Abstract

Screening e sintesi di nuovi inibitori degli enzimi appartenenti alla famiglia delle fosfotirosina protein-fosfatasi

Candidato: Fabbrini Maria Giulia

Relatore: Paoli Paolo paolo.paoli@unifi.it

Correlatore: Cardona Francesca francesca.cardona@unifi.it

Lo scopo del nostro studio è stato quello di identificare nuovi composti che riuscissero a inibire o a rallentare l'attività delle fosfotirosina protein-fosfatasi (PTPasi), enzimi coinvolti nella regolazione del metabolismo cellulare, della crescita e del differenziamento cellulare.

Il nostro lavoro è iniziato selezionando 36 imminozuccheri-derivati, forniteci dalla Dott.ssa Francesca Cardona del Dipartimento di Organica, in modo da creare una libreria di composti da analizzare. Tramite uno screening iniziale, abbiamo valutato quali di essi fossero in grado d'inibire, in vitro, l'attività di due differenti PTPasi, la PTP1B e IF1, individuando così quelle più attive. Una di queste è stata selezionata per cercare di ottenere, mediante modifica chimica, inibitori più potenti e selettivi. A tale fine, la struttura iniziale di tale composto è stata modificata introducendo altri gruppi funzionali, substrato-mimetici, in modo da favorire l'interazione della nuova molecola con il sito attivo dell'enzima. Dopo alcuni tentativi, abbiamo ottenuto un composto che presenta proprietà molto interessanti: si tratta di un derivato pirrolidinico che si comporta da inibitore competitivo con una costante d'inibizione di circa 14 micromolare e con una buona selettività d'azione nei confronti di uno dei due enzimi utilizzati per l'analisi. In conclusione abbiamo dimostrato che alcuni derivati degli imminozuccheri possono rappresentare un promettente punto di partenza per lo sviluppo di nuove molecole in grado di inibire selettivamente gli enzimi appartenenti alla famiglia delle PTPasi.