

Ewolucyjne i strukturalne podstawy mechanizmu zależnej od EEVD dezagregacji amyloidów przez białka J

Choroby amyloidowe, takie jak choroba Alzheimera czy Parkinsona, powstają, gdy naturalne systemy komórki do utrzymania zdrowych białek zawodzą. Grupa białek, zwanych białkami J (JDP), odgrywa istotną rolę w pomaganiu w rozkładaniu tych szkodliwych skupisk białkowych. Projekt ma na celu zrozumienie, jak ewoluowały i jak działają na poziomie molekularnym niektóre z tych białek, zwane ludzkimi JDP klasy B, aby usuwać złoży amyloidowe.

Istnieją różne typy JDP. JDP klasy A są złożonymi białkami z wieloma częściami, ale nie potrafią rozkładać włókien amyloidowych. Mają specjalną strukturę zwaną „palcem cynkowego”. Natomiast JDP klasy B nie mają tego palca cynkowego i zamiast tego polegają na określonym obszarze EEVD innego białka, nazwanego Hsp70, aby wykonywać swoją funkcję.

Badania mają odpowiedzieć na dwa główne pytania: Po pierwsze, jak wyewoluowała zdolność rozkładania włókien amyloidowych? Jakie zmiany w budowie tych białek umożliwiły pojawienie się tej nowej funkcji? Po drugie, jak specyficzny fragment Hsp70, zwany motywem EEVD, aktywuje JDP klasy B, aby skutecznie usuwać włókna amyloidowe? Naukowcy wierzą, że JDP klasy B zwykle są w stanie „zablokowanym” stanie, w którym ich aktywność jest powstrzymana. Gdy motyw EEVD z Hsp70 się do nich przyłącza, powoduje to zmianę kształtu, która odblokowuje białko i pozwala mu działać na włókna amyloidowe.

Aby to zbadać, naukowcy będą analizować ewolucję tych białek na przestrzeni czasu, stosując metody genetyczne i biochemiczne. Już odkryli, że JDP klasy B wyewoluowały od klasy A i zdobyły zdolność do rozkładania amyloidów po utracie pola cynkowego. Zidentyfikują też konkretne mutacje odpowiedzialne za tę zmianę.

Zespół użyje także zaawansowanych technik obrazowania, aby zobaczyć strukturę tych białek w stanie nieaktywnym i po aktywacji. Skorzystają też z komputerowych symulacji, żeby zrozumieć, jak zmienia się ich kształt podczas związania z motywem EEVD. Wstępne dane sugerują, że jedno ludzkich białek J klasy B, może istnieć w „zamkniętej,” nieaktywnej formie, ale związanie EEVD może ten stan zmienić.

Dzięki zrozumieniu tych mechanizmów, ten projekt pomoże odkryć, jak ewoluują nowe funkcje białek oraz jak komórki utrzymują zdrowie białek, co jest kluczowe dla walki z chorobami neurodegeneracyjnymi.