

Wpływ nietypowej topologii na degradację białek przez ClpXP w kontekście projektowania degronów

Degradacja białek to proces, który pomaga utrzymać homeostazę komórkową i reguluje istotne czynności biologiczne. Kiedy proces degradacji białek jest zaburzony, może to wywołać takie choroby jak nowotwory piersi, jelita grubego, płuc lub prostaty. W nowotworach niektóre białka, które są zaangażowane we wzrost, przeżycie i proliferację komórek, są często nadmiernie wytwarzane lub zmutowane. W rezultacie dochodzi do niekontrolowanego wzrostu komórek i powstawania guzów. Dlatego też ukierunkowanie badań na szlaki degradacji białek stanowi obiecujące podejście do terapii nowotworów.

Zrozumienie mechanizmów degradacji białek i ich regulacji jest kluczowe w wielu dziedzinach, takich jak biomedycyna, biotechnologia i biologia molekularna. W ramach tego projektu zamierzam zbadać szlaki degradacji białek przy użyciu ClpXP, członka rodziny ATP-zależnych proteaz Clp/Hsp100, w degradacji białek zapętlonych poprzez zaprojektowanie nowych degronów. ClpXP rozpoznaje i degraduje białka, które są błędnie zwinięte, uszkodzone lub nie są już potrzebne komórce. Proces ten jest ułatwiony przez obecność specyficznych sygnałów degradacyjnych, znanych jako degrony. Dlatego mechanizmy degradacji będą badane przy użyciu podejścia eksperymentalnego i obliczeniowego oraz technik uczenia maszynowego w celu zaprojektowania nowych degronów na podstawie przeglądu istniejących danych.

Zawężłone białka stanowią naturalne wyzwanie dla systemów degradacji, takich jak ClpXP. W szczególności białka zawężłone w skomplikowany sposób, posiadające podwójne węzły, lub węzeł 8_3 , także białka helikalne z węzłem czy białka solenoidowe z węzłem. Przez wiele lat uważano te nietrywialne topologie za nierealne, ponieważ taka konfiguracja wydawała się zbyt skomplikowana. Jednak nasze laboratorium niedawno wyznaczyło metodami krystalograficznymi struktury białek o takich topologiach oraz mechanizm degradacji dla białka TrmD-Tm1570 posiadającego podwójny węzeł. Zrozumienie mechanizmu degradacji tak złożonych struktur, w połączeniu z nowatorskimi degronami, może pomóc w identyfikacji krótkich sekwencji aminokwasowych lub specyficznych cech strukturalnych, które są rozpoznawane przez proteazę ClpXP w celu utrzymania proteostazy komórkowej i zapobiegania akumulacji niefunkcyjnych białek. Odkrycia te mogą również prowadzić do nowych osiągnięć w wielu innych dziedzinach – szczególnie w medycynie i inżynierii białek.

Projekt będzie realizowany w Centrum Nowych Technologii, które skupia różnych ekspertów doświadczalnych i teoretycznych, specjalistów od topologii nietrywialnych białek. To pozwoli mi na niezależne rozwijanie własnych pomysłów pod okiem ekspertów. Kierownik projektu może z powodzeniem podjąć się rozwiązania problemu degradacji białek przez ClpXP i zaprojektowania nowego degronu dzięki swojemu szerokiemu doświadczeniu w dziedzinach takich jak zwijanie białek, właściwości topologiczne, degradacja białek oraz uczenie maszynowe.