

Prenylacja jest kowalencyjną modyfikacją potranslacyjną, która ściśle kontroluje aktywność sygnalizacyjną wielu białek komórkowych. Rab geranylogeranylotransferaza (RGGT) jest enzymem odpowiedzialnym za prenylację białek Rab, które są kluczowymi czynnikami zaangażowanymi w regulację wewnątrzkomórkowego transportu pęcherzykowego. W pełni funkcjonalne białka Rab muszą ulec pojedynczej lub podwójnej geranylogeranylacji. Dzięki tej potranslacyjnej modyfikacji mogą zostać zakotwiczone w odpowiedniej błonie, gdzie będą mogły pełnić swoją rolę. Stwierdzono, że defekty w procesie prenylacji mogą prowadzić do rozwoju wielu chorób, np. nowotworowych czy neurologicznych. Jednym ze sposobów ograniczenia niekorzystnego działania białek Rab jest inhibicja aktywności enzymatycznej RGGT. Głównym celem tego projektu jest opracowanie innowacyjnej strategii ukierunkowania RGGT na degradację przy użyciu niskocząsteczkowych związków chemicznych tzw. PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera) opartych na inhibitorach RGGT opracowanych w naszej grupie. Cząsteczki PROTAC będą badane jako narzędzie badawcze do określenia mechanizmów, za pomocą których RGGT wpływa na prenylację różnych GTPaz Rab. W przyszłości preparaty PROTAC skierowane na RGGT mogą być stosowane jako potencjalne środki terapeutyczne do leczenia chorób związanych z prenylacją.

Drugim celem tego projektu jest zweryfikowanie hipotezy, że cząsteczki PROTAC nakierowane na RGGT mogą degradować nie tylko białko docelowe, ale także białka (np. Rab).