

C.1. POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU BADAWCZEGO

Wśród substancji chemicznych obecnych w organizmach, niezmiernie istotne są te, które zawierają wybrane metale lub metaloidy, znane pod nazwą ‘pierwiastki śladowe’, gdyż każdy z pierwiastków z tej grupy odgrywa, właściwą dla siebie, istotną funkcję biologiczną. Ważne jest optymalne stężenie tych pierwiastków, stąd ich homeostaza jest ściśle kontrolowana poprzez wiązanie z szeregiem bioligandów, zarówno tych o niskiej, jak i wysokiej masie cząsteczkowej. Warto podkreślić, że decydującą rolę w pobieraniu, metabolizowaniu i usuwaniu danego pierwiastka w komórkach odgrywają równowagi chemiczne wynikające ze specyficznego oddziaływania danego pierwiastka (a szczególnie wybranej formy chemicznej, w jakiej pierwiastek występuje) z różnymi, uczestniczącymi w tych oddziaływaniach ligandami. Zakłócenie homeostazy, spowodowane na przykład zmianami w dostępności bioligandów – na skutek alteracji dróg metabolicznych lub obecności niefizjologicznych stężeń danego pierwiastka – jest istotnym czynnikiem patologicznym w różnych schorzeniach (np. nowotwory, cukrzyca, choroba Parkinsona, Alzheimer’a itp.). Poza zróżnicowaniem zawartości biopierwiastków między populacją osób zdrowych i chorych, można również spodziewać się różnic w wartościach stosunków izotopowych niektórych pierwiastków, na przykład Zn, Ca, Fe oraz Cu. Takie zmiany wynikają z natury efektu izotopowego; skoro podstawienie jednego izotopu przez inny, w danej cząsteczce wiąże się z niewielką zmianą energii wiązania, w oddziaływaniach jonów metalu z bioligandami można spodziewać się specyficznych preferencji w stosunku do lżejszych lub cięższych izotopów. Ponadto, dostępność ligandów w stanie zaburzonej homeostazy może mieć wpływ na frakcjonowanie izotopów, a w konsekwencji zróżnicowany profil izotopowy między zdrowym a chorym organizmem.

W większości prac eksperymentalnych, poświęconych frakcjonowaniu izotopów metali/metaloidów w organizmach, opisane są badania surowic, tkanek lub organów, po ich mineralizacji kwasami nieorganicznymi, co nie pozwala na wyjaśnienie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za obserwowane efekty. Ciekawe są prace opisujące obliczenia teoretyczne dotyczące oddziaływania jonów metali z małymi cząsteczkami, natomiast modelowanie oddziaływań dla dużych bioligandów jest ciągle trudnym wyzwaniem obliczeniowym.

Ze względu na duże zainteresowanie efektami izotopowymi zachodzącymi w procesach biologicznych, a jednocześnie niewielką liczbę danych eksperymentalnych, celem projektu jest uzyskanie nowej wiedzy na temat frakcjonowania izotopowego jonów metali (metaloidów) podczas ich oddziaływania z wybranymi biocząsteczkami wpływającymi na homeostazę ‘pierwiastków śladowych’. W celu uzyskania nowych informacji, w ramach projektu rozwijane będą nie-rutynowe, oryginalne procedury analityczne. Oczekiwane zmiany stosunków izotopowych wybranych metali/metaloidów mogą być bardzo subtelne, stąd aby osiągnąć wymaganą wysoką precyzję oraz czułość pomiarów, zastosowana zostanie wielodetektorowa spektrometria mas z jonizacją w plazmie indukcyjnie sprzężonej (MC-ICPMS). Technika MC-ICPMS wymaga prowadzenia pomiarów w dużym reżimie czystości badanych obiektów oraz kontroli efektów interferencyjnych. Zastosowany układ pomiarowy zapewnia wysoką efektywność jonizacji (ICP), wydajną transmisję jonów, co przy dużej rozdzielczości sektorowego analizatora mas oraz jednoczesnej detekcji wielu jonów (MC), pozwala osiągać precyzję na poziomie około 0,01 %.

Planowane badania będą realizowane tak aby: (i) ustalić odpowiednie warunki oddziaływania metal/ligand w prostym układzie in-vitro; (ii) usunięcie nadmiaru danego pierwiastka nie związanego z danym ligandem (chromatografia wykluczania); (iii) oczyścić frakcje zawierającą metal (metaloid) związany z biocząsteczką (połączenie chromatografii jonowymiennej z MC-ICP-MS); (iv) zoptymalizować parametry pomiarowe MC. Szczególny nacisk zostanie położony na frakcjonowanie izotopów w układach metal (metaloid)/biocząsteczka oraz na precyzyjne, wolne od interferencji pomiary izotopów za pomocą MC-ICP-MS. Badania będą prowadzone nie tylko dla Cu i Fe, jak również dla Mg, Mo, Se oraz Cr, w obecności bio-ligandów biorących udział w homeostazie wymienionych wyżej pierwiastków.

Wyniki uzyskane w trakcie realizacji projektu będą pomocne w poznaniu zjawiska frakcjonowania izotopów metali (metaloidów) w homeostazie pierwiastków istotnych biologicznie oraz w zaburzeniach tego stanu w stanach chorobowych.