

Komórki eukariotyczne wykształciły szereg wyspecjalizowanych organelli komórkowych otoczonych błonami. Białkowe małe GTPazy należące do rodziny Rab odgrywają znaczącą rolę w transporcie międzybłonowym i homeostazie komórkowej. Nieprawidłowe funkcjonowanie białek Rab jest związane z etiologią wielu stanów chorobowych, dlatego białka te stanowią potencjalny cel terapii, między innymi antynowotworowych, przeciwcukrzycowych, czy neurodegeneracyjnych.

Głównym celem tego projektu jest opracowanie innowacyjnej strategii dla selektywnej regulacji białek Rab, opartej o zwiększenie ich aktywności. W tym celu zaprojektujemy i zsyntezujemy peptydy, które powinny zaburzyć interakcje pomiędzy białkami Rab i białkami GAP stymulującymi GTPazową aktywność Rab, prowadząc do aktywacji białek małych GTPaz. Ta hipoteza badawcza nie była nigdy weryfikowana. Jednocześnie terapeutyki wywodzące się z peptydów na przestrzeni ostatnich trzech dekad zyskały duże znaczenie zarówno w onkologii, chorobach kardiologicznych, jak i metabolicznych.

Wyniki zaplanowanych badań będą stanowić podstawę dla projektowania peptydów mających na celu aktywację białkowych celów terapeutycznych dla których trudno zaprojektować cząsteczki je aktywujące lub inhibujące (tzw. „undruggable”). Oczekujemy również, że opracowana strategia umożliwi selektywną regulację wybranych białek Rab, podczas gdy większość obecnie znanych strategii nie jest selektywna i opiera się głównie na inhibicji enzymu prenylującego, Rab geranylogeranylotransferazy (RGGT). Inhibicja RGGT prowadzi do toksyczności ze względu na oddziaływanie na ponad 60 protein Rab.

Sukces zaproponowanych badań umożliwi rozszerzenie zaproponowanej metodologii na białka Rab związane z rozwojem cukrzycy typu 2, pozwalając na poznanie ścieżek sygnałowych związanych z tą chorobą. Dodatkowo, otrzymane peptydy staną się cennymi narzędziami do badania białek Rab, umożliwiając poznanie i potwierdzania ich biologicznej funkcji, wspomagając inne techniki, w tym oparte na manipulacjach genetycznych.