

Wstęp

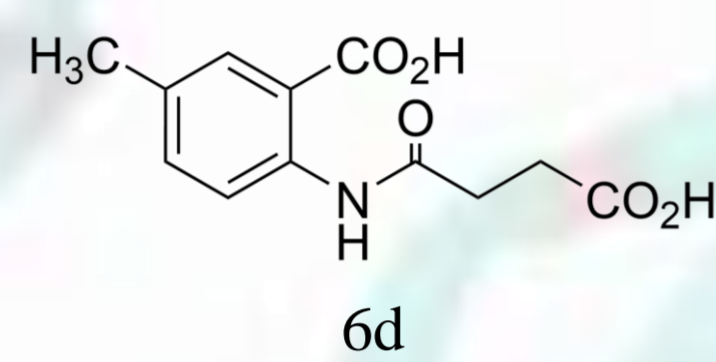
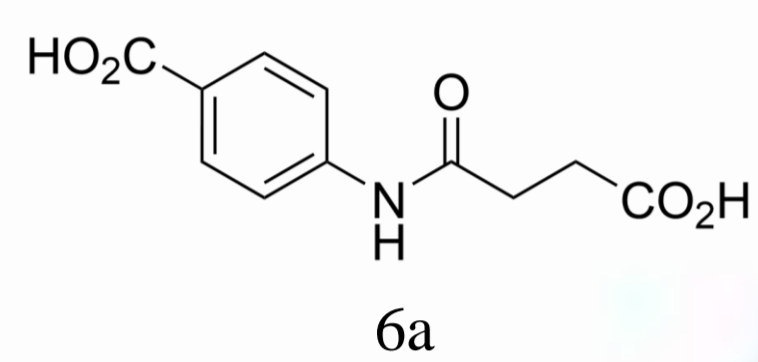
Interleukina 15 (IL-15) jest plejotropową cytokiną prozapalną, której główna rola w organizmie polega na regulacji mechanizmów odporności wrodzonej oraz nabytej. Zaburzenie mechanizmów kontrolujących uwalnianie tej cytokiny lub prowadzące do jej nadprodukcji stanowi bezpośrednią przyczynę rozwoju procesów zapalnych oraz szeregu chorób autoimmunizacyjnych np. reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), białaczki czy Leśniowskiego–Crohna [1]. Ponadto, jej nadaktywność może prowadzić do powstawania i rozwoju niektórych postaci nowotworów, np. płuc, nerek, czerniaka, oraz chłoniaków, [1–3]. Kluczowa rola jaką w etiologii wielu chorób pełni IL-15 sprawia, że stała się ona przedmiotem prac dążących do znalezienia inhibitorów skutecznie hamujących jej aktywność.

Pochodne z grupy kwasów 2-, 3- oraz 4- aminobenzoesowych zostały wyłonione na podstawie obliczeń bioinformatycznych jako małowzrostkowe inhibitory hamujące biologiczną aktywność IL-15. Związki zostały następnie otrzymane drogą syntezy chemicznej, a ich aktywność biologiczna zbadano *in vitro* [4].

Wyznaczono struktury krystalograficzne niektórych spośród opisanych związków. Krystalizują one w układach trójskośnym oraz jednoskośnym.

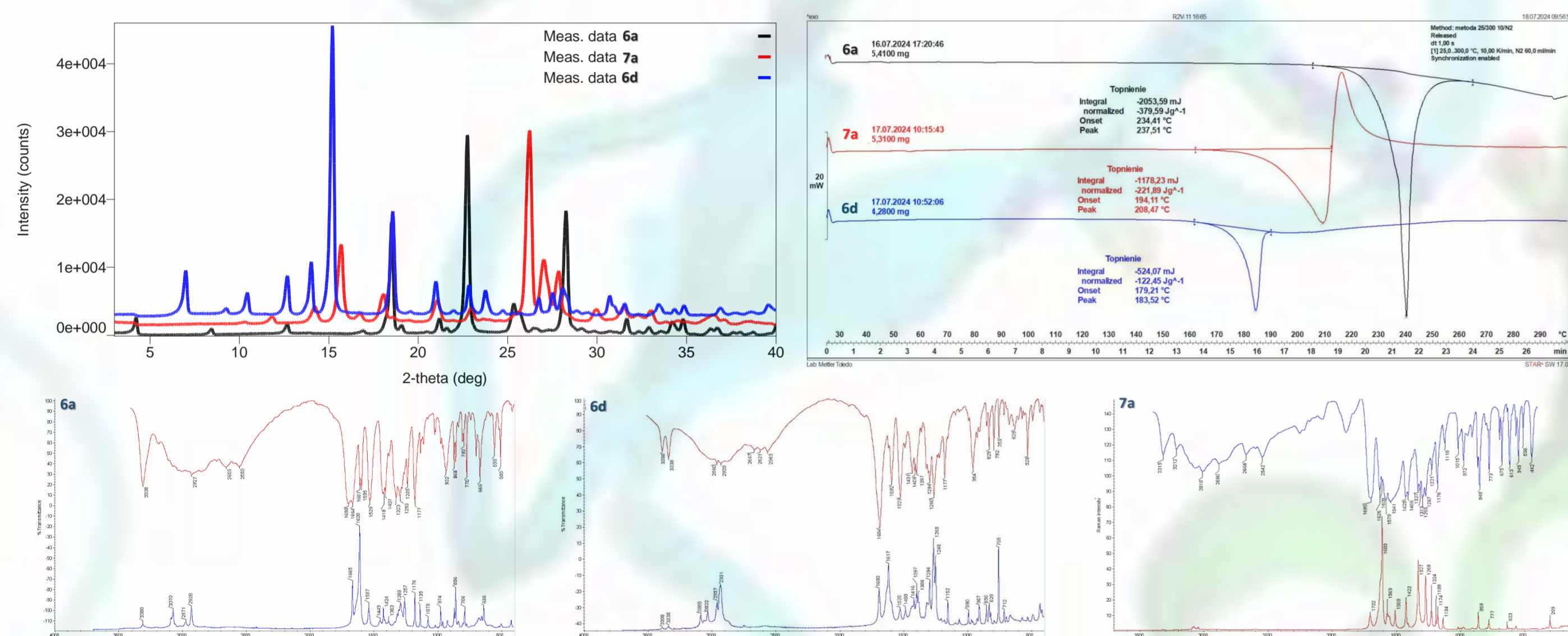


Struktury zaprezentowanych związków



Charakterystyka fizykochemiczna

Krzywe X-RPD, DSC oraz widma IR/Raman przedstawiono poniżej



Charakterystyka strukturalna

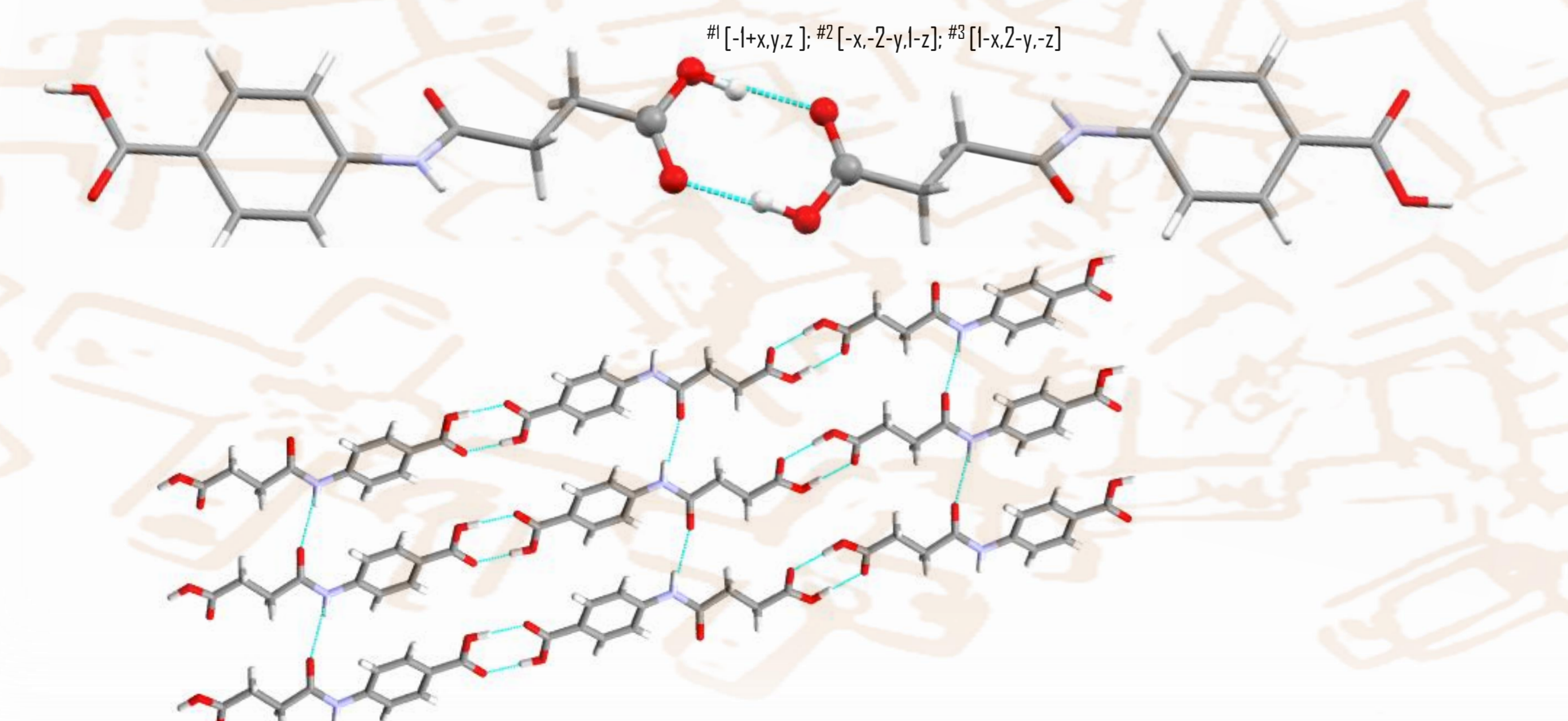
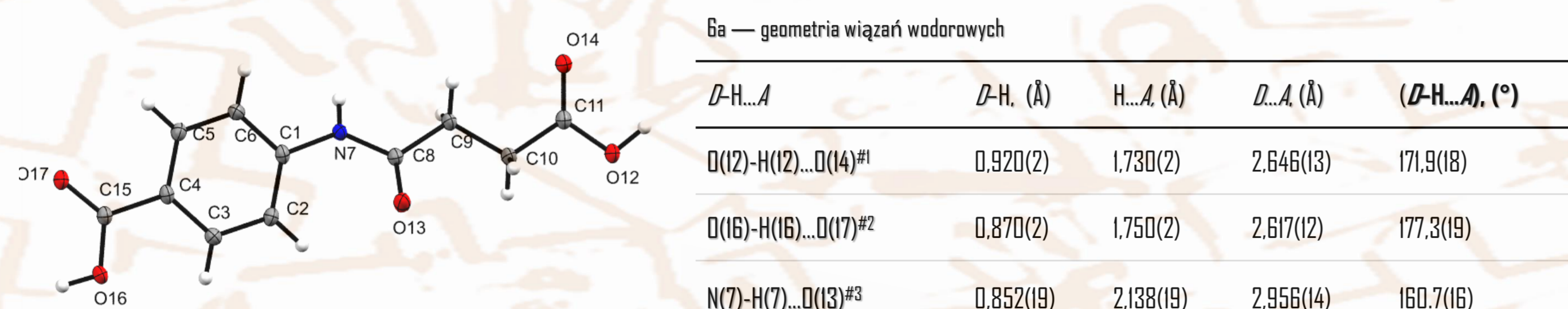
Parametry strukturalne przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Parametry strukturalne prezentowanych związków

| | 6a | 7a | 6d |
|--------------------------------|---|---|---|
| wzór sumaryczny | C ₉ H ₉ NO ₅ | 2(C ₉ H ₉ NO ₅) × H ₂ O | C ₉ H ₉ NO ₅ |
| masa cząsteczkowa | 237,21 g/mol | 488,40 g/mol | 251,23 g/mol |
| układ krystalograficzny | trójskośny | trójskośny | jednoskośny |
| grupa przestrzenna | P-1 | P-1 | I/a |
| parametry komórki elementarnej | a = 4,822(1) Å b = 5,127(1) Å c = 20,960(5) Å α = 85,178(2)° β = 84,989(2)° γ = 86,441(2)° | a = 5,950(3) Å b = 8,681(5) Å c = 21,154(1) Å α = 82,826(5)° β = 88,434(4)° γ = 80,328(5)° | a = 25,502(4) Å b = 4,888(13) Å c = 19,366(3) Å β = 102,55(1)° |
| Objętość | 513,46(2) Å ³ | 1068,64(10) Å ³ | 2356,30(7) Å ³ |

6a

Przestrzenne ułożenie atomów oraz geometrię wiązań wodorowych przedstawiono poniżej.



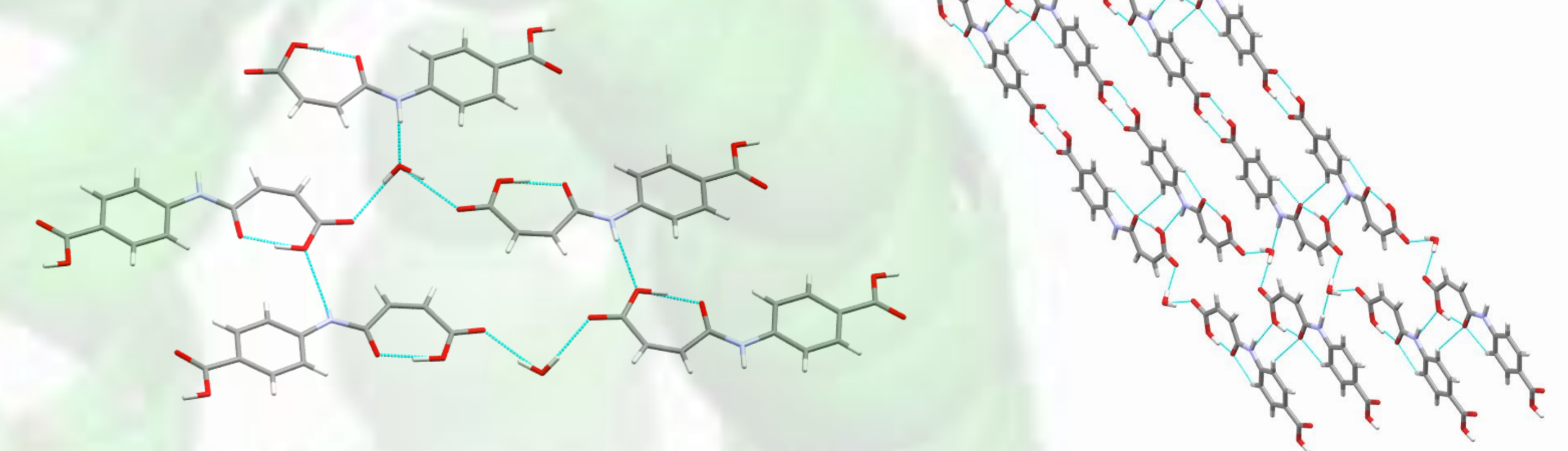
7a

Przestrzenne ułożenie atomów oraz geometrię wiązań wodorowych przedstawiono poniżej.

7a — geometria wiązań wodorowych

| D-H...A | D-H (Å) | H...A (Å) | D...A (Å) | (D-H...A) (°) |
|-------------------------------------|----------|-----------|-----------|---------------|
| O(1W)-H(1WA)...O(14B) ^{#1} | 0,930(4) | 1,840(4) | 2,749(2) | 165,0(3) |
| O(1W)-H(1WB)...O(14A) ^{#1} | 0,810(4) | 2,010(4) | 2,817(2) | 175,0(4) |
| N(7A)-H(7A)...O(1W) ^{#3} | 0,920(3) | 1,930(3) | 2,845(2) | 174,0(3) |
| N(7B)-H(7B)...O(12A) | 0,890(3) | 2,110(3) | 2,959(2) | 160,0(3) |
| O(12A)-H(12A)...O(13A) | 1,050(3) | 1,420(3) | 2,450(2) | 169,0(3) |
| O(12B)-H(12B)...O(13B) | 1,070(3) | 1,410(3) | 2,475(2) | 171,0(3) |
| O(16A)-H(16A)...O(17B) | 0,940(4) | 1,670(4) | 2,599(2) | 173,0(3) |
| O(16B)-H(16B)...O(17A) | 0,960(4) | 1,710(4) | 2,672(2) | 177,0(3) |

^{#1} [-1+x,y,z]; ^{#2} [-x,-2-y,-z]; ^{#3} [-x,2-y,-z]



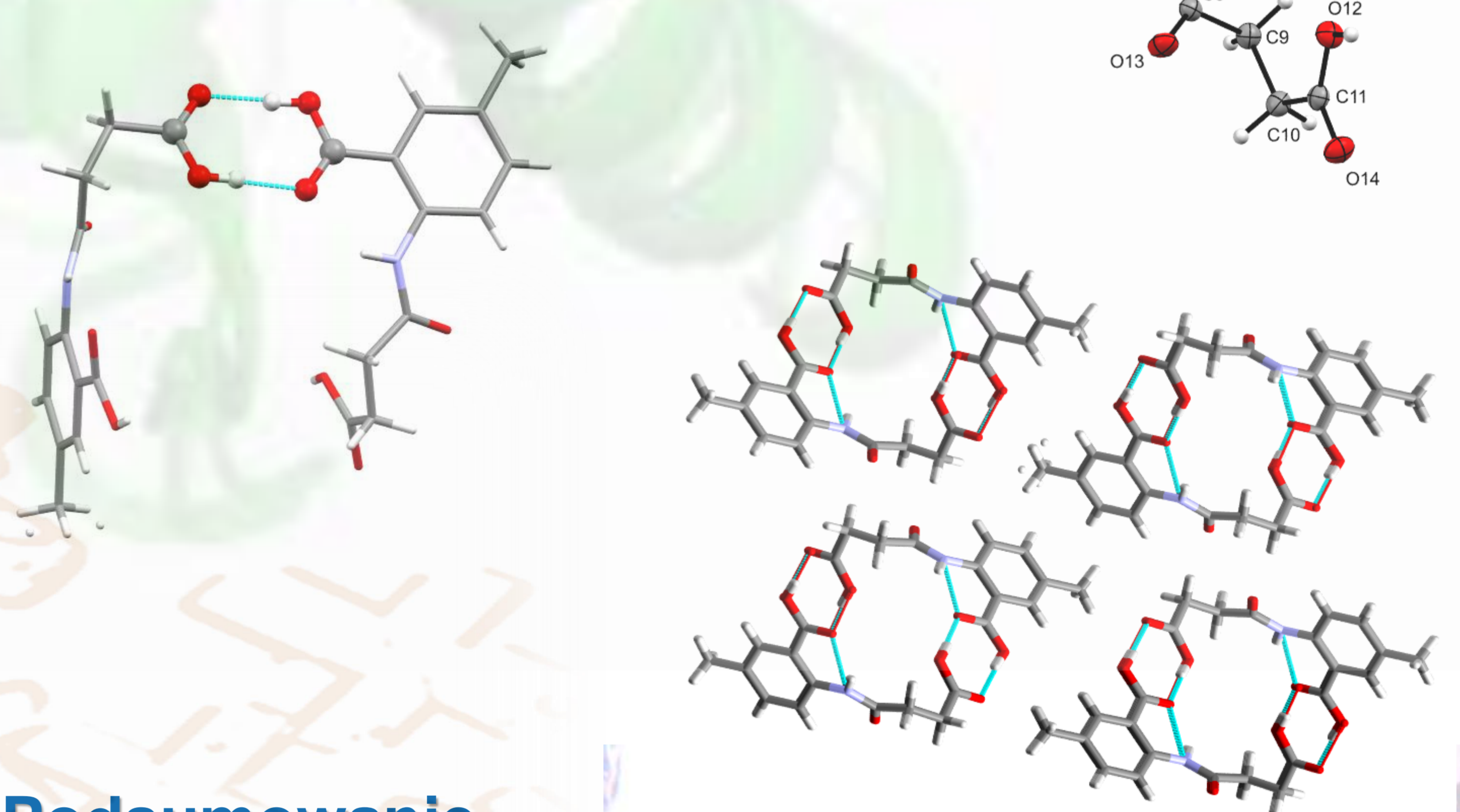
6d

Przestrzenne ułożenie atomów oraz geometrię wiązań wodorowych przedstawiono poniżej.

6d — geometria wiązań wodorowych

| D-H...A | D-H (Å) | H...A (Å) | D...A (Å) | (D-H...A) (°) |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| O(12)-H(12)...O(16) ^{#1} | 0,901(16) | 1,715(16) | 2,615(11) | 176,1(18) |
| O(15)-H(15)...O(14) ^{#2} | 0,894(19) | 1,708(19) | 2,599(13) | 173,5(18) |
| N(7)-H(7)...O(16) | 0,862(19) | 2,011(17) | 2,681(12) | 133,8(15) |

^{#1} [1/2-x,1+y,-z]; ^{#2} [1/2-x,1+y,-z]



Podsumowanie

Rozwiązano struktury krystalograficzne pochodnych z grupy kwasów 2-, 3- oraz 4- aminobenzoesowych, które zostały wyłonione na podstawie obliczeń bioinformatycznych jako małowzrostkowe inhibitory hamujące biologiczną aktywność IL-15. Połączenie obliczeń bioinformatycznych oraz analizy rentgenostrukturalnej jest bardzo dobrym narzędziem do projektowania nowych substancji czynnych, które mogą hamować rozwój niektórych postaci nowotworów.

Podziękowania

Dla dr hab. Marty Laszcz za wykonanie i interpretację widm IR oraz Ramana zaprezentowanych związków.

Literatura

- [1] V. Budagian, E. Bulanova, R. Paus, S. Bulfone-Paus. *IL-15/IL-15 receptor biology: A guided tour through an expanding universe*. Cytokine Growth Factor Reviews, **17** (2006), 259–280. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2006.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.05.001).
- [2] J. C. Steel, T. A. Waldmann, J. C. Morris. *Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer*. Trends in Pharmacological Sciences. **33**(1) (2012), 35–41. DOI: [10.1016/j.tips.2011.09.004](https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.09.004).
- [3] T. A. Fehniger, M. A. Caligiuri. *Interleukin 15: biology and relevance to human disease*. Blood **97** (2001), 14–32. DOI: [10.1182/blood.V97.1.14](https://doi.org/10.1182/blood.V97.1.14).
- [4] P. Krzeczynski, M. Dutkiewicz, O. Zegrocka-Stendel, B. Trzaskowski, K. Koziak. *New, Low-Molecular Weight Chemical Compounds Inhibiting Biological Activity of Interleukin 15*. Molecules **28** (2023), 2287–2302. DOI: [10.3390/molecules28052287](https://doi.org/10.3390/molecules28052287).