

Streszczenie popularnonaukowe

Glukoza jest głównym źródłem energii wykorzystywanym przez komórki mózgu. Ścisła regulacja metabolizmu glukozy jest kluczowa nie tylko dla prawidłowego funkcjonowania tego organu, ale również całego organizmu. Podczas badań przeprowadzanych na szczurach w 2006 roku zidentyfikowano peptyd, który nazwano nesfatyną-1, a który po wstrzyknięciu do komór mózgu tych zwierząt regulował łaknienie i zawartość tkanki tłuszczowej. Od tego czasu nesfatyna-1 jest szeroko badana w kontekście regulacji metabolizmu glukozy i kwasów tłuszczowych. Nesfatyna-1 jest 82-aminokwasowym peptydem powstającym w wyniku hydrolizy prekursorowego białka nukleobindiny-2 (Nucb2). Ze względu na identyczną lokalizację w tkankach organizmu obu cząsteczek białkowych badane są one często wspólnie. Do dnia dzisiejszego zlokalizowane zostały już nie tylko w komórkach mózgu, lecz także w tkankach obwodowych, w tym w żołądku, w trzustce, adipocytach, gruczołach płciowych oraz krwi. Nucb2 i nesfatyna-1 początkowo uważane jedynie za „sygnały sytości” hamujące przyjmowanie pokarmu, redukujące masę ciała i regulujące homeostazę glukozy, z czasem zaczęły być również postrzegane jako cząsteczki zaangażowane w regulację m.in.: przyjmowania wody, reakcji endokrynologicznych związanych ze stresem, czy reprodukcji. Ostatnie badania pokazują natomiast, że mogą one służyć jako biomarkery niektórych chorób.

Dla wielu kluczowych zagadnień z dziedziny biochemii dotyczących fałdowania białek i oddziaływania typu białko-ligand, badania struktury przestrzennej białek pozwalają na bezpośredni wgląd w naturę tych oddziaływań i dostarczają informacji często istotnych dla rozumienia pełnionych przez nie funkcji biologicznych. Analizy bioinformatyczne sugerują, że Nucb2 jest wielodomenowym białkiem wiążącym jony wapnia. Już po translacji, jest ono przekształcane nie tylko do nesfatyny-1, ale także do dwóch innych peptydów zwanych nesfatyną-2 i nesfatyną-3. Rola fizjologiczna tych dwóch ostatnich, o ile istnieje, nadal pozostaje nieznana. Mnogość funkcji Nucb2 może wynikać ze złożonej, jak się wydaje, budowy tego białka. Wielokrotnie wykazano, że białka wielodomenowe mają kluczowe znaczenie dla licznych szlaków sygnałowych i działają jako centra ułatwiające integrację i przekazywanie sygnałów biologicznych. Warto zauważyć, że chociaż fizjologiczna rola Nucb2 jest szeroko badana, nic nie wiadomo o strukturze przestrzennej tego białka oraz mechanizmie jego działania. Od dawna uważa się, że stabilna trójwymiarowa struktura białek jest niezbędna dla pełnionych przez nie funkcji biologicznych. Ostatnie badania pokazują jednak, że wiele białek nie ulega spontanicznemu fałdowaniu do takiej struktury, ale raczej przyjmuje wiele różnorodnych, nieuporządkowanych i dynamicznie zmieniających się konformacji. Również nasze wstępne analizy pozwalają na postawienie hipotezy, że mnogość funkcji, w które zaangażowana jest Nucb2, można tłumaczyć faktem, iż białko to prawdopodobnie należy do rodziny białek o inherentnie nieuporządkowanej strukturze. Pojęcie wielofunkcyjności białek, która dodatkowo nie jest spowodowana fuzją genów czy powstawaniem różnych białek poprzez splicing alternatywny, określa się terminem *protein moonlighting*. Według niektórych badaczy może istnieć związek między zdolnością białek do przyjmowania różnych konformacji, a różnorodnością pełnionych przez nie funkcji. Z tego względu zdolności białek o nieuporządkowanej strukturze do adoptowania swojej konformacji do zaistniałych warunków środowiska, stwarzają potencjalną możliwość do zakwalifikowania części z nich do grupy białek wielofunkcyjnych. Zainspirowani tymi badaniami oraz chęcią lepszego poznania funkcji Nucb2 oraz nesfatyn zaproponowaliśmy projekt badawczy zmierzający do zbadania struktury przestrzennej tych białek. Projekt ma na celu zbadanie struktury trójwymiarowej Nucb2 i nesfatyn oraz natury oddziaływania tych białek z ich potencjalnymi ligandami. Aby wypełnić lukę oraz dokonać znaczącego przełomu w badaniach dotyczących Nucb2, postaramy się wykazać, że złożone zależności pomiędzy strukturą i funkcją tego białka wynikają po części z jego elastycznej budowy, a po części, z obecności w białku rejonów inherentnie nieuporządkowanych. Proponowane przez nas badania będą obejmowały analizę struktury drugorzędowej techniką spektroskopii dichroizmu kołowego oraz mapowanie położenia rejonów nieuporządkowanych techniką wymiany proton/deuter, a także analizę struktury trzeciorzędowej z wykorzystaniem technik dynamicznego rozpraszania światła, wielokątowego rozpraszania światła laserowego, ultrawirowania analitycznego oraz małokątowego rozpraszania promieni rentgenowskich. Projekt zakłada również badanie wpływu jonów metali dwuwartościowych na strukturę białek.

Nowatorskim aspektem naszej pracy będzie więc integracja dostępnej wiedzy dotyczącej funkcjonowania Nucb2 z danymi strukturalnymi, pozyskanymi na poziomie molekularnym. Uzyskane w ten sposób informacje przyczynić się mogą do opracowania nowych obiecujących terapii klinicznych. Poszerzenie wiedzy na temat molekularnych mechanizmów działania Nucb2 i/lub nesfatyn będzie sprzyjało opracowaniu nowych strategii, które mogą pomóc w walce z otyłością, opornością na insulinę u osób otyłych, cukrzycą, starzeniem się oraz wieloma innymi chorobami metabolicznymi, a także nowotworami. Wydaje się bowiem, że Nucb2 może stać się nowym celem w badaniach biomedycznych oraz testach klinicznych.