

Streszczenie

γ -sekretaza jest enzymem błonowym, który bierze udział w sygnalizacji komórkowej przez cięcie innych białek występujących w błonie. Niewłaściwe przetwarzanie jednego z nich, białka prekursorowego amyloidu, prowadzi do nadmiernego uwalniania krótkich białek β -amyloidowych, będących bezpośrednią przyczyną choroby Alzheimera. Dokładny sposób działania tego enzymu pozostawał nieprzenikniony głównie przez brak znajomości jego szczegółowej struktury. Sytuacja ta zmieniła się jednak od roku 2015, w którym to została poznana budowa tego enzymu dzięki metodom mikroskopii elektronowej. Pozwoliło to na wysnucie wielu hipotez odnośnie mechanizmu, zgodnie z którym ten i inne białka błonowe. Weryfikacja tych hipotez jest jednak bardzo trudna na drodze eksperymentalnej, stąd w ramach tego projektu proponujemy zastosowanie metod symulacji komputerowych. Pozwolą one na dokładne prześledzenie drogi wiązania substratu przez enzym, która jest kluczowa dla samego procesu cięcia – pozwala mianowicie enzymowi na wybranie, które białka będą cięte, a które nie.

W ramach niniejszego projektu planujemy na szczegółowe poznanie mechanizmu rozpoznania i wiązania substratów białkowych przez γ -sekretazę. Zidentyfikowanie sposobu w jaki enzym wiąże substrat umożliwi scharakteryzowanie kluczowych oddziaływań, które zachęcają substrat do przyłączenia się do enzymu. Ta wiedza może następnie ułatwić projektowanie związków, które będą blokowały tego rodzaju oddziaływania zniechęcając substrat do zbliżania się do enzymu. Pozwoli to na zahamowanie produkcji białek β -amyloidowych, zapobiegając rozwojowi choroby. Co więcej, zdobyta wiedza pozwalająca na zrozumienie mechanizmu rozpoznania substratów przez enzym może pozwolić na zaprojektowanie zupełnie nowego typu leków, które będą hamowały tylko cięcie prekursora amyloidu. Tego rodzaju leki pozwoliłyby na uniknięcie efektów ubocznych, związanych z zahamowaniem działania γ -sekretazy. Poznanie drogi działania tego enzymu pozwoli również na pogłębienie zrozumienia sposobu, w jaki komórka odbiera i przetwarza sygnały zewnętrzne.