

„Allosteryczna regulacja aktywności proteasomu – jak to działa?”

Kierownik projektu: Dr Elżbieta Jankowska

Streszczenie:

Jednym z celów niniejszego projektu jest poszukiwanie nowych niskocząsteczkowych związków, które poprzez wiązanie się z pierścieniem α proteasomu w sposób allosteryczny wpływać będą na aktywność enzymu. Sekwencje bazowych poszukiwać będziemy w naturalnych allosterycznych aktywatorach/inhibitorach – białkach PA28, Blm10, HIV-1 Tat oraz peptydzie PR39, wykorzystując rozpoznane już motywy sekwencyjne/strukturalne, za pomocą których wymienione biomolekuły oddziałują z proteasomem.

Równolegle prowadzić będziemy badania strukturalne mające na celu zgłębienie wiedzy na temat oddziaływań allosterycznych proteasomu. Informacje na ten temat będziemy gromadzić śledząc zmiany konformacyjne indukowane w proteasomie pod wpływem przyłączenia cząstek efektorowych – inhibitorów i aktywatorów. Jako wiodącą technikę wykorzystamy mikroskopię sił atomowych (AFM), ale podejmiemy też próbę analizy strukturalnej kompleksów proteasomu z modulatorami jego aktywności za pomocą spektrometrii mas (ESI MS). Ponadto na podstawie otrzymanych struktur krystalicznych kompleksów zdefiniujemy miejsca wiązania małych cząsteczkowych allosterycznych modulatorów do proteasomu. Nie ma dotąd takich danych, a ich uzyskanie pomogłoby w rozszyfrowaniu ścieżki przekazywania sygnałów allosterycznych między pierścieniem α a miejscami aktywnymi. Podsumowując, głównymi celami niniejszego projektu są: 1. zaprojektowanie i otrzymanie związków o możliwie prostej budowie i znaczącej zdolności selektywnego aktywowania lub inhibowania proteasomu, 2. wyjaśnienie mechanizmu działania allosterycznych modulatorów proteasomu na podstawie uzyskanych danych strukturalnych. Docelowo naszym zamierzeniem jest zaproponowanie związków chemicznych, które będą mogły znaleźć zastosowanie jako terapeutyki w stanach patologicznych związanych z dysfunkcją proteasomu, takich jak procesy starzeniowe, choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona i różne typy nowotworów.