

Proteasom to wielokatalityczna proteaza odpowiedzialna za degradację ponad 90% białek komórkowych. Wraz z ubikwityną tworzy szlak ubikwityno-proteasomalny, w którym ubikwityna oznakowuje białka uszkodzone lub nieprawidłowo sfałdowane, a proteasom je rozkłada. Proteasomy wpływają także na zmiany stężenia białek regulatorowych, odgrywając ważną rolę w regulowaniu całego szeregu reakcji biochemicznych i umożliwiają komórce kontrolowanie takich procesów jak: cykl komórkowy, podział komórek, przewodnictwo komórek nerwowych czy też transkrypcję i replikację DNA.

Z uwagi na zaangażowanie proteasomu w cały szereg procesów zachodzących w komórkach, zaburzenia w jego funkcjonowaniu czynią go odpowiedzialnym lub współodpowiedzialnym za rozwój rozmaitych stanów patologicznych i w związku z tym stanowi on atrakcyjny cel

w projektowaniu leków. Jedną z grup chorób, z których etiologią jest powiązany, są choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, czy też stwardnienie zanikowe boczne. Poza tym, nieprawidłowe działanie tego enzymu związane jest z powstawaniem niektórych schorzeń nowotworowych takich jak: rak płuc, okrężnicy, nerki, czy białaczka mieloblastyczna. Z powodu tych powiązań podejmowane są próby otrzymywania inhibitorów i aktywatorów proteasomu, które mogłyby zostać wykorzystane w terapii.

Jak dotychczas dwa syntetyczne inhibitory proteasomu znalazły zastosowanie w terapii szpiczaka mnogiego i chłoniaka (bortezomib i carfilzomib). Jednak ich mechanizm działania polega na bezpośrednim blokowaniu miejsc katalitycznych (ortosterycznych), co prowadzi do nieselektywnego zahamowania degradacji wszystkich substratów proteasomu i może indukować apoptozę.

Ponieważ inhibicja przez bezpośrednie blokowanie miejsc aktywnych (ortosterycznych) nie pozwala osiągnąć wystarczającej specyficzności, nasz zespół badawczy podjął się scharakteryzowania allosterycznych miejsc wiązających, co pozwoliłoby na zaprojektowanie związków o korzystniejszej charakterystyce. Modulacja allosteryczna powoduje, iż po związaniu efektora do miejsc ortosterycznych przesyłany jest sygnał strukturalny, pozwalający na selektywne zmiany ich specyficzności. Związki allosteryczne pozwalają nie tylko na blokowanie, ale także na stymulowanie aktywności enzymu. Oba typy związków mogą mieć zastosowanie terapeutyczne – inhibitory w terapii przeciwnowotworowej, aktywatory natomiast – w celu pobudzenia efektywniejszego usuwania z komórek toksycznych prekursorów złogów amyloidowych.

Prowadzone przez nas badania wpisują się w coraz bardziej popularny trend poszukiwania i wykorzystywania allosterycznych modulatorów enzymów. Zjawisko allosteryczności zostało nawet określone drugim po genomie fenomenem natury. Jednak zasadniczym problemem w projektowaniu allosterycznych modulatorów proteasomu jest brak wiedzy na temat miejsca i charakteru ich wiązania

z enzymem. Tym właśnie luką w wiedzy ma uzupełnić nasz projekt, którego głównym celem jest określenie struktur krystalicznych kompleksów proteasomu z szeroką gamą małych stechiometrycznych, allosterycznych aktywatorów i inhibitorów. Planowane badania pozwolą na sprawdzenie, czy miejsce wiązania zależy od typu modulatora (inhibitor/aktywator) i jego budowy. Uzyskane struktury krystaliczne umożliwią zdefiniowanie wymogów sekwencyjno-strukturalnych względem modulatorów, co z kolei pozwoli w przyszłości projektować bardziej efektywne związki, o zwiększonym potencjale terapeutycznym.