

Komórki eukariotyczne wykształciły szereg wyspecjalizowanych organelli komórkowych otoczonych błonami. Białkowe GTPazy należące do rodziny Rab odgrywają znaczącą rolę w transporcie międzybłonowym i homeostazie komórkowej. Nieprawidłowe funkcjonowanie białek Rab jest związane z etiologią wielu stanów chorobowych, dlatego białka te stanowią potencjalny cel terapii, między innymi antynowotworowych i przeciwwirusowych. Jednym z warunków dla prawidłowego funkcjonowania białek Rab jest ich post-translacyjna modyfikacja za pomocą lipofilowego łańcucha geranylogeranylowego. Za tę modyfikację jest odpowiedzialny enzym – Rab geranylogeranylotransferaza (RGGT). Dlatego jedną ze strategii kontroli rozregulowanego poziomu białek Rab jest inhibicja RGGT.

*Głównym celem naszych badań jest opracowanie innowacyjnej strategii nacelowanej na degradację RGGT, z wykorzystaniem strategii PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera). Niskocząsteczkowe związki PROTAC będą wywodzić się z wcześniej opracowanych przez nas inhibitorów RGGT, których działanie będzie wzmocnione przez dołączenie cząsteczki celującej w proteosom. Poza zaprojektowaniem i syntezą nowych związków, w ramach projektu przeprowadzimy badania proteomiczne, które umożliwią weryfikację drugiej hipotezy badawczej: czy cząsteczki PROTAC nacelowane na RGGT, będą miały również zdolność degradowania białek Rab, tworzących kompleks z RGGT.*

Spodziewanym efektem tego projektu jest opracowanie nowej koncepcji zastosowania strategii PROTAC, poprzez rozszerzenie zakresu jej stosowalności na nową klasę enzymów i wykorzystanie otrzymanych cząsteczek PROTAC jako narzędzi do badania białek RGGT i Rab oraz ich wzajemnych zależności. W przyszłości cząsteczki PROTAC mogą znaleźć zastosowanie jako terapeutyki stosowane w chorobach związanych z zaburzoną prenylacją.