

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Białka zaangażowane są w praktycznie wszystkie funkcje komórek biologicznych. Powszechnie znane przykłady to transkrypcja i translacja kodu genetycznego, metabolizm, sygnalizacja, transport i kształtowanie komórek. Co więcej, znaczna większość procesów zachodzących w komórkach jest bezpośrednio wykonywana, regulowana lub katalizowana przez białka. Dlatego zrozumienie molekularnych podstaw życia wymaga poznania struktur, oddziaływań i ruchów białek.

Wiele procesów komórkowych jest wykonywanych i kontrolowanych przez białka wielodomenowe. Przykłady obejmują katalizę enzymatyczną, transdukcję sygnału, transport i degradację biomolekuł, adhezję komórek i wiele innych. Współczesna biologia strukturalna i biofizyka molekularna stawiają sobie za cel zrozumienie działania coraz większych i bardziej złożonych białek wielodomenowych. Postęp w tej dziedzinie badań zależy w dużej mierze od rozwoju odpowiednich metod badawczych. W ramach niniejszego projektu rozwijane będą modele fizyczne i metody obliczeniowe, które mają za zadanie wspierać doświadczenia biofizyczne i biochemiczne w badaniach struktur, dynamiki i funkcji białek wielodomenowych i częściowo nieustrukturyzowanych.

Odkrycie białek natywnie pozbawionych struktury trzeciorzędowej zakwestionowało jeden z podstawowych paradygmatów biologii strukturalnej, który mówi, że ściśle określona, stabilna struktura trzeciorzędowa jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania białka. Paradygmat ten nie dotyczy białek pozbawionych struktury trzeciorzędowej, które pomimo braku stabilnej struktury w warunkach fizjologicznych pozostają w pełni funkcjonalne. Stanem natywnym białka tego rodzaju jest zespół różnorodnych konformacji.

Ważną klasę białek pozbawionych struktury trzeciorzędowej stanowią białka wielodomenowe, w których poszczególne domeny połączone są nieustrukturyzowanymi odcinkami łańcucha polipeptydowego. Chociaż są one powszechne i pełnią istotne funkcje w komórkach biologicznych, białka takie okazują się często bardzo trudne do zbadania za pomocą konwencjonalnych metod biologii strukturalnej. Takie właśnie białka są tematem niniejszego projektu. Mamy zamiar przeprowadzić badania dwóch odrębnych układów: (1) enzymów rozkładających celulozę na cukry proste, a w szczególności wielodomenowych endocelulaz i egzocelulaz z bakterii ciepłolubnej *Clostridium thermocellum* oraz (2) wielodomenowych białek adhezyjnych, a w szczególności receptora CD47 związanego z białkiem adhezyjnym SIRP α .

Pierwsza część niniejszego projektu dotyczy wpływu nieustrukturyzowanych odcinków międzydomenowych na działanie wielodomenowych endocelulaz i egzocelulaz. Wstępne wyniki badań sugerują iż funkcją owych odcinków międzydomenowych nie jest jedynie łączenie poszczególnych domen, a zmiany długości i elastyczności nieustrukturyzowanych łączników mogą modulować aktywność katalityczną enzymów wielodomenowych. Odkrycie to daje nowe możliwości kontroli aktywności enzymatycznej wielodomenowych endocelulaz i egzocelulaz, co może znaleźć zastosowanie w poprawie efektywności produkcji biopaliw drugiej generacji.

Druga część niniejszego projektu dotyczy wpływu nieustrukturyzowanych łączników międzydomenowych na wiązanie transbłonowego receptora CD47 z białkiem adhezyjnym SIRP α . Nasze wcześniejsze prace dotyczące adhezji błon komórkowych wykazały, że wyjątkowa elastyczność błon lipidowych może prowadzić do kooperatywnego wiązania molekuł adhezyjnych. Wysuwamy hipotezę iż elastyczność nieustrukturyzowanych łączników może prowadzić do dodatkowego wzmocnienia kooperatywnego wiązania CD47 z SIRP α .

Oddziaływanie CD47 z SIRP α pełni istotne role w procesach fagocytozy oraz reakcji immunologicznej organizmu. Kompleks białkowy CD47-SIRP α został rozpoznany jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu raka. Szczegółowe zrozumienie oddziaływania CD47 z SIRP α w otoczeniu błon komórkowych może mieć zatem bezpośredni wpływ na postęp w leczeniu raka.