

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Biominały są kompozytowymi strukturami tworzonymi przez żywe organizmy z materii nieorganicznej i organicznej. Dzięki temu mają one właściwości niedostępne materiałom wyłącznie nieorganicznym ani wyłącznie organicznym, między innymi wysoką odporność na ściskanie, rozciąganie i przebicie, a jednocześnie elastyczność i odporność na złamanie. Przykładami są otolity i otokonia, węglanowe biominerały ucha wewnętrznego odpowiednio ryb i kręgowców lądowych. U ryb, otolity są biominerałami podobnymi do małych kamieni o skomplikowanych kształtach, rosnącymi przez całe życie ryby. U ludzi zaś otokonia są mikroskopijnymi kryształami węglanu wapnia osadzonymi w galaretowatej błonie, które nie przyrastają po urodzeniu. Duża gęstość tych biominerałów umożliwia odczuwanie przyspieszeń liniowych w celu utrzymania równowagi. Oderwanie otokoniów i ich przemieszczenie do kanałów półkolistych, które również biorą udział w utrzymaniu równowagi, jest przyczyną łagodnych napadów zawrotów głowy (BPPV). Ta przypadłość szczególnie często występuje u osób starszych, jako że z wiekiem otokonia ulegają powolnej degradacji, przez co łatwiej mogą się oderwać. Macierz organiczna otolitów i otokoniów stanowiąca około 4% ich masy jest niezbędna do prawidłowego tworzenia tych biominerałów, a mimo to struktura i funkcja jej składników jest słabo poznana. Słabo poznany jest również dokładny mechanizm biomineralizacji. Skłoniło to nas do przeprowadzenia kompleksowych badań biomineralizacji otolitów i otokoniów oraz roli białek w tym procesie. W proponowanym projekcie skupimy się w nim na otolinie-1, białku podobnym do kolagenu wchodzącym w skład macierzy organicznej otolitów i otokoniów, które ma wpływ na wygląd kryształów węglanu wapnia formowanych *in vitro*. Część tego białka znana jako fragment C1q jest szczególnie interesująca, ponieważ może odpowiadać za usieciowanie otoliny-1, dzięki czemu może ona tworzyć szczególne rusztowanie dla biominerałów. Wraz z fragmentem kolagenowym może on oddziaływać z innymi składnikami organicznymi macierzy. Nasze ostatnie badania pokazały, że fragment C1q otoliny-1 człowieka i danio pręgowanego jest silnie stabilizowany przez jony wapnia. W szczególności, umożliwiają one tworzenie stabilnych kompleksów fragmentu C1q. Wskazuje to na kluczową rolę tego fragmentu w biomineralizacji, ponieważ jony wapnia są bezpośrednio zaangażowane w tworzenie otolitów i otokoniów. Ludzki fragment C1q ulega stabilizacji w niższych stężeniach jonów wapnia niż rybi, co jest szczególnie interesujące, ponieważ stężenie tych jonów w uchu wewnętrznym człowieka jest dużo niższe niż w rybi. Celem badań jest poznanie mechanizmu molekularnego funkcji pełnionej przez fragmenty C1q otoliny-1 człowieka i danio pręgowanego. Zaplanowane badania są oparte o uzupełniające się techniki eksperymentalne pozwalające na uzyskanie szczegółowej informacji o strukturze białka w roztworze wodnym. Na początku będziemy szukać różnic genetycznych występujących w genach otoliny-1 w populacjach ludzi i ryb. Następnie dzięki modelowaniu molekularnemu sprawdzimy, jak te różnice wpłyną na badane białka. Po wybraniu wariantów mogących mieć najsilniejszy wpływ na strukturę fragmentów C1q, przygotujemy komórki bakterii *Escherichia coli* transformowane plazmidowym DNA, które pozwolą nam uzyskać materiał do badań. Na koniec zbadamy wpływ mutacji na właściwości strukturalne i funkcję fragmentu C1q otoliny-1 danio pręgowanego i człowieka. Aby to osiągnąć, zastosujemy zaawansowane techniki instrumentalne takie jak spektropolarymetrię, ultrawiarowanie analityczne, różnicową fluorymetrię skaningową, spektrofluorymetrię i inne. Uzyskane dane pozwolą nam zaproponować mechanizm przyjmowania odpowiedniej struktury i wiązania jonów wapnia przez fragment C1q otoliny-1 i wyjaśnić różnice, które zaobserwowaliśmy między białkami ludzkim i rybi. Będziemy mogli też przewidzieć wpływ różnic genetycznych w genie otoliny-1, które dopiero będą odkryte dzięki prowadzonym wciąż na całym świecie badaniom genetycznym. Będziemy mogli też poznać przyczyny występowania chorób narządu równowagi, zwłaszcza łagodnych napadów zawrotów głowy (BPPV).