

***Nove perspektive istraživanja
biološke aktivnosti spojeva
dizajniranih kao reverzibilnih
– liganada kolinesteraza –***

dr. sc. Maja Katalinić, dipl. ing. biotehn.

Predavaonica IMI-ja

12. svibnja 2023. u 11:00

Kolokvij Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada

Naslov predavanja: Nove perspektive istraživanja biološke aktivnosti spojeva dizajniranih kao reverzibilnih liganada kolinesteraza

Predavač: dr. sc. Maja Katalinić, IMI

Vrijeme i mjesto: 12. svibnja 2023. u 11:00, predavaonica Instituta

Sažetak

Spojevi koji se reverzibilno vežu s acetilkolinesterazom (AChE, EC 3.1.1.7) i butirilkolinesterazom (BChE, EC 3.1.1.8), dva važna enzima u prijenosu živčanih impulsa, dizajniraju se i sintetiziraju intenzivno zadnjih 70 godina. Glavna zadaća takvih spojeva je ili reverzibilna inhibicija ovih enzima kao terapija nekoliko poremećaja i stanja povezanih sa živčanim sustavom (poput Alzheimerove bolesti i miastenije gravis), ili reaktivacija njihove aktivnosti nakon kovalentne inhibicije smrtonosnim organofosfornim (OP) otrovima. Kombinacija specifičnih strukturnih zahtjeva potrebnih za vezanje u aktivno mjesto kolinesteraza (sa ili bez vezanog OP na njihov aktivni katalitički serin) zajedno sa strukturnim motivima koji osiguravaju željena biokemijska svojstva, stvorila je izvanrednu biblioteku spojeva i struktura, nažalost neistraženu izvan njihovog glavnog opsega djelovanja. U našim istraživanjima u sklopu projekta CellToxTargets (HrZZ-UIP-2017-05-7260), primijetili smo za mnoge testirane spojeve zanimljive učinke na razini stanice vrijedne daljnjeg istraživanja. Naime, rezultati su pokazali da neki testirani spojevi uzrokuju vremenski ovisnu toksičnost popraćenu povećanom indukcijom reaktivnih kisikovih vrsta (ROS-a) i disfunkcijom mitohondrijskog membranskog potencijala, što dovodi do poremećaja lanca oksidacijske fosforilacije koji održava razinu energije (ATP), a usko povezanog s različitim staničnim patologijama. Također, neki spojevi su aktivirali specifične enzime, kaspazu 8 i 9 odgovorne za pokretanje procesa apoptoze, što je potvrđeno i aktivacijom kinaza p38-MAPK i Erk1/2. Nadalje, računalne analize i modeliranje farmakofora predvidjeli su nekoliko potencijalnih novih meta proučavanih spojeva poput G-protein-spregnutih receptora (GPCR) i enzima citokroma. Obzirom na dobivene rezultate, započeli smo istraživanje i protutumorskog učinka odabranih spojeva na staničnom modelu raka prostate (PC3 stanična linija) i raka dojke (MDA-MB-23 stanična linija) te djelovanje spojeva na acetilkolinergne receptore (AChR). Rezultati dobiveni u ovom dijelu istraživanja potvrđuju predviđanja i otvaraju mogućnost istraživanja ovih spojeva u razvoju novih lijekova u drugim područjima od interesa osim kolinesteraza, što je svakako u planu u predstojećem razdoblju i nastaviti istraživati.

T +385 1 4862 500

E info@imi.hr

A Ksaverska cesta 2, 10 000 Zagreb

PO Box 291, Croatia

W www.imi.hr

Životopis

Dr. sc. Maja Katalinić (rođena Čalić), dipl. ing. biotechn., zaposlena je na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Jedinici za biokemiju i organsku analitičku kemiju, od 2005., a od 2018. na radnom mjestu više znanstvene suradnice. U svom radu usmjerena je na istraživanja djelovanja spojeva, koji se ispituju kao mogući lijekovi, na razini stanice, ponajprije u sklopu svog uspostavnog istraživačkog projekta „Molekularni mehanizmi toksičnosti protuotrova i potencijalnih lijekova“ financiranog od Hrvatske zaklade za znanost (CellToxTargets, HrZZ-UIP-2017-05-7260). Glavna značajnost ovih istraživanja je procjena mehanizama kojima potencijalni lijekovi djeluju na stanice već u ranoj fazi ispitivanja njihove učinkovitosti i određivanje strukturnih značajki ispitanih spojeva koje pokreću određene učinke, a radi predlaganja smjernica za sinteze novih spojeva.

Dr. sc. Katalinić je u svom dosadašnjem znanstvenom radu objavila 48 znanstvenih radova koji su prema bazi Scopus citirani ukupno 1288 puta, h-indeks=20. Uz ostalo, urednica je i nekoliko knjiga sažetaka znanstvenih skupova i gostujuća urednica nekoliko znanstvenih časopisa. Dr. sc. Katalinić sudjelovala je kao član organizacijskog odbora u organizaciji desetak domaćih i međunarodnih kongresa i radionica, a za rad je i nagrađivana nekoliko puta. Uz svoj znanstveni rad dr. sc. Katalinić sudjeluje i u stručnom radu kao članica nekoliko odbora Hrvatskog društva za biokemiju i molekularnu biologiju (HDBMB) i kao urednica internetske stranice HDBMB-a. Članica je i Hrvatskog toksikološkog društva (HTD) i Hrvatskog kemijskog društva (HKD). Također, dr. sc. Katalinić aktivna je i u popularizaciji znanstvenih istraživanja održavanjem predavanja i objavom popularno-znanstvenih članaka.

Djelovanje dr. sc. Katalinić prepoznato je i u domaćoj i u međunarodnoj znanstvenoj zajednici, a ostvarila je i niz suradnji s grupama kako iz Hrvatske tako i inozemstva. Dr. sc. Katalinić mentorica je trenutno doktorandice Ana-Marije Lulić (IMI) i poslijedoktoranda Antonija Zandone (IMI), i dvije diplomandice s Biološkog odsjeka PMF-a.