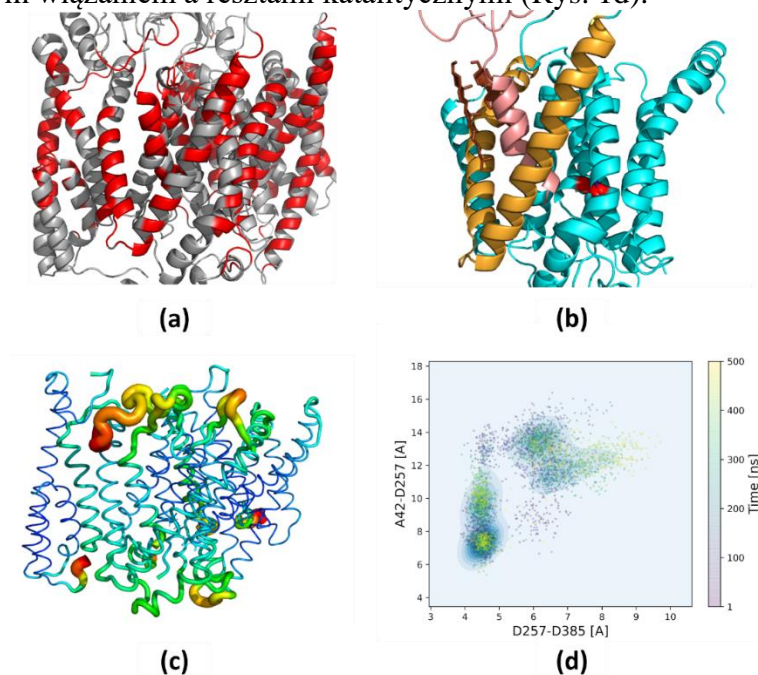


Badanie mechanizmu proteolizy oraz selektywnego wiązania ligandów do kompleksu gamma-sekretazy

Najważniejsze zrealizowane zadania

Najważniejsze wyniki projektu podsumowano na Rys. 1. Kompleks γ -sekretazy (składający się z czterech białek błonowych: preseniliny PS-1, PEN-2, APH-1 i NCT) badano w pełnoatomowym środowisku wodno-błonowym. Przeprowadzono serie symulacji dynamiki molekularnej (MD) z dwoma różnymi stężeniami cholesterolu, 10% i 50%. W tych symulacjach zbadano strukturalnie podobne substraty amyloidogenne, A β 43 i A β 45, prowadzące w następnym cięciu γ -sekretazy do mniej toksycznego A β 40 i bardziej toksycznego peptydu A β 42. Symulacje pozwoliły zobaczyć podobieństwa i różnice w ich wiązaniu i ruchliwości, oraz w jaki sposób cholesterol wpływał na ich właściwości. Przeprowadzając dużą liczbę długich symulacji MD, skonstruowano szczegółową mapę miejsc wiązania cholesterolu przez poszczególne podjednostki γ -sekretazy (Rys. 1a). Stwierdzono, że przy wysokim poziomie cholesterolu następuje zmiana położenia substratu poprzez jego bezpośredni kontakt z dwiema cząsteczkami cholesterolu, zapobiegając zginaniu helisy TM3 PS-1 (Rys. 1b). Porównując fluktuacje średniokwadratowe poszczególnych reszt, znaleziono statystycznie istotne różnice w ruchliwości A β 43 i A β 45 w miejscu wiązania w PS-1, zwłaszcza przy wysokim poziomie cholesterolu (Rys. 1c). Odkryto również różnice pomiędzy A β 43 i A β 45 w miejscu aktywnym PS-1 pod względem stopnia upakowania reszt w miejscu aktywnym oraz w odległości między przecinanym wiązaniem a resztami katalitycznymi (Rys. 1d).



Rys. 1. Ilustracja najważniejszych wyników projektu. (a) Szczegółowa mapa miejsc wiązania cholesterolu; (b) zmiana ustawienia substratu w miejscu wiążącym przez jego bezpośredni kontakt z cholesterolem, zapobiegający zginaniu helisy PS-1; (c) wyznaczenie różnic w ruchliwości substratów w miejscu wiążącym, zwłaszcza przy wysokim stężeniu cholesterolu; (d) zbadanie różnic w upakowaniu reszt w miejscu aktywnym PS-1.

Znaczenie projektu

Wyznaczone niedawno struktury cryo-EM kompleksu γ -sekretazy pozwoliły na uzyskanie dynamicznego obrazu tej proteazy błonowej poprzez zastosowanie symulacji MD i badanie wiązania substratów amyloidogennych. Skonstruowane mapy kontaktów γ -sekretaza-cholesterol mogą być przydatne dla innych badaczy do zaprojektowania nowych eksperymentów w celu zrozumienia wpływu cholesterolu na cięcie substratu. Choroba Alzheimera (AD) jest jedyną chorobą wśród 10 największych chorób zabójców, która nie ma skutecznych metod leczenia, dlatego badania podstawowe pozwalające zrozumieć mechanizmy działania białek uczestniczących w AD mogą dokonać postępu w tej dziedzinie i ostatecznie doprowadzić do odkrycia nowych leków.