



Projekt: Izkoriščanje strukturnih vpogledov v funkcijo receptorja za IP3 za razvoj novih, alosteričnih zaviralcev receptorskih kanalov IP3 (SINFONIC)

Trajanje projekta: 1.10.2023 - 30.9.2025

Koordinator: prof. dr. Geert Bultynck, Laboratory of Molecular and Cellular Signaling

Vodja projekta na UL FFA: prof. dr. Tihomir Tomašič in prof. dr. Lucija Peterlin Mašič

Povzetek projekta (slo)

Receptorji za inozitol-3-fosfat (IP3R) so razred ionskih kanalov, tj. proteinov, ki omogočajo prehod ionov skozi celične membrane. IP3R posredujejo sproščanje kalcijevih ionov (Ca^{2+}) iz endoplazemskega retikuluma, glavnega znotrajceličnega skladišča Ca^{2+} , s čimer izpolnjujejo ključne funkcije, ki so kritične za celično fiziologijo. Deregulacija teh kanalov, vključno s čezmerno aktivnostjo IP3R, je vpletena v množico bolezni. Na primer, preživetje več vrst rakavih celic je odvisno od IP3R. Na žalost je naš nabor molekularnih orodij za selektivno zaviranje delovanja IP3R v živih celicah in celičnih sistemih zastarel in se močno opira na (naravne) produkte, ki vplivajo tudi na številne druge transportne sisteme Ca^{2+} , s čimer omejujejo študije celične biologije in ovirajo uporabo takšnih spojin v terapiji. S tem projektom, ki združuje najnovejša spoznanja o strukturi in modulaciji IP3R, želimo to spremeniti, tako da bomo razvili nov mehanistični razred zaviralcev IP3R. Verjamemo, da je zdaj primeren čas za reševanje tega problema. Prvič, nedavne strukturne študije so pokazale edinstvene regije v IP3R, ki so ključne za odpiranje kanala. Drugič, molekularne študije so pokazale, da so točno te regije tarča pomožnih proteinov IP3R (kot so anti-apoptotični proteini Bcl-2), ki zavirajo odpiranje kanalov. Ti vpogledi zdaj utirajo pot za prvo racionalno načrtovanje specifičnih, alosteričnih zaviralcev IP3R s ciljanjem na regije, ki so pomembne za odpiranje kanala IP3R. Ta orodja ne bodo le neprecenljiva za pospeševanje raziskav IP3R v celični biologiji, ampak lahko služijo tudi kot spojine vodnice za razvoj spojin za zaviranje prekomerne funkcije kanala IP3R, ki vodi patogenezo. Partnerji KU Leuven in Univerze v Ljubljani imajo komplementarno strokovno znanje in izkušnje na področju IP3R, interakcij proteinov in signalizacije Ca^{2+} ter računalniško podprtega načrtovanja zdravilnih učinkovin za ciljanje ionskih kanalov. Združili bodo moči, da bi rešili ta problem in razvili novo strukturni in mehanistični razred nizkomolekularnih zaviralcev IP3R.

Spletna stran: [Research Portal - Exploiting structural insights in IP3 receptor function to develop novel, allosteric inhibitors of IP3 receptor channels \(SINFONIC\)](https://researchportal.kuleuven.be/researchportal/en/projects/exploiting-structural-insights-in-ip3-receptor-function-to-develop-novel-allosteric-inhibitors-of-ip3-receptor-channels-sinfonic) (kuleuven.be)