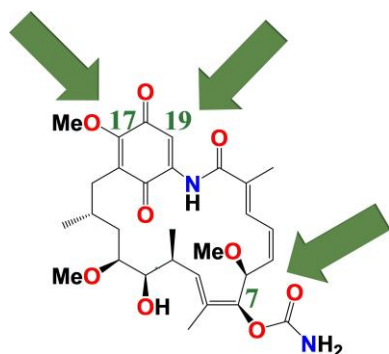


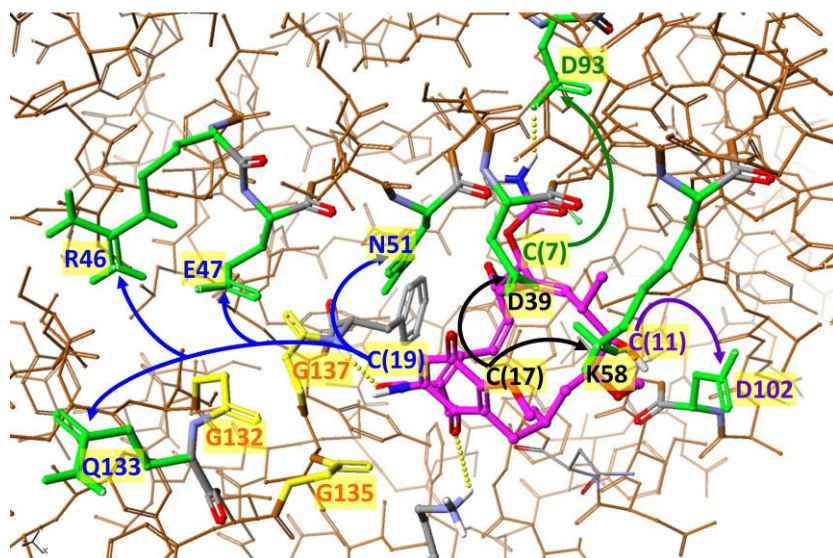
POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W J. POLSKIM)

Geldanamycyna (Rys. 1) i inne strukturalnie podobne ansa-makrolidy należą do naturalnie występujących antybiotyków o istotnym potencjale przeciwnowotworowym. Mechanizm przeciwnowotworowej aktywności tego typu produktów naturalnych jest ściśle związany z inhibicją aktywności tzw. heat shock proteins (białek szoku cieplnego) takich jak Hsp90, które są odpowiedzialne za procesy fałdowania kluczowych białek istotnych w regulowaniu procesów komórkowych. Wprowadzenie polarnych podstawników (guanidyn, amidyn, układów heterocyklicznych, fosforanów i fosfonianów) do szkieletu geldanamycyny w pozycje C(7), C(17) i C(19) jest zaplanowane tak aby poprawić sposób dokowania w centrum wiązania białek chaperonowych Hsp90 (Rys. 2), zmniejszyć toksyczność oraz w celu zwiększenia rozpuszczalności w wodzie nowych pochodnych geldanamycyny. Dzięki wprowadzeniu racjonalnie zaprojektowanych podstawników w pozycje C(17) i C(19), nowe analogi geldanamycyny będą mniej podatne na podstawienie tych pozycji poprzez grupy SH-glutationu, a co za tym idzie będą odznaczały się niższą toksycznością. Z kolei nowo wprowadzone ramina triazolowo-fosfonianowe „udające” ATP będą stanowiły zawadę steryczną blokującą dostęp do rejonu trzech glicyn G132, G135 i G137 wiążących ATP w chaperonach Hsp90. Ustalona aktywność przeciwnowotworowa/selektywność i fizyko-chemiczne parametry razem z analizą dokowania w centrum wiązania ludzkiego białka chaperonowego Hsp90 umożliwią wyciągnięcie wniosków na temat pożądanej struktury podstawników w celu uzyskania kompromisu pomiędzy aktywnością przeciwnowotworową a obniżoną toksycznością względem zdrowych komórek. Przeprowadzone badania dotyczące chemicznych przekształceń ukażą pewne możliwości i ograniczenia w odniesieniu do reaktywności wybranych rejonów geldanamycyny i wzbogacą wiedzę na polu chemii ansa-antybiotyków. Zaprojektowane modyfikacje mogą być źródłem efektywnych i biodostępnych kandydatów na leki przeciwnowotworowe, strukturalnie opartych o układ makrocykliczny geldanamycyny.



Geldanamycyna

Rys. 1 Struktura geldanamycyny i kluczowe rejony badań SAR (structure-activity relationships).



Rys. 2 Rozważane rejony badań SAR w odniesieniu do planowanych modyfikacji w pozycjach C(7), C(17) i C(19) szkieletu geldanamycyny (różowy kolor) i ukierunkowane na kluczowe reszty aminokwasowe (zielony kolor) docelowego białka – Hsp90 o aktywności ATP-azy (brązowy kolor).