



## סמינריון

הנך מוזמן/ת להרצאה סמינריונית של הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון

**מרצה: בתאל דרעי זנתי**

**מנחה:** פרופ' אילת פישמן

נושא הסמינר בעברית:

**חקר מבנה-תפקוד של טירוזינאז חיידקי ואנימלי ומעכביהם**

נושא הסמינר באנגלית:

**Structure-function studies of bacterial and mammalian tyrosinase and their inhibitors**

**\*\* ההרצאה תינתן בשפה האנגלית \*\*** תקציר ההרצאה בעברית:

טירוזינאז הינו אנזים נפוץ בטבע והאחראי העיקרי בתהליך ייצור המלנין. היווצרות לא תקינה של מלנין בבני אדם עלולה לגרום למחלות עור שונות כגון היפרפיגמנטציה, כתמי שמש, בהקת וסרטן העור. מעכבי הטירוזינאז רצויים עבור מניעת מחלות אלו בתחום הקליני והקוסמטי, אך שימוש ממושך בתרכובות המסחריות עלול לגרום לרגישות ואף רעילות.

המטרה העיקרית של עבודה זו הינה לחקור את מנגנוני עיכוב הטירוזינאז ולפתח מעכבים חדשים, משופרים ובטיחותיים לשימוש. המחקר מתמקד בשלושה סוגים של מעכבים: (1) תרכובות בהן נעשה שימוש במוצרי קוסמטיקה- חומצה קוג'ית והידרוקווינון (2) תרכובות חדשות המסונתזות כימית (3) תרכובות חדשות המבוססות על פפטידים.

עבור המעכבים המסחריים, נקבע כי החומצה הקוג'ית פועלת במנגנון של עיכוב מעורב בעוד תרכובת ההידרוקווינון יכולה להוות מעכב תחרותי או סובסטרט של האנזים. בהתבסס על תרכובות הסובסטרט הטבעיות של הטירוזינאז, פותחו מעכבים המסונתזים כימית ומעכבים מבוססי פפטידים בעלי פעילות משופרת בהשוואה למעכבים המסחריים. הקשר בין המבנה והתפקוד של האנזים ומעכביו נקבע באמצעות שיטות ביוכימיות, פיסיקליות, פתירת מבנים גבישיים של האנזים עם מעכביו, וע"י שימוש בתוכנות מידול.

בנוסף, לאנזים הטירוזינאז קיים פוטנציאל ביוטכנולוגי בייצור של תרכובות די-פנוליות בעלות ערך מסחרי. מטרה נוספת במחקר זה הינה לפתח פלטפורמה חדשה לייצור של נוגד החימצון, ההידרוקסיטירוזול, ע"י שימוש בטירוזינאז כרז. לשם ייצור יעיל של תרכובת זו, פותחה מערכת המשלבת שימוש בשני אנזימים הנכלאים במטריצת סול-ג'ל, טירוזינאז וגלוקוז-דה-הידרוגינאז. מערכת זו הביאה לשיפור ניכר בניצולת ייצור ההידרוקסיטירוזול בהשוואה לשיטות הייצור המסורתיות.

**Abstract: \*\* Lecture will be held in English \*\***

Tyrosinase is known as the key enzyme for melanin biosynthesis in all domains of life. Disorder in melanin formation has been linked to a variety of skin diseases in humans such as hyperpigmentation, lentigo, vitiligo and skin cancer. Tyrosinase inhibitors are desired for the prevention of severe skin diseases, however continued use of the commercially available inhibitors is considered unsafe. The main goal of this research is to study the mode of tyrosinase inhibition and to develop new and safe inhibitors. The project focused on various inhibitors of tyrosinase: (i) skin whitening products as kojic acid and hydroquinone (ii) novel chemical inhibitors (iii) novel peptide-based inhibitors.

For the commercially available inhibitors, kojic acid was characterized as a mixed inhibitor, while hydroquinone could act both as a tyrosinase substrate and as an inhibitor. Based on the structure of the natural substrates we designed new chemical inhibitors and peptide-based inhibitors more potent than the commercially available ones. The correlation between structure and function of tyrosinase and its inhibitors was determined by biochemical and biophysical studies, X-ray structural determination with bound ligands, docking simulations and dynamic simulations.

Tyrosinase has also a vast biotech potential in the production of diphenols with commercial interest. An additional aim in this project is to develop a new platform for the synthesis of the antioxidant hydroxytyrosol using tyrosinase as the biocatalyst.

For efficient production of hydroxytyrosol, we developed a continuous two-enzyme reaction system using sol-gel immobilized tyrosinase and glucose dehydrogenase. This system greatly improved the production of hydroxytyrosol compared to traditional methods.

**יום ד' 03.07.2019, כיתה 300, 14:00 – 15:00**