

Albumina obcięta przy N-końcu: przyjaciel czy wróg metabolizmu miedzi?

Albumina jest najpowszechniej występującym białkiem osocza ludzkiej krwi. Stężenie albuminy w osoczu wynosi 0,6 mM. Wartość ta nie jest przypadkowa, ponieważ albumina pełni ważne funkcje fizjologiczne w organizmie, takie jak transport wielu metabolitów, cząsteczek leków, a także transport jonów metali we krwi. Zaburzenie homeostazy albuminy może mieć negatywny skutek na procesy fizjologiczne na poziomie komórkowym. Miedź dwuwartościowa (Cu^{II}) jest jednym z metali przenoszonych przez albuminę. Adekwatne dostarczanie miedzi do komórek jest niezbędne dla podtrzymania procesu oddychania tlenowego, ze względu na jej udział w procesie katalitycznego przenoszenia elektronów do atomu tlenu w mitochondriach, co umożliwia organizmowi pozyskiwanie energii. Miedź ma więcej istotnych ról w naszym organizmie, m.in. Cu^{II} wchodząca w skład enzymu, dysmutazy ponadtlenkowej, wychwytuje groźne dla organizmu rodniki tlenowe i je neutralizuje do form nieagresywnych. Miedź również znacząco wpływa na przesyłanie impulsów nerwowych i poziom neuroprzebieżników, a jej niedobór może w najgorszym scenariuszu powodować obumarcie komórek nerwowych mózgu. Ułatwia też transportowanie i wchłanianie żelaza, a także odpowiada za procesy biosyntezy kolagenu oraz elastyny.

Albumina i Cu^{II} we krwi tworzą silny kompleks dwuskładnikowy, inaczej binarny. Kompleks ten podróżując we krwi dociera do wszystkich komórek naszego organizmu. Albumina, jak każde białko w organizmie ulega modyfikacjom, które mają różnoraki wpływ na jej funkcje. Modyfikacje takie, jak glikolizacja, sulfonowanie czy acetylacja zostały dokładnie zbadane pod względem cech fizykochemicznych, jak i procesów biochemicznych. U zdrowych ludzi obserwujemy też inną modyfikację albuminy. Jest to obcięta forma, bez dwóch aminokwasów z N-końca (skrót HSA-DA). Forma ta stanowi 2,4% całej ilości albuminy w organizmie. Daje nam to biologicznie znaczące 15 μM stężenie tej formy. Jaka jest rola takiej obciętej albuminy? Na to pytanie, jak dotąd nie ma odpowiedzi, ponieważ żadne badania w tym kierunku nie były prowadzone, z wyjątkiem nieudanej próby jej wykorzystania w diagnostyce zawału serca. Wyniki wstępne, które otrzymałam, stanowiące podstawę tego projektu pokazują, że kompleks HSA-DA z jonami Cu^{II} jest silny. Jego stała wiązania jest zbliżona do stałej kompleksu zwykłej albuminy. Badania wstępne przeprowadzone zostały na modelowym ośmiopeptydzie, dzięki któremu możliwe zostało wyliczenie stałej wiązania tego układu, ale także zdefiniowanie po raz pierwszy jego ogólnej geometrii. Odkryłam, że badany kompleks ma strukturę typu His-brace, charakterystyczną dla znanej od niedawna grupy enzymów LPMO, obecnych w mikroorganizmach i trawiących celulozę. Czy struktura odkryta dla peptydu powstaje w HSA-DA i jaka jest jej rola? Na tę chwilę nie wiemy, dostępna literatura nie sięgnęła po to zagadnienie. Jest to intrygujące pytanie, na które w trakcie badań postaram się odpowiedzieć. Jedną z możliwości jest zaangażowanie DA-HSA w regulacji metabolizmu miedzi jako białka pomocniczego dla receptora hCtrl. Inną jej rolę toksyczną, np. przez peroksydację lipidów. Aby to ustalić, niezbędne jest dokładne poznanie struktury trójwymiarowej kompleksu Cu^{II} z HSA-DA, zbadanie jego oddziaływania z receptorem hCtrl i przetestowanie uzyskanych wniosków w eksperymentach z linią komórek ludzkich.

Dogłębne zbadanie aktywności katalitycznej kompleksu modelowego peptydu z Cu^{II} pozwoli mi na ocenę, czy może on pełnić funkcję mikroenzymu peptydowego. Idąc tym śladem stworzę randomizowaną bibliotekę analogicznych peptydów, które tę aktywność mogą przejawiać. Temat krótkich peptydów jako biokatalizatorów stanowi prężnie rozwijającą się dziedzinę biotechnologii. W moim projekcie stawiam sobie za zadanie ustalenia czy występowanie motywu His-brace w strukturze pozwala uaktywnić katalityczne właściwości cząsteczek tak małych jak oligopeptydy i czy taki mikroenzym peptydowy może być katalizatorem wprowadzania miedzi do komórki? Tego typu cząsteczka miałaby zastosowanie w wielu dziedzinach biotechnologii.

Większość badań zostanie wykonanych w Pracowni Chemii Biologicznej Jonów Metali IBB PAN. Badania EPR wykonane zostaną we współpracy z Uniwersytetem w Strasburgu (Francja). Wyniki badań zostaną zaprezentowane na konferencjach o zasięgu międzynarodowym, a także opublikowane w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej.