

Wszyscy wiemy jak uciążliwe jest złapanie infekcji, zarówno dla naszego samopoczucia, jak i wyglądu. Kiedy tak się dzieje, nasz organizm wyciąga najcięższe działa, aby z nią walczyć. Posiadamy dwie podstawowe linie obrony. Pierwszą z nich jest wrodzona odporność (nieswoista), która działa szybciej, ale za to mniej specyficzniej. Druga natomiast, odporność nabyta (swoista) występująca jedynie u kręgowców (szczęśliwcy!), jest znacznie bardziej ukierunkowana na patogeny i trwa dłużej. Jest wiele typów komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej, a jedną z nich są limfocyty T. Dojrzewają w grasicy (łac. *thymus*) i różnicują się na limfocyty pomocnicze (także znane jako CD4) pomagające innym białym krwinkom bądź cytotoksyczne (CD8) wyspecjalizowane w zabijaniu zainfekowanych komórek. Oba typy limfocytów zawierają na swej powierzchni receptor limfocytu T, za którego pomocą sygnał przedostaje się z zewnętrznej części komórki do jej wnętrza. Można więc sobie wyobrazić jak ważne są procesy zachodzące z jego udziałem. W wiązaniu specyficznej zewnątrzkomórkowej cząsteczki (p-MHC), która rozpoczyna tak zwaną kaskadę sygnałową, uczestniczy jeszcze jedna białkowa molekula: koreceptor CD4. Ona także uczestniczy w zewnątrzkomórkowym wiązaniu p-MHC, stabilizując cały kompleks. Z drugiej strony, jej cytoplazmatyczny ogon może oddziaływać z białkiem kinazą Lck, która jest niezbędna do zajścia dalszych reakcji. Jakże ważne zatem jest oddziaływanie koreceptora CD4 z cząsteczkami Lck dla procesu aktywacji limfocytów T i wywalczenia dla nas zwycięstwa w walce z infekcją! Proszę sobie wyobrazić, iż ta jakże istotna interakcja zachodzi w naszym organizmie z udziałem jedynie jednego atomu – jonu cynku  $[Zn^{2+}]$ . Nie ma zatem wątpliwości iż badania nad powstawaniem i stabilnością kompleksu CD4- $Zn^{2+}$ -Lck są warte prowadzenia.

Poprzez ten projekt chciałabym odpowiedzieć na pytanie jak proces palmitylacji wpływa na oddziaływanie CD4- $Zn^{2+}$ -Lck z zastosowaniem modelu dwuwarstwy lipidowej. Palmitylacja jest procesem dołączania długich łańcuchów tłuszczowych do tych samych miejsc, jak miejsca wiązania  $Zn^{2+}$  (grupy sulfhydrylowe reszt cysteiny). Wiadomo, iż cząsteczki z tak długimi hydrofobowymi (nierozpuszczalnymi w wodzie) łańcuchami mogą wnikać do membrany, gdyż jej środek także składa się z hydrofobowych łańcuchów, lub oddziaływać ze sobą, tworząc tak zwane tratwy lipidowe. Efekt tworzenia takich tratw został potwierdzony w początkowej fazie aktywacji limfocytów T wraz ze wzrostem cytoplazmatycznego stężenia jonów  $Zn^{2+}$ . Ponadto, znane są doniesienia, iż jony  $Zn^{2+}$  mogą wiązać się do enzymów katalizujących proces palmitylacji (palmitylotransferaz) zaburzając w ten sposób ich aktywność. Mając to na uwadze głównymi celami projektu jest odpowiedzenie na następujące pytania: ile jonów  $Zn^{2+}$  wiązane jest przez palmitylotransferazy, jak silne jest to wiązanie oraz które reszty cysteinowe biorą w nim udział oraz czy i jak proces palmitylacji wpływa na oddziaływanie CD4- $Zn^{2+}$ -Lck. Druga część projektu obejmować będzie zbudowanie modelu dwuwarstwy lipidowej, przyłączenie do niej domen białkowych i przeprowadzenie eksperymentów w różnej dostępności jonów  $Zn^{2+}$  monitorując interakcje CD4-Lck.

Jony  $Zn^{2+}$ , pomimo małych rozmiarów (to tylko jeden atom), są bardzo istotne dla prawidłowego funkcjonowania naszego organizmu. Szacuje się, iż około 10% całkowitego genomu ludzkiego stanowią białka cynkowe. Chociaż wzrost stężenia jonów  $Zn^{2+}$  we wstępnej fazie aktywacji limfocytów T został udokumentowany, to dokładne mechanizmy ich działania nie zostały jak dotąd poznane. Mając na uwadze, iż dostępność  $Zn^{2+}$  jest ściśle regulowana przez złożoną maszynę białkową, nawet niewielkie jej zmiany mogą prowadzić do powstawania lub rozpadania się kompleksów z udziałem  $Zn^{2+}$ , co zdecydowanie zaburza homeostazę komórkową. Badanie powinowactwa  $Zn^{2+}$ -białko (siły oddziaływania), szczególnie w środowisku zbliżonym do naturalnego, jest kluczowe dla zrozumienia oraz przewidywania zachowania proteomu cynkowego. Chociaż złożoność mechanizmów napędzających ten system jest duża, to wysiłek włożony w zdobycie nowego spojrzenia wydaje się być warty podjęcia.