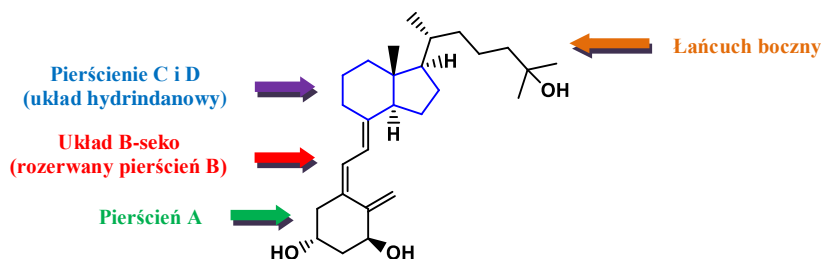


Biologicznie czynny metabolit witaminy D₃ – kalcytriol – bierze udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, procesach immunologicznych oraz proliferacji komórek i jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Sugeruje to jego liczne zastosowania w leczeniu chorób takich jak krzywica, łuszczyca czy niektóre nowotwory. Niestety terapeutyczne użycie kalcytriolu wiąże się z wykorzystaniem wysokich stężeń tego związku co jest przyczyną występowania zjawiska hiperkalcemii. Z tego powodu stale poszukuje się nowych analogów witaminy D₃, które przy zachowaniu swoich korzystnych właściwości, pozbawione byłyby jednocześnie efektu kalcemicznego.

Aktywność hormonu witaminowego determinowana jest głównie przez obecność grup hydroksylowych w pierścieniu A i łańcuchu bocznym. To dzięki nim związek ten wchodzi w kluczowe oddziaływania z jądrowym receptorem witaminy D (VDR). Nie tłumaczy to jednak aktywności analogów, które pomimo usunięcia niektórych elementów cząsteczki nadal wykazują wysokie powinowactwo do białka. Takie zjawisko wskazuje na istnienie również innych oddziaływań, które mają decydujący wpływ na aktywność tych związków.



Rys. Struktura kalcytriolu

Większość wprowadzonych dotąd modyfikacji strukturalnych dotyczyła pierścienia A i łańcucha bocznego kalcytriolu, a jedynie nieliczne związki charakteryzowały się zmianami budowy układu hydrindanowego. Wydaje się to zaskakujące z uwagi na fakt, że ugrupowanie to ma bezpośredni wpływ na pozostałe elementy cząsteczki i może odgrywać znaczną rolę podczas tworzenia oddziaływań z receptorem.

Celem niniejszego projektu jest otrzymanie nowych analogów kalcytriolu o zmodyfikowanym pierścieniu D i wykorzystanie tych związków w celu poznania wpływu tego ugrupowania na aktywność biologiczną hormonu witaminowego. Zaprojektowane związki otrzymane zostaną na drodze syntezy totalnej i zostaną przebadane pod kątem wiązalności z receptorem witaminy D (VDR), aktywności przeciwnowotworowej oraz właściwości kalcemicznych. Analiza struktury analogów pozwoli na określenie kluczowych oddziaływań z białkiem i porównanie wyników eksperymentalnych z danymi teoretycznymi. Istotnym celem projektu jest również nowa propozycja syntezy układów bicyklicznych.