

P22

A teljes hosszúságú humán K-Ras4B fehérje konformációs állapotainak feltérképezése

DUDÁS BÁLINT^{1,2}, MERZEL FRANCI³, PERAHIA DAVID⁴ ÉS ERIKA BALOG¹

¹ Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest

² Pázmány Péter Katolikus Egyetem, ITK, Budapest

³ Laboratory for Molecular Modelling, National Institute of Chemistry, Ljubljana

⁴ Laboratoire de Biologie et de Pharmacologie Appliquée, Ecole Normale Supérieure de Cachan, Párizs

A Ras fehérjék napjaink rákkutatásának élvonalában helyezkednek el. Az elmúlt évtizedek intenzív kutatásainak ellenére sem sikerült ez idáig hatékony Ras inhibitorot felfedezni. Ez két fő okra vezethető. Egyrészt, nehéz a Ras közvetlen támadni, mert az onkogén mutáns fehérje aktív állapotában rögzül TP kötött állapot). A sejt belsejében található magas GTP koncentráció és a fehérje eredendően alacsony ső GTPáz aktivitása szinte lehetetlenné teszi az ez irányú törekvéseket. Másrészt, nem találtak megfelelő molekula kötőhelyet a fehérje felületén. Ezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a Ras asztérikusan sem gátolható.

Az utóbbi években egyre elfogadottabbá válik az a megközelítés, mely szerint eddigi képünk a Ras rkezetéről és működési mechanizmusáról leginkább statikus szerkezeten alapul és míg működésének gértéséhez figyelembe kellene venni a konformációs dinamikát és az allosztérikus hatásokat.

A kutatásunk célja, hogy feltérképezzük a GDP kötött inaktív és GTP kötött aktív fehérje konformációs t, kimutassuk a HVR (hiper-variábilis régió) és a katalitikus domain közötti kölcsönhatásokat és edezzük a két aktivációs-állapot közötti hasonlóságokat, különbségeket.

JEGYZETEK