

Projekt „Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”
realizowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
POIG.01.01.02-14-102/09

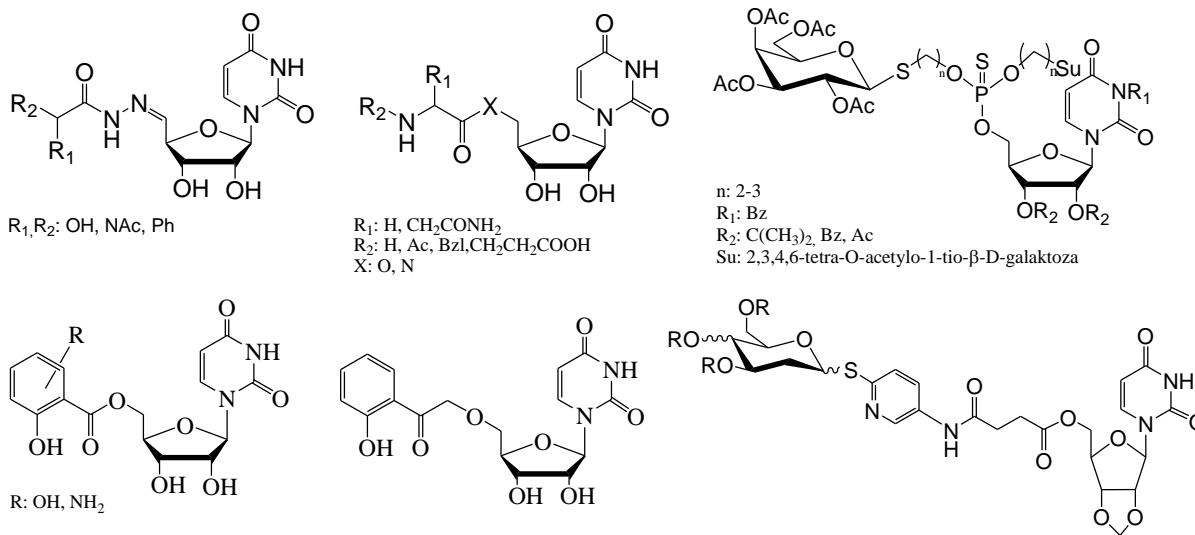
Lider Projektu: Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Synteza i ocena aktywności biologicznej analogów substratów glikozylotransferaz

T. Bieg, M. Grec, P. Hahn, A. Kasprzycka, K. Komor, R. Komor, K. Kral, K. Papaj, G. Pastuch-Gawołek, U. Nawrot¹, J. Paszkowska, A. Ptaszek-Budniok, I. Wandzik, W. Szeja
Politechnika Śląska, Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii, Gliwice
¹ *Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Mikrobiologii, Wrocław*

Glikozylotransferazy (GTs) są enzymami katalizującymi reakcję przeniesienia jednostki cukrowej z substratu typu donora (NDP-cukier) na grupę hydroksylową cząsteczki akceptora, którą może być rosnący łańcuch oligosacharydowy, lipid lub białko. Zmiany aktywności GTs mają wpływ na wiele procesów zachodzących w organizmach żywych. GTs uczestniczą w biosyntezie antygenów krwi, mają wpływ na choroby związane z zapaleniem stawów oraz rozwój komórek nowotworowych¹. Z tego względu enzymy te są celem molekularnym podczas projektowania nowych leków.

Celem pracy jest synteza potencjalnych inhibitorów GTs o charakterze kompetycyjnym. Związki takie zaprojektowane zostały jako analogi substratów GTs o charakterze donora. Naturalne substraty typu donora zawierają część nukleozydową połączoną za pomocą wiązania difosforanowego z grupą monosacharydową. Większość GTs wykorzystuje urydyno-5'-difosforany cukrowe jako substraty typu donora. Ugrupowanie difosforanowe odgrywa kluczową rolę w wiązaniu w centrum aktywnym enzymu poprzez wiązania koordynacyjne z dwuwartościowymi jonami metali. Wiele znanych inhibitorów zawiera grupy naśladujące ugrupowanie difosforanowe. W ramach niniejszego zadania przeprowadzono syntezę pochodnych urydyny podstawionych w pozycji C-5' o charakterze estrów, eterów, amidów i tiofosfoestrów o potencjalnej możliwości kompleksowania dwuwartościowych jonów metali. Substratem wyjściowym do syntezy tytułowych związków były selektywnie zabezpieczone pochodne urydyny i 5'-aminourydyny.



Podjęte zostały badania nad określeniem aktywności tych związków jako inhibitorów handlowo dostępnej 1,4- β -GalT w badaniach *in vitro*. Do wyznaczenia wartości IC_{50} został wykorzystany substrat typu akceptora zawierający fluorescencyjną grupę dansylową. Jako metodę analityczną

zastosowano technikę RP HPLC z detekcją fluorescencyjną. Równolegle nowe pochodne nukleozydowe zostały poddane badaniom aktywności przeciwgrzybiczej. Aktualnie uważa się, że inhibitory dwóch glikozylotransferaz: syntazy chitynowej i syntazy glukanowej mogą być selektywnymi i bezpiecznymi środkami przeciwgrzybiczymi. Aktywność przeciwgrzybicza oznaczona została metodą mikrorozcieńczeniową z zastosowaniem podłoża RPMI 1640 buforowanego MOPS na dwóch szczepach wzorcowych: *Candida albicans* i *Aspergillus fumigatus*.

Literatura:

1. *Essentials of Glycobiology Second Edition*, Eds.: A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esco, H. H. Freeze, P. Stanley, C. R. Bertozzi, G. W. Hart, M. E. Etzler, CSHL Press, 2009, 784 pp.