

Vloga Centra odličnosti CIPKeBiP: Nosilna organizacija
Naslov projekta: **Strukturni vpogled v metabolizem joda**
Koordinator projekta: **Prof.dr. Dušan Turk**
ARRS šifra projekta: J1-7479 (F)

Osnovnimi podatki o financiranju
Obdobje financiranja: 1.1.2016 - 31.12.2018
Obseg financiranja: 1,19 FTE

Sodelujoče raziskovalne organizacije

ARRS šifra	Raziskovalna organizacija	Status
2990	Center odličnosti za integrirane pristope v kemiji in biologiji proteinov	Zasebni raziskovalni zavod (nosilna organizacija)
0106	Institut Jožef Stefan	Javni raziskovalni zavod
0787	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo	Fakulteta

Sestava projektne skupine

Priimek in ime	ARRS šifra	raziskovalno področje	vloga
Čurić Hrvoje	38770	farmacija	raziskovalec
Dr. Gobec Stanislav	15284	farmacija	raziskovalec
Dr. Jukič Marko	32587	farmacija	raziskovalec
Dr. Karničar Katarina	32503	biotehnologija/mikrobna biotehnologija	raziskovalka
Dr. Taler-Verčič Ajda	29544	biokemija in molekularna biologija	raziskovalka
Dr. Turk Dušan	04988	biokemija in molekularna biologija	vodja

Vsebinski opis projekta

Jod je najtežji element v periodnem sistemu, ki je v sledeh potreben v živih organizmih, kjer je del prekurzorja tiroidnih hormonov tiroksina (T4) in njegove aktivne oblike trijodotironina (T3). Tiroidni hormoni regulirajo bazalni metabolizem v skoraj vseh celicah. Hormona T3 in T4 nastaneta v ščitnici. Metabolizem tiroidnih hormonov vključuje selenodejodinaze. Selen pa najdemo tudi pri selenoperoksidazah in tiroksinu, katerih naloga je zaščita ščitnice pred vodikovim peroksidom, ki je potreben za nastanek tiroidnih hormonov.

Okvarjen metabolizem znatno zmanjša kvaliteto življenja, saj so njegove posledice depresija, izguba teže, utrujenost, mentalni problemi, redko pa vodi v smrt. Več kot 10% populacije ima težave povezane z delovanjem ščitnice. Zgodovinsko gledano so bile težave v večini primerov povezane predvsem s premajhnim vnosom joda v telo, zato svetovna zdravstvena organizacija (WHO) zadnjih 30 let redno izdaja priporočila o vnosu le-tega. Danes je v večini primerov vzrok težav okvarjen metabolizem joda, ki se odraža kot hipotiroidizem (znižano izražanje tiroidnih hormonov) ali hipertiroidizem (zvišano izražanje tiroidnih hormonov). Hipertiroidizem zdravimo s tirostatiki, ki znižajo izražanje tiroidnih hormonov z inhibiranjem delovanja tiroid peroksidaze (TPO) ali inhibiranjem dejodinaze 1 (DIO 1), ki aktivira T4 v T3. Povečano aktivnost TPO inhibiramo s karbimazolom, ki se v telesu pretvori v aktivno substanco metimazol ali s propiltiouracilom. Ti dve farmacevtsko aktivni učinkovini je FDA odobrila za uporabo že leta 1950 oz. 1947, kljub temu pa se še vedno uporabljata. To dejstvo samo po sebi vabi k izboljšanju terapije na podlagi novih pristopov in metod, ki so pri načrtovanju zdravil v uporabi danes.

Večina proteinov, ki so vpleteni v metabolizem joda je znanih, kljub temu pa je določenih le nekaj njihovih struktur, zato tudi le malo vemo o mehanizmu njihovega delovanja. Ponudili bi radi strukturni vpogled v metabolizem joda, predvsem v nastanek in procesiranje tiroidnih hormonov T3 in T4. Kristalne strukture encimov TPO in dejodinaz bodo odkrile njihova aktivna mesta, medtem ko bodo kompleksi neaktivnih encimov s substrati ali njihovimi analogi razložili mehanizem delovanja. 3D struktura tiroglobulina pa bo razkrila substrat TPO-ja ter pomagala razumeti nastanek T3 in T4 hormonov. Vsi strukturni podatki bodo služili kot podlaga za načrtovanje novih zdravil.

Pričakujemo, da bodo strukturne študije, iskanje novih ligandov in kemijska sinteza omogočili natančen vpogled v metabolizem joda. Novo znanje pa bo pomagalo najti nove načine zdravljenja hipo in hipertiroidizma.

Faze projekta in njihova realizacija

Zaključujemo 1. fazo projekta in prehajamo v naslednjo. Projekt ima tri faze.

Bibliografske reference

Publikacije bomo lahko začeli pripravljati v zadnjem letu izvajanja projekta.