

Populnonaukowe streszczenie projektu

W projekcie "Mechanistyczne spójrzenie na specyficznosc oddziaływań glikozaminoglikanów z białkami regulatorowymi" planujemy opisać jedno z najbardziej fundamentalnych zagadnień dotyczące złożonych procesów biologicznych zachodzących w przestrzeni między komórkami - macierzy zewnątrzkomórkowej (MZ). W MZ istnieje ogromna różnorodność cząsteczek różnego rodzaju (białka, sacharydy, małe cząsteczki, jony), które komunikując się ze sobą wpływają praktycznie na wszystkie procesy fizjologiczne zachodzące w naszym organizmie. Wśród tych cząsteczek, w naszych badaniach szczególnie interesują nas glikozoaminoglikany (GAGi), specjalna klasa cukrów, które biorą udział w różnych procesach biochemicznych leżących u podstaw zjawiska regeneracji tkanek i grają pewną rolę w genezie i przebiegu ciężkich chorób, takich jak rak lub choroba Alzheimera i Parkinsona. Cząsteczki te są zbudowane z długich ujemnie naładowanych łańcuchów, które składają się z powtarzających się elementów- dwucukrów. W zależności od ich konkretnej zawartości, są one podzielone na kilka klas, z których niektóre (jak heparyna lub kwas hialuronowy) są szerzej znane ze względu na swoje wyjątkowe właściwości terapeutyczne. Dlaczego te cząsteczki są wykorzystywane przez nasz organizm w zwalczaniu chorób lub przyspieszaniu gojenia się ran? Aby funkcjonować, muszą "rozmawiać" z innymi cząsteczkami w MZ, a taka komunikacja zachodzi poprzez fizyczne kontakty między nimi a innymi typami cząsteczek, głównie białkami, które są regulatorami większości procesów biochemicznych. Z powodu ich ujemnych ładunków, GAGi preferują oddziaływanie z dodatnio naładowanymi powierzchniami białek, co zostało udowodnione w wielu badaniach eksperymentalnych i teoretycznych. Oznacza to, że im wyższy ładunek GAGa, tym silniej powinien on oddziaływać z białkami i bardziej skuteczny powinien być "przekaz" GAGa informujący komórkę, co należy zrobić dalej. Taki wpływ GAGa na proces komunikacji z białkiem wydaje się być niezależny od innych jego właściwości strukturalnych: od jego bloków konstrukcyjnych złożonych z dwucukrów i od tego, w jaki sposób są one ze sobą połączone. Czy liczy się tylko ładunek? I jeżeli wszystko jest tak proste, to dlaczego natura stworzyła GAGi o różnych typach i kompozycji, ale z tymi samymi ładunkami? Na czym polega rola tego nadmiaru cząsteczek? Dla kilku dobrze opisanych układów białko-GAG wykazano, że nie tylko ładunek, ale także pozycja naładowanych grup chemicznych w cząsteczce GAGa są ważne dla oddziaływania i tworzenia kompleksu, a zatem biologicznego oddziaływania cząsteczki GAG. Takie zjawiska nazywa się specyficznoscia oddziaływania. Nie jest jednak jasne, czy ta specyficznosc jest reprezentatywna dla GAGów. Dlatego naszym celem w proponowanym projekcie jest systematyczne ustalanie, czy interakcje GAGów z ich partnerami białkowymi są specyficzne czy nie. Jest to podstawowe pytanie dotyczące badań GAG i ogólnego zrozumienia komunikacji molekularnej w MZ.

Zamierzamy rozwiązać powyższy problem z dwóch perspektyw: z „punktu widzenia” białka i GAGa. Pierwszy przypadek zostanie rozpatrzony w dwóch krokach. Na pierwszym kroku chcielibyśmy odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje możliwość, że GAGi posiadające ten sam ładunek mogą znacząco różnie oddziaływać z tym samym białkiem. Na drugim kroku sprawdzamy, czy liniowe cząsteczki innego rodzaju (peptydy, DNA, małe cząsteczki) posiadające ten sam ładunek, co GAG, mogłyby oddziaływać z białkiem podobnie jak GAG. Następnie przeanalizujemy specyficznosc z "punktu widzenia" GAGa: jak różne mogą być oddziaływania tych samych GAGów z białkiem z tej samej rodziny, a zatem o podobnej strukturze, ale z innym rozkładem ładunku na powierzchni cząsteczkowej. W naszej pracy łączymy zarówno modelowanie molekularne (Uniwersytet Gdański), jak i podejścia eksperymentalne (Uniwersytet w Lipsku), które w naszych poprzednich wspólnych badaniach nad innymi układami białko-GAG okazały się wysoce satysfakcjonujące. Gdy są stosowane razem, uzupełniają się wzajemnie bardziej, niż gdy są stosowane osobno. W modelowaniu będziemy głównie stosować dwie metodologie obliczeniowe: dokowanie molekularne i dynamikę molekularną. Dokowanie molekularne przewiduje wygląd struktury cząsteczek oddziałujących, gdy nie jest on znany eksperymentalnie. Jednak zwykle nie jest to wystarczające, aby zrozumieć co dokładnie dzieje się w danym układzie pod względem dynamiki i energetyki, co jest wymagane do opisanie specyfiki oddziaływania. Natomiast dynamika molekularna pozwala na śledzenie ruchów atomowych układu w czasie w oparciu o wiedzę o jego początkowych współrzędnych uzyskanych z eksperymentu lub z dokowania molekularnego i wiedząc, jakie siły istnieją między atomami w układzie. W eksperymentach został zastosowany magnetyczny rezonans jądrowy (NMR), zjawisko pozwalające scharakteryzować struktury i dynamikę cząsteczek poprzez obserwację zmian własności magnetycznych jąder atomowych pod wpływem zewnętrznego pola magnetycznego zastosowanego w eksperymencie. Łącząc te teoretyczne i eksperymentalne podejścia, scharakteryzujemy specyficznosc oddziaływań dla kilku układów białko-GAG. W szczególności będziemy badać interleukinę-8 (cząsteczkę ważną w procesach immunologicznych) i katepsynę B (enzym zaangażowany w procesy nowotworowe). Dane uzyskane w naszym projekcie przyczynią się do lepszego zrozumienia procesów w MZ, co może mieć ogromne potencjalne znaczenie dla rozwoju różnych zastosowań terapeutycznych w przyszłości.