

*Racjonalne projektowanie* jest jednym z najważniejszych postępów nauk medycznych, farmaceutycznych i biotechnologicznych ostatnich dziesięcioleci. Opiera się ono na poszukiwaniu zależności typu struktura – aktywność projektowanej grupy cząsteczek, umożliwiających otrzymanie związku o najkorzystniejszych właściwościach, tj. wysokiej aktywności, niskiej toksyczności i możliwie dużej selektywności. Zależność struktura-aktywność nie dostarcza jednak jednoznacznej informacji o grupach funkcyjnych cząsteczki, które oddziałują z celem molekularnym. Wiedza taka może stanowić podstawę rozpoczęcia nowych prac badawczych mających na celu poszukiwanie jeszcze lepszych pochodnych bądź innej grupy związków.

Jest to zagadnienie istotne zwłaszcza dla związków, które mają oddziaływać z DNA. Podczas prac przeprowadzonych do tej pory testowano różne rodzaje związków mogących wiązać się kowalencyjnie do DNA poprzez występujące w ich strukturze reaktywne grupy funkcyjne (np. chlor w cis – platynie). Obecnie, podczas prac rozwojowych nad nowymi lekami, które mają znaleźć zastosowanie w chemioterapii przeciwnowotworowej badane są związki, które oddziałują z DNA na drodze interakcji z szkieletem fosforanocukrowym, lokują się w małym bądź dużym rowku podwójnej helisy bądź też interkalują, czyli „wklinowują się” pomiędzy pary zasad azotowych. Następnie, w wyniku reakcji biochemicznych przy udziale oksydoreduktaz związki te ulegają nieodwracalnemu związaniu z celem molekularnym poprzez utworzenie wiązań kowalencyjnych z DNA, przez co stają się inhibitorami procesów życiowych komórki. Dla niektórych związków pozostało do „ukucia” jeszcze jedno, niezwykle ważne ogniwo w łańcuchu wiedzy, jakim jest poznanie struktury przestrzennej produktu aktywacji enzymatycznej, czyli cząsteczki związanej kowalencyjnie z DNA. Informacja taka pozwoli na określenie, jaka grupa funkcyjna jest istotna ze względu na aktywność substancji wobec celu molekularnego.

W badaniach nad związkami przeciwnowotworowymi bierze również udział Wydział Chemiczny Politechniki Gdańskiej. Pod kierownictwem prof. Ledóchowskiego udało się opracować pierwszy polski oryginalny lek przeciwnowotworowy, Ledakrin. Obecnie trwają prace nad syntezą nowych, lepszych pochodnych, z których wybrany, najbardziej obiecujący związek – imidazoakrydon C-1311 (Symadex), który pomyślnie przeszedł pierwszy etap badań klinicznych oraz triazoloakrydon C-1305, który był rekomendowany do prób klinicznych. Obecnie nie ma jednoznacznych dowodów określających, które fragmenty C-1311 są istotne z punktu widzenia zdolności tworzenia trwałych (kowalencyjnych) kompleksów z DNA.

Podczas prac badawczych zostaną wykorzystane zarówno techniki spektroskopii UV-VIS, 2D NMR i MS, jak i metody chromatografii HPLC. Badania mają na celu ilościowy, jakościowy i strukturalny opis powstających, kowalencyjnych adduktów DNA/Symadex bądź C-1305 oraz możliwie szczegółowy opis wszystkich etapów tworzenia takich struktur, tj. powstawania kompleksów niekowalencyjnych oraz optymalizacji procesu ich enzymatycznej aktywacji.