szczepów bakterii wykazujących antybiotykooporność uniemożliwia stosowanie skutecznej terapii zakażeń przez nie wywołanych oraz może być przyczyną zagrożeń epidemicznych i wysokiej śmiertelności. Dlatego też Światowa Organizacja Zdrowia oraz Europejskie Centrum Profilaktyki i Kontroli Chorób uznały antybiotykooporność za jeden z kluczowych problemów zdrowia publicznego XXI w. [2]. Znaczne ilości antybiotyków są uwalniane do ścieków szpitalnych oraz komunalnych w wyniku niewłaściwych procedur utylizacji, czy też wydalania przez ludzi i zwierzęta, natomiast w oczyszczalniach rzadko stosuje się nowoczesne metody oczyszczania ścieków ukierunkowane na tę grupę zanieczyszczeń [3]. Ponadto duże rozcieńczenie antybiotyków oraz warunki panujące w oczyszczalni ścieków sprzyjają proliferacji bakterii antybiotykoopornych. Obserwacje te skutkują nowym postrzeganiem oczyszczalni ścieków jako rezerwuarów determinantów lekooporności, natomiast antybiotyki, bakterie antybiotykooporne oraz geny antybiotykooporności uznano za nowy rodzaj szczególnie niebezpiecznych zanieczyszczeń środowiska [4].

Głównym celem podjętych badań jest opracowanie metod analizy oraz identyfikacja wybranych genów oporności na antybiotyki w ściekach komunalnych. Aktualnie w literaturze można zaobserwować wzrost zainteresowania środowiska naukowego kwestią antybiotykooporności w systemach oczyszczania ścieków, natomiast w Polsce przeprowadzono dotychczas niewiele takich badań [4]. Zatem realizowany projekt badawczy wpisuje się w aktualne trendy z zakresu analityki środowiska oraz może przyczynić się do znacznego poszerzenia wiedzy w aspekcie obecności oraz rozprzestrzeniania się tych niebezpiecznych zanieczyszczeń w środowisku.

PODZIĘKOWANIA

Projekt finansowany w ramach Badań Naukowych Służących Rozwojowi Młodych Naukowców oraz Uczestników Studiów Doktoranckich Nr 538-8610-B299-18.

LITERATURA

- [1] A. Karkman, T. T. Do, F. Walsh, M. P. J. Virta, *Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water*, Trends Microbiol. **2008**, 26(3), 220-228.
- [2] M. Munir, K. Wong, I. Xagorarakis, *Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan*, Water Res. **2011**, 45(2), 681-693.
- [3] P. A. Segura, M. François, C. Gagnon, S. Sauvé, *Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters*, Environ. Health Perspect. **2009**, 117(5), 675-684.
- [4] E. Korzeniewska, A. Korzeniewska, M. Harnisz, *Antibiotic resistant Escherichia coli in hospital and municipal sewage and their emission to the environment*, Ecotoxicol. Environ. Saf. **2013**, 91, 96-102.

Analiza oddziaływania jonów Cu(II) ze zmodyfikowanym fragmentem hormonu natriuretycznego ANP – badania potencjometryczne i spektroskopowe

Aleksandra Pieniężna¹, Aleksandra Kotynia¹, Justyna Brasuń¹

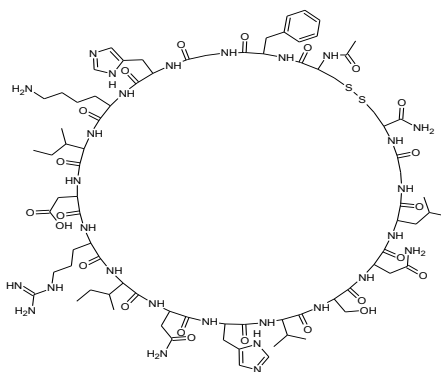
¹Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wydział Farmaceutyczny z O. Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, ul. Borowska 211A, 50-552 Wrocław, Polska

PrzedSIONKOWY peptyd natriuretyczny (ANP) należy do rodziny peptydów natriuretycznych. W organizmie człowieka jest wydzielany głównie przez kardiomiocyty przedSIONKOWE serca. ANP ma działanie diuretyczne i hipotensyjne. Jest ważnym hormonem stosowanym w diagnostyce i terapii [1-3].

Aktywna forma hormonu zbudowana jest z 28 aminokwasów. W badaniach wykorzystano zmodyfikowany fragment peptydu (Rys. 1), który zawiera 17 aminokwasów oraz mostek disiarczkowy pomiędzy resztami cysteiny. Analizowana cząsteczka posiada w swojej strukturze także dwie reszty histydyny, dzięki czemu może być potencjalnym ligandem dla wiązania jonów Cu(II) [1, 3].

Do prawidłowego funkcjonowania wielu procesów biologicznych, tj. transport elektronów czy tlenu, wymagana jest obecność jonów Cu(II). Tworzą one z peptydami lub białkami kompleksy będące potencjalnymi prekursorami w terapii wielu chorób [4-5].

Przeprowadzono badania właściwości koordynacyjnych pomiędzy zmodyfikowanym fragmentem ANP a jonami Cu(II). Do tego celu wykorzystano szereg metod analitycznych tj. miareczkowanie potencjometryczne, spektroskopię UV-Vis oraz spektroskopię CD.



Rys. 1 Struktura zmodyfikowanego fragmentu ANP.

PODZIĘKOWANIA

Badania zostały sfinansowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (ST.DO80.16.006).

LITERATURA

- [1] D. Pakuła i in., *Peptydy natriuretyczne: ich znaczenie w diagnostyce i terapii*, Pol Journal Endocrinol, **2007**, 58(4), 364-374.
- [2] K. Pandit i in., *Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use*, Indian J Endocrinol Metab., **2016**, 15(8), 345-353.
- [3] H. Jerczyńska, Z. Pawłowska, *Peptydy natriuretyczne – ich receptory i rola w układzie krążenia*, Postępy Biochemii, **2008**, 54(1), 35-42.
- [4] Z. Wu i in., *Amino acid Influence on Copper Binding to Peptides: Cysteine Versus Arginine*, J. Am. Soc. Mass Spectrom., **2010**, 21(4), 522-533.
- [5] A. Kotynia i in., *The Analysis of Cu(II)/Zn(II) Cyclopeptides System as Potential Cu,ZnSOD Mimetic Center*, Int. J. Pept. Res. Ther., **2017**, 23(4), 431-439.



XVII NPCIB

Metody wyodrębniania i oznaczania naturalnych polisacharydów mikroalg

Weronika Pilis¹, Jacek Lipok¹

¹Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii, Katedra Chemii Analitycznej i Ekologicznej,
ul. Oleska 48, 45-042 Opole, Polska

Cukry (tzw. sacharydy) to naturalne substancje zbudowane głównie z atomów węgla, wodoru i tlenu, które są cennym składnikiem odżywczym i budulcowym żywych organizmów. Uwzględniając liczbę podjednostek strukturalnych stosuje się podział na cukry proste (monosacharydy) oraz cukry złożone (disacharydy, oligosacharydy i polisacharydy).

Monosacharydy oraz niektóre disacharydy można zidentyfikować za pomocą prób: Tollensa oraz Trommera. Z kolei polisacharydy, takie jak skrobia, zawierające określone liczby podjednostek cukrowych, dają pozytywny wynik w próbie jodowej. Cukry złożone ulegają kwasowej lub enzymatycznej hydrolizie, dzięki czemu można określić liczbę i rodzaj monosacharydów wchodzących w ich skład. Spośród naturalnych polisacharydów na szczególną uwagę zasługują, egzopolisacharydy (ang. *extracellular polymeric substances*, EPS) - cukry wytwarzane przez cyjanobakterie w postaci zewnątrzkomórkowego śluzu. Trudności w wyodrębnianiu i identyfikacji egzopolisacharydów, wynikają ze złożoności ich struktur, które mogą składać się z kilku do kilkudziesięciu różnorodnych jednostek (merów) cukrowych, połączonych z innymi metabolitami, np. z białkami bądź tłuszczami. Wspomniana różnorodność sprawia, że metody wyodrębniania złożonych polisacharydów zależą od gatunku sinic oraz ich zdolności do wytwarzania specyficznych cukrów i lokowania tych związków na zewnątrz lub we wnętrzu komórek. Jedną z podstawowych metod potwierdzania obecności tych naturalnych polimerów jest metoda fenolowa, opisana po raz pierwszy przez Duboisa w 1956 roku [1-2].

Mimo dynamicznego rozwoju metod separacyjnych oraz metod analizy instrumentalnej, wyodrębnianie, oczyszczanie i oznaczanie polisacharydów jest nadal prawdziwym wyzwaniem badawczym. Dlatego też poszukiwanie skutecznych metod pozwalających na wyodrębnianie, oczyszczanie oraz oznaczenie jakościowe i ilościowe naturalnych polisacharydów wytwarzanych przez cyjanobakterie stało się celem naszych dociekań.

LITERATURA

[1] P. D'Abzac, F. Bordas, E. Van Hullebusch, P. N. L. Lens, G. Guibaud, *Extraction of extracellular polymeric substances (EPS) from anaerobic granular sludges: comparison of chemical and physical extraction protocols*, Appl. Microbiol. Biotechnol., **2010**, 85(5), 1589-1599.

[2] K. Korzeniowska, B. Górka, J. Lipok, P. P. Wieczorek, *Algae and their Extracts in Medical Treatment*, Algae Biomass: Characteristics and Applications, **2018**, 73-87.



XVII NPCIB

Związki kompleksowe kobaltu(II) i niklu(II) z ligandami pirydynowymi o działaniu biologicznym

Agnieszka Piotrowska-Kirschling¹, Dagmara Jacewicz¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Właściwości polikarboksyłanowych związków kompleksowych kobaltu(II) i niklu(II) z ligandami organicznymi w układach biologicznych są powszechnie znane w literaturze [1-4]. Związki kompleksowe kobaltu(II) i niklu(II) z moksyflokscyną i benzimidazolem posiadają właściwości przeciwbakteryjne wobec dwóch gatunków bakterii: pałeczki okrężnicy (łac. *Escherichia coli*) i gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*) oraz przeciwnowotworowe wobec trzech linii komórek nowotworowych: raka piersi (MCF-7), raka okrężnicy (HCT) i raka wątroby (HepG2) [3]. W literaturze znane są również związki kompleksowe kobaltu(II) i niklu(II) z aromatycznymi zasadami azotowymi [Co(quin)₂(py)₂] [4], [Co(qu)₂Br₂] [5] oraz [Ni(PPh₃)₂Cl₂] [5] (quin = 5-chloro-8-hydroksychinolina, py = pirydyna, qu = chinolina, PPh₃ = trifenylfosfina). Mogą one stanowić substraty do syntezy nowych związków kompleksowych kobaltu(II) i niklu(II) z ligandami pirydynowymi np. 1,10-fenantroliną (phen); 2,2'-bipirydylem (bipy); 4,4'-dimetoksy-2,2'-bipirydylem (dmbipy); chinoliną; imidazolem (imi) i jego pochodnymi. Na tej podstawie można przypuszczać, że nowo zsyntezowane związki kompleksowe kobaltu(II) i niklu(II) z anionami kwasów monokarboksyłowych, a także z ligandami będącymi aromatycznymi zasadami azotowymi będą wykazywały interesujące właściwości biologiczne. Dodatkowo będzie można wyciągnąć wnioski, jak zmiana liganda głównego (anionu kwasu monokarboksyłowego) i pomocniczego (aromatycznej zasady azotowej) może wpływać na zmianę właściwości biologicznych oraz fizykochemicznych badanych związków kompleksowych.

LITERATURA

- [1] D. Wyrzykowski, A. Kloska, J. Pranczk, A. Szczepańska, A. Tesmar, D. Jacewicz, B. Pilarski, L. Chmurzyński, *Physicochemical and biological properties of oxovanadium(IV), cobalt(II) and nickel(II) complexes with oxydiacetate anions*, Biol. Trace. Elem. Res., **2015**, 164(1), 139–149.
- [2] A. Piotrowska-Kirschling, J. Drzeżdżon, A. Kloska, D. Wyrzykowski, L. Chmurzyński, D. Jacewicz, *Antioxidant and cytoprotective activity of oxydiacetate complexes of cobalt(II) and nickel(II) with 1,10-phenantroline and 2,2'-bipyridine*, Biol. Trace. Elem. Res., **2018**, 185(1), 244-251.
- [3] H. M. Refaat, D. A. Noor El-Din, *Chemical and biological evaluation of moxifloxacin-benzimidazole mixed ligands complexes: Anti-cancer and anti-oxidant activities*, J. Mol. Struct., **2018**, 1163, 103-113.
- [4] L.-J. Cui, B. Zhang, Ch.-Y. Liu, M. Bian, *Two Zinc(II) and Nickel(II)-based Complexes: Anti breast Cancer Activity*, ZAAC, **2017**, 643(17), 1139-1142.
- [5] D. Lomjanský F. Varga, C. Rajnák, J. Moncol', R. Boča, J. Titiš, *Redetermination of Zero-Field Splitting in [Co(qu)₂Br₂] and [Ni(PPh₃)₂Cl₂] Complexes*, Nova Biotechnol. Chim, **2016**, 15(2), 200-211.

Inżynieria i biosynteza domen wiążących Myb1 i Myb2 z ludzkich białek kompleksu shelterin - TRF1 i TRF2

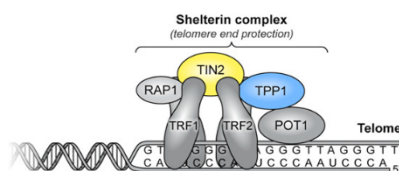
**Maciej Prusinowski¹, Joanna Żebrowska¹, Paulina Maciszka¹, Daria Krefft¹,
Piotr Skowron¹, Agnieszka Żylicz-Stachula¹**

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

Telomery są wyspecjalizowanymi strukturami DNA znajdującymi się na końcach chromosomów eukariotycznych. Telomerowe DNA jest chronione przez grupę specyficznych białek, które tworzą kompleks ochronny DNA – shelterin (Rys. 1). HTRF1 i HTRF2 są jedynymi białkami w kompleksie shelterin, które wykazują wysokie powinowactwo do dwuniciowego telomerowego DNA. HTRF1 oddziałuje specyficznym z duplesowym DNA i jest zaangażowany w replikację, ochronę i utrzymanie długości telomerów. HTRF2 jest często opisywany jako paralog TRF1. Oba białka wykazują znaczne podobieństwo strukturalne - posiadają trzy domeny funkcjonalne: kwasową domenę TRF1 / zasadową domenę TRF2, centralną domenę homodimeryzacji (TRFH) i domenę wiążącą DNA (Myb).

Zaprojektowaliśmy, zsyntetyzowaliśmy i sklonowaliśmy geny kodujące domeny wiążące ludzkich białek hTRF1 i hTRF2 zawarte w kompleksie shelterin: domeny Myb1 i Myb2. Geny zostały zoptymalizowane pod kątem ekspresji w systemie *Escherichia coli*. Warianty genów kodujących Myb1/2 zawierają domenę ubikwityny ze znacznikiem His na N-końcu. W wyniku ich ekspresji udało się uzyskać nadprodukcję zarówno rekombinowanego Myb1 jak i Myb2. W kolejnym etapie badań przeprowadziliśmy mutagenezę miejscowo-specyficzną, usuwając domenę ubikwityny z genu kodującego Myb1. W wyniku nadekspresji takiego wariantu białkowego (pod nieobecność domeny ubikwityny) uzyskaliśmy większą ilość białka z takiej samej ilości osadu bakteryjnego, ustrzegając się dodatkowo od fragmentów degradacji nadprodukowanego białka. Dodatkowo porównujemy zdolność wiązania nadprodukowanych wariantów Myb1 (Myb1 po odcięciu domeny ubikwityny z białkiem Myb1 uzyskanym w wyniku ekspresji genu zawierającego wyłącznie znacznik His) do telomerowego DNA.

Celem naszych badań jest wykazanie znaczenia stosowania rekombinowanych białek i ich domen Myb1 i Myb2 do badania modelu interakcji białko-DNA *in vitro*. Pozwoli to na testowanie związków chemicznych, które mogą być potencjalnym rozwiązaniem w walce z komórkami nowotworowymi.



Rys. 1 Schemat kompleksu białek ochronnych DNA - Shelterin [1].

LITERATURA

- [1] D. M. Townsley, B. Dumitriu, N. S. Young, *Bone marrow failure and the telomeropathies*, Blood, **2014**, 124(18), 2775-2783.
- [2] T. Iwano, M. Tachibana, M. Reth, Y. Shinkai, *Importance of TRF1 for Functional Telomere Structure*, J. Biol. Chem., **2004**, 279, 1442-1448.
- [3] T. de Lange, *Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres*, Genes Dev., **2005**, 19, 2100-2110.
- [4] A. Smogorzewska, B. van Steensel, A. Bianchi, S. Oelmann, M. R. Schaefer, G. Schnapp, T. de Lange, *Control of human telomere length by TRF1 and TRF2*, Mol. Cell Biol., **2000**, 20(5), 1659-1668.



XVII NPCIB

Biogeneza mitochondriów jako cel nowoczesnych terapii przeciwnowotworowych – czy 2-metoksyestradiol jest fizjologicznym regulatorem funkcji mitochondriów?

Paulina Przychodzeń¹, Anna Kamm¹, Tomasz Kostrzewa¹, Alicja Kuban-Jankowska¹, Magdalena Górska-Ponikowska¹

¹*Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Chemii Medycznej, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Polska*

Mitochondria są wysoko wyspecjalizowanymi organellami, które odgrywają kluczową rolę patofizjologii komórki. Ich główną funkcją jest produkcja ATP, a także biorą udział w generowaniu reaktywnych form tlenu (ROS) i uczestniczą w regulacji homeostazy Ca²⁺. Co więcej, mitochondria biorą udział w sygnalizacji komórkowej i regulacji śmierci komórki. Poziom mitochondriów w komórce jest regulowany przez tworzenie nowych (biogeneza mitochondriów) i eliminację uszkodzonych mitochondriów za pomocą mitofagii. Dysregulacja tych procesów jest przyczyną wielu chorób, w tym chorób nowotworowych [1–3]. Wiele komórek nowotworowych wykazuje nieprawidłową morfologię mitochondriów i ich dysfunkcje. Co więcej, te organella pozwalają na adaptację komórki do otoczenia. Z tego powodu mitochondria odgrywają znaczącą rolę w procesie nowotworzenia, ponieważ proces ten wymaga znacznej elastyczności, aby przystosować się do zmian środowiskowych, takich jak niedobór składników odżywczych, niedotlenienie czy leczenie nowotworów [1].

We wcześniejszych pracach, nasz zespół udowodnił, że lokalna generacja tlenu azotu w wyniku indukcji oraz jądrowej translokacji syntazy tlenu azotu (nNOS), stanowi przeciwnowotworowy mechanizm działania 2-metoksyestradiolu (2-ME) [4]. 2-ME to fizjologiczny związek, metabolit 17β-estradiolu, który pod nazwą handlową Panzem jest w II fazie badań klinicznych jako lek przeciwnowotworowy [5-6]. Co ciekawe, 2ME zwiększa stężenie nNOS w komórkach nowotworowych już w stężeniach fizjologicznych. W pracy Górska-Ponikowska i wsp. (2018), zostało udowodnione, że 2-ME hamuje biogenezę mitochondriów poprzez regulację PCG-1α, COXI i SIRT3 w stężeniach fizjologicznych [7]. Celem naszych badań, jest ocena czy 2-ME może w stężeniach fizjologicznych regulować biogenezę mitochondriów, co może wskazywać na jego nowy mechanizm działania.

PODZIĘKOWANIA

Praca powstała w ramach projektu Iuventus Plus nr IP2015 022074, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

LITERATURA

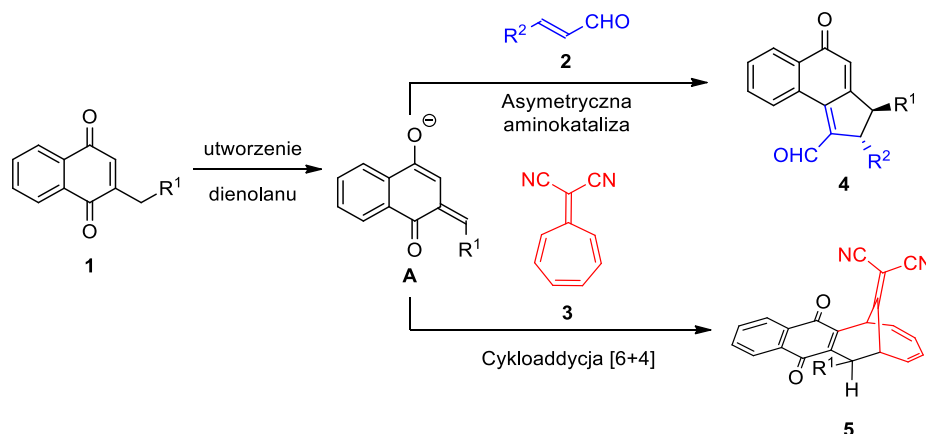
- [1] S. Vyas, E. Zaganjor, M. C. Haigis, *Mitochondria and Cancer*, *Cell.*, **2016**, 166(3), 555–66.
- [2] A. V. Kulikov, E. A. Luchkina, V. Gogvadze, B. Zhivotovsky, *Mitophagy: Link to cancer development and therapy*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2017**, 482(3), 432–439.
- [3] S. E. Weinberg, N. S. Chandel, *Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy*, *Nat. Chem. Biol.* **2015**, 11(1), 9–15.
- [4] M. Górska, A. Kuban-Jankowska, M. Zmijewski, A. M. Gammazza, F. Cappello F, M. Wnuk, et al., *DNA strand breaks induced by nuclear hijacking of neuronal NOS as an anti-cancer effect of 2-methoxyestradiol*, *Oncotarget.*, **2015**, 6(17), 15449-15463.
- [5] C. Sweeney, G. Liu, C. Yiannoutsos, J. Kolesar, D. Horvath, M. J. Staab, et al., *A phase II multicenter, randomized, double-blind, safety trial assessing the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of oral 2-methoxyestradiol capsules in hormone-refractory prostate cancer*, *Clin. Cancer. Res.*, **2005**, 11(18), 6625–6633.
- [6] D. Matei, J. Schilder, G. Sutton, S. Perkins, T. Breen, C. Quon, et al., *Activity of 2 methoxyestradiol (Panzem® NCD) in advanced, platinum-resistant ovarian cancer and primary peritoneal carcinomatosis: A Hoosier Oncology Group trial*, *Gynecol. Oncol.*, **2009**, 115(1), 90–96.
- [7] M. Górska-Ponikowska, A. Kuban-Jankowska, S. A. Eisler, U. Perricone, G. Lo Bosco, G. Barone, et al., *2-Methoxyestradiol Affects Mitochondrial Biogenesis Pathway and Succinate Dehydrogenase Complex Flavoprotein Subunit a in Osteosarcoma Cancer Cells*, *Cancer Genomics and Proteomics*, **2018**, 15(1), 73–89.

Zastosowanie 2-podstawionych-1,4-naftochinonów jako pronukleofili w reakcjach organokatalitycznych

Marta Romaniszyn¹, Anna Skrzyńska¹, Dominika Pomikło¹, Katarzyna Gronowska¹, Łukasz Albrecht¹

¹Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź, Polska

Pochodne 1,4-naftochinonu najczęściej stosowane są jako reagenty o charakterze elektrofilowym, które łatwo ulegają reakcji addycji oraz następczym reakcjom rearomatyzacji lub reoksydacji [1-2]. W naszych badaniach aktywność reakcyjna 2-podstawionych-1,4-naftochinonów **1** została odwrócona poprzez ich deprotonację zasadą i utworzenie aktywnego dienolanu **A**, który występuje w roli nukleofila (Rys 1).



Rys. 1 Synteza naftalen-1(4H)-onów **4** oraz pochodnych malononitrylu **3** z wykorzystaniem 2-podstawionych-1,4-naftochinonów **1**.

Taka strategia pozwoliła na przeprowadzenie reakcji z aminokatalitycznie aktywowanymi aldehydami cynamonowymi **2** i utworzenie docelowych naftalen-1(4H)-onów **4** z doskonałą enancjoselektywnością oraz diastereoselektywnością [3]. 2-Podstawione-1,4-naftochinony **1** okazały się również dobrymi komponentami 4π-elektronowymi w reakcji cykloaddycji typu [6+4], gdzie w roli komponentu 6π-elektronowego wykorzystano dicyjanoheptafulwen **3**, otrzymując interesujące strukturalnie pochodne malononitrylu **5** [4].

PODZIĘKOWANIA

Badania finansowane w ramach projektu „Aktywowane grupami funkcyjnymi polieny w asymetrycznej organokatalizie” finansowanego w ramach programu Sonata Bis NCN (umowa nr: UMO-2015/18/E/ST5/00309).

LITERATURA

- [1] J. Alemán, S. Cabrera, E. Maerten, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Asymmetric Organocatalytic α -Arylation of Aldehydes*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, 46(29), 5520-5523.
- [2] J. Alemán, B. Richter, K. A. Jørgensen, *Organocatalytic Highly Enantioselective α -Arylation of β -Ketoesters*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**, 46(29), 5515-5519.
- [3] A. Skrzyńska, M. Romaniszyn, D. Pomikło, Ł. Albrecht, *The Application of 2-Benzyl-1,4-naphthoquinones as Pronucleophiles in Aminocatalytic Synthesis of Tricyclic Derivatives*, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83(9), 5019–5026.
- [4] M. Romaniszyn, K. Gronowska, Ł. Albrecht, *submitted*.



XVII NPCIB

Peptydy penetrujące błonę komórkową mediatorem transportu cząsteczek do wnętrza komórki

Anita Romanowska¹, Agnieszka Piwkowska^{1,2}, Adam Lesner¹, Magdalena Wysocka¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, Polska

Budowa błony cytoplazmatycznej zapewnia ochronę komórki przed potencjalnym zagrożeniem z zewnątrz, uniemożliwiając do niej dostęp całej gamie substancji zarówno pożądanym jak i szkodliwym. Niska przepuszczalność błonowa stanowi znaczący problem podczas opracowywania nowych cząsteczek terapeutycznych. Peptydy penetrujące błony komórkowe (ang. *Cell Penetrating Peptides*, CPP) mogą stanowić element ułatwiający przenikanie cząsteczek do wnętrza komórki. Są to krótkie peptydy składające się z maksymalnie 30 reszt aminokwasowych oraz posiadające zdolność penetracji plazmolemy. Wyróżniają się niską toksycznością i jednocześnie nie powodują uszkodzeń ani dezintegracji błony komórkowej [1-2].

Na szczególną uwagę zasługują CPP bogate w reszty argininy, w przypadku których główną rolę w przenikaniu przez błony biologiczne odgrywa ugrupowanie guanidynowe. Mechanizmy jakie owe peptydy w tym celu wykorzystują wciąż są kwestią sporną, jednak bazując na dotychczasowych badaniach naukowych można stwierdzić, iż kationowe reszty argininy oddziałują elektrostatycznie z ujemnie naładowanymi grupami fosforanowymi błony, powodując przy tym jej chwilową destabilizację oraz transport peptydu do wnętrza komórki.

Peptydy penetrujące błonę komórkową nie tylko są w stanie dotrzeć do środka komórki, ale także umożliwiają to innym związkom. CPP mogą łączyć się z efektem poprzez wiązanie kowalencyjne, jak i poprzez tworzenie z nim oddziaływań elektrostatycznych czy hydrofobowych [3-4].

Celem prowadzonych przeze mnie badań jest synteza nowej klasy peptydomimetyków potencjalnie penetrujących błony komórkowe, bogatych w ugrupowania guanidynowe.

LITERATURA

- [1] G. Guidotti, L. Brambilla, D. Rossi, *Cell-Penetrating Peptides: From Basic Research to Clinics*, Trends Pharmacol. Sci., 2017, 38(4), 406-424.
- [2] D. Zhang, J. Wang, D. Xu, *Cell-penetrating peptides as noninvasive transmembrane vectors for the development of novel multifunctional drug-delivery systems*, J. Control. Release, **2016**, 229, 130-139.
- [3] S. Dissanayake, W. A. Denny, S. Gamage, V. Sarojini, *Recent developments in anticancer drug delivery using cell penetrating and tumor targeting peptides*, J. Control. Release, **2017**, 250, 62-76.
- [4] N. Q. Shi, Y. Li, Y. Zhang, N. Shen, L. Qi, S. Wang, X. Qi, *Intelligent 'peptide-Gathering Mechanical Arm' Tames Wild 'trojan-Horse' Peptides for the Controlled Delivery of Cancer Nanotherapeutics*, ACS Appl. Mater. Interfaces, **2017**, 9(48), 41767-41781.

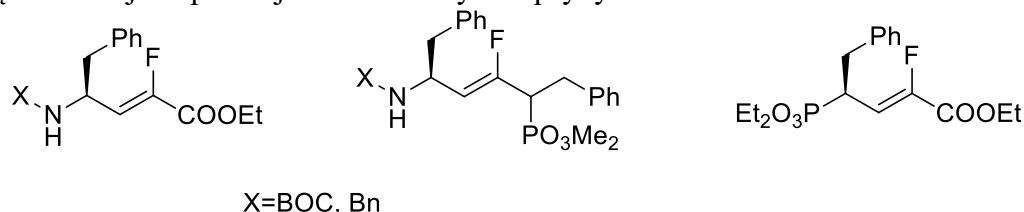
Synteza peptydomimetyków z ugrupowaniem fluorowinylowym jako potencjalnych inhibitorów katepsyny C

Katarzyna Salamon-Krokosz¹, Katarzyna Koroniak-Szejn¹, Henryk Koroniak¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Polska

Katepsyny są to enzymy z grupy proteaz, które regulują mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej, włączając adhezję i migrację komórek, przetwarzanie i prezentację antygeny oraz odporność na liczne zakażenia wirusowe. Odpowiadają również za wiele schorzeń, jak choroba Parkinsona, czy osteoporoza. Zaprojektowanie i synteza ich inhibitorów cieszy się coraz większym zainteresowaniem współczesnej chemii medycznej. Jedną z możliwości przewyższania problemów związanych z niską biodostępnością a także podatnością na szybką proteolizę peptydów jest zastąpienie wiązania peptydowego ugrupowaniem fluorowinylowym. Takie ugrupowanie, w którym atom fluoru „naśladuje” karbonylowy atom tlenu wiązania peptydowego [1], pozwala na zwiększenie biodostępności docelowej struktury i zmniejszenie podatności na szybką proteolizę. Z doniesień literaturowych wynika, iż wprowadzenie atomu fluoru jest dobrze tolerowane przez szereg zróżnicowanych strukturalnie białek, bez zaburzenia struktury macierzystej peptydu [2]. Dogodną reakcją umożliwiającą bezpośrednią syntezę pożądaných struktur jest reakcja Wittiga- Hornera [3].

W niniejszym komunikacie zaprezentowane zostaną metody syntezy peptydomimetyków z ugrupowaniem fluorowinylowym (Rys. 1) na drodze reakcji Wittiga-Hornera oraz zostaną omówione zalety wprowadzania wiązania fluorowinylowego w miejsce wiązania peptydowego. Otrzymane związki zostaną zbadane jako potencjalne inhibitory katepsyny C.



Rys. 1. Peptydomimetyki - potencjalne inhibitory katepsyny C.

PODZIĘKOWANIA

Podziękowanie za wsparcie finansowe dla grantu HARMONIA 9 nr UMO-2017/26/M/ST5/00437 oraz projektu HighChem nr POWR.03.02.00-00-I020/17 współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej.

LITERATURA

- [1] P. Wipf., T.C. Henninger, S. J. Geib, *Methyl- and (Trifluoromethyl)alkene Peptide Isosteres: Synthesis and Evaluation of Their Potential as β -Turn Promoters and Peptide Mimetics*, J. Org. Chem., **1998**, 63(18), 6088–6089.
- [2] C. Dalvit, S. Y. Ko, A. Vulpetti, *Application of the rule of shielding in the design of novel fluorinated structural motifs and peptidomimetics*, J. Fluor. Chem., **2013**, 152, 129-135.
- [3] K. Steert, I. El-Sayed, P. Van ser Veken, A. Krishtal, C. Van Alsenoy, G. D. Westrop, J. C.Mottram, G. H. Coobs, K. Augustyns, A. Haemers, *Dipeptydyl α -fluorovinyl Michael accptors: Synthesis and activity against cysteine proteases*, Science Direct, **2007**, 17, 6563-6566.

Access to the novel functionalized fluorinated derivatives of β -lactam

Monika Skibińska^{1,2}, Tomasz Cytlak^{1,3}, Benoît Crousse², Henryk Koroniak¹

¹ Adam Mickiewicz University, Faculty of Chemistry, Umultowska 89b, 61-614 Poznań

² Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, 5 Rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry (France)

³ Wielkopolska Centre for Advanced Technologies Adam Mickiewicz University, Umultowska 89c, 61-614 Poznań

Biological properties of the wide range of the β -lactams are very well known. Nevertheless, these small four-membered aza-compounds are very interesting from the synthetic point of view because of their unique applications as valuable building blocks. Therefore, these aza-heterocyclic rings can be employed in the synthesis of useful compounds such as amino acids, peptidomimetics, etc. Moreover the introduction of fluorinated substituent into these small aza-heterocyclic ring can cause a deep modification of physical, chemical and biological properties of the parent compounds [1-2].

Furthermore, the incorporation of the phosphonate moiety into the fluorinated derivatives of β -lactam can be a good alternative to introduce a new biological and chemical variation amongst the synthesized compounds. It is well-known, that the aminophosphonates derivatives belong to the important group of the compounds that could be considered as analogues of the corresponding carboxylic derivatives, which play a significant role in the regulation of enzymes [3].

For that reason, the synthesis of the β -lactam derivatives possessed in their structure the fluorinated substituent, phosphonate moiety and/or other side chains are constituted a promising route to obtain a new building blocks. This is connected with the possibility of employment these compounds in the synthesis of valuable biological compounds such as fluorinated peptidomimetics and aza-heterocycles.

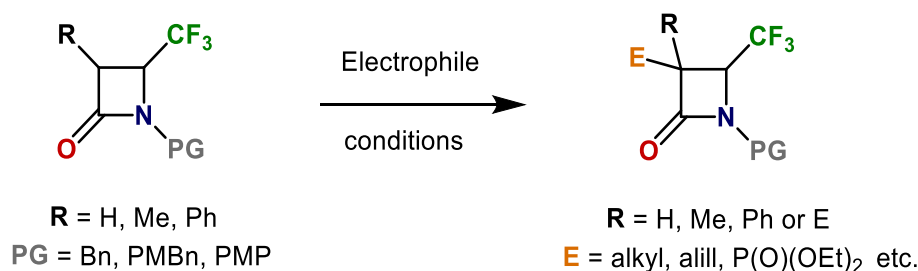


Fig. 1 Scheme of functionalisation reaction of trifluorinated derivatives of β -lactam.

ACKNOWLEDGEMENTS

The project is implemented as a part of the program of the French Government Scholarship (BGF), Doctorat en Cotutelle.

REFERENCES

- [1] S. Deketelaere, T. Van Nguyen, C. V. Stevens, M. D'hooghe, *Synthetic Approaches toward Monocyclic 3-Amino- β -lactams*, *ChemistryOpen*, **2017**, 6(5), 301-319.
- [2] S. Decamps, L. Seville, S. Ogeri, B. Crousse, *Access to novel functionalized trifluoromethyl β -lactams by ring expansion of aziridines*, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 6345-6348.
- [3] K.V. Turcheniuk, V.P. Kukhar, G.-V. Rösenthaller, J.L. Aceña, V.A. Soloshonok, A.E. Sorochinsky, *Recent advances in the synthesis of fluorinated aminophosphonates and aminophosphonic acids*, *RCS Adv.*, **2013**, 3, 6693- 6716.



XVII NPCIB

Badanie procesów samoorganizacji i oddziaływań z modelowymi błonami lipidowymi kationowych lipopeptydów o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych

**Oktawian Stachurski¹, Izabela Małuch¹, Damian Neubauer², Marta Bauer²,
Dariusz Wyrzykowski¹, Wojciech Kamysz², Emilia Sikorska¹**

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska

²Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmacji z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, al. Generała Józefa Hallera 107, 80-416 Gdańsk

Poszukiwanie nowych, skutecznych związków o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych jest dużym wyzwaniem dla współczesnej nauki. Obiecującą klasą związków są peptydy przeciwdrobnoustrojowe (Antimicrobial Peptides, AMPs), stanowiące ważny element układu odpornościowego wszystkich żywych organizmów. Swoistą cechą strukturalną większości peptydów przeciwbakteryjnych jest obecność silnie zasadowych reszt aminokwasowych (Lys, Arg), a w przypadku związków o działaniu przeciwgrzybowym występowanie wielu reszt histydyny. Dodatnio naładowane reszty determinują mechanizm działania większości antybiotyków peptydowych. Peptydy AMPs najczęściej dezintegrują błony komórkowe mikroorganizmów, uszkadzając je lub tworząc w nich kanały, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki [1].

Badania przeciwdrobnoustrojowe otrzymanych związków zostały prowadzona w szczepach bakterii Gram dodatnich, ujemnych oraz grzybach. Określono również ich cytotoksyczność względem erytrocytów oraz fibroblastów. Dzięki izotermicznemu miareczkowaniu kalorymetrycznemu, spektroskopii FT-IR oraz symulacjom w gruboziarnistym polu siłowym, udało się określić sposób oddziaływania lipopeptydów z modelowymi błonami lipidowymi.

LITERATURA

[1] M. R. Yeaman, N. Y. Yount, *Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance*, *Pharmacol. Rev.*, **2003**, 55(1), 27-55.



XVII NPCIB

Design and synthesis of [1,2,3]-triazolyl containing cyclo-nonapeptides, analogs of oxytocin

Agnieszka Staśkiewicz¹, Michał Jewgiński¹, A. M. Papini^{2,3}, Rafał Latajka¹

¹Wrocław University of Technology, Faculty of Chemistry, Department of Bioorganic Chemistry, ul. C.K. Norwida 4/6, 50-373 Wrocław, Poland

²University of Florence, Laboratory of Peptide and Protein Chemistry and Biology, Department of Chemistry "Ugo Schiff", Via della Lastruccia 13, 50019, Sesto Fiorentino, Italy

³Laboratory of Peptide and Protein Chemistry and Biology, PeptLab, Italy

Oxytocin (OT) is a peptide consisting of nine amino acids. Endogenous OT is well known for its role in labor or lactation in mammals [1]. The structure of mentioned peptide is characterized by a disulfide bridge between cysteine moieties and also is featured by β -turn structures [2].

The main aim of this project is developing selective and stable analogs of OT using molecular modelling to optimize the compounds. In this case, cysteine residues were exchanged for some modified amino acids, for instance, β -azido-alanine, Ala(β -N₃), and propargylglycine, Pra, using mechanism of the reaction via azide-alkyne Huisgen cycloaddition with ring forming.

Moreover, in the synthesis of analogs of oxytocin is necessary to use one field of chemistry, specifically click chemistry. This reaction allows the joining of substrates of choice with specific biomolecules [3].

ACKNOWLEDGEMENTS

The PhD thesis is part of Interdisciplinary Environmental Doctoral Studies on Biotechnology and Nanotechnology "BioTechNan", supported by the European Union. The molecular modelling has been carried out in Wrocław Center for Networking and Supercomputing (grant no. 197).



Politechnika
Wrocławska



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



REFERENCES

- [1] A. F. Bell, E. N. Erickson, C. S. Carter, *Beyond Labor: The Role of Natural and Synthetic Oxytocin in the Transition to Motherhood*, J. Midwifery Womens Health, **2014**, 59(1), 35-42.
- [2] T. Wyttenbach, D. Liu, M. T. Bowers, *Interactions of the Hormone Oxytocin with Divalent Metal Ions*, J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130(18), 5993-6000.
- [3] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*, Angew. Chem. Int. Ed., **2001**, 40(11), 2004-2021.

Synteza i aktywność przeciwo proliferacyjna pochodnych monenzyny A

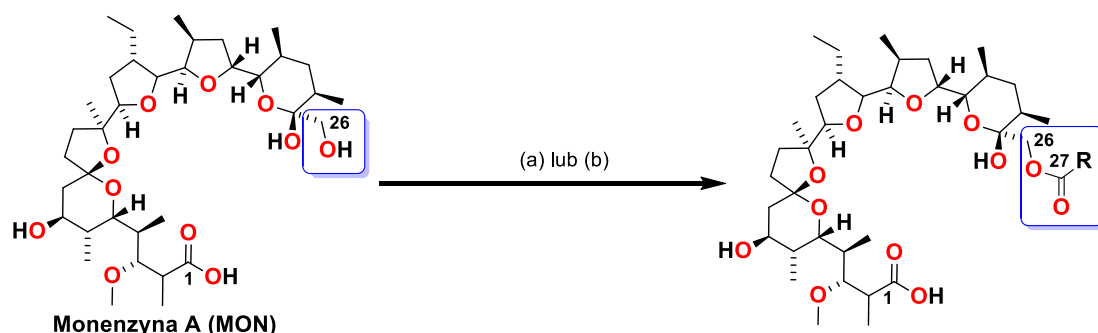
Natalia Stepczyńska¹, Greta Klejborowska¹, Ewa Maj², Joanna Wietrzyk², Adam Huczyński¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Polska

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Hirszfelda, Polska Akademia Nauk,
Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, Polska

Jednym z najważniejszych oraz najtrudniejszych wyzwań, któremu powinna sprostać współczesna nauka jest skuteczna walka z chorobami nowotworowymi. Poszukiwanie nowych substancji o aktywności przeciwnowotworowej jest tematem niezwykle ważnym i aktualnym. Duże nadzieje pokłada się w związkach pochodzenia naturalnego.

Monenzyna A (**MON**) jest antybiotykiem jonoforowym pochodzenia naturalnego i jest izolowana ze szczepu bakteryjnego *Streptomyces cinnamomensis*. **MON** wykazuje szerokie spektrum właściwości biologicznych i farmakologicznych, takich jak działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Wysoka aktywność **MON** jest związana z możliwością kompleksowania kationów metali i przenoszenia ich przez naturalne błony lipidowe, które zmieniają gradient stężenia Na^+/K^+ . W rezultacie dochodzi do zaburzenia wewnątrzkomórkowego pH, co może indukować apoptozę komórki [1-2].



Rys. 1 Synteza pochodnych monenzyny A modyfikowanych w pozycji C-26: (a) pochodne estrowe – MON, odpowiedni chlorek kwasowy, pirydyna, RT, (b) pochodne uretanowe – MON, odpowiedni izocyjanian, toluen, RT.

Celem naszej grupy badawczej była synteza nowych pochodnych **MON** oraz ocena ich aktywności przeciwo proliferacyjnej. Otrzymano serię pochodnych estrowych i uretanowych modyfikowanych w pozycji C-26, a także cykliczne pochodne **MON**. Większość nowych pochodnych przebadano *in vitro* wobec dwóch lekowrażliwych (MES-SA, LoVo) i dwóch lekoopornych (MES-SA/DX5, LoVo/DX) linii komórek nowotworowych [3].

LITERATURA

- [1] D. Łowicki, et. al., *Structure and Antimicrobial Properties of Monensin A and Its Derivatives: Summary of the Achievements*, BioMed Research International, **2012**, 2013, 1-14.
 [2] M. Antoszczak M. et. al., *Bioactive natural products*, Wiley-VCH, **2015**.
 [3] G. Klejborowska, M. Jędrzejczyk, N. Stepczyńska, E. Maj, J. Wietrzyk, A. Huczyński, *Synthesis and antiproliferative activity of ester derivatives of monensin A at the C-1 and C-26 positions*, Bioorg Med Chem Lett., **2019** (w recenzji).



XVII NPCIB

Synteza i analiza właściwości przeciwpasożytniczych podwójnie modyfikowanych pochodnych salinomycyny

Michał Sulik¹, Michał Antoszczak¹, Dietmar Steverding², Jan Janczak³, Adam Huczyński¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
ul. Umultowska 89b, 61–614 Poznań, Polska

²University of East Anglia, Norwich Medical School,

Bob Champion Research & Education Building, Norwich, Wielka Brytania

³Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych Polskiej Akademii Nauk,
ul. Okólna 2, 50–422 Wrocław, Polska

Antybiotyki jonoforowe (jonofory) wykazują wiele interesujących właściwości biologicznych, w tym aktywność przeciwbakteryjną oraz przeciwnowotworową. Ponadto, istnieje coraz więcej doniesień literaturowych wskazujących na to, że jonofory, w tym salinomycyna (SAL), a także ich półsyntetyczne analogi są obiecującymi kandydatami na nowe leki przeciwpasożytnicze [1–3]. Ostatnie badania wykazały, że chemiczna modyfikacja grupy karboksylowej SAL umożliwia otrzymanie pochodnych o wysokiej aktywności przeciwpasożytniczej wobec *T. brucei* – świdrowca wywołującego śpiączkę afrykańską [3]. Pasożyt ten przenoszony jest przez zainfekowane muchy tse-tse stanowiąc poważny problem dla ekonomii i zdrowia publicznego w Afryce. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że liczba zachorowań na śpiączkę afrykańską wynosi blisko 20,000 przypadków rocznie, jednak zagrożonych infekcją jest około 65 milionów ludzi [4]. Istnieje kilka leków używanych w leczeniu śpiączki afrykańskiej, jednak są one przestarzałe, mają ograniczoną skuteczność i mogą wywoływać szereg skutków ubocznych [5]. W świetle tych doniesień konieczne jest poszukiwanie nowych i lepiej tolerowanych strategii leczenia.

Badania z 2016 roku udowodniły, że SAL oraz jej półsyntetyczne pochodne uzyskane przez chemiczną modyfikację grupy karboksylowej w pozycji C1 hamują wzrost świdrowców z gatunku *T. brucei* w stężeniach mikromolowych [3]. W literaturze naukowej brakowało natomiast doniesień na temat aktywności przeciwpasożytniczej podwójnie modyfikowanych pochodnych SAL. Niniejszy komunikat dotyczy będzie zatem syntezy analogów SAL, w których chemicznej modyfikacji uległa nie tylko grupa karboksylowa, ale również allilowa grupa hydroksylowa. Przedstawione zostaną również wyniki testów *in vitro* tych pochodnych wobec *T. brucei*, a także ich selektywność działania [6].

PODZIĘKOWANIA

Michał Antoszczak pragnie podziękować Narodowemu Centrum Nauki (NCN) za wsparcie finansowe udzielone w ramach grantu Sonata 12 o numerze 2016/23/D/ST5/00242.

LITERATURA

- [1] M. Antoszczak, D. Steverding, A. Huczyński, *Anti-parasitic activity of polyether ionophores*, Eur. J. Med. Chem., **2019**, 166, 32–47.
- [2] D. Steverding, A. Huczyński, *Trypanosoma brucei: Trypanocidal and cell swelling activities of lasalocid acid*, Parasitol. Res., **2017**, 116(11), 3229–3233.
- [3] D. Steverding, M. Antoszczak, A. Huczyński, *In vitro activity of salinomycin and monensin derivatives against Trypanosoma brucei*, Parasit. Vectors, **2016**, 9, 409–414.
- [4] World Health Organization – Trypanosomiasis [on-line access: 2019–04–10].
- [5] A. H. Fairlamb, *Chemotherapy of human African trypanosomiasis: Current and future prospects*, Trends Parasitol., **2003**, 19(11), 488–494.
- [6] M. Antoszczak, D. Steverding, M. Sulik, J. Janczak, A. Huczyński, *Anti-trypanosomal activity of doubly modified salinomycin derivatives*, Eur. J. Med. Chem., **2019**, 173, 90–98.

Microbial safety of cosmetics

Alicja Surowiak¹, Daniel J. Strub¹, Stanisław Lochyński¹

¹Politechnika Wroclawska, Wydział Chemiczny, Zakład Chemii Bioorganicznej,
ul. Wyb. Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław

Cosmetics are unique and diverse group of products. Due to human basic need to change their appearance cosmetics, over the years, became a product of everyday use. Perhaps this need arises because cosmetics allow us to stand up to societal demands. This is why it is important to confirm safety of cosmetics. Microorganisms are omnipresent also occupying our skin, because of that cosmetics are often contaminated. Preservation of everyday use products is important field of cosmetic industry [1].

European Union obliged cosmetic manufacturers to conduct preservation challenge test to prove its microbial safety. Legal regulations are contained in the SCCP publication “Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation” there is an obligation for carrying out a preservation test with all cosmetic products. Although, regulation did not specify the test procedure, EU and US pharmacopoeia established protocols. Both procedures are based on only pathogenic microorganisms, this is why shülke KoKo test was proposed, which also includes product spoiling microorganisms. To fully test microbial safety, cosmetics should be tested on eleven microorganisms (Tab. 1) [2].

Tab. 1 Test Microorganism

SCCP Recommendation	shülke KoKo	EU Pharmacopoeia	US Pharmacopoeia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter gergoviae</i> ATCC 3028	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82.118.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538; NCTC 10788; NCIMB 9518; CIP 4.83.	<i>Escherichia coli</i> ATCC 11229
<i>Candida albicans</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC 4352	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231; NCPF 3179; IP 48.72.	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
	<i>Pseudomonas fluorescens</i> ATCC 17397	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404; IMI 149007; IP 1431.83	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
	<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 12633		
	<i>Kocuria rhizophila</i> ATCC 9341		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538		
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231		
	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404		
	<i>Penicillium funiculosum</i> ATCC 36839		

LITERATURA

- [1] J. C. Curry, D. K. Brannan, P. A. Geis, *History of cosmetic microbiology, In: Cosmetic microbiology: A practical approach*, Taylor and Francis, New York, **2006**.
[2] W. Siegert, *Evaluation of the Microbiological Safety of Finished Cosmetic Products*, Euro Cosmetics, **2010**, 3, 16-19.



XVII NPCIB

Receptor sygnałowy HVEM - otrzymywanie i wstępna charakterystyka biochemiczna

**Marta Szymczak¹, Szymon Ziętkiewicz², Katarzyna Kuncewicz¹,
Sylwia Rodziewicz-Motowidło¹, Marta Orlikowska¹**

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk

²Uniwersytet Gdański, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed,
ul. Abrahama 58, 80-307 Gdańsk

Receptor sygnałowy HVEM (ang. herpesvirus entry mediator) to białko należące do nadrodziny receptorów TNF (ang. tumor necrosis factor). Występuje m.in. na powierzchni limfocytów T i B oraz komórek nowotworowych, w tym na powierzchni komórek czerniaka. Zazwyczaj kompleks receptor-ligand tworzą białka z tej samej nadrodziny. HVEM posiada unikalną zdolność tworzenia kompleksów z białkami należącymi do nadrodziny immunoglobulin (Ig), przez co działa jak dwukierunkowy przełącznik do regulacji odpowiedzi immunologicznej [1]. W zależności od tego, z którym ligandem się wiąże może stymulować (LIGHT i LT α) lub hamować (BTLA i CD160) funkcję limfocytów T [2-5].

Ekspresję HVEM znakowanego His-tagiem na N-końcu przeprowadzono w bakteryjnym systemie ekspresyjnym (*Escherichia coli*). Ponieważ znaczna ilość białka została zakumulowana we frakcji nierozpuszczalnej konieczne było opracowanie skutecznej metody rozpuszczania i renaturacji tego receptora. Białko zostało rozfałdowane przez zastosowanie mocznika o wysokim stężeniu, wstępnie oczyszczone przy użyciu chromatografii powinowactwa, a następnie ponownie sfałdowane. Podjęto próby renaturacji trzema najpowszechniej stosowanymi metodami: przez dializę, rozcieńczenie oraz na kolumnie chromatograficznej. Ostatnim etapem otrzymywania białka było jego doczyszczenie metodą sączenia molekularnego. W celu określenia monomeryczności otrzymanych frakcji białka wykonano chromatografię wykluczania na kolumnie analitycznej. Dodatkowo przeprowadzono testy immunoenzymatyczne w celu sprawdzenia zdolności uzyskanego białka HVEM do tworzenia kompleksu z jego naturalnym ligandem – receptorem BTLA.

PODZIĘKOWANIA

Badania zostały sfinansowane z grantu NCN 2016/21/D/NZ1/02777.

LITERATURA

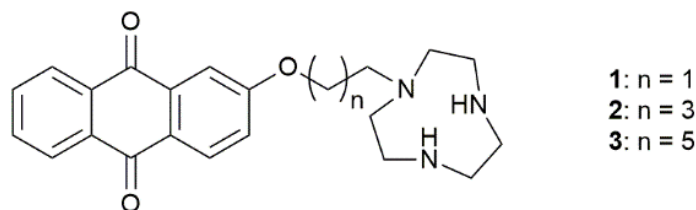
- [1] D. M. Pardoll, *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*, Nat. Rev. Cancer., **2012**, 12(4), 252-264.
- [2] S. W. Granger, C. F. Ware, *Turning on LIGHT*, J. Clin. Invest., **2001**, 108, 1741-1742.
- [3] C. F. Ware, T. L. VanArsdale, P. D. Crowe, J. L. Browning, *The ligands and receptors of the lymphotoxin system*, Curr. Top. Microbiol. Immunol., **1995**, 198, 175-218.
- [4] J. R. Sedy, M. Gavrieli, K. G. Potter, M. A. Hurchla, R. C. Lindsley, K. Hildner, S. Scheu, K. Pfeffer, C. F. Ware, T. L. Murphy, K. M. Murphy, *B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator*, Nat. Immunol., **2005**, 6(1), 90-98.
- [5] G. Cai, A. Anumanthan, J. A. Brown, E. A. Greenfield, B. Zhu, G. J. Freeman, *CD160 inhibits activation of human CD4+ T cells through interaction with herpesvirus entry mediator*, Nat. Immunol., **2008**, 9(2), 176-185.

Sztuczne nukleazy: Badanie koniugatów typu interkalator-linker-tacn

Mateusz D. Tomczyk¹, Martyna Wawszków¹, Karolina Bąk¹, Kamila Pakura¹, Krzysztof Z. Walczak¹

¹Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, ul. Krzywoustego 4, 44-100 Gliwice, Polska

Małocząsteczkowe związki chemiczne zdolne do cięcia DNA lub RNA, nazywane też sztucznymi nukleazami, wzbudzają rosnące zainteresowanie za względu na ich potencjalne zastosowanie w inżynierii genetycznej oraz projektowaniu nowych leków [1]. Wykazano, że pochodne 1,4,7-triazacyklononanu (tacn) posiadają zdolność do rozszczepienia DNA i RNA, a ich koniugaty z interkalatorem cechują się zwiększoną selektywnością i aktywnością wobec dwuniciowego DNA [2, 3]. Opracowane koniugaty, które łączą fragmenty interkalatora oraz miejsca aktywnego za pomocą giętkiego linkera (Rys. 1), wykazują aktywność hydrolityczną wobec DNA i RNA. Celem prowadzonych badań jest poznanie czynników wpływających na aktywność nukleolityczną i cytotoksyczną opisanych związków.



Rys. 1. Schemat budowy koniugatów typu interkalator-łącznik-tacn.

Miejszem aktywnym otrzymanych sztucznych nukleazach jest kompleks Cu(II)-tacn, który w roztworach wodnych koordynuje jony hydroksylowe odpowiedzialne za hydrolizę łańcucha fosfodiesterowego DNA [4]. W ramach prowadzonych badań ustalono m.in. rodzaj oddziaływania związków 1-3 z CT-DNA (ang. *calf thymus DNA*), warunki dla optymalnej aktywności nukleolitycznej i wpływ długości łącznika na aktywność nukleolityczną wobec plazmidu pUC19 i antyproliferacyjną wobec wybranych linii komórkowych.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną serdecznie podziękować Wydziałowi Chemicznemu Politechniki Śląskiej za finansowanie badań.

LITERATURA

- [1] Y. Aiba, J. Sumaoka, M. Komiyama, *Artificial DNA cutters for DNA manipulation and genome engineering*, Chem. Soc. Rev., **2011**, 40, 5657-5668.
- [2] M. D. Tomczyk, K. Z. Walczak, *1,8-Naphthalimide based DNA intercalators and anticancer agents. A systematic review from 2007 to 2017*, Eur. J. Med. Chem., **2018**, 159, 393-422.
- [3] L. Wei, Y. Shao, M. Zhou, H.-W. Hu, G.-Y. Lu, *Synthesis and enhanced DNA cleavage activities of bis-tacnorthoamide derivatives*, Org. Biomol. Chem., **2012**, 10, 8484-8492.
- [4] L. Tjioe, T. Joshi, C. M. Forsyth, B. Moubaraki, K. S. Murray, J. Brugger, B. Graham, L. Spiccia, *Phosphodiester Cleavage Properties of Copper(II) Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane Ligands Bearing Single Alkyl Guanidine Pendants*, Inorg. Chem., **2012**, 51(2), 939-953.



XVII NPCIB

Ocena potencjału sorpcyjnego nanorurek węglowych poddanych regeneracji wobec wybranych leków przeciwnowotworowych

**Michał Toński¹, Mariusz Flejszar¹, Monika Paszkiewicz¹, Anna Białk-Bielińska¹,
Piotr Stepnowski¹**

¹*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska*

Nanorurki węglowe (ang. *Carbon Nanotubes*, CNTs) od momentu ich odkrycia wzbudziły niemałe zainteresowanie wśród badaczy z różnych dziedzin nauki. Spośród nich, także chemia analityczna i środowiskowa znalazła dla nich zastosowanie w postaci sorbentów zdolnych zaadsorbować szeroką gamę zanieczyszczeń. Pomimo to, niewiele badań dotyczyło ważnego aspektu w perspektywie ewentualnego zastosowania CNTs na dużą skalę, np. w oczyszczaniu czy też doczyszczaniu różnorodnych wód ściekowych, a mianowicie ich regeneracji, która miała zapewnić przewagę w rachunku ekonomicznym nad innymi materiałami, których wielokrotne użycie sprawia problemy lub jest niemożliwe.

Stąd w niniejszej pracy podjęto próbę wstępnej oceny możliwości zastosowania CNTs w cyklu zanieczyszczania i regeneracji, poprzez monitorowanie poziomu sorpcji trzech leków przeciwnowotworowych: cyklofosfamidu, ifosfamidu oraz 5-fluorouracylu na wielościennych nanorurkach węglowych, zanieczyszczanych nieoczyszczonymi wodami ściekowymi, a następnie regenerowanymi termicznie. W ramach badań dobrano program temperaturowy pracy pieca muflowego, w którym uzyskano niewielkie straty materiału. Oceniono ustalenie równowagi procesu sorpcji na regenerowanych termicznie CNTs dla każdego związku, wykonano pięciokrotną serię zanieczyszczania i regeneracji CNTs, każdorazowo oceniając procentowy poziom sorpcji poszczególnych analitów. Oceniono dopasowanie do modeli Freundlicha oraz Langmuira dla trzech związków zarówno dla regenerowanych jak i nieregenerowanych nanorurek. Testy sorpcyjne przeprowadzono na podstawie wytycznych OECD 106. Do oznaczeń końcowych zastosowano technikę HPLC-UV-Vis.

Z uzyskanych danych wynika, że maksymalna temperatura, w której straty sorbentu nie przekraczają czterech procent, to 300 °C. W takiej temperaturze CNTs były wygrzewane przez 2 godziny. Na podstawie kinetyki sorpcji oceniono, że równowaga procesu sorpcji ustala się po trzech godzinach. Procentowy poziom sorpcji analitów pozostawał na tym samym poziomie nawet po pięciokrotnym zanieczyszczaniu oraz termicznej regeneracji CNTs. Dodatkowo, na podstawie wyznaczonych parametrów izoterm można stwierdzić, że pojemność sorpcyjna nawet wzrosła.

PODZIĘKOWANIA

Badania współfinansowane ze środków BMN 538-8615-B429-16 oraz 538-8610-B802-17.

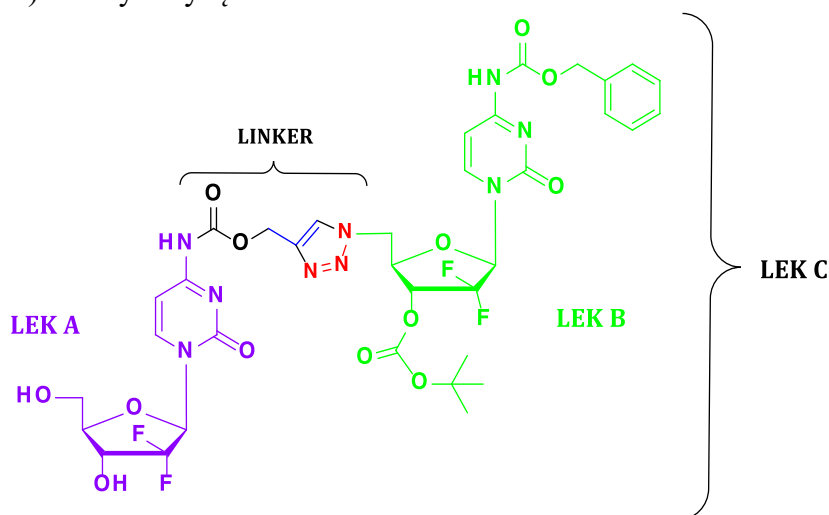
Biokoniugaty 4-*N*-acylowanej gemcytabiny z wybranymi nukleozydami pirymidynowymi

Roksana Trznadel¹, Piotr Ruszkowski², Lech Celewicz¹

¹Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań

²Uniwersytet im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Zakład Farmakologii, ul. Rokietnicka 5a, 60-806 Poznań

Gemcytabina (2',2'-difluoro-2'-deoksycytydina) to znany analog cytydyny podstawiony w pozycji 2' reszty cukrowej dwoma atomami fluoru. Jest to chemioterapeutyk o szerokim spektrum działania [1]. Oprócz niedogodności typowych dla cytostatyków gemcytabina wykazuje również szereg indywidualnych ograniczeń. Są nimi biodostępność, niski biologiczny okres półtrwania, a także dezaktywacja enzymatyczna. Stąd też wielu badaczy z dziedziny chemii bioorganicznej i chemii medycznej ukierunkowuje swoje badania na poszukiwania takich modyfikacji, które umożliwią wyeliminowanie wyżej wymienionych niekorzystnych aspektów. W komunikacie zostanie przedstawiona modyfikacja gemcytabiny wykorzystująca tzw. koncepcję hybrydyzacji molekularnej. Polega ona kowalencyjnym połączeniu dwóch niezależnych leków z utworzeniem jednej docelowej cząsteczki o aktywności biologicznej (Rys. 1). W celu utworzenia odpowiedniego linkera zastosowano chemię 'click' (CuACC – katalizowana jonami miedzi(I) cykloaddycja azydek-alkin) [2]. Do syntezy hybryd wykorzystano AZT (3'-azydo-3'-deoksytymidyna), floksurydynę (5-fluoro-2'-deoksyurydina) oraz tymidynę.



Rys. 1 Przykład biokoniugatu 4-*N*-acylowanej gemcytabiny.

PODZIĘKOWANIA

Badania te były wspierane po części z projektu nr POWR.03.03.00-00-I023/17.

LITERATURA

- [1] F. Schinazi, *et al.*, *Metabolism, Biochemical Actions, and Chemical Synthesis of Anticancer Nucleosides, Nucleotides, and Base Analogs*, *Chem. Rev.*, **2016**, 116(23), 14379-14455.
 [2] K. Jozwiak, *et al.*, *Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications*, *Chem. Rev.*, **2013**, 113(7), 4905-4979.

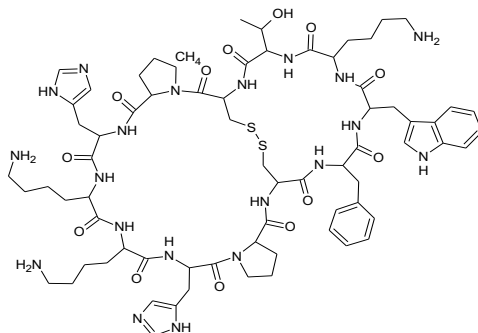
Analiza oddziaływania bicyklicznego analogu somatostatyny z jonami Cu(II) – badania potencjometryczne i spektroskopowe

Weronika Witak¹, Aleksandra Marciniak¹ Justyna Brasuń¹

¹Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej, ul. Borowska 211A, 50-552 Wrocław, Polska

Somatostatyna (SST) jest naturalnie występującym hormonem peptydowym [1]. W organizmie człowieka bierze udział w regulacji układu hormonalnego, pełni funkcję neuroprzekaźnika i wpływa na proliferację komórek. Działa za pośrednictwem interakcji ze specyficznymi receptorami (SSTR) [3]. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na wykorzystanie SST w medycynie nuklearnej w aspekcie leczenia i diagnostyki chorób nowotworowych [2-3]. Jednak ze względu na krótki okres półtrwania jej natywnej formy poszukuje się syntetycznych pochodnych o podobnym spektrum działania i dłuższym czasie połowicznego zaniku [4].

Dotychczas badane analogi somatostatyny charakteryzują się budową liniową bądź cykliczną [4-6]. Zupełnie nowym podejściem do projektowania pochodnych tego hormonu jest wprowadzenie jego bicyklicznej struktury (Rys. 1). Przedstawiony peptyd zawiera motyw -Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys- odpowiedzialny za wiązanie cząsteczki z receptorem oraz sekwencję aminokwasową z dwiema resztami histydyny jako wydajne miejsce koordynacji jonów metali. Głównym celem niniejszej pracy było określenie sposobu i efektywności wiązania jonów Cu(II) przez bicykliczny analog somatostatyny. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem metod potencjometrycznych i spektroskopowych.



Rys. 1 Struktura bicyklicznej pochodnej somatostatyny o sekwencji c(-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys-Pro- His-Lys-Lys-His-Pro).

PODZIĘKOWANIA

Badania zostały sfinansowane przez Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Projekt nr STM.D080.18.007.

LITERATURA

- [1] P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin, *Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone*, Science, **1973**, 179(4068), 77-79.
- [2] O. Keskin, S. Yalcin *A review of the use of somatostatin analogs in oncology*, Onco Targets Ther., **2013**, 6, 471-483.
- [3] U. Rai, T. R. Thrimawithana, C. Valery, S. A. Young, *Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications*, Pharmacol. Ther., **2015**, 152, 98-110.
- [4] A. Marciniak, M. Cebrat, Ż. Czyżnikowska, J. Brasuń, *Novel short-chain analogues of somatostatin as ligands for Cu(II) ions. Role of the metal ion binding on the spatial structure of the ligand*, J. Inorg. Biochem., **2012**, 117, 10-17.
- [5] A. Marciniak, Ż. Czyżnikowska, M. Cebrat, A. Kotynia, J. Brasuń, *Structural aspects of copper(II) binding by a multi-His analogue of somatostatin*, Inorg. Chim. Acta., **2014**, 416, 57-62.
- [6] A. Marciniak, M. Cebrat, J. Brasuń, *The Coordination Abilities of New Cyclic Analogs of Somatostatin*, Int. J. Pept. Res. Ther., **2017**, 23(1), 135-143.



XVII NPCIB

Strategy of ubiquitin derivatives synthesis for DUBs investigation.

Mikołaj Żmudziński¹, Wioletta Rut¹, Marcin Drag¹

¹Wrocław University of Science and Technology, Faculty of Chemistry, Department of Bioorganic Chemistry, Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław, Poland

Ubiquitination is a post-translational modification crucial for many cellular events. During this process a 76-residues-long ubiquitin molecule (Ub) is covalently conjugated to a target protein via an amide bond. This modification is reversible due to activity of deubiquitinases (DUBs) that remove single Ub or polyubiquitin (poly-Ub) chains from Ub-protein conjugates. Dysregulation of DUB-dependent pathways can be involved in severe pathological conditions, including different forms of cancer, autoimmune diseases, inflammation or neurodegenerative diseases [1].

In recent years, biological chemistry provided a number of different tools for DUBs research. Effective recognition of substrates, inhibitors and activity-based probes is usually achieved by using Ub molecule or poly-Ub chains as a recognition element. Ub-based chemical tools for DUBs substrate specificity investigation differ in Ub-chain topology or used reactive group [2-3]. Total chemical synthesis of Ub, poly-Ub and derivatives has been vastly enhanced by discovery and development of native chemical ligation (NCL) technique – powerful method that enables joining unprotected peptide segments at particular sites [4]. NCL in combination with solid phase peptide synthesis enables a straightforward synthesis of Ub derivatives.

DUBs are specialized to recognize a conservative Ub C-terminal LRGG motif in their active site cleft. Our previous studies revealed, that substrates with sequences other than LRGG were hydrolyzed by cysteine DUBs from 4 distinct groups [5]. Moreover, our experimental data suggest, that recognized sequence is not limited to only proteinogenic amino acids. Herein we present a method for synthesis of N-terminally biotinylated ubiquitin derivatives with vinyl methyl ester warhead on C-terminus. Synthesis strategy is based on Fmoc SPPS of Ub segments, their sequential ligation, metal-free desulfurization and warhead conjugation. This approach enables straightforward incorporation of non-proteinogenic amino acids at various sites of Ub-scaffold ABPs.

ACKNOWLEDGEMENTS

The Drag laboratory is supported by National Science Centre in Poland (Grant 2017/25/B/ST5/00215) and the “TEAM/ 2017-4/32” project, which is carried out within the TEAM programme of the Foundation for Polish Science cofinanced by the European Union under the European Regional Development Fund.

REFERENCES

- [1] J. A. Harrigan, X. Jacq, N. M. Martin, S. P. Jackson, *Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities*, Nat. Rev. Drug Discov., **2018**, 17(1), 57–78.
- [2] D. S. Hewings, J. A. Flygare, M. Bogyo, I. E. Wertz, *Activity-based probes for the ubiquitin conjugation–deconjugation machinery: new chemistries, new tools, and new insights*, FEBS J., **2017**, 284(10), 1555–1576.
- [3] H. Ovaa, A. C. O. Vertegaal, *Probing ubiquitin and SUMO conjugation and deconjugation*, Biochem. Soc. Trans., **2018**, 46(2), 423-436.
- [4] S. S. Kulkarni, J. Sayers, B. Premdjee, R. J. Payne, *Rapid and efficient protein synthesis through expansion of the native chemical ligation concept*, Nat. Rev. Chem., **2018**, 2, 0122.
- [5] M. Drag, et al., *Positional-scanning fluorogenic substrate libraries reveal unexpected specificity determinants of deubiquitinating enzymes (DUBs)*, Biochem. J., **2008**, 415(3), 367–375.

Wpływ jonów miedzi(II) na strukturę i oligomeryzację amyloidogenego białka cystatyny C

Justyna Żygowska¹, Marta Orlikowska¹, Piotr Skowron², Aneta Szymańska¹

¹Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Biomedycznej,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk

²Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Biotechnologii Molekularnej,
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk

Choroby neurodegeneracyjne o podłożu amyloidowym, do których zaliczamy takie schorzenia jak choroba Alzheimera czy Parkinsona, wciąż są wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Mimo kilkudziesięciu lat intensywnych badań nadal pozostają one nieuleczalne. Rosnąca długość życia naszego społeczeństwa powoduje, że problem ten jest coraz bardziej dostrzegalny, zarówno poprzez rosnącą liczbę chorych, jak i związane z tym obciążenia społeczno-ekonomiczne.

Cystatyna C (hCC) jest niewielkim globularnym białkiem, które należy do grupy białek amyloidogennych powiązanych z chorobami neurodegeneracyjnymi. Występuje we wszystkich płynach ustrojowych organizmu ludzkiego [1] i w postaci niechorobotwórczej pełni szereg ważnych funkcji m. in. jest inhibitorem proteaz cysteinowych, chroni komórki przed stresem oksydacyjnym [2], posiada właściwości neuroochronne [3], a w medycynie stosowana jest jako wskaźnik prawidłowej pracy nerek. W niektórych przypadkach dochodzi jednak do mutacji w genie cystatyny C, która prowadzi do produkcji silnie amyloidogenego mutantu L68Q [4]. Gromadzi się on w postaci dużych agregatów w ścianach naczyń krwionośnych mózgu, powodując ich uszkodzenia, krwotoki śródmózgowe i, w konsekwencji, śmierć chorego.

Dotychczasowe badania prowadzone na szeregu białek amyloidogennych np. amyloidzie β czy α -synukleinie, wskazują na istotną rolę jonów metali w procesie ich oligomeryzacji [5-6]. Również w przypadku cystatyny C inkubacja z jonami miedzi (II) spowodowała znaczne przyspieszenie procesu tworzenia agregatów białkowych w badanych próbkach. W sekwencji hCC najbardziej prawdopodobnym miejscem wiązania jonów miedzi jest jej N-końcowy, słabo ustrukturyzowany fragment tzw. *appending structure*. Zawiera on dwie reszty histydyny w pozycjach 86 oraz 90 łańcucha białka. Aby potwierdzić te hipotezę, wykorzystując metody inżynierii genetycznej, nadprodukowałam w *E. coli* trzy warianty cystatyny C z resztami histydyny wymienionymi na reszty alaniny: H90A, H86A oraz H86A_H90A, które również poddałam analizom. Otrzymane wyniki wskazują, że usunięcie reszt histydyny istotnie wpłynęło na właściwości każdego z badanych białek, zmieniając ich zdolność do oligomeryzacji w obecności jonów Cu(II).

Poznanie mechanizmów oraz czynników istotnych dla procesów oligomeryzacji białek amyloidogennych, w tym także cystatyny C, jest niezbędne do właściwego zrozumienia ich właściwości, w szczególności chorobotwórczych. W przyszłości może się to przyczynić do wynalezienia leków powstrzymujących lub całkowicie zwalczających rozwój chorób o podłożu amyloidowym.

PODZIĘKOWANIA

Badania finansowane z grantów NCN 2016/21/B/NZ1/02823 oraz BMN 538-8720-B342-18.

LITERATURA

- [1] A. Grubb, Cystatin C—properties and use as diagnostic marker, *Adv. Clin. Chem.*, **2000**, 35, 63–99.
- [2] Y. Xu, Y. Ding, X. Li, X. Wu, Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation, *Immunol. Cell Biol.*, **2015**, 93(5), 442–451.
- [3] W. Mi, et al., Complexes of Amyloid- β and Cystatin C in the Human Central nervous System, *J. Alzheimers Dis.*, **2009**, 18(2), 273–280.
- [4] A. Palsdottir, O. Snorrardottir, L. Thorsteinsson, Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: genetic, clinical, and pathological aspects, *Brain Pathol.*, **2006**, 16(1), 55–59.
- [5] A. Ahuja, et al., Copper mediated neurological disorder: visions into amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer and Menkes disease, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **2015**, 29, 11–23.
- [6] S. Paik, et al., Copper(II)-induced self-oligomerization of alpha-synuclein, *Biochem. J.*, **1999**, 340, 821–828.

Indeksy uczestników

B

Barabaś Anna M., 18

Barańska Izabela, 19

Becht Angelika, 20

C

Czarna Justyna, 21

Czerchawy Aleksandra, 22

D

Dębiec Katarzyna, 23

Dworak Aneta, 24

Dywicki Paweł, 25

Dzieszkowski Krzysztof, 26

F

Faron Dawid, 27

Frankowski Sebastian, 28

G

Godlewska Klaudia, 29

Gordon Diana, 30

Gozdalik Jan T., 31

Grabowska Ola, 32

Guć Maria, 33

H

Hernik Dawid, 34

I

Iwan Dominika, 35

Izidorczyk Grzegorz, 36

J

Janiszewski Tomasz, 37

Jędrzejczyk Marta, 38

K

Kaczor Marcin, 39

Kafka Anna, 40

Kamrowski Dominik, 41

Klarek Mateusz, 42

Kobyłański Marek P., 43

Kołat Sonia, 44

Kowalewski Emil, 45

Kowalska Dorota, 46

Kubiś Agnieszka, 47

Kuklińska Agata, 48

Kulpa Amanda, 49

L

Ledwoń Patrycja, 50

M

Makowska Marta, 51

Malinowski Jacek, 52

Miller Adriana, 53

Modrzycka Sylwia, 54

Mojsa Karolina, 55

Mular Andrzej M., 56

N

Nowak Kamil, 57

Nowicki Mateusz, 58

O

Olkiewicz Katarzyna, 59

Olszewska-Kubiak Julia, 60

Orszulak Aleksandra, 61

P

Pawlaczyk Mateusz, 62



UNIWERSYTET GDAŃSKI



XVII NPCIB

Pazda Magdalena, 63

Pieniężna Aleksandra, 64

Pilis Weronika, 65

Piotrowska-Kirschling Agnieszka, 66

Prusinowski Maciej, 67

Przychodzeń Paulina, 68

R

Romaniszyn Marta, 69

Romanowska Anita, 70

S

Salamon-Krokosz Katarzyna, 71

Skibińska Monika, 72

Stachurski Oktawian, 73

Staśkiewicz Agnieszka, 74

Stępczyńska Natalia, 75

Sulik Michał, 76

Surowiak Alicja, 77

Szymczak Marta, 78

T

Tomczyk Mateusz D., 79

Toński Michał, 80

Trznadel Roksana, 81

W

Winiarska Anita, 48

Witak Weronika, 82

Ż

Żmudziński Mikołaj, 83

Żygowska Justyna, 84