



Faculty
of Chemistry



Wolontariat studencki: grupa badawcza Prof. dr hab. Piotra Przybylskiego

Zakład Chemii Produktów Naturalnych

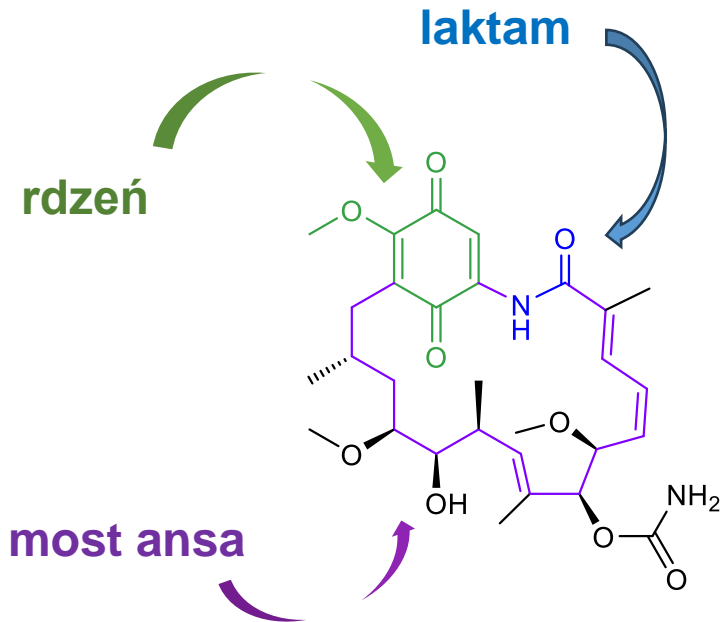
Tematyka badawcza podejmowana przez grupę badawczą Prof. dr hab. Piotra Przybylskiego



Tematyka z zakresu chemii produktów naturalnych oraz chemii medycznej:

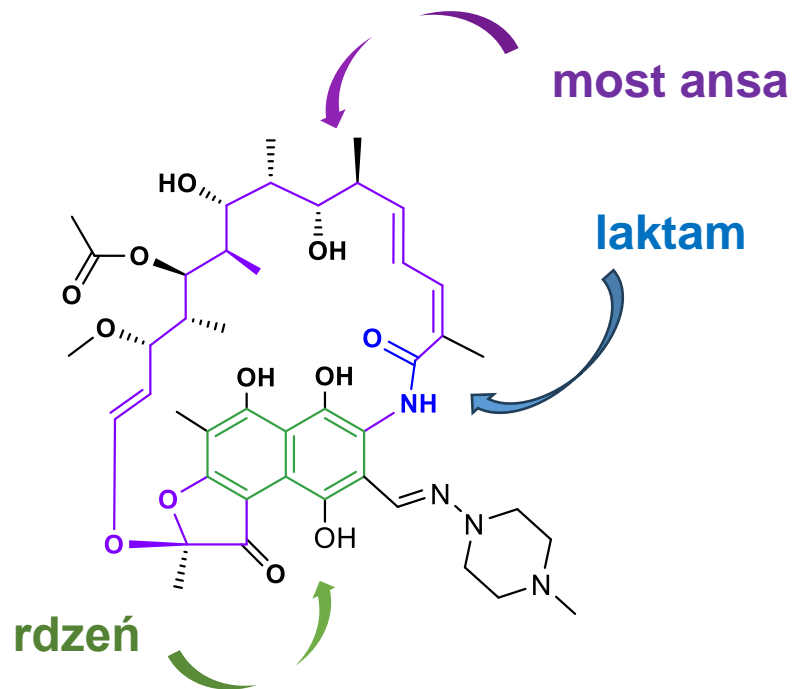
- Modyfikacje strukturalne antybiotyków makrolidowych i ansamycynowych, tworzenie hybryd z cząsteczkami aktywnymi biologicznie np. z kolchicyną
- Badanie struktury otrzymanych związków z wykorzystaniem metod spektroskopowych: ^1H NMR i ^{13}C NMR, 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC, NOESY/ROESY), FT-IR oraz spektrometrii mas ESI-MS
- Analiza SAR - zależności struktura-aktywność biologiczna

Antybiotyki ansamycyny – charakterystyczna budowa związków



Geldanamycyna

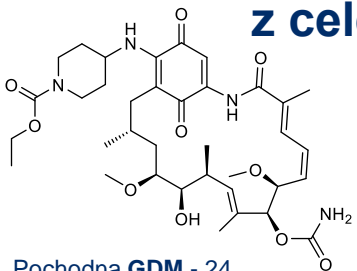
Działanie: przeciwnowotworowe
Cel molekularny: białko Hsp90



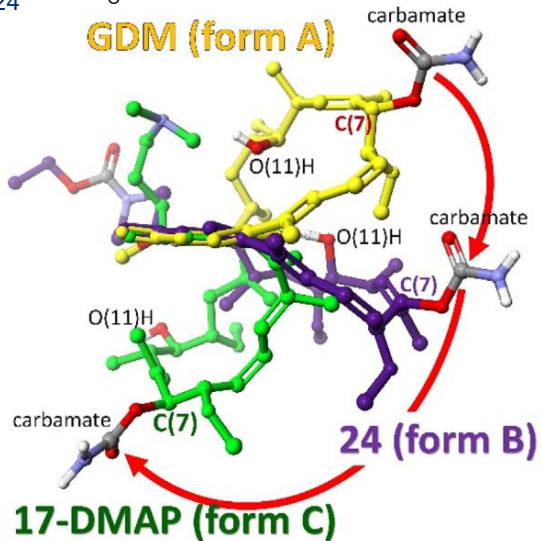
Rifampicyna

Działanie: przeciwbakteryjne
Cel molekularny: polimeraza RNA

Zmiana konformacji mostu ansa podczas wiązania z celem molekularnym, wpływająca na aktywność biologiczną



GDM (form A)

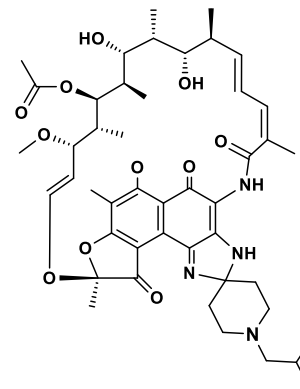


24 (form B)

17-DMAP (form C)

Ruch mostu ansa

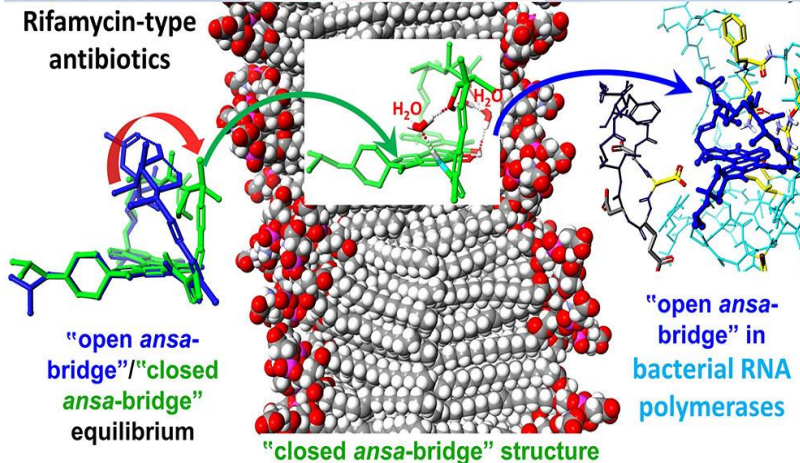
RIF



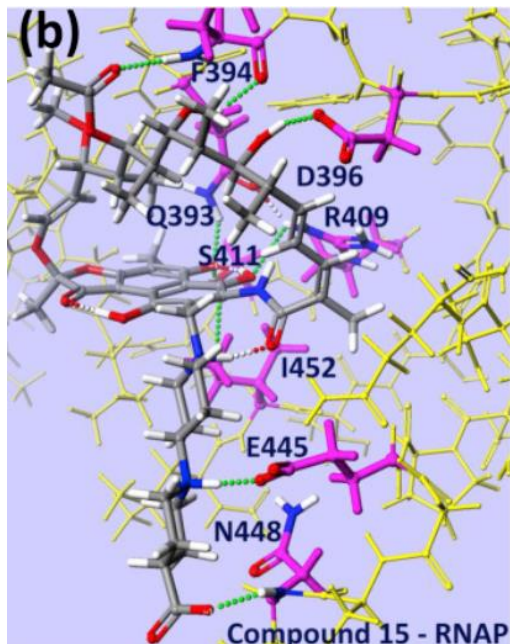
Extracellular side

Biological membranes

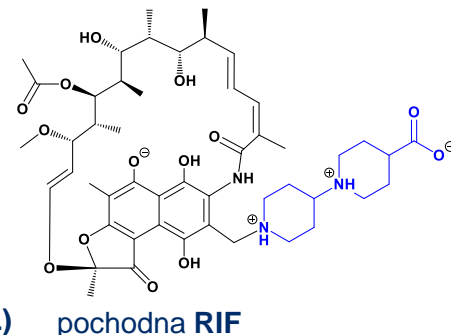
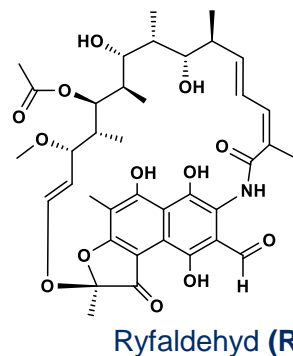
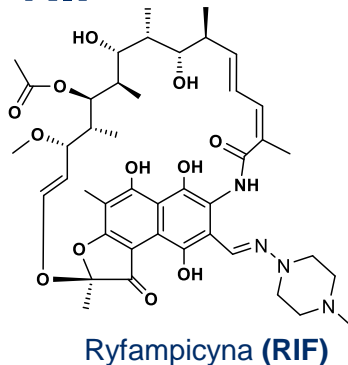
Intracellular side



Pochodna ryfaldehydu wykazująca lepszą aktywność biologiczną od stosowanego klinicznie RIF

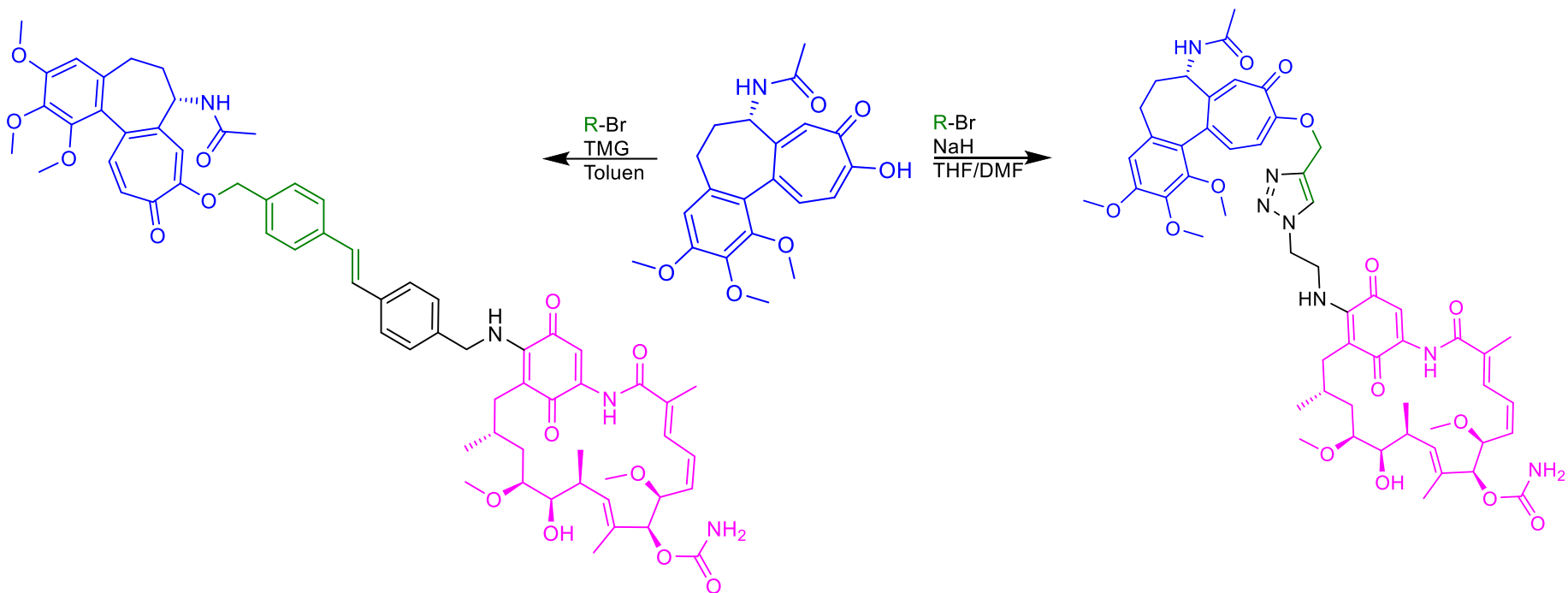


pochodna RIF – RNAP

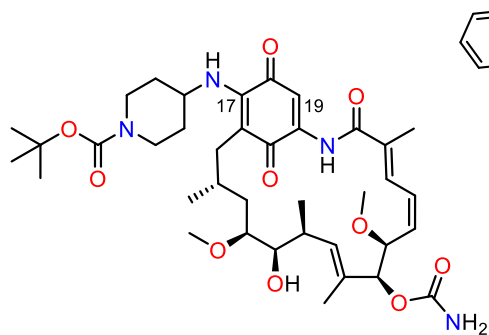


MIC [$\mu\text{g/ml}$]	RIF	RAL	Pochodna RIF
S. aureus ATCC 6538	0.0156 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. aureus MRSA.	0.0156 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. aureus MLSB	0.03125 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. epidermidis ATCC 12228	0.0156 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. epidermidis ATCC 49134.	0.0156 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$

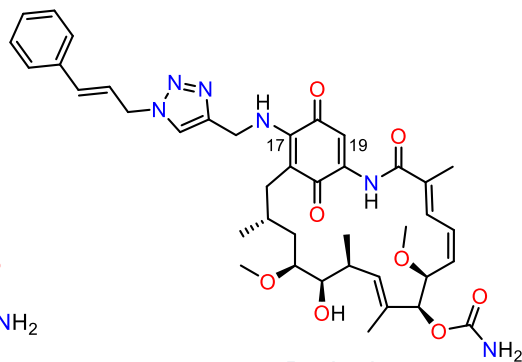
Tworzenie hybryd kolchiceiny z geldanamycyną



Pochodne C(17) geldanamycyny



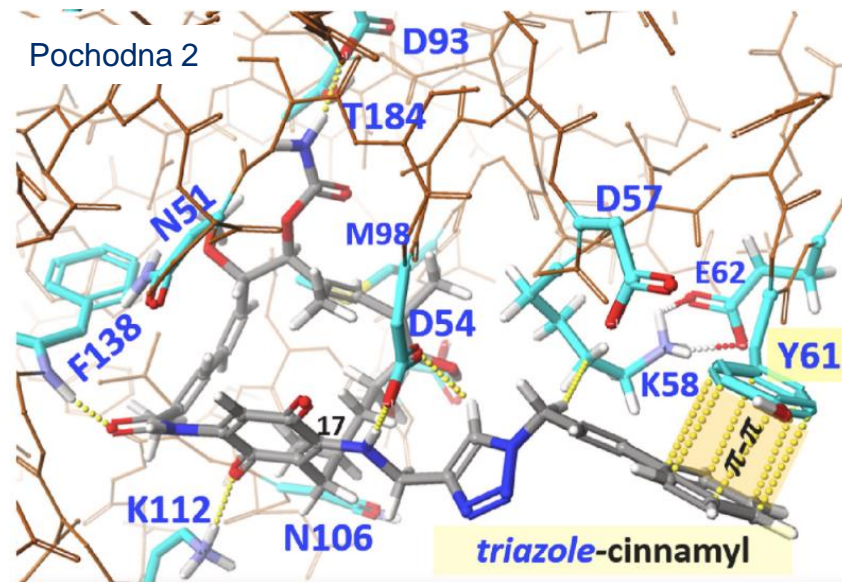
Pochodna 1



Pochodna 2

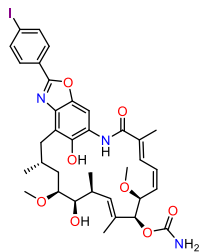
Związek	GDM	Pochodna 1
IC ₅₀ SKBR-3 [μM]	0.87±0.17 [2.45]	0.077±0.02 [33.12]
IC ₅₀ SKOV-3 [μM]	0.94±0.09 [2.27]	0.083±0.11 [30.72]
IC ₅₀ PC-3 [μM]	0.73±0.01 [2.92]	0.19±0.06 [13.42]
IC ₅₀ U-87 [μM]	0.81±0.12 [2.62]	0.084±0.01 [30.36]
IC ₅₀ A-549 [μM]	0.99±0.01 [2.15]	0.077±0.01 [33.12]
IC ₅₀ HDF [μM]	2.13±0.11	2.55±0.81
clogP	0.43	3.04

Związek	GDM	Pochodna 2
IC ₅₀ SKBR-3 [μM]	0.58±0.05 [1.81]	1.16±0.03 [2.91]
IC ₅₀ SKOV-3 [μM]	0.64±0.11 [1.64]	1.08±0.01 [3.13]
IC ₅₀ PC-3 [μM]	0.60±0.03 [1.75]	1.11±0.01 [3.05]
IC ₅₀ HDF [μM]	1.05±0.08	3.38±0.04
clogP	0.43	2.82
K _D (Hsp90-ligand) [μM]	4.67	3.86

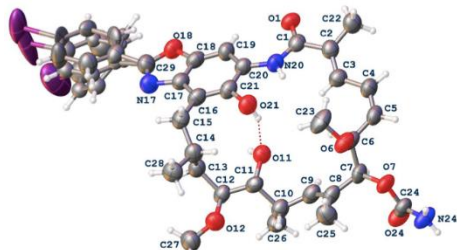


Model wiązania triazolowej pochodnej 2 (cynamonowej) geldanamycyny do białka chaperonowego *Hsp90* zgodny z korzystną wartością $K_{D(\text{ligand-Hsp90})}=3.86\mu\text{M}$

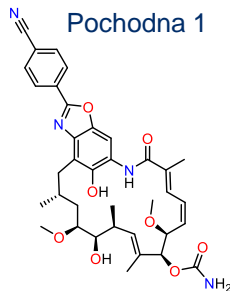
Pochodne benz[*d*]oksazolowe – kaskadowa heterocyklizacja



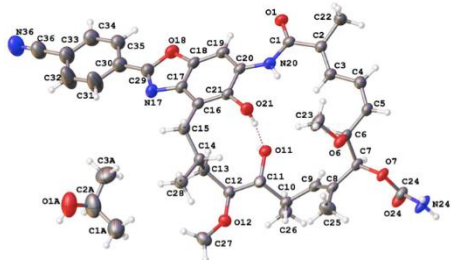
Pochodna 1



CCDC 2245620

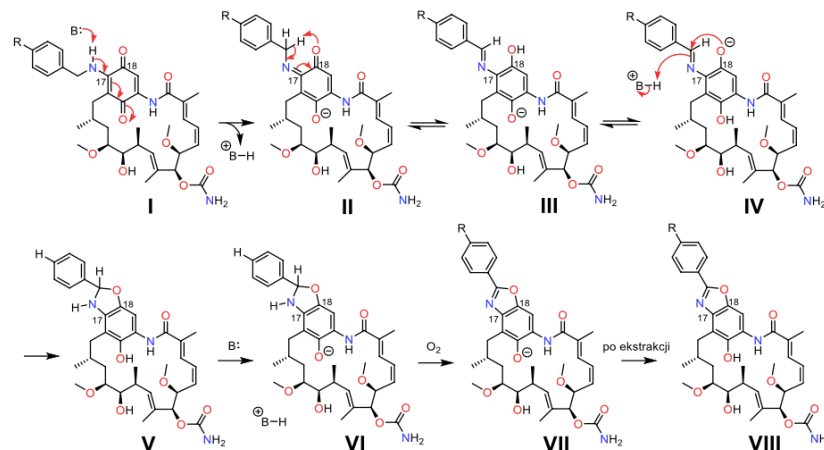
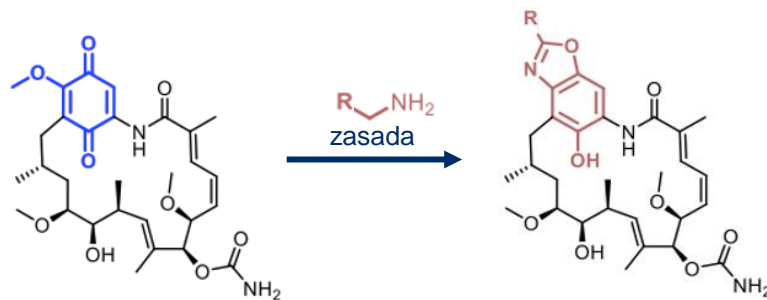


Pochodna 2



CCDC 2155691

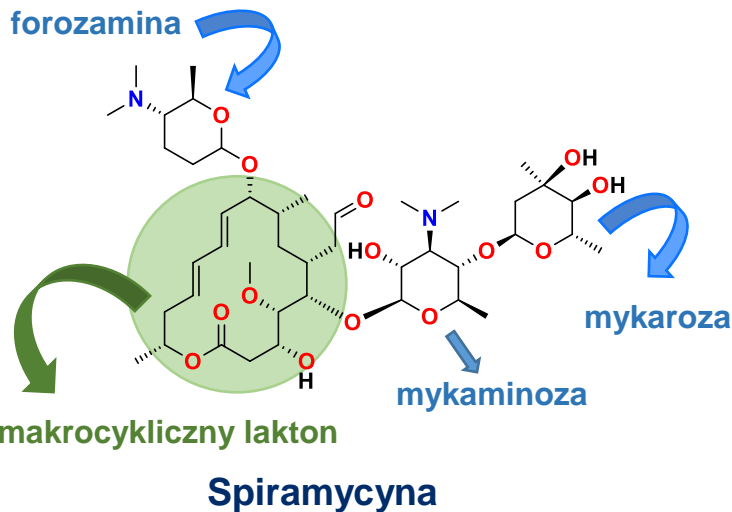
Związek	GDM	Pochodna 1	Pochodna 2
IC ₅₀ HDF [μM]	1.05±0.08	2.99±0.09	3.17±0.03



Propozycja mechanizmu kaskadowej heterocyklizacji
(w oparciu o widma LC-MS)

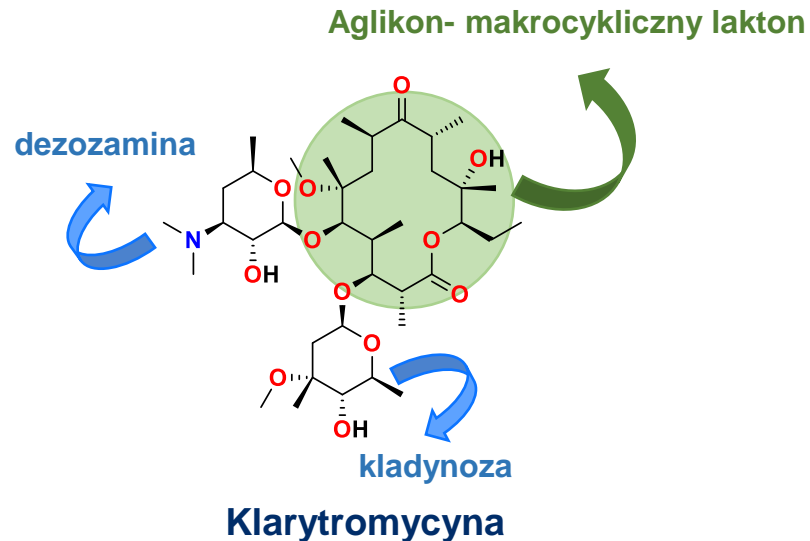
Obniżenie toksyczności pochodnych w wyniku heterocyklizacji

Antybiotyki makrolidowe- budowa związków



Właściwości: przeciwbakteryjne

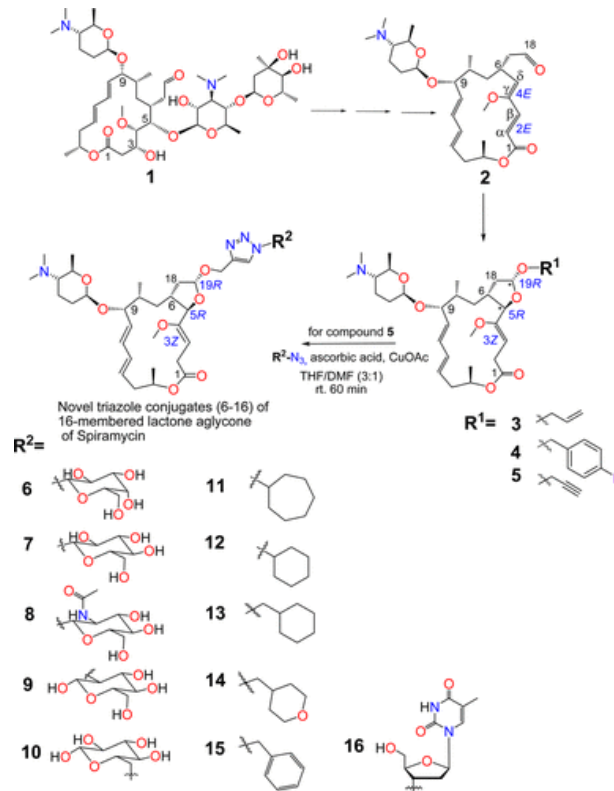
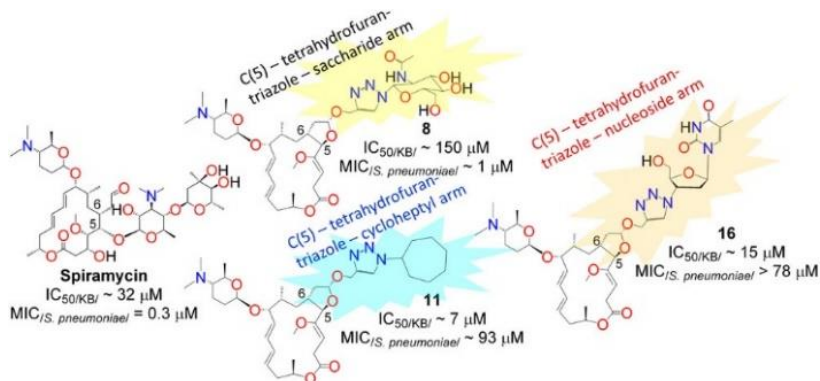
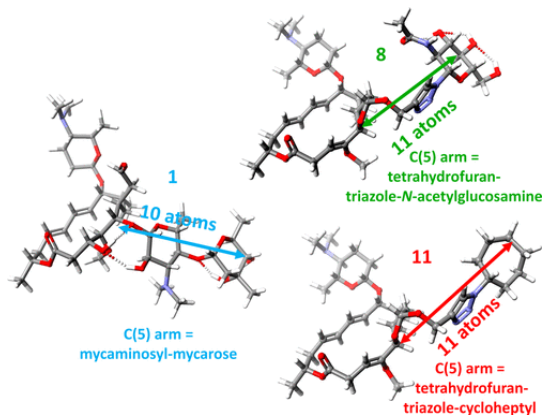
Działanie: hamowanie translacji białek przez oddziaływanie z bakteryjnym tunelem rybosomalnym



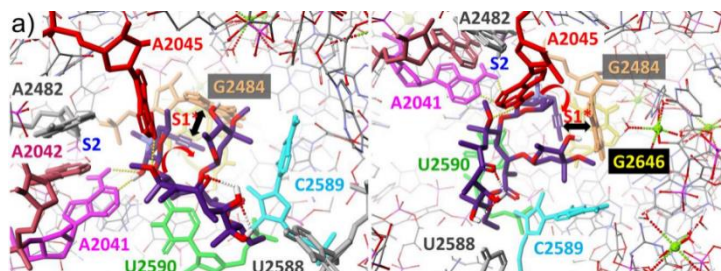
Właściwości: przeciwbakteryjne

Działanie: hamowanie translacji białek przez oddziaływanie z bakteryjnym tunelem rybosomalnym

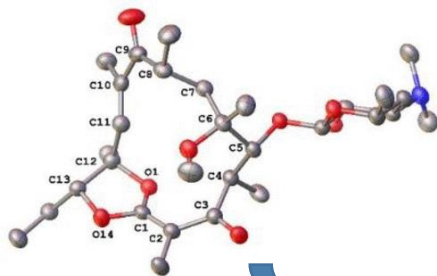
Triazolowe pochodne spiramycyny



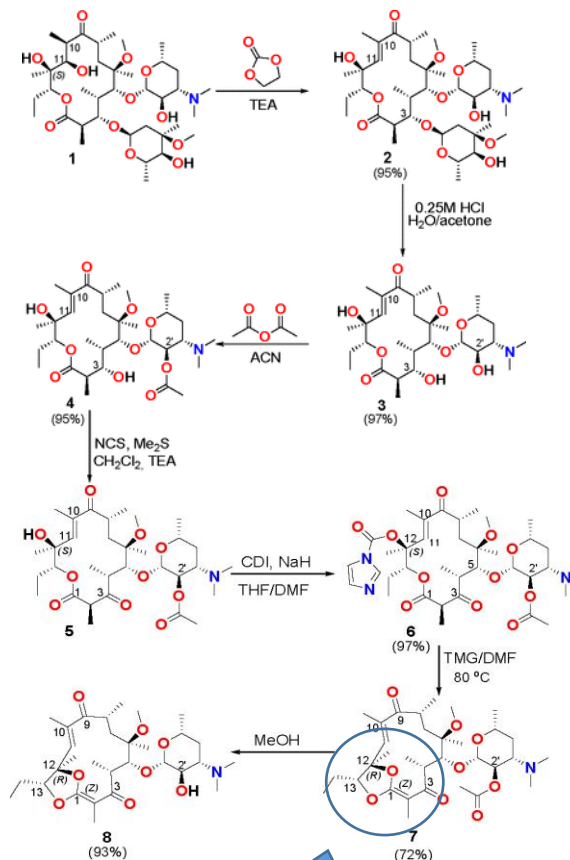
Pochodne klarytromycyny



Sposoby wiązania soli N-alkiloamoniowych pochodnych klarytromycyny w tunelu rybosomalnym *D. radiodurans* (lewy panel - rzut od strony A2045; prawy panel – rzut od strony U2588. Modele zbudowano na podstawie współrzędnych atomów uzyskanych ze struktur rentgenowskich kompleksu CLA-rybosom (PDB 1J5A), oraz poprzez optymalizację interakcji antybiotyków - tunel rybosomalny.



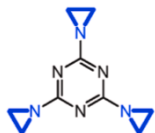
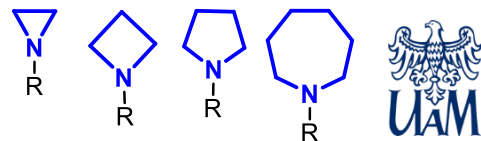
Struktura X-Ray pochodnej 7



Ugrupowanie ketolaktolowe

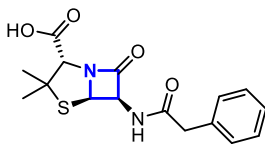
Reakcje kaskadowe – prace przeglądowe

Leki zawierające w swojej strukturze 3-, 4-, 5-, 7-członowy pierścień posiadający atom azotu



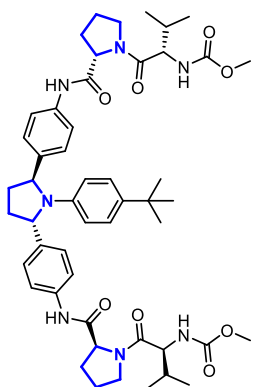
Tretamina

(lek przeciwnowotworowy)



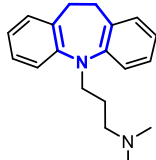
Penicylina G

(lek przeciwbakteryjny)



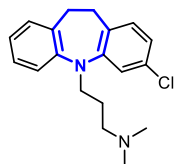
Ombitaswir

(lek przeciwwirusowy)



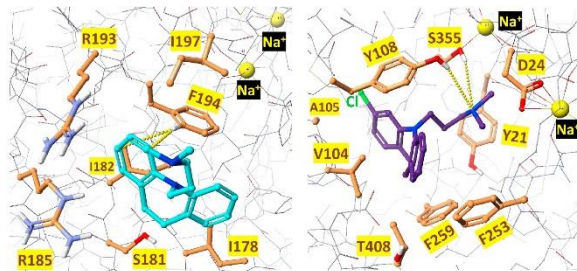
Imipramina

(lek przeciwdepresyjny)

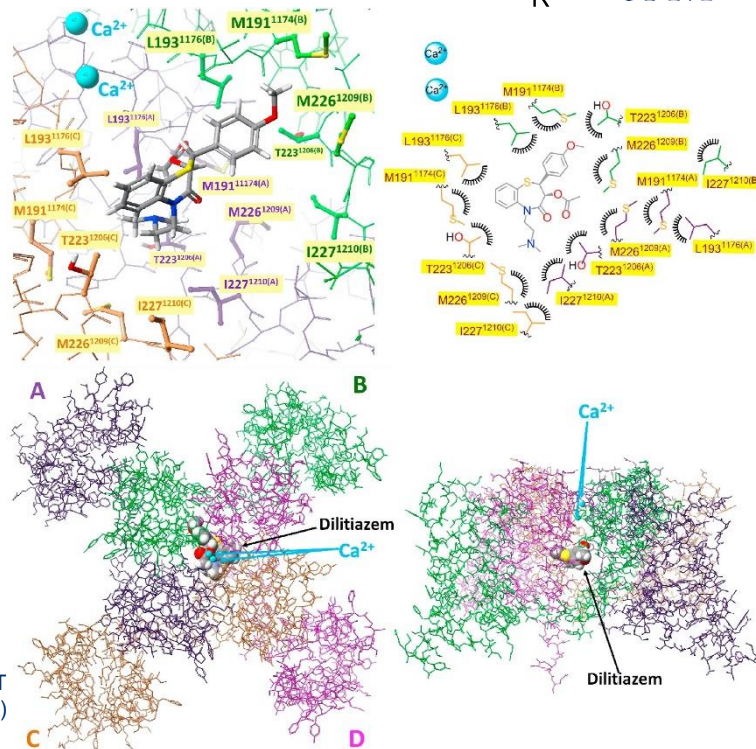
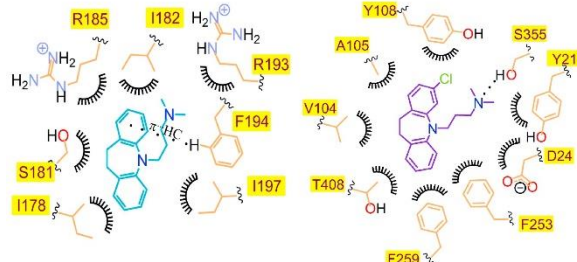


Klomipramina

(lek na OCD)



Schemat wiązania Imipraminy (z lewej) do neurotransmitera LeuT (PDB 2Q72) oraz Klomipraminy (z prawej) do SERT (PDB 4MMA)



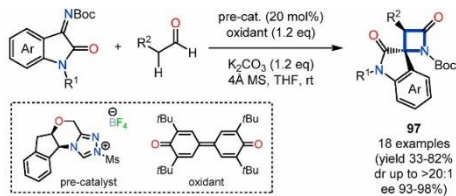
Schemat wiązania Dilizazemu z kanałem wapniowym (PDB 6KEB)

Leśniewska, A.; Przybylski, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2024**, 274, 116556

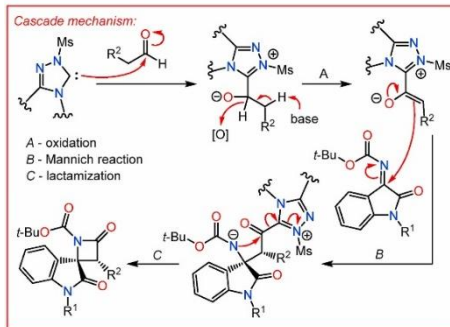
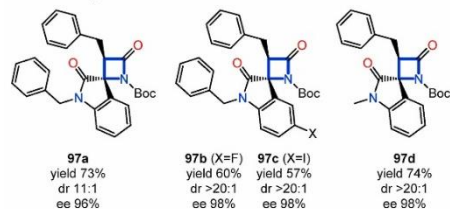
Łowicki, D.; Przybylski, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, 238, 114438

Łowicki, D.; Przybylski, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, 235, 114303

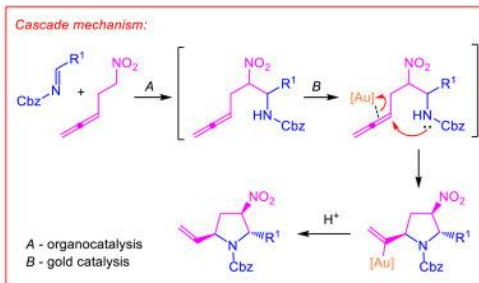
Przykładowe metody syntezy kaskadowej – prace przeglądowe



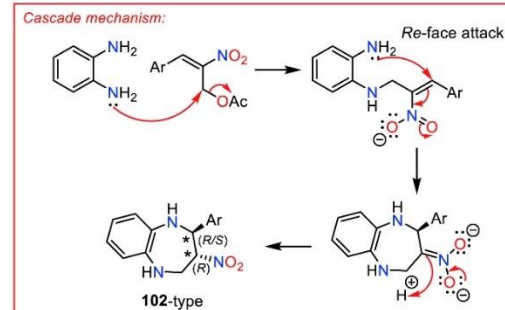
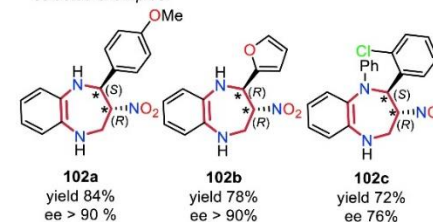
selected examples:



selected examples:



selected examples:





Członkowie grupy badawczej

Prof. dr hab. Piotr Przybylski – Kierownik Zakładu Chemii Produktów Naturalnych

Email: piotr.przybylski@amu.edu.pl, pokój: 2.135

Dr hab. Krystian Pyta

Dr Daniel Łowicki

Mgr Ewelina Smolarz

Mgr Ewelina Nowak

Mgr Aleksandra Leśniewska

Zapraszamy studentów od 2 roku DL do kontaktu 😊