

Molekularne podstawy procesu hypuzynacji

Dr. Przemysław Grudnik

Nasz projekt jako cel stawia sobie poznanie na poziomie molekularnym i funkcjonalnym białkowych sieci regulujących syntezę **hypuzyny**. Hypuzynacja to modyfikacja opisana tylko i wyłącznie dla jednego białka: eukariotycznego czynnika translacyjnego eIF5A i w procesie tym wykorzystywana jest spermidyna. W pierwszym etapie hypuzynacji enzym syntaza deoksyhypuzyny (DHS), przyłącza 4-aminobutyłowe ugrupowanie spermidyny do lizyny obecnej w eIF5A, co powoduje tworzenie się niestandardowej reszty aminokwasowej: deoksyhypuzyny. Następnie deoksyhypuzyna jest modyfikowana do hypuzyny przez hydrolazę deoksyhypuzyny (DOHH). eIF5A bierze udział w procesie translacji białek, a hypuzynacja lizyny jest niezbędna dla jego aktywności. eIF5A jest także zaangażowany w rozwój niektórych chorób takich jak cukrzyca, niektóre rodzaje nowotworów czy malaria. Ponadto, hypuzynowany eIF5A promuje proliferację komórek.

W celu wyjaśnienia mechanizmu hypuzynacji rozwiążemy struktury atomowe eIF5A w kompleksie z DHS i DOHH. Następnie przy użyciu testów biochemicznych dokonamy walidacji danych strukturalnych, która dodatkowo potwierdzi, które regiony lub aminokwasy badanych białek są niezbędne do tworzenia kompleksów. Dodatkowo zamierzamy zbadać molekularne podstawy wiązania substratów przez DHS, a także wpływ mutacji DHS opisanych w chorobach neurologicznych na strukturę i funkcję białka. W ostatnim zadaniu badawczym przeprowadzimy szeroko zakrojone badania przesiewowe ukierunkowane na znalezienie nowych potencjalnych inhibitorów aktywności DHS oraz tworzenia się kompleksu DHS-eIF5A.

W naszych badaniach wykorzystamy metodologię biologii strukturalnej, czyli przede wszystkim takie techniki jak krystalografia rentgenowska, niskokątowe rozpraszanie promieni rentgenowskich (SAXS), spektrometria mas (MS) i mikroskopia krioelektronowa (cryoEM).

Ponieważ proces hypuzynacji związany jest z nadmierną proliferacją, wzrostem i przeżyciem komórek, czyli cechami charakterystycznymi dla progresji nowotworu, rozwój cząsteczek chemicznych, które regulują bądź blokują hypuzynację w komórce, może być ważny także z klinicznego punktu widzenia. Jesteśmy przekonani, że wyniki projektu przyczynią się do lepszego zrozumienia procesu hypuzynacji i w związku z tym umożliwią w przyszłości zaprojektowanie cząsteczek o ewentualnym potencjale terapeutycznym.