



Wszystkie przemiany biochemiczne zachodzące w komórce są katalizowane przez określone białka – enzymy. Rolą enzymów jest umożliwienie zajścia danej reakcji lub jej przyspieszenie. Enzymy są biokatalizatorami zaangażowanymi w liczne biochemiczne procesy, m.in. trawienie, rozkład toksycznych substancji, procesy naprawcze. Do enzymów zalicza się proteazy, których rolą jest rozkład białek i peptydów. Efektem tego procesu jest dostarczenie organizmowi wolnych aminokwasów, mogących posłużyć jako budulec w syntezie nowych białek. Rozkład białek jednoznacznie kojarzy się z trawieniem, jednakże proteazy odgrywają znaczącą rolę w wielu innych procesach fizjologicznych, takich jak krzepnięcie krwi, wchłanianie żelaza, aktywacja czynników wzrostu. Oprócz

funkcji fizjologicznych, enzymy te są zaangażowane w liczne procesy patologiczne, jak chociażby rozwój nowotworów. Ze względu na udział enzymów w tak wielu ważnych procesach biologicznych, ważne jest aby kontrolować ich aktywność. Aktywność enzymu może zostać fizjologicznie obniżona (przez inhibitory) lub zwiększona, w zależności od zapotrzebowania metabolicznego komórki. Inhibitory są istotnymi czynnikami kontrolującymi aktywność proteaz w przypadku ich nieprawidłowej aktywności.

Przedmiotem niniejszego projektu jest matryptaza-1 (MT1) należąca do transmembranowych proteaz serynowych typu II, wykazująca znaczne podobieństwo pod względem strukturalnym do matryptazy-2 (MT2). W zdrowym organizmie jej obecność stwierdzono na powierzchni komórek nabłonka różnych narządów. Jej głównym zadaniem jest wpływ na formowanie i utrzymanie integralności nabłonka. Oprócz tego, enzym ten jest związany z rozwojem wielu nowotworów, a konkretnie guzów pochodzenia nabłonkowego, np. piersi, prostaty czy jajników. Ponadto, stwierdzono, że zwiększona aktywność MT1 jest powiązana z gorszymi rokowaniami dla pacjentów zmagających się z wymienionymi powyżej nowotworami.

Głównym celem tego projektu jest znalezienie silnych i selektywnych peptydowych inhibitorów MT1. Jest to trudne zadanie ze względu na znaczne podobieństwo MT1 do jej strukturalnego „bliźniaka”- MT2, który jest enzymem odpowiadającym za utrzymanie homeostazy żelaza w organizmie. W przeciwieństwie do MT1, MT2 nie znaleziono w komórkach złośliwych nowotworów, a podwyższone stężenie tego enzymu w komórkach nowotworowych o niskiej inwazyjności korelowało z dobrymi prognozami dla pacjentów. Trudności w znalezieniu selektywnych inhibitorów wspomnianych enzymów odzwierciedla niewielka liczba publikacji na ten temat. MT1 i MT2 mają bardzo podobną budowę, a co za tym idzie, bardzo podobne preferencje zarówno do substratów jak i inhibitorów.

Nasza grupa ma bogate, wieloletnie doświadczenie w opracowywaniu inhibitorów różnych proteaz. Niedawno naszą uwagę zwrócił peptyd wyizolowany ze skóry płaza *Huia versabilis* (*Huia versabilis* Bowman-Birk inhibitor, HV-BBI). Jego skrócony analog okazał się być niezwykle silnym inhibitorem MT1, wykazującym niemal 1000-rAZY silniejsze właściwości inhibitorowe wobec MT1, w porównaniu do MT2. Wyniki te, nie zostały opublikowane a nasz projekt zakłada dalsze badania, mające na celu otrzymanie nowej serii silnych inhibitorów tej proteazy. Nasze badania będą wspierane modelowaniem molekularnym wykonywanym przez grupę Prof. Boudreault z Uniwersytetu w Sherbrooke w Kanadzie. Oprócz badań skupiających się na określeniu właściwości inhibitorowych otrzymanych związków, planujemy zbadać również ich stabilność proteolityczną wobec proteaz znajdujących się w organizmie oraz odporność na warunki redukujące. W przypadku stwierdzenia niskiej odporności wobec wymienionych warunków planujemy ulepszyć nasze związki pod tym kątem.

Związki charakteryzujące się najlepszymi własnościami, czyli silnymi właściwościami inhibitorowymi wobec MT1 w stosunku do innych proteaz, wysoką stabilnością w surowicy i odpornością na warunki redukujące, zostaną następnie przekształcone w sondy fluorescencyjne. Takie znakowane związki będą łączyły w sobie możliwość wykrywania MT1 (pozwalające na monitorowanie lokalizację tego enzymu), przy jednoczesnym hamowaniu jej aktywności. Opracowanie takich fluorescencyjnych sond jest niezwykle ważne, zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu wspomnianych nowotworów.