

Celowana inhibicja szlaku hypuzynacji

Dr Przemysław Grudnik
Malopolska Centre of Biotechnology
Jagiellonian University in Kraków

Hypuzynacja to modyfikacja opisana tylko i wyłącznie dla jednego białka: eukariotycznego czynnika translacyjnego eIF5A i w procesie tym wykorzystywana jest poliamina: spermidyna. W pierwszym etapie hypuzynacji enzym syntaza deoksyhypuzyny (DHS), przylacza 4-aminobutyłowe ugrupowanie spermidyny do lizyny obecnej w eIF5A, co powoduje tworzenie się niestandardowej reszty aminokwasowej: deoksyhypuzyny. Następnie deoksyhypuzyna jest modyfikowana do hypuzyny przez hydroksylazę deoksyhypuzyny (DOHH) (Rys. 1). eIF5A bierze udział w procesie translacji białek, a hypuzynacja lizyny jest niezbędna dla jego aktywności. eIF5A jest także zaangażowany w rozwój niektórych chorób takich jak cukrzyca, niektóre rodzaje nowotworów czy malaria. Ponadto, hypuzynowany eIF5A promuje proliferację komórek.

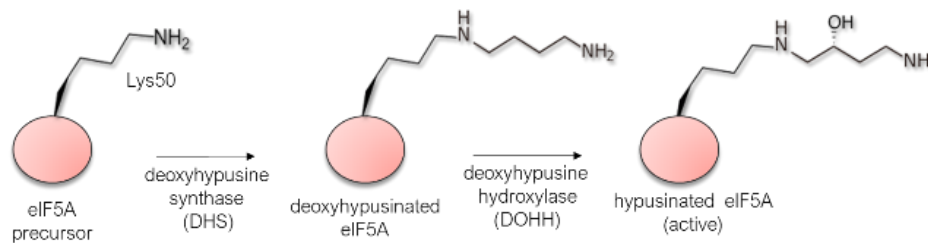


Figure 1. Schemat szlaku hypuzynacji eIF5A

Obecnie wiele uwagi poświęca się molekularnemu mechanizmowi selektywnej kontroli translacji białek przez eIF5A. Aktywny eIF5A jest niezbędny do wzrostu guza nowotworowego, a hypuzynacja jest ściśle związana z agresywnością nowotworów. Ponadto, ekspresja drugiego wariantu eIF5A-2 jest cechą charakterystyczną wielu nowotworów. Co więcej, mutacje w białkach zaangażowanych w szlak hypuzynacji są przyczyną poważnych zaburzeń neurologicznych.

Dotychczas brakuje związków chemicznych umożliwiających specyficzną modulację szlaku hypuzynacji, a zależność struktura-aktywność obecnie stosowanych inhibitorów nie jest jasno określona, gdyż istnieją poważne obawy co do specyficzności obecnie stosowanych cząsteczek. W związku z powyższym, głównym celem proponowanego projektu jest uzyskanie związków wiodących (ang. lead compounds) selektywnie modulujących szlak hypuzynacji, które mogą być dalej optymalizowane jako proleki lub związki narzędziowe, do wykorzystania w diagnostyce i leczeniu klinicznym.

W niniejszym projekcie planujemy przekształcić małe cząsteczki uzyskane w naszych poprzednich badaniach w nowe związki wiodące, które mogą służyć jako cząsteczki będące prekursorami leków. Cząsteczki te zostaną dokładnie przebadane pod kątem aktywności, jak również rozwiązemy struktury krystaliczne DHS w kompleksach z opracowanymi związkami. Ponadto, wykorzystując wysokoprzepustowe badania krystalograficzne, odkryjemy nowe niskocząsteczkowe związki wiążące DOHH, które utrudnią drogę do syntezy nowych inhibitorów i w ten sposób, wraz ze związkami oddziałującymi z DHS, uzupełnią kolekcję modulatorów szlaku hypuzynacji. Dodatkowo, wykorzystamy wielopłaszczyznową strategię, i przetestujemy nie tylko małe związki chemiczne, ale także aptamery oparte na kwasach nukleinowych jako możliwe modulatory hypuzynacji.