

W ostatnich latach radykalnie zmieniło się spojrzenie na błony biologiczne i rolę jaką odgrywają lipidy w funkcjonowaniu komórek. Częsteczki lipidów to nie tylko pasywne elementy strukturalne tworzące bariery w postaci dwuwarstwy, ale mogą być także cząsteczkami biorącymi czynny udział w przekazywaniu sygnału. Do ostatniej z wymienionych grup należą m.in. kwas fosfatydowy (PA) i ceramido-1-fosforan (C1P). Są to nietypowe lipidy błonowe o stożkowym kształcie molekularnym, co wiąże się z ich tendencją do zaburzenia struktur planarnych charakterystycznych dla błon biologicznych i generowania zakrzywień i odkształceń. Drugą charakterystyczną cechą obu lipidów jest ich negatywny ładunek wypadkowy, którego wartość jest zależna od pH w fizjologicznym zakresie. Pomimo podobieństwa strukturalnego, każdy z wymienionych lipidów odgrywa inną rolę w komórce, a w niektórych przypadkach mogą nawet być antagonistami względem siebie. Co więcej, mnogość procesów komórkowych, w których lipidy te są zaangażowane sugeruje, że muszą istnieć mechanizmy molekularne pozwalające na precyzyjną kontrolę ich aktywności. W tym miejscu nasuwa się pytanie o zachowanie specyficzności podczas procesów rozpoznawania wspomnianych lipidów przez cząsteczki efektorowe. Jest to szczególnie interesujące w perspektywie istnienia subpopulacji każdego z lipidów różniących się między sobą pod względem długości i stopnia nasycenia ich łańcuchów acylowych. Kluczową do rozwikłania kwestią jest określenie w jaki sposób subtelne różnice strukturalne pomiędzy PA i C1P oraz ich subpopulacjami mogą wpływać na zachowanie się cząsteczek lipidowych w błonach biologicznych, a tym samym na interakcje z białkami efektorowymi. Odzwierciedleniem tych różnic mogą być odmienne funkcje biologiczne. Kolejne zasadnicze pytanie dotyczy potencjalnej funkcji tych lipidów (wraz z ich białkami efektorowymi) jako molekularnych przełączników wrażliwych na subtelne zmiany wewnątrzkomórkowego pH. Istotnym zagadnieniem jest też potencjalny wpływ innych cząsteczek sygnałowych, takich jak jony wapnia, na proces rozpoznania PA lub C1P przez białka peryferyjne, co stanowiłoby kolejny poziom sprzężeń łączących różne kaskady sygnałowe w komórce.

Pytania te stały się podwaliną prezentowanego projektu. W poszukiwaniu odpowiedzi na nie proponujemy użycie modelowych systemów błonowych, takich jak monowarstwy lipidowe na granicy faz woda-powietrze oraz pęcherzyki lipidowe o różnej średnicy. Takie podejście eksperymentalne gwarantuje zachowanie pełnej kontroli nad parametrami kluczowymi przy identyfikowaniu molekularnych podstaw mechanizmów odpowiedzialnych za procesy rozpoznawania lipidów sygnałowych. Przewidujemy badania interakcji lateralnych PA i C1P z cholesterolem. Ostatni z wymienionych jest postrzegany jako główny modulator właściwości fizycznych błon komórkowych, który pełni także kluczową rolę w procesach formowania domen błonowych (tzw. tratw lipidowych), które stanowią strukturalne i funkcjonalne platformy o różnorodnym znaczeniu fizjologicznym. Badania nad selektywnym wiązaniem reprezentatywnych białek peryferyjnych do błon lipidowych zawierających PA lub C1P w różnym kontekście lipidowym i w odmiennych warunkach eksperymentalnych pozwolą na wyjaśnienie potencjalnego związku pomiędzy zachowaniem się lipidów różnych subpopulacji w błonie, a ich dostępnością/rozpoznawalnością przez białka efektorowe. W trakcie realizacji projektu powinniśmy także uzyskać informacje o tego typu zależnościach w perspektywie stopnia uporządkowania błony oraz jej grubości.

Aktualny obraz komórkowych procesów przekazywania sygnału z udziałem lipidów jest w dużym stopniu niekompletny. Realizacja proponowanego projektu pozwoli zapełnić pewne luki w tej materii poprzez dostarczenie szczegółowego opisu mechanizmów zawiadujących procesami rozpoznania molekularnego cząsteczek lipidów przez białka. Zarówno PA jak i C1P należą do cząsteczek kluczowych w regulacji szlaków fizjologicznych komórki. Ze względu na podobieństwa strukturalnego należałoby się spodziewać dużego stopnia konwergencji funkcjonalnej obu lipidów, jednak w rzeczywistości mamy do czynienia z zupełnie odwrotną sytuacją. Z tego względu rozszyfrowanie mechanizmów molekularnych pozwalających na selektywne rozpoznawanie każdego z tych lipidów przez białka efektorowe jest kluczowe do zrozumienia wielu szlaków sygnałowych i dotychczas nieznanymi poziomami ich regulacji. Należy się spodziewać, że wiedza ta może w przyszłości znaleźć zastosowanie przy projektowaniu nowych strategii terapeutycznych.