

Abstrakt

BCA2 (Protein 2 spojený s rakovinou prsu) je nová monomerní E3 ligáza typu RING (Opravdu zajímavý gen 2). Byla zjištěna zvýšená exprese u 56% případů invazivní rakoviny prsu a tato exprese koreluje s pozitivním stavem estrogenového receptoru.

Rodina proteinů typu RING má ubiquitin ligázovou aktivitu a zapojuje se do degradace proteinů. Ubichitinace slouží k označení proteinů v různých biologických procesech zahrnujících proteozomální degradaci nebo endocytózu. Polyubichitinace cílových proteinů je provedena třemi skupinami ubiquitin ligázových enzymů, z nichž rozmanitá skupina E3 ligáz katalyzuje poslední stupeň přenosu ubiquitinu ke specifickým lysylovým zbytkům cílových proteinů za účelem jejich destrukce. Proteiny typu RING mohou být definovány jako unikátní lineární série složená z cysteinových a histidinových zbytků vázajících dva atomy zinku ve zkříženém uspořádání.

Studie látek schopných vytěšňovat zinek vedly k identifikaci disulfiramem, který je používán v terapii alkoholismu jako inhibitor alkohol dehydrogenázy.

V této práci popisují syntézu tří sérií nových látek s afinitou k zinku za účelem optimalizace selektivity BCA2 inhibitorů, což by mohlo vést k identifikaci nových a účinnějších protirakovinných látek ve srovnání s disulfiramem.