

## Streszczenie w języku polskim

Przedmiotem rozprawy doktorskiej zatytułowanej „*Synteza, badania spektroskopowe i ocena aktywności biologicznej pochodnych związków pochodzenia naturalnego - monenzyny A i kolchicyny*” była chemiczna modyfikacja dwóch związków o szerokim spektrum aktywności biologicznej – monenzyny A i kolchicyny.

Monenzyna A należy do grupy polieteryowych antybiotyków jonoforowych i charakteryzuje się szerokim spektrum aktywności biologicznych i farmakologicznych takich jak aktywność przeciwbakteryjna, przeciwgrzybiczna, kokcydiostatyczna, przeciwwirusowa czy przeciwnowotworowa. Kolchicina, drugi ze związków, to alkaloid występujący w zimowicie jesiennym (łac. *Colchicum autumnale*), wykazujący działanie przeciwzapalne i przeciwmiotyczne.

Rozprawę doktorską tworzy 5 publikacji oraz polski patent, w których opisano syntezę i właściwości estrowych pochodnych monenzyny, podwójnie modyfikowanych estrowo-węglanowych i amidowo-węglanowych pochodnych monenzyny, a także syntezę i właściwości trzech serii potrójnie modyfikowanych pochodnych kolchicyny. W celu potwierdzenia struktury i określenia czystości otrzymanych związków wykorzystano techniki analityczne tj. spektrometrię mas z jonizacją przez elektrorozpylenie (ESI-MS), analizę elementarną (EA), spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR) oraz spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, 2D NMR).

We współpracy z naukowcami z polskich i zagranicznych ośrodków naukowych przeprowadzono badania aktywności biologicznej nowych związków. Wyznaczono cytotoksyczność wszystkich pochodnych monenzyny wobec 4 linii komórek nowotworowych: ludzkiego gruczolaka jelita grubego (LoVo), lekoopornej linii ludzkiego gruczolaka jelita grubego (LoVo/DX), ludzkiego mięsaka macicy (MES-SA), lekoopornej linii ludzkiego mięsaka macicy (MES-SA/DX5), a także wyznaczono współczynniki selektywności i oporności badanych związków.

Wyznaczono cytotoksyczność pochodnych kolchicyny wobec 4 linii komórek nowotworowych tj. ludzkiego gruczolaka płuc (A549), ludzkiego gruczolaka piersi (MCF-7), ludzkiego gruczolaka jelita grubego (LoVo), oraz lekoopornej linii ludzkiego gruczolaka jelita grubego (LoVo/DX), a dla pochodnych amidowych kolchicyny również wobec komórek pierwotnej ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL-5) a także wyznaczono współczynniki selektywności i oporności badanych związków. Kolchicina oraz jej najbardziej aktywne

pochodne zostały również poddane szczegółowym badaniom hamowania cyklu komórkowego na nowotworowych liniach komórkowych ALL-5 oraz MCF-7.

Dla wybranych pochodnych monenzyny została także określona ich zdolność do hamowania namnażania bakterii ze szczepów *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus*.

Pochodne kolchicyny zostały poddane badaniom dokowania molekularnego we współpracy z zespołem prof. Jacka Tuszynskiego, w celu określenia ułożenia przestrzennego związków i ich oddziaływania w kolchicynowym miejscu wiążącym.

Przeprowadzenie wszystkich wyżej wymienionych badań pozwoliło na zaobserwowanie zależności pomiędzy strukturą otrzymanych związków a ich aktywnością biologiczną (ang. *structure-activity relationship*).

Dla zachowania wysokiej aktywności biologicznej pochodnych monenzyny kluczowe jest pozostawienie wolnej grupy karboksylowej w strukturze cząsteczki. Mimo iż, związki z podstawioną grupą karboksylową zachowują swoje właściwości kompleksotwórcze, były one umiarkowanie aktywne wobec komórek nowotworowych, jak i wobec wybranych szczepów bakterii w badanym zakresie stężeń. Opisanie w rozprawie doktorskiej pochodne monenzyny charakteryzowały się korzystnymi współczynnikami selektywności oraz dobrze przełamywały lekooporność badanych linii komórkowych.

Badania pochodnych kolchicyny potwierdziły, że otrzymane związki dobrze oddziałują z kolchicynowym miejscem wiążącym (poza pochodnymi z długimi łańcuchami alkilowymi). Cytotoksyczność części otrzymanych związków była od kilku do kilkunastu razy wyższa w porównaniu do niemodyfikowanej kolchicyny, a niektóre związki charakteryzowały się dodatkowo korzystnymi współczynnikami selektywności, co czyni je dobrymi kandydatami do dalszych badań.

Wyniki przedstawione w niniejszej rozprawie doktorskiej pozwolą w przyszłości projektować nowe pochodne antybiotyków jonoforowych oraz związków oddziałujących w kolchicynowym miejscu wiążącym (inhibitorów mitozy) w sposób bardziej racjonalny, a także lepiej przewidywać potencjalną aktywność biologiczną nowych związków.