

Choroby nowotworowe stanowią obecnie jedną z głównych przyczyn śmierci na całym świecie. Jest to związane m. in. z późnym rozpoznaniem choroby, a co za tym idzie niekorzystnym rokowaniem. Przykładowo, w przypadku zaawansowanego raka płuc szanse na pięcioletnie przeżycie chorego nie przekracza 15%. Procesom nowotworzenia komórek zapobiega skomplikowana maszyna białek, do której należy czynnik transkrypcyjny p53. Jest on nazywany "strażnikiem genomu", ponieważ sprawuje szczególną kontrolę nad procesami naprawy DNA. Gdy te zawiodą, p53 indukuje apoptozę komórki, nie dopuszczając do jej podziału i tym samym propagacji uszkodzonego genomu.

Aktywne białko p53 oddziałuje z DNA poprzez domenę wiążącą jon cynku, aktywuje ekspresję odpowiednich genów i w rezultacie prowadzi do śmierci komórki nowotworowej. Niestety, „strażnik” - p53 nie zawsze funkcjonuje prawidłowo ze względu na pojawiające się w nim mutacje. Badania naukowców wykazały, że mutacje zaburzają zdolność p53 do wiązania jonów cynku, przez co osłabiają oddziaływanie p53 z niemi DNA. To jednoznacznie podkreśla ogromny wpływ tych jonów na funkcjonowanie białka p53, poprzez regulację siły wiązania się p53 do nici nukleotydowych.

Jony cynku są niezwykle ważne dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Szacuje się, że białka cynkowe stanowią około 10% ludzkiego proteomu. Poziom jonów cynku w komórce musi być zatem ściśle kontrolowany, ponieważ zarówno ich zbyt wysokie jak i zbyt niskie stężenie jest dla komórki toksyczne.

Za utrzymanie homeostazy jonów cynku odpowiedzialna jest głównie rodzina niskocząsteczkowych białek zwanych metalotioneinami, które występują w wysokim stężeniu w komórce. Wykazują one zdolność do buforowania jonów cynku - dostarczania lub pobierania jonów cynku z białek, a tym samym kontrolują utrzymanie prawidłowego proteomu cynkowego. Innym ważnym ligandem komórkowym o niskiej masie cząsteczkowej i wysokim stężeniu w komórce jest glutation. Glutation wchodzi w reakcje redoks zachodzące w komórce, poprzez które kontroluje (przyspiesza lub spowalnia) wiązanie i uwalnianie jonów cynku przez białka.

Celem naszego projektu jest analiza interakcji zachodzących pomiędzy metalotioneiną, glutationem a białkiem p53. Do uzyskania odpowiedzi na to pytanie, wykorzystamy kombinację metod spektroskopowych, techniki spektrometrii mas oraz symulację dynamiki molekularnej. Nie ulega wątpliwości, że badania te są wysoce wartościowe odkąd, po wielu latach badań nad p53, wciąż brakuje informacji na temat interakcji i roli metalotioneiny w kontrolowaniu statusu jonów cynku w zmutowanych białkach p53. Po 30 latach badań nadal nie jest jasne, w jakim stopniu mutacja p53 wpływa na rokowanie i leczenie nowotworów. Metalotioneiny są najważniejszym układem buforującym jony cynku w komórce, a zatem, jeśli jon cynku jest związany z aktywnością wiązania p53 z DNA, niezwykle ważne jest uzyskanie nowych danych, wyjaśniających omawiane procesy.