

Związki steroidowe są powszechnie kojarzone z dopingiem w sporcie. Jednak grupa związków steroidowych jest dużo większa. W organizmie człowieka wykryto jak dotąd istnienie kilkuset różnych steroidów, które odpowiedzialne są za regulowanie niemal wszystkich procesów fizjologicznych. Do tej grupy zaliczane są także szeroko wykorzystywane w medycynie leki o działaniu przeciwzapalnym, ale także hormony płciowe, środki antykoncepcyjne czy inhibitory aromatazy. W związku z tym, że ich działanie jest zazwyczaj wielokierunkowe to dąży się do uzyskania takich związków, które wykazują jak najwyższą pożądaną aktywność biologiczną przy jednocześnie najslabszych działaniach niepożądanych. Wiadomo, że wprowadzenie grupy hydroksylowej, głównie w pozycje 7 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , i 16 $\alpha$ , istotnie zmienia ich aktywność biologiczną. Steroidy z ugrupowaniem laktonowym w pierścieniu D były pierwszymi inhibitorami aromatazy, czyli enzymu przekształcającego męskie (androgeny) w żeńskie hormony (estrogeny). Inhibitory te stosuje się w leczeniu hormonozależnych nowotworów (piersi i prostaty), ale są również powszechnie stosowane przez osoby uprawiające sporty siłowe i estetyczne.

Ponieważ związki steroidowe zbudowane są z co najmniej 17 atomów węgla połączonych w cztery pierścienie, stąd też trudno jest wprowadzić ukierunkowane modyfikacje na drodze syntezy chemicznej. Rozwiązaniem są biotransformacje, czyli przekształcenia związków prowadzone przez aparat enzymatyczny mikroorganizmów np. grzybów strzępkowych. Mikroorganizmy mają tę przewagę nad syntezą chemiczną, że nie wymagają wieloetapowych procesów z użyciem toksycznych odczynników trudnych do utylizacji. Biotransformacje zachodzą w łagodnych warunkach, w środowisku wodnym i dają produkty o określonej konfiguracji przestrzennej, co w medycynie ma niebagatelne znaczenie. Bardzo ważne jest jednak poszukiwanie nowych mikroorganizmów zdolnych do określonych przekształceń substratów. W proponowanym projekcie po raz pierwszy do transformacji zmodyfikowanych związków steroidowych zostaną użyte gatunki grzybów strzępkowych infekujących owady (*Isaria fumosorosea*, *Isaria farinosa*, *Beauveria bassiana* i *Beauveria caledonica*). Grzyby entomopatogenne wykorzystywane są jako biopestycydy do regulowania populacji szkodników upraw w związku z czym ich bezpieczeństwo w stosunku do ludzi zostało gruntownie przebadane i potwierdzone.

Związki steroidowe naturalnie występujące w organizmie człowieka zostaną zmodyfikowane na drodze syntezy chemicznej przez zastąpienie atomu tlenu w grupie karbonylowej i hydroksylowej atomem siarki. Powstaną w ten sposób, również aktywne biologicznie, tiosteroidy, które następnie zostaną poddane biotransformacjom za pomocą wyżej wspomnianych grzybów entomopatogennych. W ten sposób uzyskane zostaną nowe - nieopisane w literaturze związki steroidowe. Wszystkie wyjściowe oraz otrzymane na drodze chemicznej i mikrobiologicznej związki zostaną poddane badaniom w celu ustalenia ich zdolności do inhibicji aromatazy. Dodatkowo wszystkie steroidy zostaną użyte w badaniach cytotoksyczności w stosunku do prawidłowych i nowotworowych linii komórkowych.

**Celem projektu jest zbadanie metabolizmu związków steroidowych zawierających ugrupowanie tioketonowe lub tiolowe w kulturach entomopatogennych grzybów strzępkowych i porównanie go z metabolizmem niemodyfikowanych chemicznie związków. Dodatkowo zostanie zbadana zależność pomiędzy aktywnością biologiczną a strukturą otrzymanych związków.**

Zastosowanie biotransformacji do modyfikacji związków zawierających grupę tioketonową może prowadzić do uzyskania nowych pochodnych trudnych do otrzymania na drodze chemicznej syntezy oraz posiadających wyższą albo wyraźnie zmienioną aktywność biologiczną w stosunku do substratów. Porównanie transformacji związków niemodyfikowanych (naturalnie występujących w organizmie człowieka) z produktami syntezy chemicznej pozwoli na szczegółowe poznanie metabolizmu grzybów entomopatogennych. W związku z tym, że biotransformacje uznawane są za modele metabolizmu ssaków, możliwe będzie przewidzenie z dużym prawdopodobieństwem metabolizmu potencjalnych leków steroidowych w organizmie człowieka.

Planowane badania dostarczą także cennych informacji na temat zależności pomiędzy aktywnością inhibicyjną w stosunku do ludzkiej aromatazy a budową zmodyfikowanych związków steroidowych zawierających ugrupowanie tioketonowe. Wyniki poszerzą obecny stan wiedzy na temat budowy inhibitorów aromatazy i mogą nadać nowy kierunek rozwoju tej grupie leków. Dzięki testowi SRB zostanie określona cytotoksyczność tych związków w odniesieniu do prawidłowych i nowotworowych linii komórkowych, co może być kolejnym krokiem w kierunku lepszego poznania tych związków.