

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ:	Ing. Igor Tvaroška, DrSc.	Evidenčné číslo projektu:	APVT-51-004204
Názov projektu:	Terapeutiká založené na inhibícii glykozyltransferáz		

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Chemický ústav Slovenskej akadémie vied
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	CERMAV, CNRS, Francúzsko

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>S. Kozmon, I. Tvaroška: Catalytic Mechanism of Glycosyltransferases: Hybrid Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Study of the Inverting N-Acetylglucosaminyltransferase I <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2006, 128, 16921-16927.</p> <p>I. Tvaroška: Molecular Modeling of Retaining Glycosyltransferases. In <i>NMR Spectroscopy and Computer Modeling of Carbohydrates</i> (Eds.: J.F.G. Vliegthart and R.J.Woods), ACS Symposium Series 930, Am. Chem. Soc. Washington, 2006, DC, ISBN 0-8412-3953-3, p.285-301.</p> <p>I.B.H. Wilson, Ch. Breton, A. Imberty, I. Tvaroška: Molecular Basis for the Biosynthesis of Oligo- and Polysaccharides. In <i>Glycoscience Chemistry and Chemical Biology</i>, Fraser-Reid, Bertram O.;Tatsuta, Kuniaki; Thiem, Joachim (Eds.), ISBN 978-3-540-30429-6, 2008.</p> <p>V. Langer, J. Mičová, B. Steiner, M. Kooš: 2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)butanoic acid. <i>Acta Crystallographica Section E.</i>, 2006, 62, 2138-2140.</p> <p>V. Langer, E. Scholzová, M. Kooš: 3-(4-Bromophenyl)-5-4-dimethylamino-phenyl)-1-phenyl-2-pyrazoline: X-ray and density functional theory (DFT) studies. <i>Acta Crystallographica Section C.</i>, 2007, 63, 340-342.</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Poznanie mechanizmu glykozyltransferáz; určenie štruktúr tranzitného stavu enzymatickej reakcie; dizajn a syntéza inhibítorov - analógov tranzitného stavu ako potenciálnych terapeutík; príprava rekombinantných glykozyltransferáz; testovanie inhibičnej aktivity navrhnutých inhibítorov

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum: ...28. 01. 2008.....

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo:

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Charaktrizoval sa po prvýkrát katalytický mechanizmus glykozytransferázy GnT-I pomocou hybridnej QM/MM metódy molekulového modelovania. Na jeho základe sa určila štruktúra modelu tranzitného stavu katalytickej reakcie, ktorý sa použil na návrh nového typu inhibítorov glykozytransferáz – analógov tranzitného stavu. Tento navrhnutý skelet slúžil ako základ syntézy série analógov. Metódy molekulovej biológie sa použili na prípravu rekombinantných glykozytransferáz a tieto na testovanie zosyntetizovaných zlúčenín. Testovaním sme zistili, že pripravené látky majú inhibičnú aktivitu. Tieto povzbudivé výsledky budú použité pre ďalšom vývoji analógov tranzitného stavu, inhibítorov glykozytransferáz ako potenciálnych terapeutík.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

A hybrid QM/MM methods of molecular modeling has been used for the first time to characterize the catalytic mechanism of glycosyltransferase GnT-I. Based on the mechanism we have determined the structure of the transition state of the catalytic mechanism and design a new type of inhibitors of glycosyltransferases, so-called transition state analogues. The proposed scaffold has been used to synthesize a series of transition state analogues. Methods of molecular biology were used to prepare recombinant glycosyltransferases and those for testing of synthesized compounds. The screening revealed that prepared compounds exhibit inhibitory activity. These encouraging results will be used for further development of transition state analogue inhibitors as potential therapeutics.

Podpis riešiteľa: