

Wpływ białek opiekuńczych JDP/Hsp70 na konformację i stabilność sfałdowanego substratu białkowego.

U wszystkich organizmów białka nazywane opiekuńczymi (ang. molecular chaperones) pomagają innym białkom w przebiegu ich cyklu życiowego od syntezy po degradację. Białka opiekuńcze uczestniczą w fałdowaniu białek, transporcie białek przez błony komórkowe, formowaniu kompleksów białkowych i w biogenezie związków drobnocząsteczkowych niezbędnych dla aktywności białek. Pośród białek opiekuńczych członkowie rodziny Hsp70 są najliczniejsi i najbardziej funkcjonalnie zróżnicowani. W niektórych komórkach białka Hsp70 stanowią do 1-2% całkowitej zawartości białek. Hsp70 pełnią swoje funkcje zarówno w warunkach fizjologicznych jak też podczas stresu lub choroby. Nie powinno więc dziwić, że białka Hsp70 powiązane są z licznymi schorzeniami w tym z chorobami neurodegeneracyjnymi, metabolicznymi, infekcjami wirusowymi i rakiem. Wykazano, że wysoka zawartość Hsp70 jest złym prognostykiem w rozwoju choroby nowotworowej. W związku z tym białka Hsp70 są ważnym celem interwencji terapeutycznych.

Niezwykle jest to, że różnorodne funkcje białek Hsp70, również te powiązane z chorobami, oparte są na jednorodnym mechanizmie biochemicznym: zdolności Hsp70 do wiązania i uwalniania innych białek nazywanych "substratami". Oddziaływania z substratem kontrolowane są przez białka nazwane "pomocniczymi" (ang. co-chaperones). Pośród białek pomocniczych, najważniejszą rolę pełnią białka posiadające domenę J (JDP), które wiążą substrat i dostarczają go do partnerskiego Hsp70.

Podczas gdy funkcjonalne znaczenie cyklu wiązania substratu przez Hsp70 jest dobrze udokumentowane, niewiele wiadomo na temat wpływu wiązania JDP oraz Hsp70 na strukturę i stabilność substratu białkowego- w szczególności, gdy substratem jest w pełni sfałdowane białko. W tym projekcie zbadamy jak oddziaływania JDP/Hsp70 ze sfałdowanym substratem białkowym wpływają na jego strukturę i stabilność. Jako modelu badawczego użyjemy systemu białek JDP/Hsp70 wyspecjalizowanego w procesie biogenezy centrów żelazo-siarkowych (FeS) - związków drobnocząsteczkowych niezbędnych dla aktywności wielu białek komórkowych. W tym procesie wyspecjalizowane białka JDP oraz Hsp70 oddziałują z pojedynczym substratem białkowym- białkiem pełniącym rolę rusztowania molekularnego w obrębie, którego centrum FeS jest syntetyzowane zanim zostanie przeniesione do białek docelowych. Wyspecjalizowane białka JDP/Hsp70 są niezbędne w procesie przeniesienia centrum FeS.

Celem projektu jest testowanie hipotezy, opartej o dane literaturowe i wyniki naszych badań wstępnych, że wiązanie JDP i Hsp70 ma zupełnie różny wpływ na strukturę i stabilność białka rusztowania. Przewidujemy, że wiązanie JDP stabilizuje strukturę białka rusztowania, chroniąc je przed degradacją proteolityczną i czynnikami stresowymi, podczas gdy wiązanie Hsp70 destabilizuje tą strukturę, ułatwiając w ten sposób przeniesienie centrum FeS na białka docelowe.

Te przeciwstawne efekty wiązania JDP i Hsp70 na strukturę i stabilność białka substratowego są nowością w dziedzinie badań nad systemami białek JDP/Hsp70 - jeżeli zostaną potwierdzone doświadczalnie to zmienią powszechny pogląd, że rola białka JDP ograniczona jest do dostarczania substratu dla Hsp70. Tak więc wyniki naszych badań mogą mieć istotny wpływ na pogłębienie wiedzy dotyczącej funkcjonowania systemów JDP/Hsp70 zaangażowanych w ludzkie schorzenia - w szczególności choroby neurodegeneracyjne i raka, jako że funkcje pełnione przez białka JDP niezależnie od ich roli w dostarczaniu substratu białkowego mogą stanowić nowy cel terapeutyczny.