POLISH NATIONAL AGENCY FOR ACADEMIC EXCHANGE

STER PROGRAMME

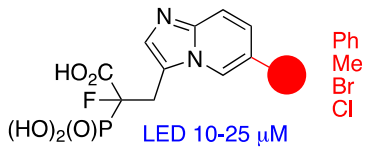
nazwa jednostki:		symbol:
ZESPÓŁ BIOLOGII CHEMICZNEJ Instytut Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej		I-32 http://www.chorg.p.lodz.pl
kierownik:	potencjalni promotorzy:	osoba do kontaktu:
Dr hab. inż. Katarzyna Błażewska, Profesor uczelni	Dr hab. inż. Katarzyna Błażewska, Profesor uczelni Dr inż. Joanna Małolepsza (promotor pomocniczy)	Dr hab. inż. Katarzyna Błażewska, Profesor uczelni tel: 48-42-632-27 katarzyna.blazewska@p.lodz.pl

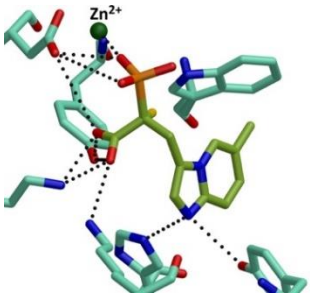
zakres działalności:

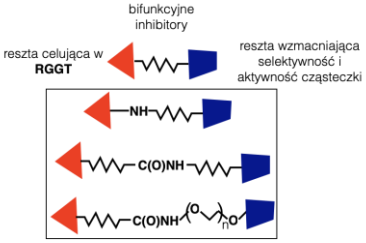
Główne obszary zainteresowań i kierunki badań to:

- projektowanie i synteza nowych inhibitorów Rab geranylogeranylotransferazy (RGGT) wywodzących się z α-fosfonokarboksylanów – badania zależności struktura-aktywność;
- identyfikacja miejsca oddziaływania inhibitorów z białkami w komórce – strategia „affinity-based protein profiling";
- projektowanie i synteza inhibitorów indukujących proteolizę pożądanego białka – strategia PROTAC;
- bifunkcyjne inhibitory RGGT;

materiał graficzny







działalność obecna:

Głównym celem naszego zespołu jest opracowanie nowych strategii modulowania aktywności białek Rab (Rab GTPaz), będących ważnymi regulatorami sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Nieprawidłowe funkcjonowanie tej klasy białek zaobserwowano w takich schorzeniach jak choroby nowotworowe, neurodegeneracyjne i zakaźne.

Jedną z możliwych dróg kontroli aktywności białek Rab jest inhibicja Rab geranylogeranylotransferazy (RGGT), enzymu odpowiedzialnego za ich post-translacyjną modyfikację za pomocą izoprenylowych łańcuchów lipofilowych. Zajmujemy się opracowaniem nowych inhibitorów RGGT o ulepszonej aktywności i selektywności, a także syntezą sond molekularnych, umożliwiających identyfikację miejsca wiązania α-fosfonokarboksylanów z RGGT i identyfikacji potencjalnych innych celów biologicznych tej klasy związków.

Naszym najnowszym celem jest opracowanie związków bifunkcyjnych, które zawierają dwa fragmenty: (1) α-fosfonokarboksylowy powodujący inhibicję RGGT oraz (2) fragment będący inhibitorem/ligandem innego białka. Te dwa fragmenty łączymy się za pomocą odpowiedniego linkera. Przewidujemy, że takie związki pozwolą zwiększyć obserwowany efekt biologiczny w komórkach poprzez np. synergiczną inhibicję dwóch różnych enzymów.

Związki zaprojektowane i zsyntetyzowane w naszej grupie są poddawane badaniu aktywności biologicznej przez zespół dr hab. inż. Edyty Gendaszewskiej-Darmach z Wydziału Biotechnologii i Nauk o Żywności PŁ.

przyszłe działania:

Projektowanie i synteza peptydów jako inhibitorów oddziaływań międzybiałkowych w celu selektywnej regulacji białek Rab.

The portfolio of research groups was created as part of the Programme "STER" – Internationalisation of doctoral schools" as part of the realization of the project "Curriculum for advanced doctoral education & taining – CADET Academy of Lodz University of Technology".

publikacje/patenty/nagrody/granty:

Wybrane publikacje:

- D. Kusy, A. Marchwicka, J. Małolepsza, K. Justyna, E. Gendaszewska-Darmach, K.M Błażewska *Front. Chem.* **2021**, 8:596162;
- Kaźmierczak, D. Kusy, S. P. Niinivehmas, J. Gmach, Ł. Joachimiak, O. T. Pentikäinen, E. Gendaszewska-Darmach, K. M. Błażewska *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 8781.
- E. Gendaszewska-Darmach, M.A. Garstka, K.M Błażewska *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 9677-9710.

Granty: 1. NCN – Preludium Bis, 2021-2025: Wykorzystanie strategii PROTAC do kontrolowania enzymu transferazy Rab geranylogeranylowej i protein Rab; 2. NCN – Sonata Bis 2015-2021: Projektowanie i synteza próbników Rab GGTazy i ich wykorzystanie do określenia miejsca oddziaływania fosfonokarboksylanowych inhibitorów z enzymem i identyfikacji potencjalnych oddziaływań ubocznych; 3. NCN – Preludium, 2017-2020: Synteza 2-fosfonokarboksylanów jako potencjalnych kowalencyjnych inhibitorów enzymu Rab geranylogeranylotransferaz; 4.* NCN – Opus, 2019-2021, wykonawca: Wyjaśnienie kontrowersyjnej roli kwasu palmitooleinowego w dietoprofilaktyce zaburzeń homeostazy węglowodanów i lipidów

*zespół prof. Błażewskiej jest wykonawcą w projekcie.

słowa kluczowe:

α-fosfonokarboksylany, kwasy α-fosfonokarboksylowe, Rab GTPazy, Rab geranylogeranylo transferaza (RGGT), LRRK2, choroba Parkinsona, inhibitory

lista propozycji staży w danej grupie badawczej:

Projektowanie i synteza linkerów łączących dwia biologicznie aktywne molekuły. Synteza peptydów jako selektywnych inhibitorów oddziaływań międzybiałkowych.