

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0846-12**

Chemoenzymatická syntéza a hodnotenie biologických aktivít prírodných glykofenolík a ich analógov

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Mária Mastihubová, PhD.**

Príjemca **Chemický ústav SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Chemický ústav SAV
2. Ústav experimentálnej onkológie BMC SAV
3. Ústav pre výskum srdca SAV
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. POTOCKÁ, Elena - MASTIHUBOVÁ, Mária - MASTIHUBA, Vladimír. Enzymatic synthesis of tyrosol glycosides. In Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic 113 (2015) 23-28. DOI: 10.1016/j.molcatb.2014.12.017.
2. MASTIHUBOVÁ, Mária – POLÁKOVÁ, Monika. Selective and mild glycosylation of natural phenolic alcohols. In Beilstein Journal of Organic Chemistry 12 (2016) 524–530. DOI: 10.3762/bjoc.12.51.
3. CHYBA, Andrej - MASTIHUBA, Vladimír - MASTIHUBOVÁ, Mária. Effective Enzymatic Caffeoylation of Natural Glucopyranosides. In Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 26 (2016) 1567–1570. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.010.

4. KIS, Peter - POTOCKÁ, Elena - MASTIHUBA, Vladimír - MASTIHUBOVÁ, Mária. Efficient chemoenzymatic synthesis of 4-nitrophenyl β -D-apiofuranoside and its use in screening of β -D-apiofuranosidases. In Carbohydrate Research 430 (2016) 48–53. DOI: 10.1016/j.carres.2016.04.030.

5. ZDURIENČIKOVÁ, Martina - CHOLUJOVÁ, Dana - DURAJ, Jozef - MASTIHUBOVÁ, Mária - MASTIHUBA, Vladimír - KARNIŠOVÁ POTOCKÁ, Elena – GÁLOVÁ, Eliška - ŠEVČOVIČOVÁ, Andrea - KLAPÁKOVÁ, Martina – HORVÁTHOVÁ, Eva. Salidroside, a Chemopreventive Glycoside, Diminishes Cytotoxic Effect of Cisplatin in Vitro. In Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology (2017). DOI: 10.1111/bcpt.12906, v tlači.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu sa môžu uplatniť vo viacerých oblastiach. Originalita projektu bola postavená na vypracovaní nových, zelených a syntézu zjednodušujúcich chemoenzymatických metód pre prípravu modelových zlúčenín - rôznych prírodných bioaktívnych glykofenolík a ich analógov. Tieto metódy alebo ich princípy môžu všeobecne obohatiť arzenál postupov organických syntéz a urobiť prípravu tejto skupiny látok ekonomickejšou. Zároveň ako sekundárny benefit sa vypracovalo niekoľko nových bioanalytických metód na detekciu a kvantifikáciu hydroláz potrebných pre kľúčové enzýmové syntézy. Tieto metódy ako aj s nimi spriahnuté substráty môžu byť užitočné pre biochemikov študujúcich rozklad biomasy, ako aj v biokatalýze. Iné uplatnenie, ktoré má spoločenský dopad, je terapeutické využitie študovaných produktov. Niektoré fenyletanoidné glykozidy sa môžu uplatniť v prevenciách voči chemickým atakom z prostredia (napr. voči oxidačnému poškodeniu DNA) alebo v protirakovinových terapiách ako látky chrániace nenádorové bunky voči cytotoxickému účinku chemoterapeutika.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Vypracovalo sa niekoľko nových bioanalytických metód slúžiacich na detekciu a stanovenie aktivity menej známych hydroláz potrebných pre náš výskum (kafeoyl esteráza, galoyl esteráza, apiozidáza, rutinozidáza). Pre tieto účely sme vyvinuli chemoenzymatické syntézy nových alebo doteraz nedostatočne popísaných substrátov (4-nitrofenylkafeát, 4-nitrofenylgalát, 4-nitrofenyl-beta-D-apiofuranozid, rutinóza). Kombináciou chemických a enzymatických metód sme pripravili niekoľko glykofenolík. So zameraním na fenyletanoidné/fenylpropanoidné glykozidy bolo vyvinutých niekoľko nových metód pre stereoselektívnu glykozyláciu tyrozolu a jeho derivátov. Nami študované glykozylácie boli katalyzované netoxickými zinočnatými promótormi alebo glykozidázami. Rozpracovali sme aj niekoľko stratégií vedúcich ku fenyletanoidným ramno- alebo apioglukozidom. Vyvinuli sme postupy pre enzýmové acylácie fenyletanoidných glykozidov a sacharidov (hamamelóza, sacharóza) aktivovanými esterami kyseliny kávovej, ferulovej a galovej. Rozpracovali sa metódy pre regioselektívnu derivatizáciu kvercetínu a vybraných hydroxyderivátov stilbénu.

Väčšina pripravených fenyletanoidných glykozidov bola testovaná z hľadiska prevencie chemických atakov z prostredia a tiež pri klinickom použití pre zníženie nežiadúceho pôsobenia a vedľajších účinkov u pacientov po chemoterapii. Výsledky naznačujú, že napr. salidrozid pôsobí protektívne voči CDDP-indukovanému poškodeniu v systéme bunkových línií ľudského ovariálneho karcinómu, tyrozol-beta-D-fruktofuranozid je možné využiť v procesoch ochrany obličkových buniek pred poškodením pri zvýšenej tvorbe voľných radikálov a patologických stavoch vyvolaných účinkami DOX. Ciele boli splnené.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Several new bioanalytical methods have been developed to assay the less known hydrolases used in our research (caffeoyl esterase, galoyl esterase, apiosidase, rutinoidase). For such assays, we have developed chemo-enzymatic syntheses of new or yet insufficiently described

substrates (4-nitrophenyl caffeate, 4-nitrophenyl gallate, 4-nitrophenyl-beta-D-apofuranoside, rutinose). By combining chemical and enzymatic methods, we have prepared several glycophenolics. We have focused on phenylethanoid / phenylpropanoid glycosides and developed several new methods for stereoselective glycosylation of tyrosol and its derivatives. We studied and optimized glycosylations catalyzed by non-toxic zinc promoters or glycosidases. Several strategies leading to phenylethanoid rhamno - or apioglucosides were developed as well as methods for enzymatic acylations of saccharides (hamamellose, sucrose) and phenylethanoid glycosides by activated esters of caffeic, ferulic and gallic acids. Procedures have been elaborated for regioselective derivatization of quercetin and selected hydroxylated derivatives of stilbene.

Most prepared phenylethanoid glycosides have been tested for the prevention of chemical attacks from the environment and also for clinical use to reduce undesirable effects and side effects in chemotherapy patients. The results indicate that e.g. salidroside acts as protectant against CDDP-induced damage in the human ovarian carcinoma cell line system; tyrosol-beta-D-fructofuranoside can be used in processes of protection of kidney cells from damage induced by increased formation of free radicals and pathologies induced by DOX effects. The project objectives were fulfilled.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Ing. Mária Mastihubová, PhD.

V Bratislave 27. 10. 2017

Štatutárny zástupca príjemcu

Ing. Miroslav Kooš, DrSc.

V Bratislave 27. 10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu