

Artur Wierzbowski

Promotor: Dr hab. n. farm. Tomasz Pawiński
Opiekun naukowy pracy: Dr n. farm. Iwona Winiecka

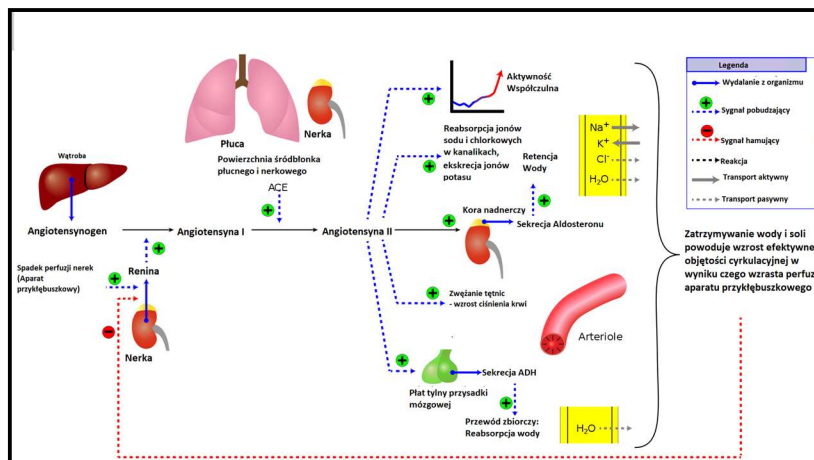
Układ Renina – Angiotensyna – Aldosteron

Podstawowy układ regulacji ciśnienia krwi i gospodarki wodno – elektrolitowej organizmu

Proces wieloetapowy którego celem jest przekształcenie nieaktywnego biologicznie związku – angiotensynogenu w angiotensynę II posiadającą aktywność biologiczną

Układ RAA i jego rola w powstawaniu nadciśnienia została dokładnie zbadana. W toku badań zaprojektowano wiele grup leków wpływających na aktywność układu, spośród których najpopularniejszymi są ACE-I oraz ARBs

Inhibitory reniny stanowią interesującą grupę leków ze względu na wysoki powinowactwo reniny do swojego substratu - angiotensynogenu



Rys.1 Schemat układu Renina – Angiotensyna – Aldosteron

Autor schematu: Aria Rad „Renin-angiotensin-aldosterone system” (2006), użyte na licencji GFDL

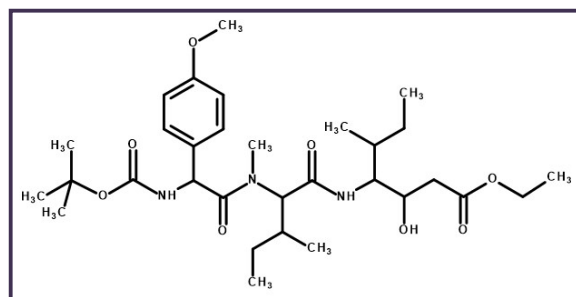
CELE PRACY

1. Zaprojektowanie (w oparciu o dotychczasowe badania oraz przegląd literaturowy) dwóch nowych potencjalnych inhibitorów reniny
2. Otrzymanie zaprojektowanych związków na drodze syntezy chemicznej

Głównymi wymaganiami stawianymi przed potencjalnymi inhibitorami są wysoka specyficzność wobec reniny i dobra biodostępność po podaniu doustnym. Współczesne projektowanie peptydowych inhibitorów reniny opiera się na fragmencie 8-13 ludzkiego angiotensynogenu. Fragment wrażliwy na działanie reniny zabezpiecza się poprzez wstawienie zmodyfikowanego wiązania peptydowego (tzw. jednostka pseudopeptydowa) w miejscu wiązania się z inhibitorem z miejscem aktywnym reniny

Metodyka badań

1. Jednostki pseudopeptydowe otrzymano stosując metodę Maibauma (z wykorzystaniem NaBH₄ jako czynnika redukującego)
2. Wiązania peptydowe utworzono metodą karbodiimidową z wykorzystaniem DCC jako czynnika kondensującego
3. Półprodukty oraz produkty końcowe oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym
4. Tożsamość otrzymanych związków potwierdzono analizując widma ¹H NMR

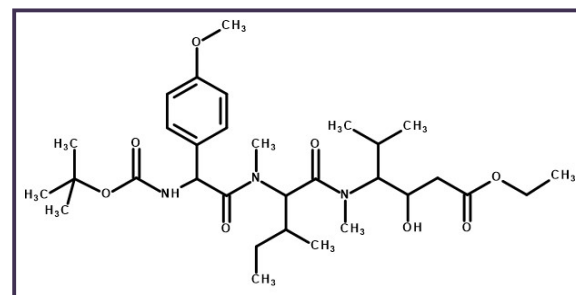


Rys.2 Boc-Phe(4-OMe)-N-MeIle-AHMHA-OEt

Źródło schematu: praca własna autora

Podsumowanie wyników

1. Otrzymano związek końcowy 1. którego tożsamość została potwierdzona a właściwości fizykochemiczne określone odpowiednimi badaniami.
2. W toku prac nie udało się określić aktywności biologicznej otrzymanego związku, jak również jego stabilności enzymatycznej.
3. Synteza związku 2. nie została ukończona
4. Dalsze prace nad związkami będą kontynuowane w Zakładzie Chemii Leków. Określona zostanie aktywność biologiczna oraz stabilność enzymatyczna zaprojektowanych molekuł



Rys. 3 Boc-Phe(4-OMe)-N-MeIle-MAHMHA-OEt

Źródło schematu: Praca własna autora

Skróty

Układ RAA: Układ Renina – Angiotensyna – Aldosteron
ACE – I: Inhibitory Konwertazy Angiotensyny
ARBs: Antagonisty Receptora Angiotensyny II
AHMHA: Kwas 4-Amino-3-Hydroksy-5-Metyloheptanowy
MAHMHA: Kwas 4-Metyloamino-3-Hydroksy-5-Metyloheptanowy
DCC: N,N'- dicykloheksylokarbodiimid

Bibliografia:

- Winiecka I, Marszałek D, Goldnik A, Jaworski P, Mazurek AP. New renin inhibitors containing phenylalanylhistidyl-γ-amino acid derivatives in P₃ - P₁' position. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 2014;71(1):59-69.
- Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. Journal of managed care pharmacy : JMCPh. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
- Maibaum J, Rich DH. A facile synthesis of statine and analogs by reduction of β-keto esters derived from Boc-protected amino acids. HPLC analyses of their enantiomeric purity. The Journal of Organic Chemistry. 1988;53(4):869-73.
- König W, Geiger R. A new method for synthesis of peptides: activation of the carboxyl group with dicyclohexylcarbodiimide using 1-hydroxybenzotriazoles as additives. Chem Ber. 1970;103(3):788-98.