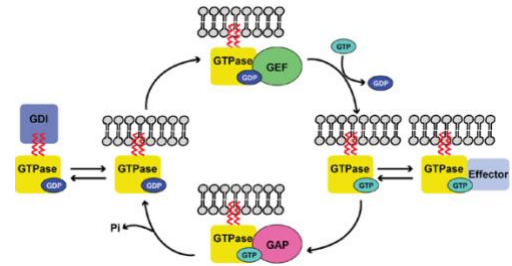


Białka Rab są największą podrodziną małych GTPaz, które kontrolują komórkowy transport pęcherzykowy poprzez przełączanie między formami nieaktywnymi i aktywnymi związanymi odpowiednio z nukleotydami GDP lub GTP. Aktywne małe GTPazy związane z błonami komórkowymi oddziałują ze zlokalizowanymi w tych samych domenach błonowych białkami efektorowymi i aktywują kaskady sygnałowe (Ryc. 1). Po spełnieniu swojej funkcji, białka Rab są „wyłączane” przez białka aktywujące GTPazę (GAP) stymulujące wewnętrzną aktywność hydrolityczną GTP. Nieprawidłowa aktywność białek Rab została zidentyfikowana w wielu chorobach, w tym nowotworowych, immunologicznych i neurodegeneracyjnych, cukrzycy i powikłaniach związanych z cukrzycą.

Obniżoną aktywność GTPaz Rab zaobserwowano podczas rozwoju cukrzycy. Dlatego głównym celem projektu jest opracowanie innowacyjnej strategii przerwania interakcji Rab-GAP, tak aby aktywować białka Rab. Ze względu na obecność motywu α -helisy w przestrzeni wiążącej Rab z GAP, stawiamy hipotezę, że interakcja Rab-GAP może zostać zaburzona przez α -helikalne peptydy. Planujemy zweryfikować tę hipotezę poprzez syntezę peptydów ukierunkowanych na powierzchnię oddziaływania między Rab1b i Rab5 oraz ich selektywnymi GAP (odpowiednio TBC1D20 i TBC1D17).

Poza potencjalną rolę terapeutyczną, peptydy celujące w interakcję Rab-GAP będą cennymi narzędziami analitycznymi do badania funkcji Rab, umożliwiającymi odkrywanie lub potwierdzanie obserwacji biologicznych, łącząc zalety małych cząsteczek z zaletami innych technik wyciszania i/lub edycji genów. Uzyskane wyniki pozwolą też na lepsze zrozumienie szlaków sygnałowych związanych z cukrzycą.



Rycina 1. Cykl aktywacji/inaktywacji małych GTPaz jest regulowany przez trzy typy regulatorów: białka aktywujące GTPazę (GAP), czynniki wymiany nukleotydów guaninowych (GEF) i inhibitory dysocjacji nukleotydów guaninowych (GDI). GEF są pozytywnymi, a GAP negatywnymi regulatorami aktywności białek Rab.