



Faculty
of Chemistry



Grupa badawcza **prof. dr hab. Piotra Przybylskiego**

Zakład Chemii Produktów Naturalnych

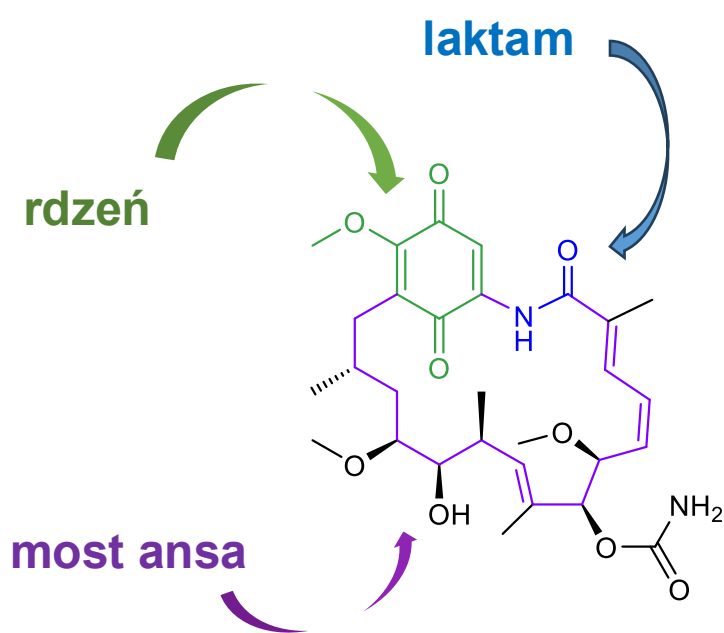
Tematyka badawcza podejmowana przez grupę badawczą prof. dr hab. Piotra Przybylskiego



Tematyka z zakresu chemii produktów naturalnych oraz chemii medycznej:

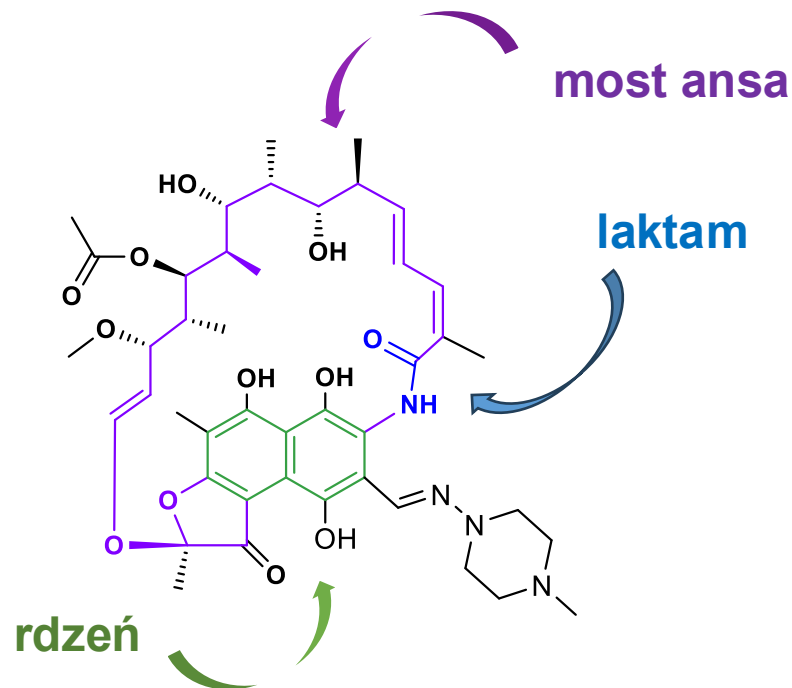
- Modyfikacje strukturalne antybiotyków makrolidowych i ansamycynowych, tworzenie hybryd z cząsteczkami aktywnymi biologicznie np. z kolchicyną
- Badanie struktury otrzymanych związków z wykorzystaniem metod spektroskopowych: ^1H NMR i ^{13}C NMR, 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC, NOESY/ROESY), FT-IR oraz spektrometrii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

Antybiotyki ansamycyny – charakterystyczna budowa związków



Geldanamycyna

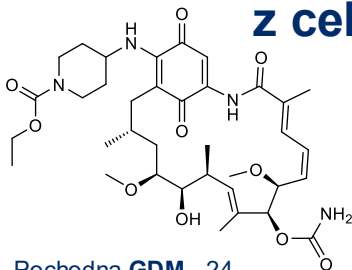
Działanie: przeciwnowotworowe
Cel molekularny: białko Hsp90



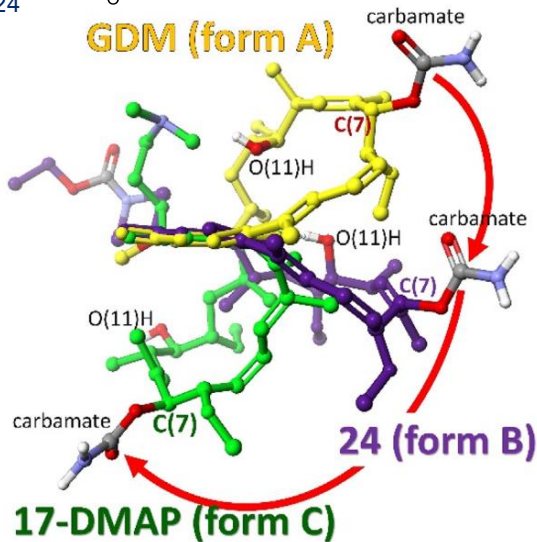
Ryfampicyna

Działanie: przeciwbakteryjne
Cel molekularny: polimeraza RNA

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

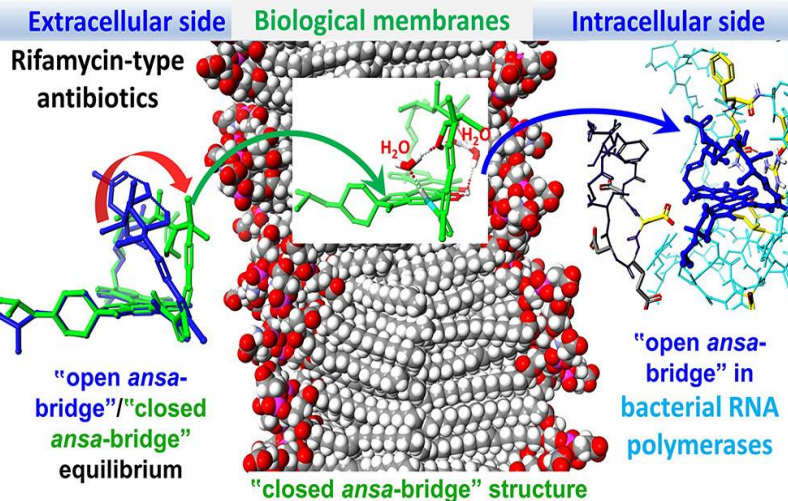
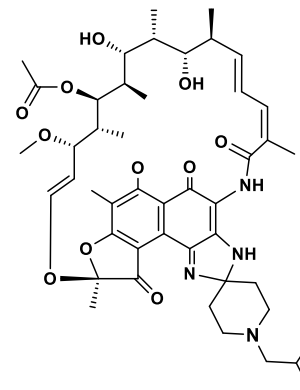


GDM (form A)

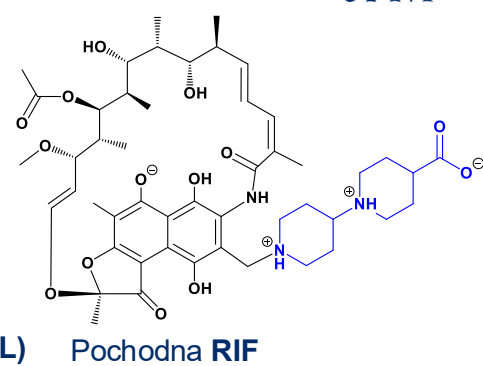
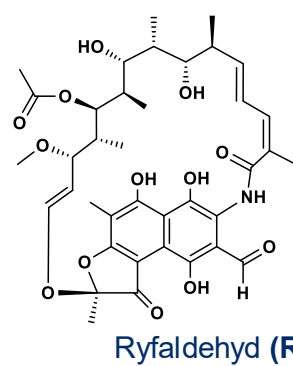
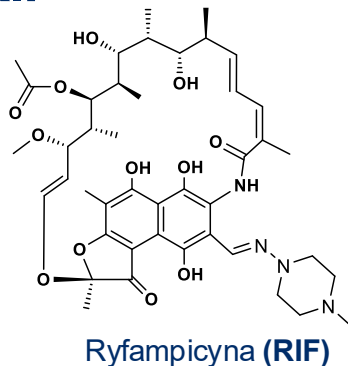
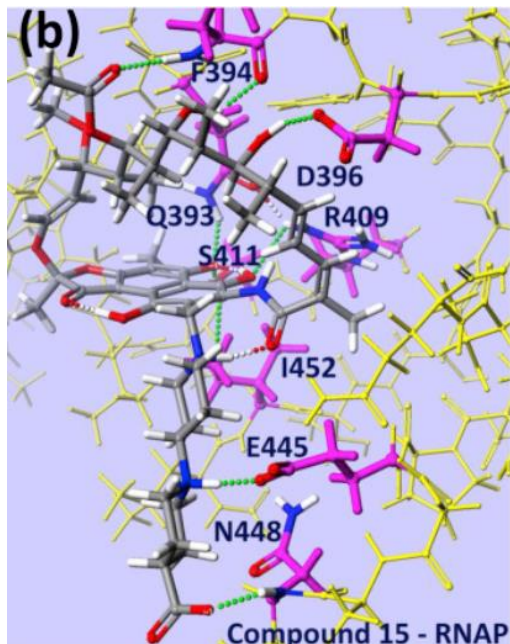


Ruch mostu ansa

RIF



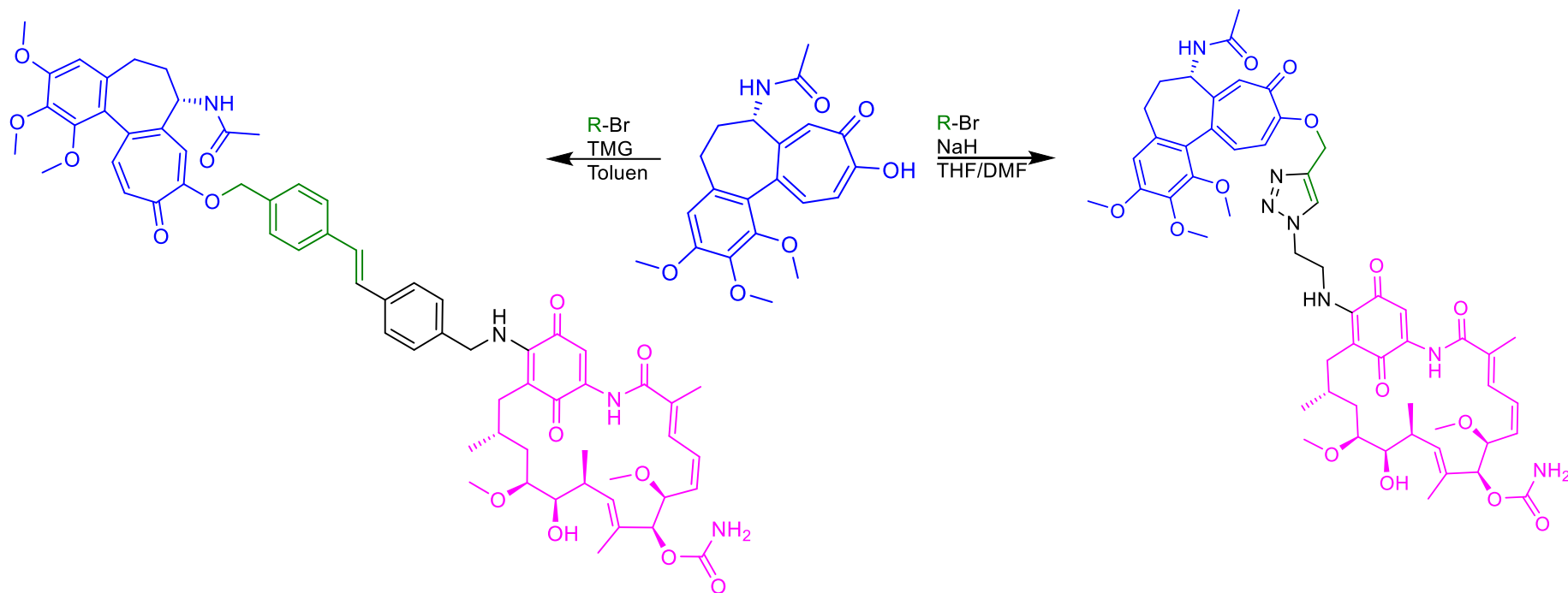
Pochodna ryfaldehydu wykazująca lepszą aktywność biologiczną od stosowanej klinicznie RIF



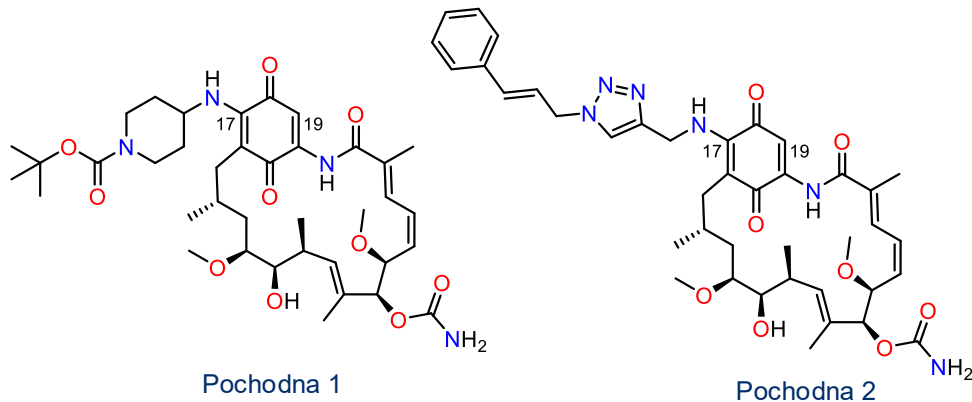
MIC [$\mu\text{g/ml}$]	RIF	RAL	Pochodna RIF
S. aureus ATCC 6538	0.0156 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. aureus MRSA.	0.0156 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. aureus MLSB	0.03125 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$	0.0078 $\mu\text{g/ml}$
S. epidermidis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

pochodna RIF – RNAP

Tworzenie hybryd kolchiceiny z geldanamycyną

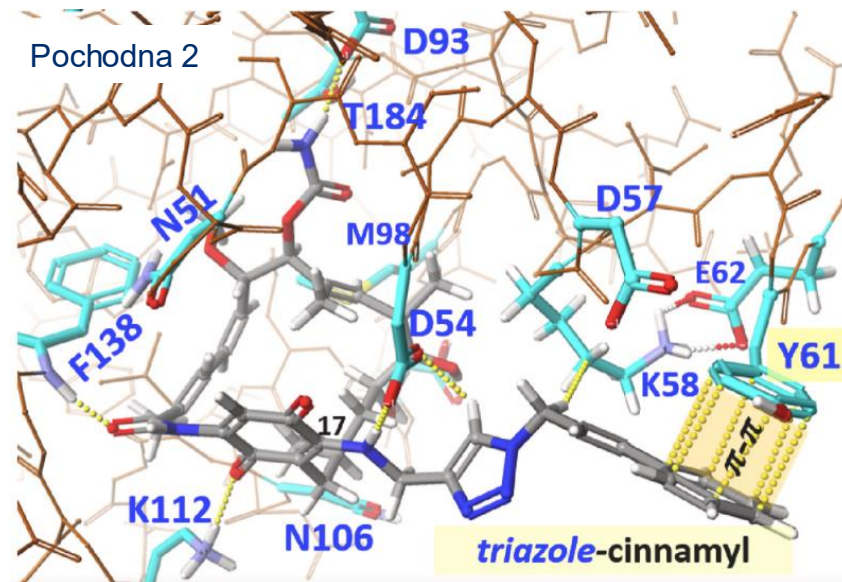


Pochodne C(17) geldanamycyny



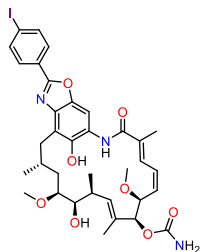
Związek	GDM	Pochodna 1
IC ₅₀ SKBR-3 [μM]	0.87±0.17 [2.45]	0.077±0.02 [33.12]
IC ₅₀ SKOV-3 [μM]	0.94±0.09 [2.27]	0.083±0.11 [30.72]
IC ₅₀ PC-3 [μM]	0.73±0.01 [2.92]	0.19±0.06 [13.42]
IC ₅₀ U-87 [μM]	0.81±0.12 [2.62]	0.084±0.01 [30.36]
IC ₅₀ A-549 [μM]	0.99±0.01 [2.15]	0.077±0.01 [33.12]
IC ₅₀ HDF [μM]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

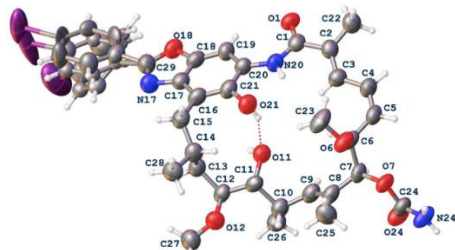


Model wiązania triazolowej pochodnej 2 (cynamonowej) geldanamycyny do białka chaperonowego *Hsp90* zgodny z korzystną wartością $K_{D(\text{ligand-Hsp90})}=3.86\mu\text{M}$

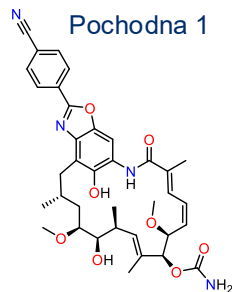
Pochodne benz[d]oksazolowe – kaskadowa heterocyklizacja



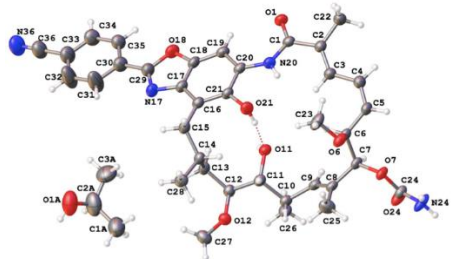
Pochodna 1



CCDC 2245620



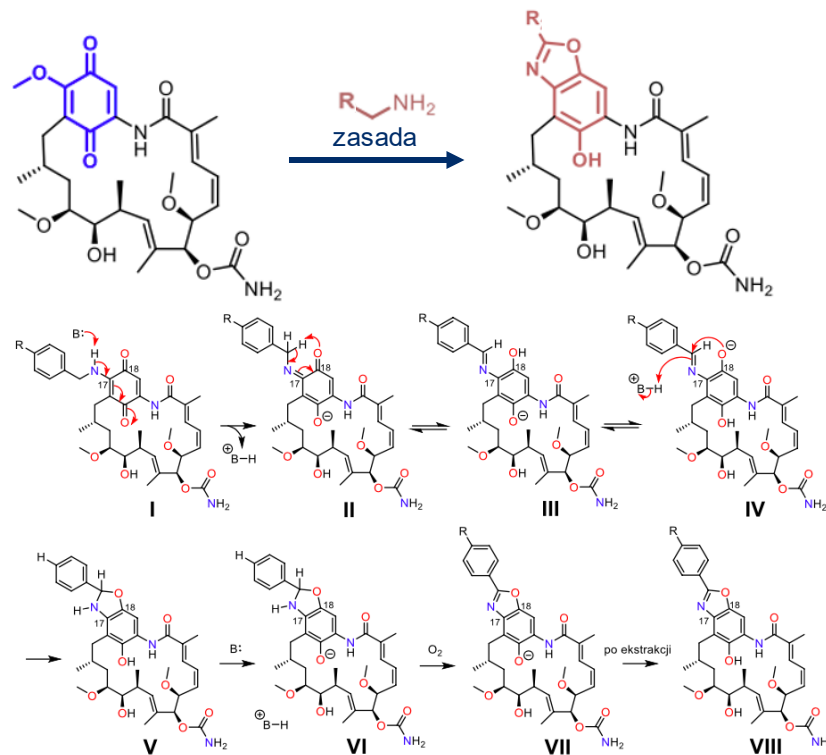
Pochodna 2



CCDC 2155691

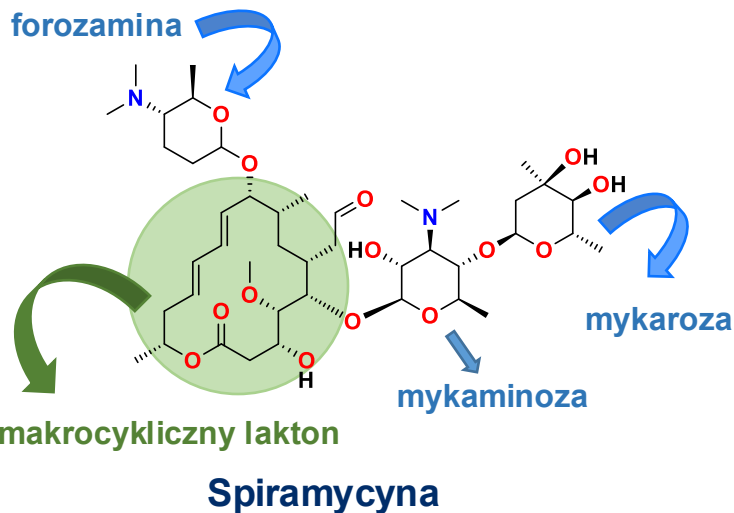
Związek	GDM	Pochodna 1	Pochodna 2
IC ₅₀ HDF [μM]	1.05±0.08	2.99±0.09	3.17±0.03

Obniżenie toksyczności pochodnych w wyniku heterocyklizacji



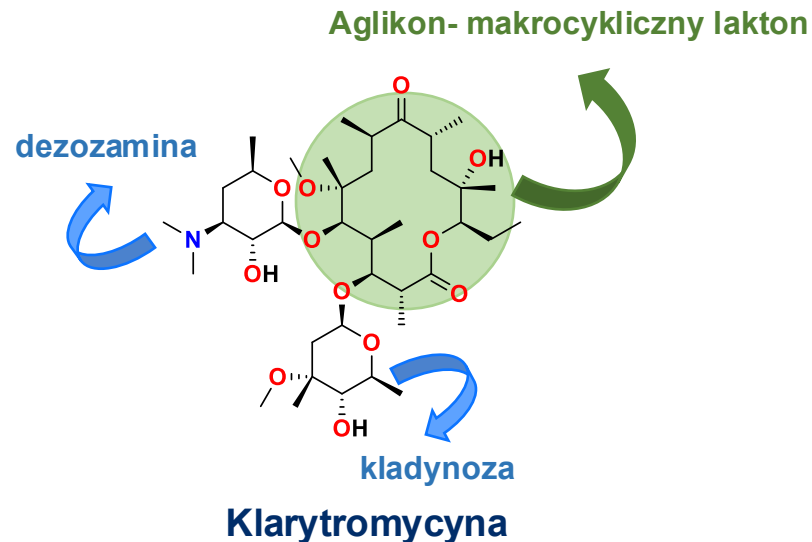
Propozycja mechanizmu kaskadowej heterocyklizacji
(w oparciu o widma LC-MS)

Antybiotyki makrolidowe- budowa związków



Właściwości: przeciwbakteryjne

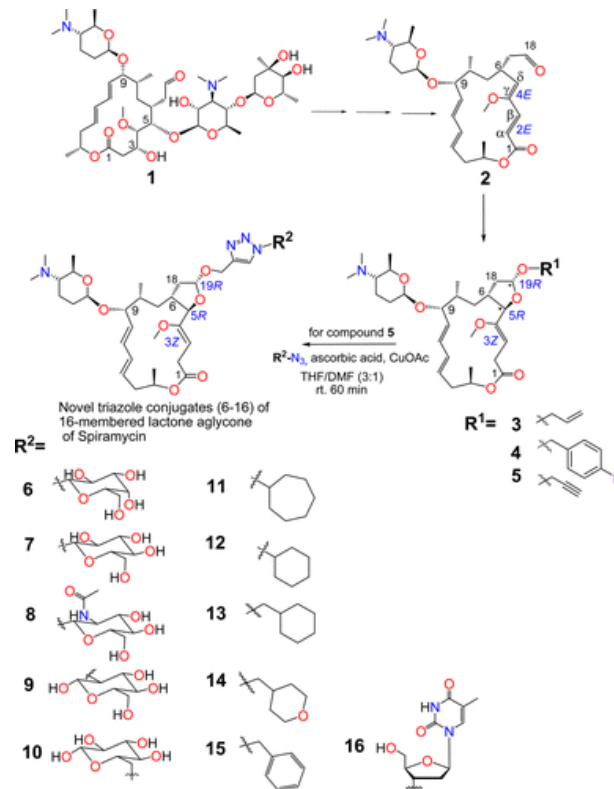
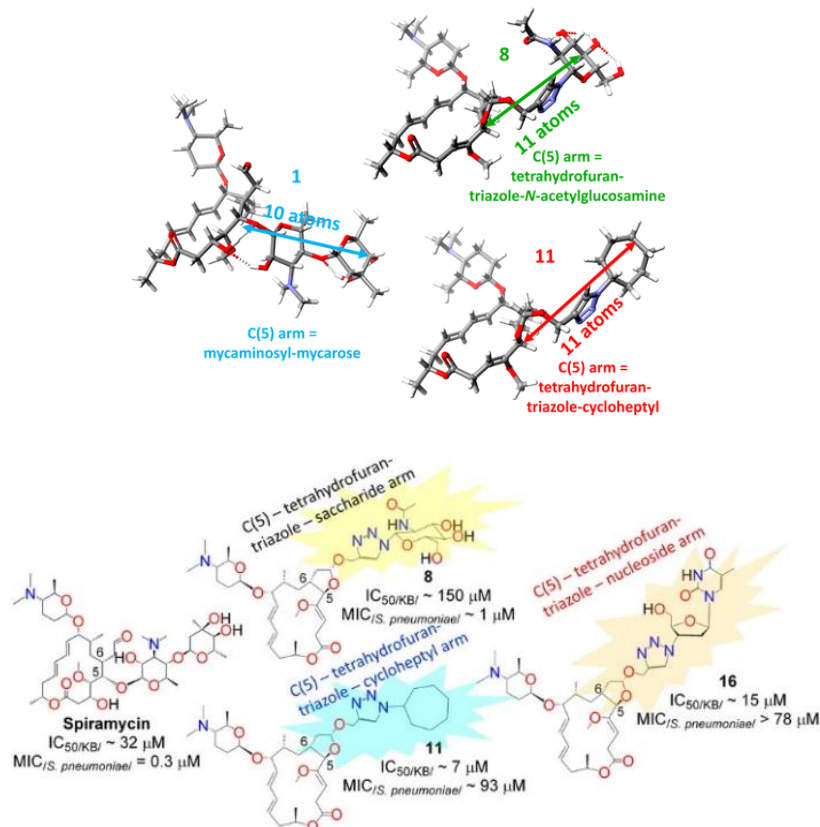
**Działanie: hamowanie translacji białek
przez oddziaływanie z bakteryjnym
tunelem rybosomalnym**



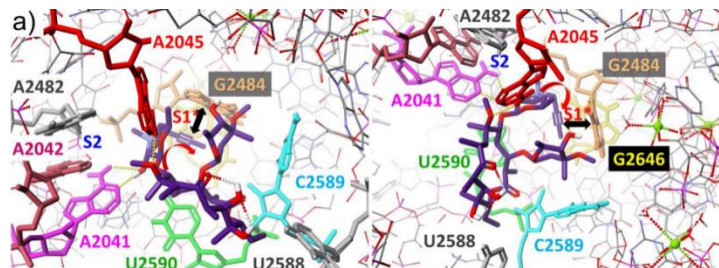
Właściwości: przeciwbakteryjne

**Działanie: hamowanie translacji białek
przez oddziaływanie z bakteryjnym
tunelem rybosomalnym**

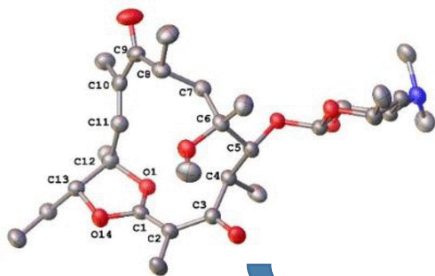
Triazolowe pochodne spiramycyny



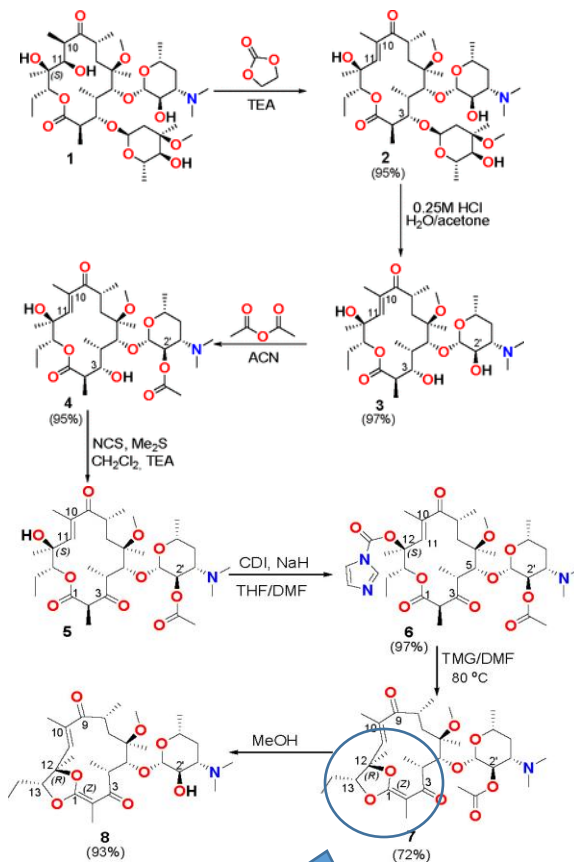
Pochodne klarytromycyny



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 antybiotyk - tunel rybosomalny.



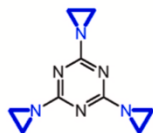
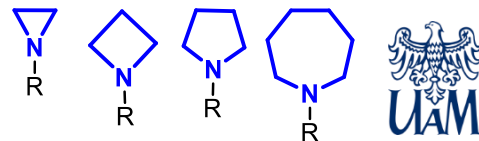
Struktura krystalograficzna pochodnej 7



Ugrupowanie ketolaktolowe

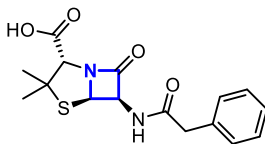
Reakcje kaskadowe – prace przeglądowe

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



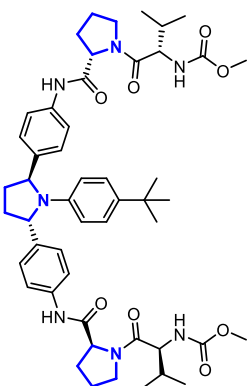
Tretamina

(lek przeciwnowotworowy)



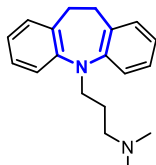
Penicylina G

(lek przeciwbakteryjny)



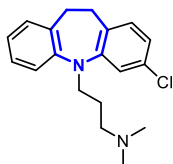
Ombitasvir

(lek przeciwwirusowy)



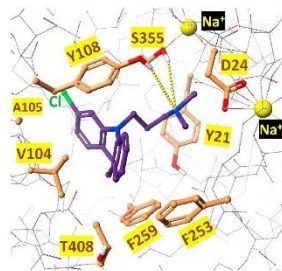
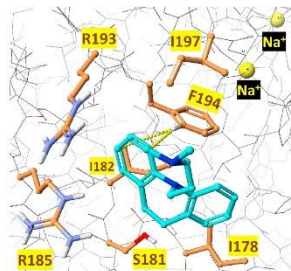
Imipramina

(lek przeciwdepresyjny)

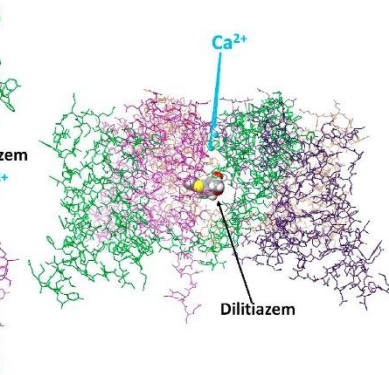
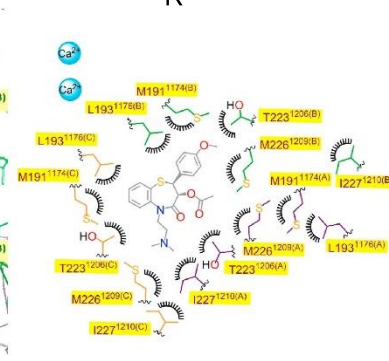
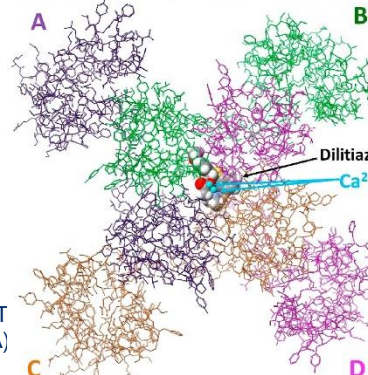
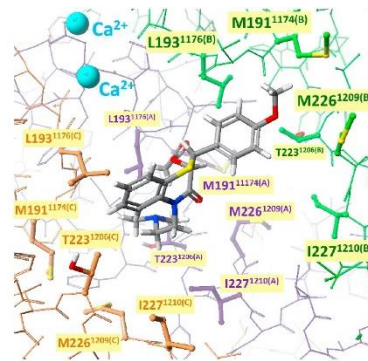


Klomipramina

(lek na OCD)

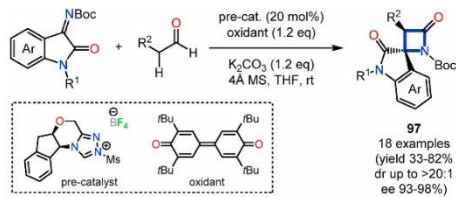


Schemat wiązania Imipraminy (z lewej) do neurotransmitera LeuT (PDB 2Q72) oraz Klomipraminy (z prawej) do SERT (PDB 4MMA)

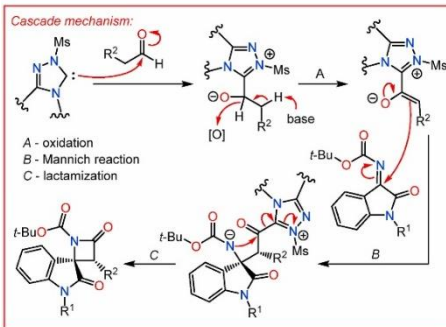
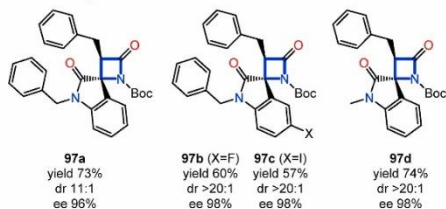


Schemat wiązania Diltiazemu z kanałem wapniowym (PDB 6KEB)

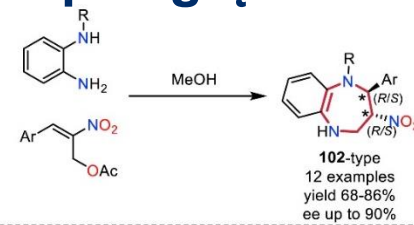
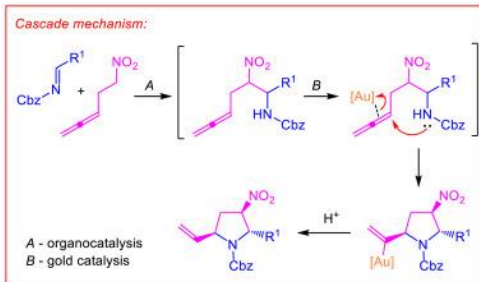
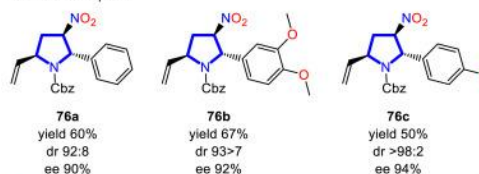
Przykładowe metody syntezy kaskadowej – prace przeglądowe



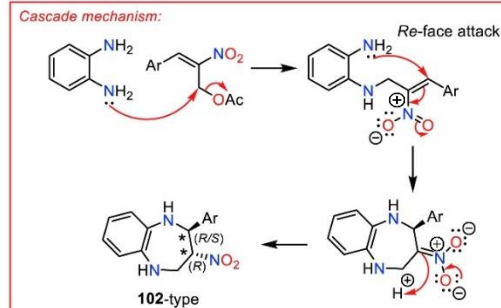
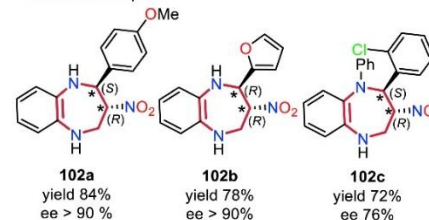
selected examples:



selected examples:



selected examples:



Członkowie grupy badawczej

prof. dr hab. Piotr Przybylski – Kierownik Zakładu Chemii Produktów Naturalnych
Email: piotr.przybylski@amu.edu.pl, pokój: 2.133

dr Daniel Łowicki

mgr Ewelina Smolarz

mgr Ewelina Nowak

mgr Aleksandra Leśniewska

Zapraszamy studentów od 2 roku DL do kontaktu 😊