

Miedź jest pierwiastkiem niezbędnym dla życia wszystkich organizmów i komórek oddychających tlenem. Dzieje się tak dzięki wyjątkowej zdolności tego pierwiastka do pośredniczenia (katalizy) w procesie przenoszenia elektronów do atomów tlenu, w wyniku czego organizm uzyskuje energię chemiczną, podtrzymującą inne procesy metaboliczne. Proces ten odbywa się w białku, oksydazie cytochromu c, znajdującym się w mitochondriach, strukturach wewnątrzkomórkowych. Jest on bardzo wydajny, ale i tak drobna część atomów tlenu ucieka z bezpiecznej ścieżki reakcji chemicznych, tworząc wolne rodniki tlenowe, zagrażające integralności biocząsteczek. Wolne rodniki tlenowe odpowiedzialne są za wiele procesów chorobowych, w tym za uszkodzenia DNA, które mogą prowadzić do powstawania nowotworów. W toku ewolucji rozwinęły się więc mechanizmy chroniące przed skutkami ich działania. Również w tych procesach uczestniczy miedź, która znajduje się w centrum aktywnym kluczowego enzymu ochronnego, dysmutazy ponadtlenkowej. Istnieją także inne, wyspecjalizowane enzymy, zawierające w swych centrach aktywnych jony miedziowe, które są odpowiedzialne za syntezę szczególnych cząsteczek o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania organizmów wielokomórkowych, w tym człowieka. Należy tu wymienić procesy biosyntezy kolagenu i elastyny, białek strukturalnych tkanki łącznej, a także wytwarzanie neuroprzekaźników, niezbędnych dla funkcjonowania mózgu.

Atomy miedzi pobrane z pokarmu, aby mogły pełnić te rozliczne funkcje, muszą zostać dostarczone w odpowiednich ilościach do wszystkich komórek organizmu, a w nich do poszczególnych białek. Pod względem właściwości chemicznych transport miedzi wewnątrz komórek różni się bardzo od transportu pozakomórkowego. W komórkach panują tzw. warunki redukujące, związane z niskim stężeniem tlenu. W takich warunkach tworzą się związki miedzi na niższym stopniu utlenienia - Cu(I), w których jony miedzi związane są przede wszystkim z atomami siarki. Wewnątrzkomórkowe procesy transportu są już dość dobrze znane. Opierają się one na białkach opiekuńczych (szaperonach), które pobierają jony Cu(I) od białek przeprowadzających je przez błonę komórkową i przekazują do poszczególnych enzymów. Miedź na wyższym stopniu utlenienia - Cu(II), jest bardzo toksyczna dla komórek. Jednak miedź musi być transportowana w tej postaci w płynach ustrojowych, ze względu na dużą dostępność tlenu, który błyskawicznie przetwarza Cu(I) w Cu(II). Pomimo to, do komórek, za pośrednictwem błonowego białka Ctr1 trafia już Cu(I). Nie wiadomo, jak odbywa się przekazywanie miedzi do Ctr1. Ani dokładne miejsce, ani mechanizm procesu redukcji Cu(II) do Cu(I) w organizmie człowieka nie zostały jak dotąd wyjaśnione.

Albumina jest głównym białkiem osocza krwi, transportującym liczne metabolity, cząsteczki leków, a także jony metali, w tym miedź, w postaci silnego kompleksu Cu(II). Kompleks ten jest silniejszy, niż kompleks Cu(II) z Ctr1, co powinno uniemożliwiać przechodzenie miedzi do tego receptora. W toku prowadzonych ostatnio badań odkryliśmy nowy mechanizm chemiczny przekazywania Cu(II) przez małe cząsteczki peptydowe, zawierające ugrupowanie X-His. We krwi człowieka znane są dwa takie peptydy: hormon tkankowy GHK i związany z trzustką peptyd GHTD. Wyniki wstępne, stanowiące punkt wyjścia projektu, świadczą, że takie peptydy mogą pośredniczyć w przekazywaniu miedzi do receptora Ctr1, pełniąc zatem kluczową, a dotąd nieznaną funkcję regulacji przepływu miedzi w organizmie. Udowodnienie i szczegółowe poznanie tego mechanizmu będzie mieć ogromne znaczenie dla badań fizjologicznych i prawdopodobnie również dla opracowania nowych terapii chorób nowotworowych i neurodegeneracyjnych, w których obserwuje się zaburzenia gospodarki miedzią. Środkiem niezbędnym do tego celu jest dogłębne zbadanie struktury albuminy w roztworze, zlokalizowanie miejsc na powierzchni tego dużego białka, w których zachodzą oddziaływania z miedzią i peptydami, a także eksploracja możliwych mechanizmów redukcji Cu(II) do Cu(I). Zdecydowana większość badań zostanie wykonana w Zakładzie Biofizyki IBB PAN. Badania struktury albuminy wykonamy we współpracy z Uniwersytetem Bayreuth (Niemcy) i Centrum Nanobiomedycznym UAM w Poznaniu. Badania dodatkowe zostaną zrealizowane we współpracy międzynarodowej i krajowej na Uniwersytecie Melbourne (Australia), Uniwersytecie w Strasburgu (Francja), AMU, a także we współpracujących ośrodkach w Kanadzie i USA.

Wyniki naszych badań zostaną zaprezentowane na międzynarodowych konferencjach i opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych. W trakcie projektu planowane jest nawiązanie współpracy z medycznymi ośrodkami naukowo-badawczymi, dla dalszego wyjaśniania badanego przez nas procesu w odniesieniu do chorób nowotworowych i neurodegeneracyjnych.