



## **„Wpływ glikoproteiny -P na rozmieszczenie wybranych chiralnych kongenerów polichlorowanych bifenyli oraz ich metabolitów u myszy”**

### **Bartłomiej Milanowski**

**Stypendysta projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki**

Fizykochemiczne właściwości oraz długotrwałe i powszechne stosowanie polichlorowanych bifenili (PCB), trwałych zanieczyszczeń organicznych, zaowocowały ich wszechobecnością w środowisku. W zależności od liczby i położenia atomów chloru w cząsteczce bifenylu można teoretycznie wyróżnić 209 tzw. kongenerów PCB. Wynikające z budowy przestrzennej właściwości fizykochemiczne i uwarunkowane nimi efekty biologiczne nie są identyczne w obrębie całej grupy związków. Żeby w pełni poznać działanie toksyczne chiralnych kongenerów PCB ważne jest zrozumienie mechanizmów ich absorpcji i dystrybucji. Powszechnie uważa się, że wchłanianie i przemieszczanie cząsteczek PCB w organizmach żywych zachodzi zgodnie z mechanizmem dyfuzji biernej. Z drugiej strony istnieją doniesienia naukowe opisujące selektywne rozmieszczenie kongenerów w różnych tkankach i organach badanych organizmów. Mimo, że badania te sugerują, iż wchłanianie i depozycja PCB w różnych kompartmentach zachodzi inaczej pomiędzy różnymi kongenerami, to jednak do tej pory nie przeprowadzono eksperymentów nad aktywnym transportem tej grupy związków *in vivo*. Opierając się na powyższych doniesieniach oraz na wynikach badań zależności struktura-aktywność, przyjęto hipotezę, że chiralne kongenery PCB mogą być substratem dla glikoproteiny-P (P-gp). P-gp jest białkiem z rodziny ABC, kodowanym genem wielolekowej oporności - MDR1. Potwierdzenie lub odrzucenie tego założenia będzie możliwe poprzez przeprowadzenie badań *in vivo* na organizmach myszy FVB (wildtype) oraz myszy pozbawionych genu *mdr1a/1b* (knockout). Zaplanowane badania polegają na określeniu różnic w rozmieszczeniu wybranych, chiralnych kongenerów PCB oraz ich hydroksylowych i metylosulfonowych metabolitów w tkankach, narządach i wydalinach myszy po jednorazowym podaniu doustnym mieszaniny tych związków. Jak do

tej pory istnieje niewiele doniesień naukowych na ten temat, a realizacja powyższego projektu umożliwi pogłębienie tej wiedzy poprzez:

- opracowanie metodyki do oznaczania wybranych, chiralnych kongenerów PCB i ich metabolitów w próbkach biologicznych,
- określenie profili stężeń PCB i ich metabolitów w organach i tkankach zwierząt doświadczalnych po jednorazowym doustnym podaniu mieszaniny wybranych kongenerów chiralnych, obecnych w środowisku.

Zaproponowana w ramach realizacji pracy doktorskiej, metodologia badań pozwoli stworzyć standardowe procedury operacyjne (SOP) w celu określenia procesów dystrybucji wielu ksenobiotyków (nie tylko PCB) w pojedynczym eksperymencie na modelu zwierzęcym. Pozwoli to na badania przesiewowe dużej liczby związków chemicznych w jednym eksperymencie na zwierzętach.

W trakcie realizacji projektu zostanie stworzona międzynarodowa, interdyscyplinarna grupa specjalistów z jednostek badawczych Poznania oraz University of Iowa (USA), współpracujących w dziedzinie chemii analitycznej i toksykologii. W ten sposób podniesiony zostanie prestiż uczelni, nastąpi rozbudowanie infrastruktury badawczej o charakterze ponadregionalnym, co koreluje ze współczesnymi trendami konsolidacji środowisk naukowych i wzmocni pozycję poznańskich ośrodków badawczych na arenie krajowej i międzynarodowej. Planowane publikacje (m. in. w *Environment International*) stanowiąc będą element promocji myśli naukowej współpracujących ośrodków i zgodne są z Regionalną Strategią Innowacji oraz kampanią „POZnań\* Miasto know-how”.