

Popularnonaukowe streszczenie projektu.

Organizm ludzki funkcjonuje w oparciu o wiele skomplikowanych procesów biologicznych, w których substancje chemiczne są przekształcane w inne produkty z wytworzeniem lub nakładem energii. Do tych reakcji zaliczamy proteolizę, reakcję, która prowadzi do odwracalnego zerwania wiązania peptydowego, które jest podstawowym sposobem wiązania się aminokwasów tworzących białka. Reakcja proteolizy zachodzi przy udziale enzymów nazywanych proteazami. Do grupy tych enzymów zaliczyć można katepsyny, które w większości przypadków są proteazami cysteinowymi (enzymami, które inicjują reakcję proteolityczną cysteiną). Katepsyny znajdują się w przestrzeni międzykomórkowej nazywanej macierzą zewnątrzkomórkową, a także w lizosomach. Odpowiadają one za szereg procesów biologicznych m.in. resorpcję kości, rozkład kolagenu czy zaprogramowaną śmierć komórki. Dokładna znajomość tych procesów na poziomie molekularnym jest niezbędna, w przypadku jeżeli chcemy wpływać na ich regulację, co w konsekwencji może nam pomóc w projektowaniu nowych terapii przeciwko chorobom wywołanym nieprawidłowym działaniem tych enzymów. Do tych chorób zaliczyć można: pyknodysostozję, osteoporozę, reumatoidalne zapalenie stawów i kości, astmę, otyłość czy różnego rodzaju choroby autoimmunologiczne. Mimo, iż dokładne mechanizmy nie są znane, wiadomo, że aktywność enzymatyczna katepsyn może być regulowana przez glikozaminoglikany. Są to długie, nierozgałęzione, periodyczne i ujemnie naładowane pochodne węglowodanów. Podobnie jak katepsyny, glikozaminoglikany znajdują się w macierzy zewnątrzkomórkowej, w której pełnią szereg istotnych funkcji biologicznych. Glikozaminoglikany pośredniczą w rozmnażaniu komórek, angiogenezie, antykoagulacji, przyleganiu komórek i w różnych szlakach sygnałowych. Regulowanie aktywności katepsyn przez glikozaminoglikany dokonuje się poprzez utworzenie kompleksu pomiędzy tymi cząsteczkami. W zależności od miejsca wiązania glikozaminoglikanu, można otrzymać różne rezultaty. Glikozaminoglikan może przyłączyć się w miejscu aktywnym katepsyny (reszt aminokwasowych odpowiedzialnych za reakcję proteolizy), uniemożliwiając przyłączenie substratu i jego rozkład. Ponadto glikozaminoglikan może przyłączyć się do substratu tworzącego kompleks z katepsyną w taki sposób, że dysocjacja (odłączenie) ligandu będzie niemożliwe. Oprócz tego glikozaminoglikan może przyłączyć się do innych reszt, które nie stanowią centrum aktywnego katepsyny. Utworzenie takiego kompleksu może doprowadzić do zmian w strukturze katepsyny, zwłaszcza w okolicach centrum aktywnego, przez co utworzenie kompleksu z substratem będzie niemożliwe. Oprócz katepsyn będących aktywną formą enzymu, glikozaminoglikany mogą wiązać się z prokatepsynami, nieaktywnymi proenzymami. W odróżnieniu od katepsyn, prokatepsyny posiadają dodatkowy łańcuch polipeptydowy, który zasłania resztę tworzącą centrum aktywne, co stanowi blokadę dla procesu proteolizy. Łańcuch ten może zostać odcięty od prokatepsyny czyniąc ją aktywną przez inną prokatepsynę w procesie dojrzewania białek. Rola glikozaminoglikanów w tym procesie sprowadza się do utworzenia kompleksu z prokatepsyną, która prowadzi do zmiany strukturalnej proenzymu odsłaniającej centrum aktywne. W wyniku tej zmiany prokatepsyna na drodze reakcji enzymatycznej może "odciąć" propeptyd od prokatepsyny czyniąc go aktywnym. Fenomen ten zaobserwowany został jedynie dla jednej prokatepsyny, a ponadto, nie został on dokładnie wyjaśniony na poziomie atomowym. Nie mniej jednak przy wykorzystaniu komputerowych metod obliczeniowych możliwe będzie dokładniejsze wyjaśnienie tego mechanizmu i zweryfikowanie go dla pozostałych prokatepsyn. Wykorzystując struktury eksperymentalne prokatepsyn dostępne w strukturalnej bazie białek oraz modelowanie molekularne (zbiór technik obliczeniowych, które służą do budowania i przewidywania właściwości cząsteczek) w celu utworzenia struktur glikozaminoglikanów, możliwe będzie uzyskanie reprezentatywnych struktur kompleksów, obserwacja ich zachowania w czasie a także określenie ich stabilności przy wykorzystaniu różnych technik. Wyniki uzyskane w tym projekcie pomogą nam określić znaczenie glikozaminoglikanów w procesie dojrzewania prokatepsyn, co uzupełni stan dotychczasowej wiedzy o tych związkach. Ponadto dokładna znajomość mechanizmów odpowiedzialnych za te procesy może pomóc w projektowaniu nowych terapii stosowanych w chorobach wywołanych nieprawidłowym działaniem prokatepsyn.