

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



**ABORDAREA INTERDISCIPLINARĂ A STUDIILOR  
CANTITATIVE STRUCTURĂ CHIMICĂ –  
ACTIVITATE BIOLOGICĂ ȘI A STUDIILOR  
FIZICOCHEMICE ÎN CERCETAREA SUBSTANȚELOR  
BIOACTIVE CU ROL FARMACEUTIC**

**REZUMAT**

**Lector.univ.dr.chim.farm. CORINA SEIMAN**

**Timișoara  
2022**

## REZUMAT

*"Man can only become man through education.  
He's nothing but what education makes of him."* (Immanuel Kant)

Expertiza în domeniile farmacie, chimie, biologie, și drept vor avea menirea de a coagula informațiile de la toate nivelele astfel încât să ofere informații actuale, de perspectivă în cercetarea farmaceutico-chimico-medicală de mare anvergură și importanță în cadrul atât legislative, cât și socio-economic al stadializării actuale.

Paradigma tehnico-economică din Europa a determinat schimbări radicale care își pun amprenta în viață reală, în orice domeniu. Harmakorpi (2002) spunea că dezvoltarea regională este o scenă pe care actorii regionali cu diferite viziuni și strategii joacă împreună.

Politica proprie de dezvoltare personală are în vedere un ansamblu de măsuri planificate care ținesc gravarea unor evoluții care să lase amprente definitorii în mintea și sufletele oamenilor.

Prezenta teză de abilitare își propune „să coaguleze un fir” transdisciplinar al informațiilor obținute prin cercetarea chimică, cu aplicabilitatea farmaceutică în transparența utilizării altor domenii conexe, biologia, medicina, bioinformatica.

Plantele medicinale și aromatice sunt apreciate atât pentru potențialul terapeutic, cât și pentru diversitatea combinațiilor de compuși chimici constituenți. Multe firme sunt tot mai interesate de producerea de preparate cosmetice, dermato-cosmetice, fitofarmaceutice. Consumatorii sunt tot mai preocupați de utilizarea acestor produse datorită efectelor adverse reduse, asocierea cu diverse terapii, diete.

Un preparat farmaceutic, în general, are mai multe componente asociate care în anumite condiții pot reacționa între ele, determinând degradarea preparatului sub influența diferiților factori care provin din structura preparatului, fie datorită unei asocieri necorespunzătoare a substanțelor într-un preparat sau posibilitatea apariției reacțiilor dintre componente. Aceste reacții pot să apară chiar din momentul preparării medicamentelor și reprezintă grupul incompatibilităților farmaceutice.

Extractele din *Urtica Dioica* au reprezentat o prima incursiune în multitudinea tipurilor de metode de extracție, umrărirea principiilor active și caracterizarea

amestecurilor complexe de compuși obținuți și caractreizarea fizico-chimică a acestora.

Activitatea hepatoprotectoare a fost dovedită folosind extract de semințe de urzică cu efect protector hepatic prin creșterea paraoxonazei, activității arilesterazei și activității catalazei hepatice. Extractul de frunze are activitate hepatoprotectoare prin scăderea alanin-aminotransaminazei (ALT), aspartat-aminotransferazei (AST) și fosfatazei alcaline (ALP). S-a demonstrat, de asemenea, că extractul de urzică exprimă activitate antivirală. Activitatea microbiană a plantei a fost testată pe diverse bacterii gram pozitive și negative, inhibând bacteriile: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *E-coli*.

Principalii compuși chimici ai urzicii sunt: flavonoide, taninuri, compuși volatili și acizi grași, polizaharide, izolectine, steroli, terpeni, proteine, vitamine și minerale [19]. Printre cele mai importante flavonoide din urzică se numără: kaempferol, izorhamnetin, quercetină, izoquercetină, astragalin, rutină și 3-rutinosidă și 3-glicozide.

Prepararea unui produs finit farmacologic cu un săpun, a urmărit o rețetă prin care s-a obținut săpunul, clasic, la care s-a adăugat extractul obținut anterior. Săpunul conține apă distilată, hidroxid de sodiu, grăsime animală, ulei de nucă de cocos, ulei de măsline și extractul de urzică obținut anterior.

O altă ramificație a exploatării compușilor bio-activi utilizați în medicină și farmacologie, este data de grupa ciupercilor care oferă o serie de arealuri terapeutice. Ciupercile, prezintă azi un interes ridicat la nivel mondial. Ele ocupă o poziție centrală în rândul organismelor inferioare. În țările dezvoltate, cultura de ciuperci a devenit una dintre cele mai importante culturi horticoale. Acestea sunt disponibile pe tot parcursul anului și sunt folosite în cantități enorme datorită valorilor nutriționale și beneficiilor farmacologice.

Ciupercile comestibile sunt organisme cărnose, pline de fructe. Ele cresc deasupra și sub pământ și au un gust, o aromă și o textură fină, fără a fi otrăvitoare.

În acest fel, numeroase reziduuri pot fi convertite în produse alimentare, prin procesele de reciclare biologică. Ciupercile *Pleurotus* *Ostreatus* au abilitatea de a biotransforma compușii organici.

Ca exemplu, reducerea regio- și stereoselectivă a grupei carbonil din 4-metil-3-metil-5-heptadionă, care dă naștere la (4S, 5S)-5hidroxi-4-metil-3-heptanonă cu o puritate de 96%.

Substanțele cu interes ridicat din ciupercile *Pleurotus Ostreatus* sunt statinele (lovastatina), cu rol predominant, hipocolesterolemiant, și pleuranul (beta-D-glucanul), cu rol antioxidant, antibacterian, dermatologic și imunomodulator. Aceștia sunt compușii principali ai ciupercii *Pleurotus*, care contribuie, atât în stare naturală cât și în cea sintetică, la menținerea homeostaziei corpului uman. Statinele, sunt din punct de vedere chimic ceto-enoli și prin intermediul lor, ciupercile *Pleurotus Ostreatus* își manifestă rolul hipocolesterolemiant.

Ele sunt de mai multe tipuri, dintre care, cele mai importante: Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina.

Moleculele de colesterol, alături de fosfolipide, sunt componente ale membranelor celulare, acestea funcționând ca și molecule de semnalizare.

Colesterolul trece prin fluxul sanguin în pachete mici numite lipoproteine. Aceste „ambalaje” sunt făcute din grăsimi (lipide) în interior și proteine la exterior. Două tipuri de lipoproteine poartă colesterolul în organism: lipoproteine cu densitate scăzută (LDL sau colesterol rău) și lipoproteine cu densitate mare (HDL sau colesterol bun), ambele având o importanță ridicată în transportul de colesterol, însă un nivel ridicat al LDL duce la acumularea de colesterol în artere. HDL transportă colesterolul din alte părți ale corpului înapoi în ficat, acesta eliminând excesul de colesterol din organism.

Colesterolul crescut din sânge duce la boli coronariene (acumulări în interiorul arterelor). Nivelul mărit al colesterolului LDL, crește și riscul apariției bolilor de inimă, în timp ce nivelul crescut al colesterolului HDL din sânge este asociat cu șanse scăzute de apariție ale bolilor de inimă. În timp, acumulările de colesterol rigidizează arterele coronare și îngustează calibrul acestora. Acest proces limitează fluxul de sânge bogat în oxigen de la inimă, fapt ce duce la formări de cheaguri și blocarea fluxului sanguin.

Principalul mecanism de acțiune al statinelor este acela de a inhiba activitatea reductazei HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductază sau HMG-CoA) și de a reduce astfel sinteza colesterolului la nivelul ficatului.

Rolul antibacterian, antioxidant, imunomodulator și dermatologic al ciupercii *Pleurotus Ostreatus*, este îndeplinit de pleuran (beta-1,3/1,6-D-glucan), care este un polizaharid insolubil.

În vederea obținerii compușilor activi din ciuperca *Pleurotus Ostreatus*, ca și metoda de extracție, am folosit metoda de extracție cu acetat de etil în mediu acid, cu alcool și cu apă.

Activitatea antibacteriană a extratului de *Pleurotus* în etanol s-a testat pe 7 tulpini bacteriene de referință: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Proteus mirabilis* (ATCC 12453), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 35657), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615), *Candida albicans* (ATCC 10231) (MicroBioLogics – MediMark, France).

Pentru a analiza structura compușilor bioactivi din ciupercile *Pleurotus Ostreatus*, s-au folosit metode spectroscopice. Aceste metode au în vedere identificarea legăturilor pe care compușii studiați le formează, bazându-se pe absorbția radiației luminoase. Pentru a analiza efectul pe care aceste ciuperci le au din punct de vedere farmacologic, s-a studiat activitatea lor pe culturi de bacterii.

Dintre metodele spectroscopice, utilizate, amintim spectroscopia IR și UV/VIS, cromatografia în strat subțire.

În spectrul extractului de ciupercă *Pleurotus Ostreatus* (Figura 28) s-a evidențiat existența unui pic mai intens la o frecvență de aproximativ 328 de nm. Datele din literatură confirmă absorbția solventului (acetat de etil) la această valoare.

În analiza UV/VIS, Lovastatina a fost degradată după o scurtă perioadă de timp.

Una dintre posibilitățile de degradare este o reacție de oxidare. Nu s-a semnalat efectul antibacterian al extractului de *Pleurotus Ostreatus* față de *Streptococcus pyogenes* și *Pseudomonas aeruginosa* la concentrația testată.

Acest studiu exemplifică importanța plantelor în patologia infecțioasă, evidențiind efectul antibacterian al extractelor care, deși nu pot înlocui chimioterapicele antiinfecțioase, în anumite boli pot fi utilizate pentru acțiunea lor antibacteriană și antifungică în anumite preparate topice sau în combinație cu alte substanțe sporind proprietățile lor antiinfecțioase.

Extragerea, strategia computațională și activitatea antibacteriană a compușilor naturali din nuci comportă o relație transdisciplinară cu aspecte de bio-informatică.

Antioxidanții extrași din compușii de nuc pot fi folosiți în sistemele vii, pentru efectul antioxidant prin acțiunea chimică asupra radicalilor liberi de oxigen și, de asemenea, pentru a crește stabilitatea alimentelor prin prevenirea peroxidării lipidelor.

O nouă strategie în afecțiunile virale este identificarea și utilizarea compușilor naturali, cu efecte secundare reduse, dar cu mecanism încă incert.

Relația cantitativă structură-activitate (QSAR) aplicată moleculelor sintetice și naturale mici și foarte mari a determinat și a comparat caracteristicile moleculare ale mai multor compuși izolați din nuci, și anume: acid elagic, pedunculagină și tellimagrandină. De asemenea, au fost analizate caracteristicile ADMET ale acestor compuși naturali în comparație cu antibiotice sintetice.

Generarea de modele de relație de activitate biologică de înaltă precizie (SAR) ca și medicamente antimicrobiene și explorarea de noi perspective pentru înțelegerea mecanismelor de acțiune prin utilizarea metodelor de calcul reprezintă nu doar o viziune modernă cât și cost-eficientă pentru cercetarea, dezvoltarea noilor direcții în medicina bazată pe dovezi.

Efectul antibacterian al extractului alcoolic de sămbure de nuca se dovedește a avea o acțiune bună asupra culturilor de bacterii cu efecte potențiale negative asupra sănătății umane, ceea ce ne poate ajuta în viitor să producem multe extracte de plante naturale care pot duce nu numai la înlocuirea antibioticelor la care bacteriile vor câștiga rezistență.

În studiul ADMET și SAR structurile de acid elagic și ofloxacină prezintă similaritate ridicată, acidul elagic respectă, de asemenea, regula celor cinci a lui Lipinski, deci putem spune că acidul elagic are activitate asemănătoare medicamentului.

Simularea moleculară cuprinde tehnici de calcul utilizate pentru a modela interacțiunile dintre molecule și de a furniza informații despre afinitățile de legare a diversilor liganzi la structurile tinta specifice.

Aceste tehnici sunt utilizate în domenii precum chimia combinatorială, drug design, biologie computațională și relație structură-activitate biologică (QSAR), aplicate sistemelor moleculare variind de la sisteme de molecule mici la complexe macromoleculare.

Generarea de modele QSAR bazate pe serii de compuși de novo precum și medicamente utilizate în clinica, pentru tratarea a două boli cardiovasculare, neurologice, microbiene.

Modele QSAR au fost folosite pentru a evalua activitatea biologică a acestor compuși și în aceste studii am stabilit contribuțiile ionilor membranari la caracterul antagonist al acestor medicamente pentru receptorul specific. Validitatea statistică a

modelelor QSAR este indicată de valori semnificative ale parametrilor statistici ( $q^2$ , cross-validation  $R^2$  și coeficientul de corelație  $R^2$ ).

Expertiza în domeniile farmacie, chimie, biologie, și drept vor avea menirea de a coagula informațiile de la toate nivelele astfel încât să ofere informații actuale, de perspectivă în cercetarea farmaceutico-chimico-medicală de mare anvergură și importanță în cadrul atât legislativ, cât și socio-economic al stadializării actuale.