

Związki modulujące funkcje białek telomerowych TRF1 i TRF2

Związki modulujące funkcje białek telomerowych TRF1 i TRF2 Białka telomerowe nazywane z ang. shelterins stanowią istotny element strukturalny i funkcjonalny ochraniający końce chromosomów komórek eukariotycznych w tym ludzkich. Prawidłowe funkcjonowanie tych białek zapewnia właściwy podział komórkowy i ochrania końce telomerowego DNA przed uszkodzeniami. W skład grupy białek telomerowych wchodzi m.in. białka TRF1 i TRF2 które pełnią rolę strukturalną. Tworzą one homodimery które wiążą się w specyficzny sposób do telomerowego DNA zbudowanego z tandemowych powtórzeń 7 nukleotydów bogatych w nukleotydy G. Białka te dodatkowo oddziałują z białkiem TIN2, które stanowi łącznik do pozostałych elementów strukturalnych kompleksu telomerowego. W komórkach nowotworowych białka TRF1 i TRF2 pełnią szczególne znaczenie, gdyż telomery w tych komórkach są krótsze i wszelkie zaburzenie kompleksu białek telomerowych staje się letalne dla tych komórek. Dlatego też od kilku lat postuluje się, że białka TRF1 i TRF2 mogą stanowić nowy cel molekularny w chemoterapii przeciwnowotworowej. Nasz projekt jest kontynuacją wcześniejszego projektu, w którym udało nam się znaleźć wiodące związki blokujące oddziaływanie białek TRF1 i TRF2 z białkiem TIN2. Są to dwa małowcząsteczkowe związki. W bieżącym projekcie naszym celem jest poszerzenie tych badań poprzez poszukiwanie pochodnych tych związków, które wykazują jeszcze lepsze parametry chemoterapeutyczne. Projekt obejmowałaby projektowanie *in silico* nowych pochodnych na bazie już znanych cząsteczek wiodących. Następnie związki te byłyby syntezowane i określano by ich właściwości *in vitro* (m.in. blokowanie oddziaływania TRF1/2-TIN2) oraz *in vivo* (efekty biologiczne w hodowlach komórkowych). Projekt realizowany byłby we współpracy z Uniwersytetem Gdańskim. Realizacja projektu pozwoli na prowadzenie prac badawczych w bardzo nowoczesnej i ważkiej tematyce, w której wnioskujący zespół ma już osiągnięcia i jest jednym z pionierów światowych. Wyniki projektu będą natomiast miały szanse być publikowane w prestiżowych czasopismach międzynarodowych.