Zakład Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej

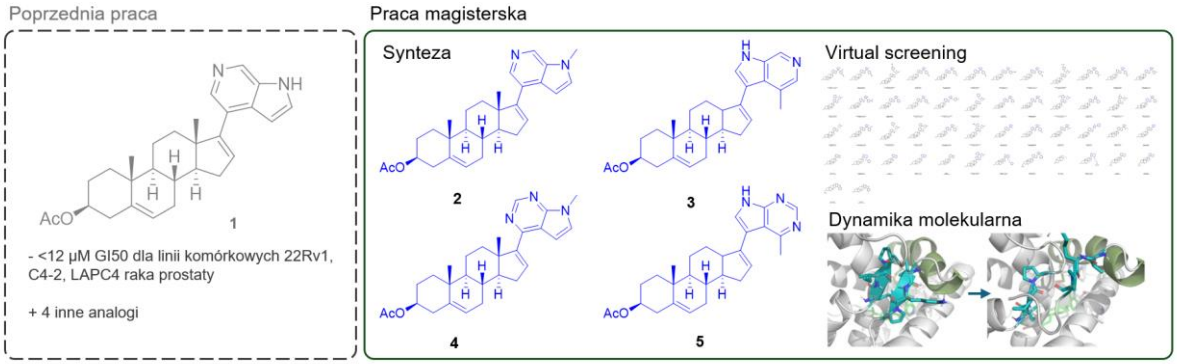
Pracowania Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej

Synteza steroidowych antagonistów receptora androgenowego zaprojektowanych w oparciu o metody in silico

Jan Kulczycki

Kierownik: **Dr. Katarzyna Sęktas**

Nowotwór prostaty to jeden z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn. Klasyczne metody leczenia są niewystarczające w przypadku raka opornego na kastrację, dlatego w zaawansowanych stadiach choroby stosuje się leki oddziałujące na receptor androgenowy (AR) – białko aktywowane przez androgeny, takie jak DHT, które po dimeryzacji inicjuje transkrypcję genów odpowiedzialnych za proliferację komórek nowotworowych. Obecnie stosowane antagoniści AR, np. enzalutamid i apalutamid, działają poprzez destabilizację helisy H12 i uniemożliwienie interakcji z kofaktorem transkrypcyjnym [1–3]. Mechanizm ten może jednak zostać zniesiony przez mutacje AR lub nadekspresję kofaktorów [4].



W poprzednich badaniach podczas pracy licencjackiej opracowano steroidowego antagonistę AR. W tej pracy przeprowadzono wirtualny screening ograniczonej biblioteki syntetycznie dostępnych analogów, skupiając się na modyfikacjach układów purynowych i pirymidynowych. Na tej podstawie otrzymano cztery nowe analogi, które po badaniach biologicznych pomogą określić relację struktura-aktywność tych związków (SAR).

Wybrane związki poddano symulacjom dynamiki molekularnej (MD) z wykorzystaniem pakietu GROMACS 2024.1 [5] oraz struktur AR bez kofaktora (2PIV [6]) i z kofaktorem SRC3 (3L3X [7]). Wyniki wskazały, że stabilność kompleksu zachowywana była wyłącznie przy klasycznej orientacji ligandu, analogicznej do DHT. W tej konformacji obserwowano częściową destabilizację β-kartki (poz. 243–245), która może być kluczowa dla funkcji receptora.

Bibliografia

[1] Gim H.J., Park J., Jung M.E., Houk K.N., *Sci. Rep.* 2021, **11**, 15887.
[2] Balbas M.D., Evans M.J., Hosfield D.J., Wongvipat J., Arora V.K., Watson P.A., Sawyers C.L., *eLife* 2013, **2**, e00499.
[3] Nadal M., Prekovic S., Gallastegui N., Helsen C., Abella M., Zielinska K., Estébanez-Perpiñá E., *Nat. Commun.* 2017, **8**, 14388.
[4] Pinto F., Dibitetto F., Ragonese M., Bassi P., *Med. Sci.* 2022, **10**, 25.

[5] Abraham M.J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J.C., Hess B., Lindahl E., *SoftwareX* 2015, **1–2**, 19.
[6] Estébanez-Perpiñá E., Arnold L.A., Nguyen P., Rodrigues E.D., Mar E., Bateman R., Pallai P., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007, **104**, 16074.
[7] Zhou X.E., Suino-Powell K.M., Li J., He Y., MacKeigan J.P., Melcher K., Yong E.L., Xu H.E., *J. Biol. Chem.* 2010, **285**, 9161.
[8] Liu N., Yu J., Tian Y., Li X., Wu J., Zhang Y., *J. Chem. Inf. Model.* 2018, **58**, 1652.