

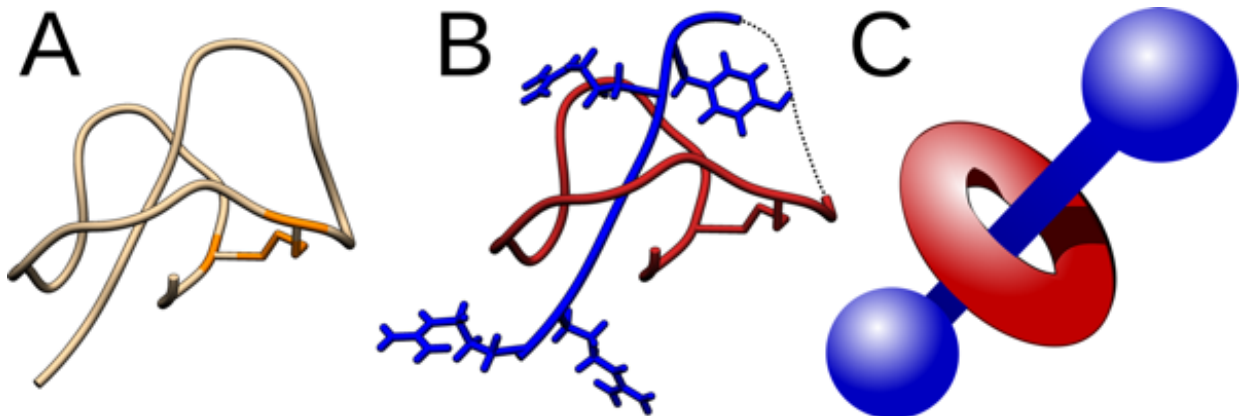
Zapętlone białka - wstęp do nanomedycyny

Nasze organizmy zbudowane są w przeważającej części z białek. Białka przeprowadzają reakcje enzymatyczne, budują szkielety komórek, stanowią „bramy wejściowe” do komórek (kanały jonowe), są podstawą naszego układu odpornościowego, są cząsteczkami sygnałowymi itd. Jak bardzo skomplikowane mogą być ich kształty? W jakim stopniu ich geometria wpływa na ich funkcję? I czy znając tę zależność możemy ją jakoś wykorzystać praktycznie? Odpowiedziom na te pytania poświęcony jest niniejszy projekt.

Celem projektu jest pokazanie, że tzw. białka typu lasso (Rys. 1A) mogą zostać użyte do syntezy biologicznego przełącznika molekularnego, a przez to, że mogą stanowić biologiczną realizację maszyn molekularnych. Maszyny molekularne to molekuly (lub układy molekuł), zdolne do wykonywania ruchu (np. przemieszczania się), a więc zdolne do wykonywania prac w skali nano. W szczególności maszyny takie mogą być przyszłością nanomedycyny – w sferze marzeń pozostają związki, które np. przenoszą leki bezpośrednio w okolice zmian nowotworowych. O znaczeniu tego typu związków świadczy m.in. przyznanie Nagrody Nobla w 2016 r. między innymi za badania i rozwój maszyn molekularnych.

Chemicznie syntezowane maszyny molekularne rzadko są jednak przystosowane do pracy w środowisku wodnym, a ich synteza jest trudna i czasem wymaga użycia katalizatorów zawierających metale ciężkie. Z tego powodu, chemiczne maszyny molekularne nie nadają się do wykorzystania w nanomedycynie.

Od tych wad wolne by były biologiczne maszyny molekularne, oparte na specyficznych białkach. Białka zostały ewolucyjnie przystosowane do pracy w środowisku wodnym, czy w komórkach, jak również ich biosynteza za pomocą maszyny komórkowej pozwala na osiągnięcie niespotykanych w laboratorium wydajności. W projekcie pokażę, że odkryte m.in. przeze mnie białka o geometrii typu lasso (Rys. 1A), strukturalnie bardzo podobne do rotaksanów (Rys. 1C), mogą stanowić realizację biologicznych przełączników molekularnych. Będzie to pierwszy krok w kierunku syntezy maszyn molekularnych opartych o białka o tzw. nietrywialnej topologii (czyli posiadających lassa, węzły, sploty itd.), które mogą potem zostać wykorzystane w nanomedycynie.



Rysunek 1 (A) Struktura białka typu lasso – łańcuch główny tworzy pętlę, przez którą przeciągnięty jest ogon białka. (B) Ogon ten jest mechanicznie blokowany wewnątrz pętli przez (wyeksponowane) objętościowe grupy boczne. Po rozcięciu łańcucha (przerwana linia), cały układ ma budowę rotaksanu (C), który może służyć jako przełącznik molekularny.

Realizacja projektu wymaga starannego przestudiowania właściwości chemicznych i fizycznych białek typu lasso, oraz innych białek o nietrywialnej topologii, w celu wyłowienia tych przykładów, które po odpowiedniej obróbce będą miały największe szanse stać się biologicznymi narzędziami. W tym celu najpierw stworzę odpowiednią klasyfikację matematyczną (topologiczną) oraz algorytmy wyszukiujące takie białka, następnie przeprowadzę symulacje komputerowe dynamiki oraz właściwości mechanicznych wybranych układów, a na sam koniec najbardziej obiecujące białka zsyntezuję i zbadam eksperymentalnie w grupie prof. Yeatesa (USA), światowego specjalisty zajmującego się doświadczalnym badaniem białek o nietrywialnej topologii.