



Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș, Școala Doctorală de Medicină și Farmacie

Rezumatul tezei de doctorat intitulată „CONTRIBUȚII LA STUDIUL METABOLISMULUI MONOGLUTAMATULUI DE SODIU ȘI LA IDENTIFICAREA ALTOR POTENȚIALE EFECTE BIOLOGICE ALE ACIDULUI GLUTAMIC ȘI ALE UNOR DERIVAȚI STRUCTURALI PRIN METODE *IN SILICO* ȘI *IN VITRO*”

Doctorand: Moldovan (Oancea) Octavia-Laura

Coordonator științific: Prof. univ. dr. Rusu Aura

Introducere

Acidul glutamic (AGL) este un aminoacid neesențial cu rol cheie în multiple căi metabolice. Acesta prezintă o structură chimică avantajoasă, ușor de optimizat pentru a forma derivați structurali cu noi efecte biologice. Monoglutamatul de sodiu (MSG) este utilizat ca aditiv alimentar, însă posibila toxicitate la utilizarea pe termen lung ridică semne de întrebare cu privire la siguranța sa. Glutamina (GLN) este amida AGL cu un rol esențial în dezvoltarea celulară, inclusiv a celulelor canceroase; metabolismul GLN este vizat de dezvoltarea unor noi agenți anticanceroși. Derivați ai AGL pot fi optimizați în vederea obținerii unor compuși cu efect anticanceros, antibacterian sau care influențează formarea de biofilm bacterian.

Studiul 1. Evaluarea potențialei toxicități a consumului subcronic de monoglutamat de sodiu la șobolanii Wistar în vârstă de doi ani

Scopul acestui studiu a fost evaluarea comparativă a aspectelor metabolice pozitive și negative ale consumului subcronic de MSG în cazul șobolanilor cu vârsta de doi ani. S-a urmărit impactul dozei zilnice acceptate (ADI) și al dozei fără efecte adverse observate (NOAEL) ale MSG. Parametrii biochimici și metabolici serici evaluați includ aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), fosfataza alcalină (FA), colesterolul total (CT), trigliceridele (TG), bilirubina totală (BT), bilirubina directă (BD), creatinina (CR) și ureea (UR). Probele histologice vizate sunt țesutul hepatic, renal și stomacul. Protocolul de lucru a fost aplicat șobolanilor Wistar în vârstă de doi ani la care s-a administrat MSG în diferite doze. Diferențe semnificative statistic au fost observate în cazul ALT, FA și CR. Modificările cu posibilă importanță biologică sunt: valorile ALT, FA, BD, BT și UR, mai scăzute la doze ridicate de MSG; scăderea valorilor AST, CT, TG, UR, BD și BT de la lotul neconsumator de MSG la lotul 1 (doză de MSG echivalentă cu cea ADI la om), sau la loturile 2 (1500 mg/kg corp/zi MSG) și 3 (3000 mg/kg corp/zi MSG - doză apropiată de valoarea NOAEL). Modificările histologice prezente la nivel hepatic și renal nu pot fi corelate cu consumul subcronic de MSG. Stomacul nu a suferit modificări histopatologice. Aspectele metabolice pozitive ale AGL s-au evidențiat mai bine decât cele negative la șobolanii vârstnici. Efectul hormesis, cu efecte protectoare ale dozelor scăzute de specii reactive de oxigen și implicațiile biochimice ale AGL susțin ipoteza unui potențial mecanism de apărare declanșat de consumul subcronic de MSG la șobolanii vârstnici.

Studiul 2. Evaluarea *in silico* a unor noi hibrizi ipotetici de tipul acid glutamic-fluorochinolonă ca potențiali inhibitori ai topoizomerazei II umane cu efect anticanceros

Ipoteza acestui studiu a fost interacțiunea unor noi potențiali hibrizi teoretici, obținuți din moleculele unor fluorochinolone (FC) uzuale și AGL, cu topoizomeraza II umană (enzima țintă a FC). Hibrizii pot acționa asupra unor linii celulare canceroase, similar altor inhibitori ai topoizomerazei II umane cu efecte anticanceroase (exemplu etopozidul). Evaluarea prin metode *in silico* a 27 de hibrizi formulați teoretic de tipul AGL-FC a sugerat o posibilă activitate inhibitorie asupra topoizomerazei II, iar cele mai sensibile linii celulare canceroase pot fi leucemia mieloidă acută la adulți (OCI-AML2), carcinomul vezicii urinare (UMUC3) și leucemia promielocitară (HL-60). Hibridul OF-3-EDA-AGL prezintă cele mai bune rezultate ale andocării moleculare la complexul topoizomeraza II beta umană-ADN, utilizând situsul de legare al etopozidului. MF-7-AGL s-a dovedit a fi candidatul ideal pentru a deveni compus cap de serie datorită similarității ridicate a proprietăților fizico-chimice cu etopozidul, coeficientului Tanimoto favorabil, capacității de inhibare a topoizomerazei II și rezultatelor promițătoare ale interacțiunii cu enzima țintă (complexul topoizomerază II beta umană-ADN).

Studiul 3. Studiul interacțiunii unor derivați structurali ai acidului glutamic cu glutaminaza umană prin metode *in silico*

Scopul acestui studiu a fost formularea teoretică a unor serii de compuși derivați de la structura AGL cu potențială activitate anticanceroasă. Un număr de 123 de derivați teoretici ai AGL au fost obținuți și supuși unui algoritm de selecție bazat pe metode *in silico* care a eliminat derivații cu proprietăți necorespunzătoare. Cei 9 derivați selectați au fost incluși în două studii de andocare moleculară la glutaminaza umană, utilizând situsurile de legare ale unui inhibitor alosteric necompetitiv al glutaminazei și ale unui inhibitor de glutaminază care „imită” structura GLN. Capacitatea de inhibare a glutaminazei și coeficientul Tanimoto raportat la GLN au fost determinate *in silico*. Corelând rezultatele interacțiunii cu glutaminaza umană cu cele ale capacității inhibitorii a glutaminazei și ale coeficientului Tanimoto, derivatul 1 (Acid 2-amino-5-etoxi-5-oxopentanoic) și derivatul 3 (Acid N,N-dimetilglutamic) pot fi candidați pentru a deveni compuși cap de serie.

Studiul 4. Evaluarea efectului acidului glutamic și al unor analogi structurali asupra activității bacteriene și abilității bacteriilor de a forma biofilm

Scopul acestui studiu a fost evaluarea *in vitro* a activității antibacteriene prin determinarea concentrației minime inhibitorii, concentrației minime bactericide și a influenței asupra formării de biofilm bacterian a AGL și a unor derivați (GLN, MSG și diesterului etilic al AGL (DEAGL)) pe tulpini bacteriene de referință, Gram-pozitive și Gram-negative. Cele mai promițătoare rezultate au fost obținute pentru compusul DEAGL, care a avut activitate antibacteriană pe toate cele șase tulpini bacteriene luate în studiu; acest compus a manifestat activitate inhibitorie bacteriană la concentrațiile 12,75 mg/ml și 25,5 mg/ml și activitate bactericidă la 51 mg/ml și 25,5 mg/ml, în funcție de tulpina bacteriană testată. Rezultatele indică o tendință a celor patru compuși testați de stimulare a formării de biofilm bacterian sau o lipsă a influenței asupra acestuia, în funcție de tulpina bacteriană sau compus.