

Projektowanie, synteza i analiza strukturalna małowcząsteczkowych sond chemicznych, zdolnych do hamowania aktywności deubikwitynazy USP2.

Powstawanie wielu rodzajów nowotworów często związana jest z nadekspresją cykliny D1, będącej białkiem warunkującym przejście z fazy G1 do S cyklu komórkowego. Deubikwitynaza USP2 wpływa na poziom cykliny D1 w komórce poprzez jej deubikwitynację, podobny proces dotyczy także białek MDM2 oraz MDMX – naturalnych inhibitorów białka p53. Deubikwitynacja to proces odwrotny do ubikwitynacji – procesu „oznaczania” białek docelowych przez ubikwitynę lub łańcuch poliubikwitynowe, który jest sygnałem do zniszczenia białka podlegającemu akurat procesowi. Stabilizacja cykliny D1 oraz zapobieganie procesowi jej ubikwitynacji czyni USP2 ważnym ogniwem szlaku metabolicznego, regulującego przejście z fazy G1 do S cyklu komórkowego. Dlatego też terapie celowane na białko USP2 mogą okazać się bardzo cennym podejściem do zwalczania niekontrolowanego podziału komórkowego, a zatem rozrostu patologicznej tkanki w chorobach nowotworowych o przebiegu zależnym od cykliny D1.

Projektowanie małowcząsteczkowych sond chemicznych oparte na informacjach strukturalnych pochodzących z struktury krystalicznej kompleksu USP2 z ubikwityną pozwoli zaproponować struktury które mogą potencjalnie oddziaływać z białkiem USP2. Otrzymanie tego typu połączeń organicznych będzie wymagało dwóch podejść syntetycznych – tradycyjnej syntezy liniowej oraz zastosowania tak zwanej chemii reakcji wieloskładnikowych. Zsyntetyzowane związki chemiczne zostaną poddane badaniom, mającym na celu określenie ich powinowactwa względem USP2. Wstępna ocena aktywności potencjalnych sond chemicznych zostanie przeprowadzona za pomocą metody fluorescencyjnej Ub-AMC. Metoda zakłada, iż wiązanie między czynnikiem fluorescencyjnym AMC a połączoną z nim ubikwityną zostaje zerwane przez USP2. Wolny AMC wykazuje fluorescencję, zaś obniżenie jej natężenia oznacza że marker pozostaje związany z ubikwityną a zatem na skutek działania sondy chemicznej aktywność USP2 jest ograniczona. Związki wykazujące powinowactwo do białka USP2 zostaną następnie zbadane za pomocą metod opartych na spektroskopii NMR. Związki o największym powinowactwie zostaną poddane kokryształizacji z białkiem USP2 oraz testom na liniach komórkowych, mającym na celu określenie ich ewentualnej toksyczności oraz aktywności „*in vivo*”.

Badania dotyczące białka USP2 mogą posłużyć w przyszłości do opracowania nowej strategii do walki z chorobami nowotworowymi. Niemniej jednak badania nad potencjalnymi sondami chemicznymi, skierowanymi przeciw USP2 nadal znajdują się w początkowym stadium, dlatego proponowana tematyka stanowi bardzo atrakcyjny obszar badawczy w kontekście zarówno badań strukturalnym jak i biochemicznych.