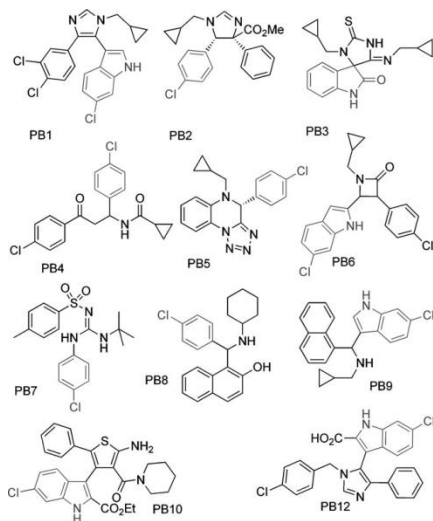
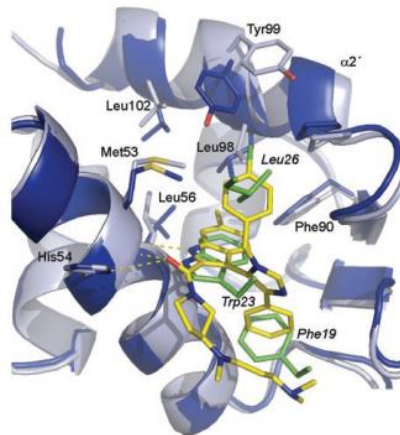


Zespół Biologii Chemicznej i Projektowania Leków

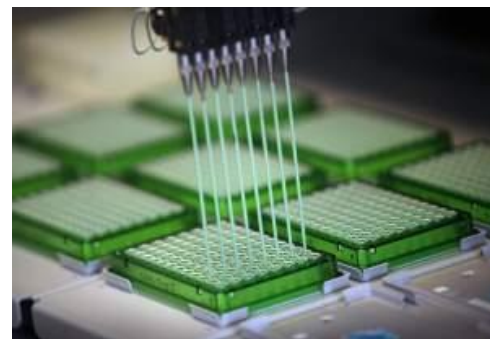
Synteza związków chemicznych



Struktury 3D związek-białko



Aktywność związków w komórkach



The group

Head of the team:



Prof. dr. Tad A. Holak

Postdocs:



Dr. Bogdan Musielak



Dr. Łukasz Skalniak



Dr. Bartosz Zięba

PhD students:



Mirosława Czub



Katarzyna Guzik



Radosław Kiteł



Katarzyna Kubica



Sylwia Krzanik



Dobrosława Krzemień



Katarzyna Magiera



Marcin Tomala



Aleksandra Twarda



Ewa Wrona



Krzysztof Żak

MS students:



Aleksandra Hec



Marcin Leś



Sara Przetocka



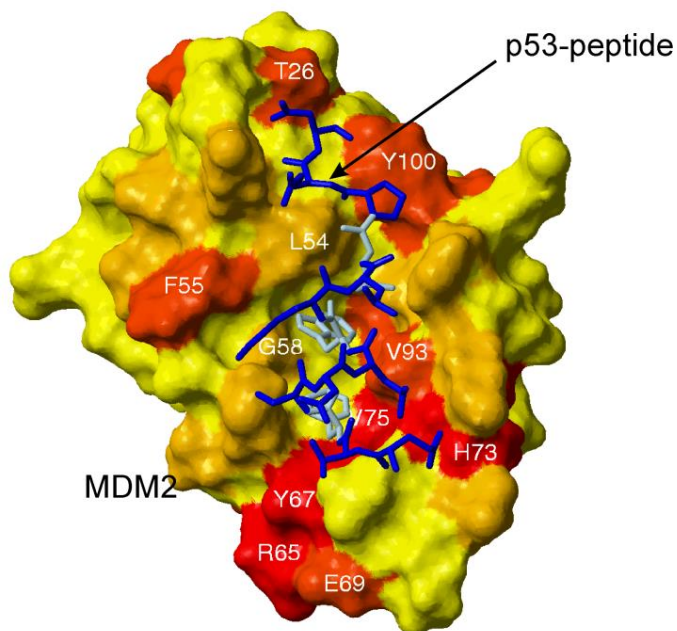
Marcin Pustuła

Główne kierunki badań

- Projektowanie i synteza antagonistów p53-Mdm2 i p53-Mdm4 o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych.
- Projektowanie i synteza ubikwitynopodobnych modyfikatorów skierowanych na oddziaływania białko-białko Hub1 i HIND.
- Projektowanie i synteza związków o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych skierowanych na oddziaływania białko-białko ubikwityna i USP-2.
- Zastosowanie wysokorozdzielczej spektroskopii NMR oraz rentgenografii strukturalnej w projektowaniu antagonistów Mdm2/Mdmx-p53.
- Podstawy strukturalne hamowania oddziaływań białek zaangażowanych w procesy nowotworzenia oraz zastosowanie wydajnych metod skryningowych w celu znalezienia małocząsteczkowych inhibitorów białek Mdm2/Mdmx.
- Charakteryzacja właściwości biochemicznych i biofizycznych białka CD44 oraz jego naturalnego liganda - kwasu hialuronowego. Synteza koniugatów pomiędzy kwasem hialuronowym a inhibitorami białka Mdm2.

Małocząsteczkowe związki organiczne inhibujące kompleksy proteina-proteina w ukierunkowanej nietoksycznej terapii przeciwnowotworowej

(Small-molecule compounds for targeting protein-protein interactions for non-genotoxic therapy of cancer)



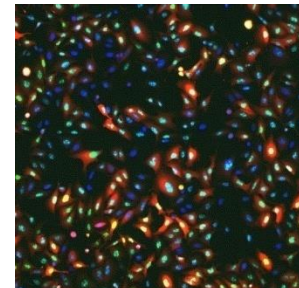
Białko p53 zwane „obrońcą genomu” jest głównym czynnikiem powstrzymującym rozwój nowotworu i zapobiegającym rozwojowi raka



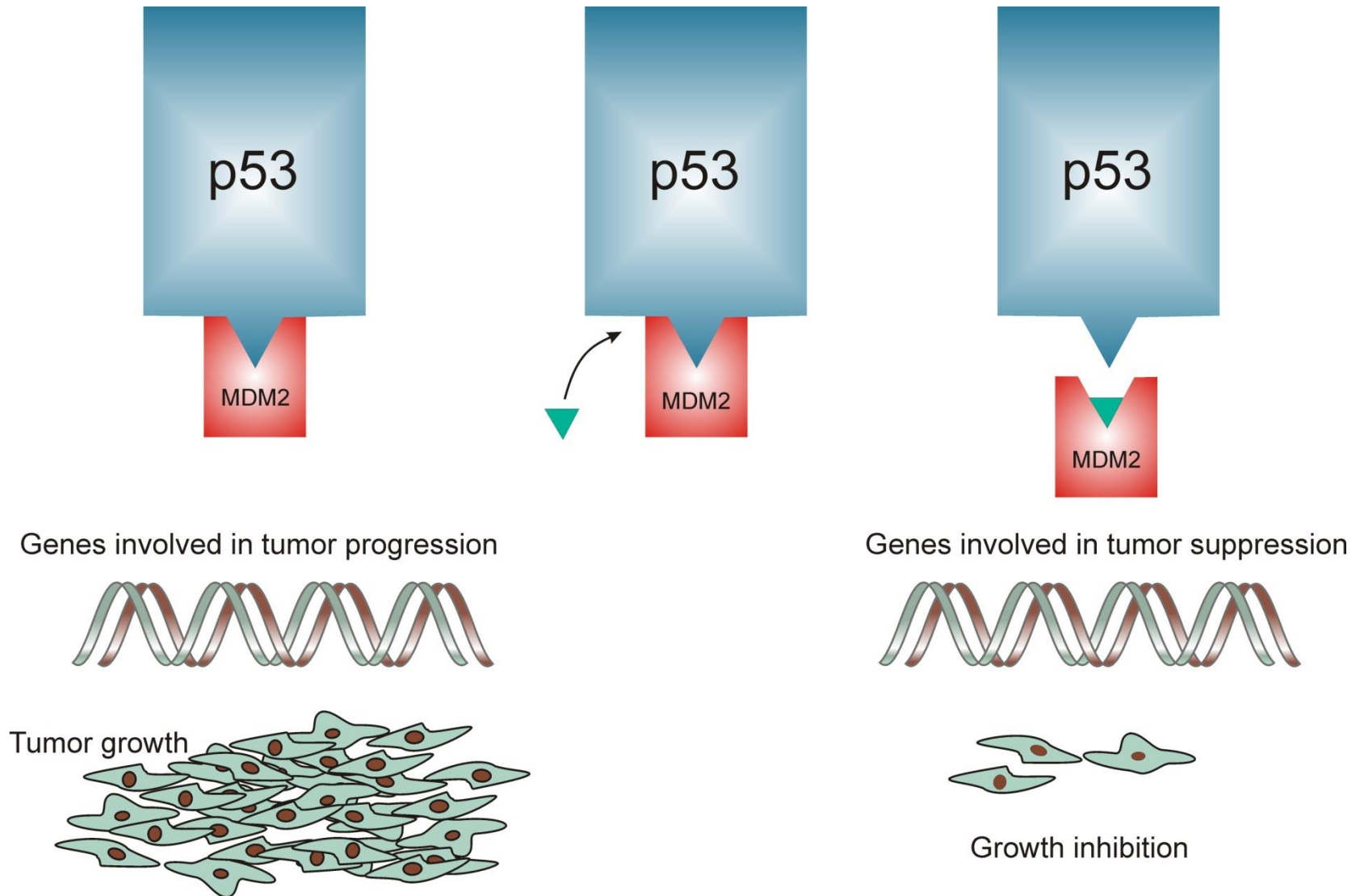
Przy nowotworach: Białko **MDM2** powoduje dezaktywację białka p53 poprzez utworzenie kompleksu p53-MDM2

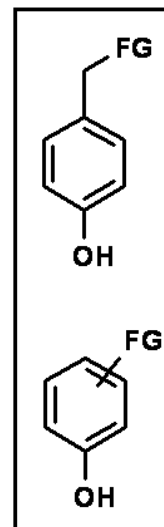
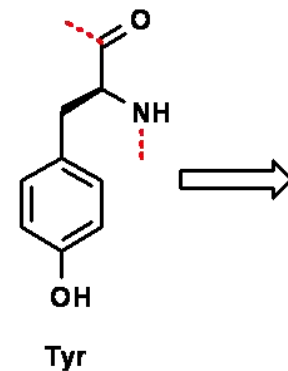
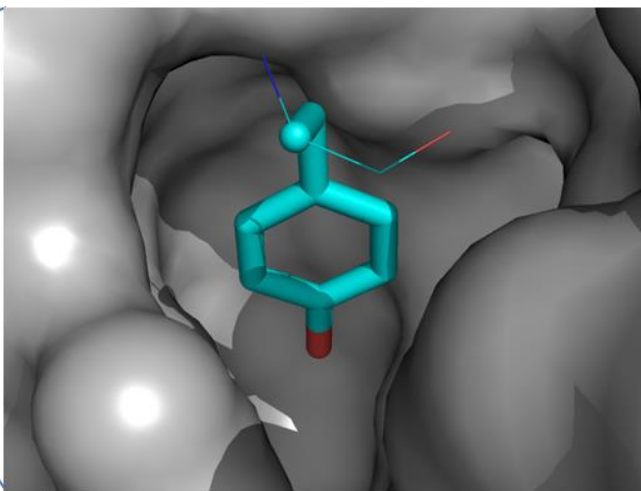
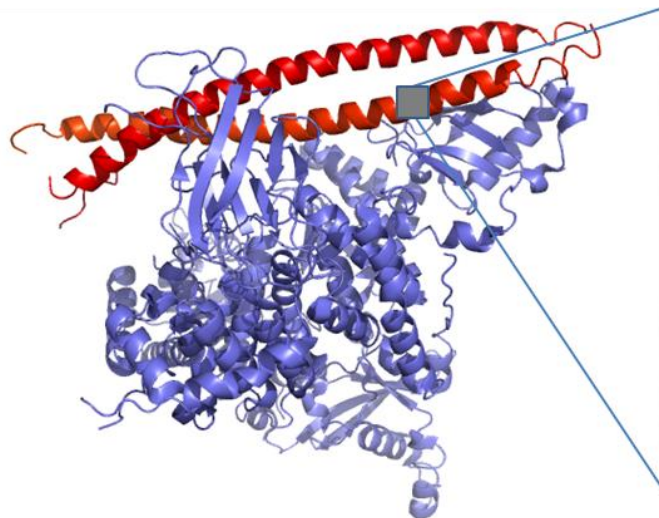


Nowotwór rozwija się w komórkach (czerwone) z zdezaktywowanym białkiem p53.



Uwolnienie białka p53 z kompleksu p53-MDM2 pozwala na przywrócenie jego właściwości hamujących rozwój nowotworu





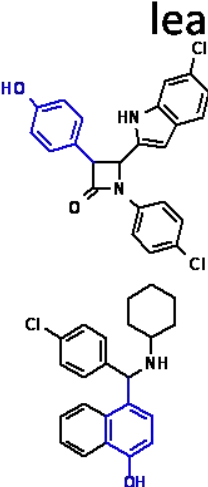
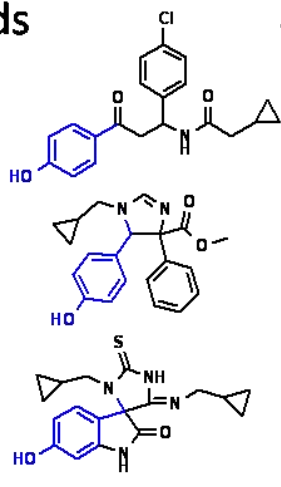
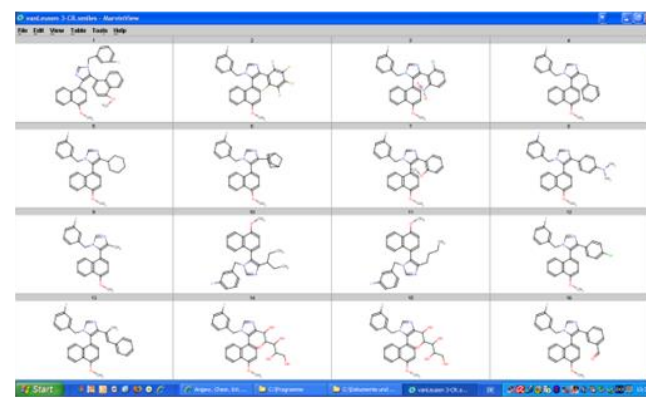
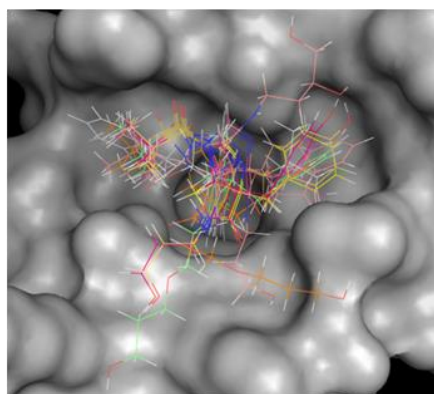
3D structure ➡ 1 "hot spot" ➡ 2 ANCHOR generation

3
↓
virtual library generation

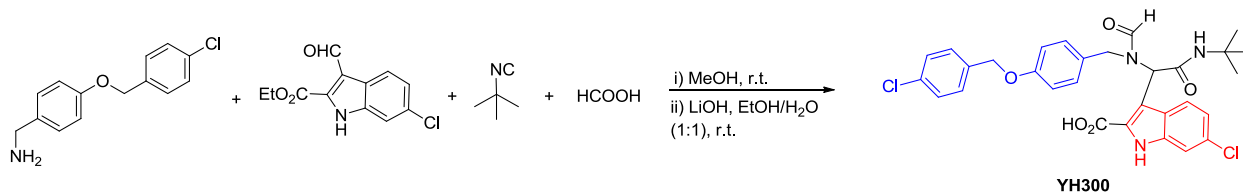
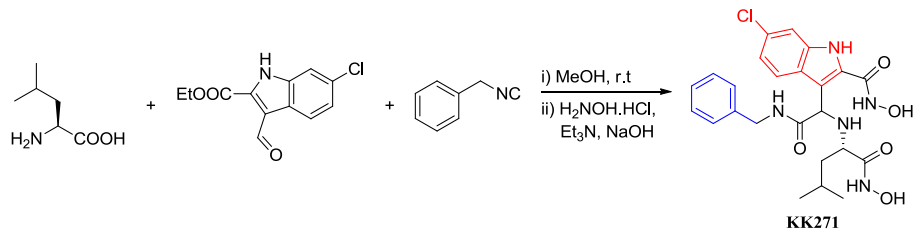
4
←
constrained docking

5
←
one-pot synthesis & screening

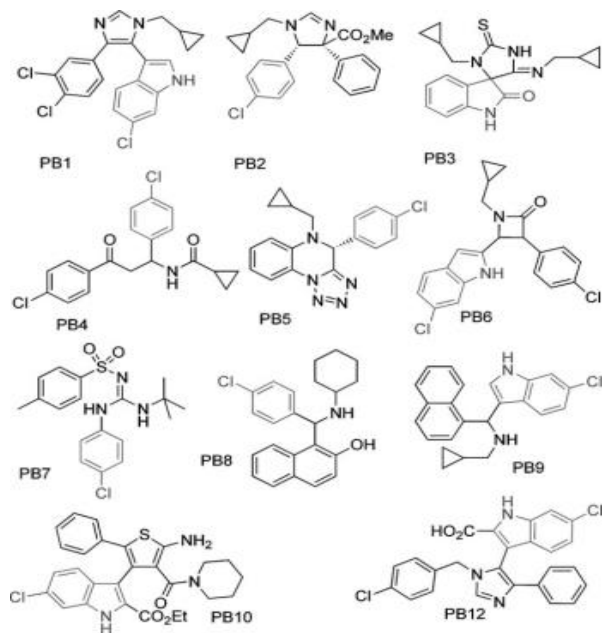
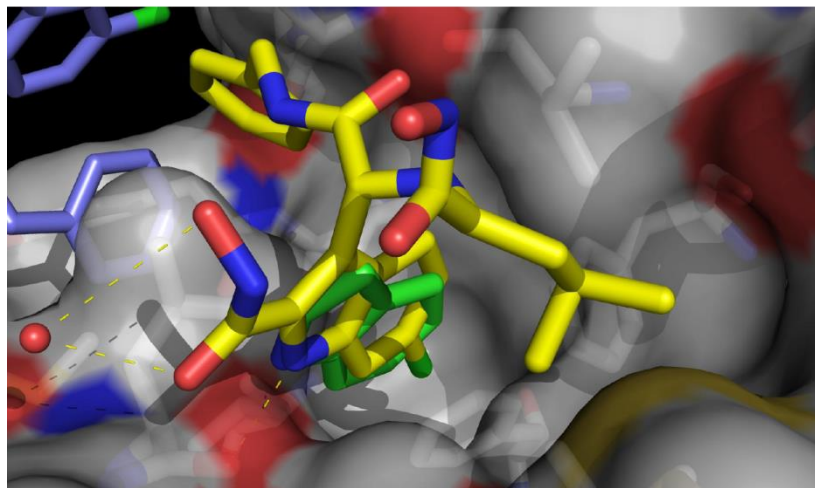
6
←
multiple leads



Przykłady „one-pot” syntezy inhibitorów MDM2-p53 w oparciu o reakcję wieloskładnikową (multicomponent reaction, MCR)



Inhibitory MDM2-p53:



Publikacje:

- Krajewski, M., Ozdowy, P., D'Silva, L., Rothweiler, U. and Holak T.A. (2005). NMR indicates that the small molecule RITA does not block the p53-MDM2 binding in vitro. **Nature Medicine** 11, 1135-1136.
- Popowicz, G.M., Schleicher, M., Noegel, A.A. and Holak, T.A. (2006). Filamins: promiscuous organizers of the cytoskeleton. **Trends Bioch. Sci.** 31, 411-419.
- Riedl, J., Crevenna, A.H., Kessenbrock, K., Yu, J.H., Neukirchen, D., Bista, M., Bradke, F., Jenne, D., Holak, T.A., Werb, Z., Sixt, M. and Wedlich-Soldner R. (2008). Lifeact: a versatile marker to visualize F-actin. **Nature Methods** 5, 605-607.
- Bista, M., Kowalska, K., Janczyk, W., Dömling, A. and Holak, T.A. (2009). Robust NMR screening for lead compounds using tryptophan-containing proteins. **J. Amer. Chem. Soc.** 131, 7500-7501.
- Sitar, T., Gallinger, J., Ducka, A. M., Ikonen, T.P., Wohlhoefer, M., Schmoller, K.M., Bausch, A.R., Joel, P., Trybus, K.M., Noegel, A.A., Schleicher, M., Huber, R. and Holak, T.A. (2011). Molecular architecture of the Spire-actin nucleus and its implication for actin filament assembly. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, 108, 19575- 19580.
- Popowicz, G.M., Doemling, A. and Holak, T.A. (2011). The structure-based design of Mdm2/Mdmx-p53 inhibitors gets serious. **Angew. Chem. Int. Ed.** 50, 2680-2688.
- Mishra, S.K., Ammon, T., Popowicz, G.M., Krajewski, M., Nagel, R.J., Ares M. Jr., Holak, T.A. and Jentsch, S. (2011). Role of the ubiquitin-like protein Hub1 in splice site usage and alternative splicing. **Nature** 474, 173-178.
- Baek, S., Kutchukian, P.S., Verdine G.L., Huber, R., Holak, T.A., Lee, K.W. and Popowicz, G.M. (2012). Structure of the stapled p53 peptide bound to Mdm2. **J. Amer. Chem. Soc.** 134, 103-106.
- Bista, M., Wolf, S., Khoury, K., Kowalska, K., Huang, Y., Wrona, E., Arciniego, M., Popowicz, G.M., Holak, T.A. and Domling A. (2013). Transient protein states in designing inhibitors of the MDM2-p53 interaction. **Structure** 21, 2143-2151.
- Doemling, A. and Holak, T. A. (2014). Programmed death-1: therapeutic success after more than 100 years of cancer immunotherapy. **Angew. Chem. Int. Ed.** 53, 2286-2288.

See you soon!

