

Białka to najbardziej wszechstronne biopolimery w organizmie człowieka. Funkcja białek zależy od ich struktury i oddziaływania z innymi biologicznymi cząsteczkami. Struktura trzeciorzędowa białek i dynamika różnych ich fragmentów zależy od sekwencji aminokwasowej i wzajemnego ułożenia wielu grup funkcyjnych w bocznych łańcuchach reszt aminokwasowych. Natura, żeby zwiększyć różnorodność ról, które może pełnić jedno białko często używa odwracalnych, kowalencyjnych, potranslacyjnych modyfikacji niektórych grup funkcyjnych aminokwasów. Tzw. „Kod Redoksy” czyli system specyficznych, odwracalnych, oksydacyjnych modyfikacji białek, który moduluje ich strukturę, oddziaływania, transport i aktywność - cieszy się obecnie ogromnym zainteresowaniem w badaniach związanych z biologią komórki. Grupami funkcyjnymi najbardziej podatnymi na oksydacyjne modyfikacje w białkach są tiolowe grupy w łańcuchach bocznych cystein.

Przedmiotem badań w niniejszym projekcie są białka S100A8 i S100A9. S100A8 (MRP8, kalgranulina A) i S100A9 (MRP14, kalgranulina B) pełnią wiele ważnych ról w procesach fizjologicznych i patologicznych człowieka. Stanowią od 30 do 60% białkowej frakcji ludzkich neutrofilów. Czynniki zapalne lub stres redoksy mogą doprowadzić do ogromnego wzrostu stężenia S100A8 i S100A9 w tkankach i w płynach fizjologicznych. Stąd, białka te są używanymi w diagnostyce markerami reumatoidalnego zapalenia stawów, stanu zapalnego jelita grubego, choroby Crohna oraz biomarkerami wielu stanów nowotworowych, w tym m.in. nowotworów piersi, prostaty, trzustki, wątroby i skóry. S100A8 i S100A9 są ważne we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Są wydzielane przez komórki organizmu gospodarza do walki z patogenami. Mają antygrzybicze i antybakteryjne właściwości.

Celem niniejszego projektu jest poznanie molekularnych mechanizmów, które odpowiadają za złożoność funkcji białek S100A8 i S100A9. W badaniach koncentrujemy się na próbie zrozumienia konsekwencji wiązania przez te białka różnych jonów metali, tworzenia się potranslacyjnych modyfikacji cystein. Planujemy również zbadanie oddziaływań heterokompleksu S100A8/S100A9 z białkowymi substratami, które są za jego pośrednictwem S-nitrozylowane *in vivo*.

Do odpowiedzi na nurtujące nas pytania używamy wielu technik badawczych, ze szczególnym uwzględnieniem eksperymentów wykorzystujących do strukturalnych badań białek spektrometrię mas.

Przedstawiony projekt badań podstawowych dostarczy unikalnych danych, które pozwolą na głębsze zrozumienie molekularnych mechanizmów regulujących aktywność białka chroniącego organizm człowieka przed patogenami, ale również, jak ostatnio wykazano, zaangażowanego w podstawowe funkcje każdej komórki, związane ze ścieżkami przekazywania sygnałów opartymi o oksydacyjne modyfikacje grup tiolowych cystein. Lepsze zrozumienie czynników regulujących aktywność S100A8 i S100A9 jest ważne dla zdrowia publicznego i możliwości poszukiwania nowych sposobów walki z dwiema ważnymi typami chorób cywilizacyjnych współczesnego świata – procesami zapalnymi i nowotworzeniem.