

Łódź, 05.06.2018

Mgr inż. Łukasz Joachimiak
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Chemii Organicznej
Promotor: dr hab. inż. Katarzyna Błazewska

Kwasy α -fosfonopropionowe jako inhibitory Rab geranylogeranylotransferazy – badanie zależności struktura-aktywność oraz zastosowanie strategii prolekowej dla maskowania ich jonowego charakteru

Rab geranylogeranylotransferaza (RGGT) jest enzymem odpowiedzialnym za posttranslacyjną modyfikację białek z rodziny Rab. W wyniku tej modyfikacji zwiększona zostaje lipofilowość białek Rab, co umożliwia ich prawidłową lokalizację i funkcjonowanie. Zakłócenie funkcji białek Rab zostało zaobserwowane w chorobach nowotworowych i neurodegeneracyjnych. Jedną z możliwości regulacji poziomu białek Rab jest inhibicja enzymu RGGT. Stąd zainteresowanie inhibitorami enzymu RGGT jako związkami o potencjale terapeutycznym.

W ramach studiów doktoranckich zajmowałem się projektowaniem i syntezą potencjalnych inhibitorów enzymu RGGT, wywodzących się z dwóch znanych α -fosfonopropionowych kwasów. Otrzymane związki, zostały wykorzystane do badań zależności struktura-aktywność (SAR), co pozwoliło na identyfikację inhibitorów o zwiększonej aktywności względem enzymu RGGT.

W drugiej części moich badań zajmowałem się opracowaniem metod syntezy analogów α -fosfonopropionowych inhibitorów enzymu RGGT, w których jonowy charakter ugrupowań kwasowych został zamaskowany w celu zwiększenia ich bioprzyswajalności i tym samym potencjału terapeutycznego. Opracowane metody zostały wykorzystane w syntezie serii związków posiadających w strukturze charakterystyczne dla strategii prolekowej ugrupowania, labilne w środowisku fizjologicznym. Otrzymane związki zostały poddane wstępnej ocenie stabilności w warunkach chemicznych i enzymatycznych w wybranych modelach. Zidentyfikowane zostały również główne produkty rozpadu badanych związków.

Ł. Joachimiak