

Celem projektu jest zrozumienie dlaczego światło o określonej długości fali padające na tkanki wywołuje w niektórych komórkach organizmów żywych zmiany ich aktywności i wydzielanie substancji silnie regulujących działanie organizmu. Podstawowy proces oddziaływania światła z materią biologiczną - proces widzenia, obejmujący w pierwszej fazie absorpcję fotonów poprzez białko rodopsynę zawartą w siatkówce oka jest dobrze poznany. Od kilku lat rozwija się dynamicznie nowa gałąź nauki – optogenetyka, w której wprowadza się do wybranych komórek białka zielenic czułych na światło. Tworzenie światłoczułych komórek odbywa się metodami inżynierii genetycznej. Oświetlenie takiego układu, obecnego np. w neuronach, może aktywować wybrane obszary układu nerwowego i zmieniać zachowanie zwierzęcia laboratoryjnego. Zastosowanie innej długości fali światła może prowadzić do dezaktywacji i obniżenia czynności neuronów. Optogenetyka pozwala na precyzyjną kontrolę czasową i przestrzenną wybranych rejonów układu nerwowego. Liczba publikacji poświęconych optogenetyce w ostatnich kilku latach lawinowo rośnie.

Mimo niezwyklej przydatności w biologii, szczegółowy mechanizm molekularny zjawisk aktywowania /dezaktywowania komórek fotonami jest słabo poznany. W projekcie będziemy się zajmować jeszcze bardziej nowoczesnymi układami – kompleksami białkowymi, które oddziałują z fotoaktywnymi molekułami - potencjalnymi lekami. Substancje te, np. JB235, należą do klasy sulfonilomoczników i są pochodnymi już zaaprobowanych leków (np. glimepiryd) stosowanych w leczeniu cukrzycy typu II. Nowatorskie podejście polega na tym, że owe pochodne zawierają w swoim szkieletie fragment azobenzenowy podlegający izomeryzacji cis-trans pod wpływem światła. Jeśli taka molekula znajdzie się na powierzchni lub we wnętrzu odpowiedniego białka receptorowego, może działać jak wyłącznik sterowany światłem. Może pobudzać wydzielanie insuliny wtedy kiedy jest ona potrzebna. Standardowe, stosowane obecnie leki, pobudzają komórki beta trzustki stale od momentu podania, co nie jest korzystne. Nowe generacje leków mogłyby być aktywowane impulsem światła na żądanie, np. wtedy, gdy w organizmie spada za bardzo poziom insuliny. Tak, jak to się dzieje w zdrowym człowieku. Leki sterowane światłem byłyby zatem o wiele korzystniejsze dla pacjenta.

W projekcie (1) zbadamy strukturę elektronową serii takich właśnie potencjalnych leków czułych na światło, a zdolnych do inicjacji wydzielania insuliny. (2) Określimy z jakimi białkami one się wiążą. (3) Obliczymy jakie zmiany konformacyjne wywołane światłem prowadzą do aktywacji czy dezaktywacji tych ważnych w komórce białek. Zrozumiemy zatem molekularne podstawy działania fotoleków. (4) Wyznaczymy te miejsca, w których mutacje punktowe w białku mogłyby dać pożądane lub niepożądane efekty fizjologiczne. (5) Poznamy jakie elementy struktury leku i białka determinują korzystne działanie tego obiecującego układu terapeutycznego. Zrozumienie mechanizmów działania (6) pozwoli na szybsze projektowanie bardziej skutecznych leków, jest to konieczne, by w przyszłości stosować zindywidualizowane terapie zależne od genotypu pacjenta.

Skupiamy się tutaj na kontroli wydzielania insuliny, która jest ważne w przebiegu cukrzycy. Jednak mechanizmy działania podobnych fotoaktywnych substancji nie są znane w przełomowych doświadczeniach nad rozwojem nowotworów. W roku 2015 wykazano, że pobudzenie światłem aktywności neuronów prowadzi do wydzielania z nich białka neuroliginy 3, a to z kolei wielokrotnie zwiększa tempo rozwoju nowotworu mózgu - glejaka. W ramach tego projektu poznamy strukturę tej neuroliginy (7), zbudujemy komputerowy model receptora (8) i zrozumiemy na czym polega pierwszy etap proliferacji glejaka indukowanej neuroliginą (9). Wiedza ta jest potrzebna do skutecznego przerwania niekorzystnego szlaku sygnałowego i pomoże zapewne znaleźć substancje opóźniające rozwój nowotworu.

Badania będziemy prowadzić przy pomocy metod chemii kwantowej i modelowania molekularnego. Przy użyciu superkomputerów i klastrów obliczeniowych poznamy dynamikę tych ważnych układów białkowych. (10) Istotną nowością będzie prowadzenie obliczeń dynamiki w uwzględnieniu oddziaływania białek ze światłem. (11) Nasze badania dostarczą nowych narzędzi symulacyjnych dla innych naukowców zajmujących się optofarmakologią, a ich zastosowanie będzie z pewnością dużo szersze niż kontrola insuliny czy działania neuroligin3.