

W pogoni za HARE: określenie mechanizmu wiązania nowych i niezbadanych ligandów receptora kwasu hialuronowego, stabiliny-2.

Celem projektu jest określenie struktury przestrzennej funkcjonalnych domen receptora kwasu hialuronowego (HARE, z ang. *Hyaluronic Acid Receptor for Endocytosis*, czyli stabiliny-2), za pomocą metod krystalografii rentgenowskiej oraz scharakteryzowanie sposobu wiązania do tego receptora wybranych, nowych ligandów.

W ramach projektu realizowane będą badania podstawowe z obszaru nauk o życiu, a dokładnie z dziedziny biochemii, biologii molekularnej i biologii strukturalnej.

Głównym powodem podjęcia badań nad stabiliną-2 jest jej znaczący udział w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych (m. in. progresja nowotworów) i w dostarczaniu leków do komórek docelowych, oraz jej związek z dietą i cukrzycą.

Stabilina-2 należy do grupy tzw. receptorów zmiatających i uczestniczy w usuwaniu z krwioobiegu kilkunastu ligandów, będących zarówno produktami degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, jak i przemiany materii. Jednym z ligandów jest kwas hialuronowy, który jest wiązany przez domenę Link stabiliny-2. Obecna wiedza na temat sposobów rozpoznawania i wiązania ligandów oraz mechanizmów przekazywania sygnałów przez stabilinę-2 jest fragmentaryczna i niepełna.

Niedawne badania ujawniły, że zarówno brak stabiliny-2, jak i jej zablokowanie przy użyciu przeciwciał, efektywnie zmniejsza ilość przerzutów komórek nowotworowych, zwiększając poziom kwasu hialuronowego we krwi. Ponadto, przez fakt wiązania i internalizacji zaawansowanych produktów glikacji, stabilina-2 może być także uwikłana w procesy związane m. in. z cukrzycą, kolejną istotną chorobą cywilizacyjną.

Ostatnie badania pokazały również, że stabilina-2 zaangażowana jest w wiele procesów związanych z dostarczaniem leków do komórek docelowych. Wiąże ona m. in. oligonukleotydy (krótkie fragmenty DNA), które mogą mieć zastosowanie jako leki regulujące proces ekspresji niepożądanych białek. Receptor HARE doprowadza do endocytozy oraz internalizacji oligonukleotydów, które w ten sposób trafiają do komórek docelowych. W podobny sposób, tzn. na drodze endocytozy i internalizacji, stabilina-2 rozpoznaje oraz wprowadza do komórek nanocząsteczki sprzężone z kwasem hialuronowym oraz potencjalnym lekiem, co także może być strategią efektywnego dostarczania leku. Mechanizmy oddziaływania stabiliny-2 z tymi istotnymi ligandami nie zostały dotychczas dobrze poznane. Z racji dużego podobieństwa strukturalnego, nie wykluczone jest też wiązanie oligonukleotydów RNA przez stabilinę-2.

Do dnia dzisiejszego tylko jedna z domen stabiliny-2 została poznana strukturalnie – domena FAS1 (opublikowana przez Kierownika Projektu). Poznanie struktury domeny Link wiążącej kwas hialuronowy i inne ligandy (być może z udziałem przyległych domen) byłoby cenną informacją pomocną w zrozumieniu charakterystyki wiązania ligandów i usuwania ich z krwioobiegu. Poznanie wysokorozdzielczej struktury tego białka otworzyłoby drogę do dalszych badań nad sposobami zablokowania funkcji stabiliny-2, między innymi przez projektowanie silnie wiążących antagonistów tego receptora oraz chemicznych sond umożliwiających badanie ścieżki sygnałowej stabiliny-2. Planowane badania mogą także pomóc w usprawnieniu technik wykorzystywanych w badaniach strukturalnych białek podobnych do stabiliny-2, zarówno pod względem budowy, jak i pełnionych przez nie funkcji. Co więcej, szczegółowa charakterystyka wiązania hialuronianu przez HARE pozwoli lepiej poznać udział tego kompleksu w procesach progresji i przerzutowania nowotworu.