

### *Popularnonaukowe streszczenie projektu*

Podstawą funkcjonowania każdego żywego organizmu są procesy biochemiczne, podczas których związki chemiczne są przekształcane przy nakładzie energetycznym lub jej emisją. Przykładem takiej reakcji może być reakcja enzymatyczna, podczas której białko będące enzymem powoduje rozerwanie wiązania chemicznego w substracie, z którym oddziałuje. Każdej reakcji enzymatycznej towarzyszą specyficzne enzymy, które dzielą się na klasy, podklasy oraz grupy w zależności od mechanizmu działania oraz substratów zaangażowanych w reakcję enzymatyczną. Jedną z podklas enzymów są proteazy prowadzące do hydrolizy (rozpadu) wiązań peptydowych, które są głównym sposobem, w jaki sposób aminokwasy są złączone. Do proteaz zaliczamy katepsyny, które w większości przypadków są proteazami cysteinowymi (enzymami, które inicjują reakcję proteolityczną cysteiną), ale są też takie, które tą reakcję inicjują seryną (proteazy serynowe) lub dwiema resztami kwasu asparaginowego (proteazy aspartyłowe). Katepsyny znajdują się w macierzy zewnątrzkomórkowej oraz w lizosomach i są zaangażowane w szereg istotnych biologicznie procesów. Wśród nich zaliczamy resorpcję kości, rozkład kolagenu czy zaprogramowaną śmierć komórki. Poznanie procesów odpowiedzialnych za tą aktywność na poziomie molekularnym jest kluczowe, 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. Chorobami wywołanymi nieprawidłowym działaniem katepsyn są m.in. pyknodysostozja, osteoporoza, reumatoidalne zapalenie stawów i kości, astma, otyłość czy różnego rodzaju choroby autoimmunologiczne a także choroby nowotworowe. Aktywność enzymatyczna katepsyn może być regulowana przez glikozaminoglikany. Należą one do grupy długich, nierozgałęzionych i ujemnie naładowanych węglowodanów, których charakterystycznym elementem jest obecność grup siarczanowych w łańcuchu cukrowym. One również podobnie jak katepsyny znajdują się w macierzy komórkowej stanowiąc część molekuł nazywanych proteoglikanami (molekułami złożonymi z białek, do których są przyłączone kowalencyjnie aminocukry, a w szczególności glikozaminoglikany). Biologiczną rolą glikozaminoglikanów jest pośredniczenie w m.in. rozmnażaniu komórek, angiogenezie, antykoagulacji, przyleganiu komórek i w różnych szlakach sygnałowych. Glikozaminoglikany mogą regulować także aktywność katepsyn dzięki utworzeniu z nimi kompleksu międzycząsteczkowego. Kluczowym aspektem takich oddziaływań jest fakt, iż miejsce wiązania tego cukru może w różny sposób wpływać na aktywność katepsyn. 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. W podobny sposób glikozaminoglikany mogą regulować aktywność niedojrzałych i nieaktywnych prekursorów katepsyn – prokatepsyn. Obecnie wiadomo, że wiązanie glikozaminoglikanu w zależności od prokatepsyny może stabilizować konformację (przestrzenny rozkład reszt aminokwasowych) centrum aktywnego, lub indukować zmianę konformacyjną propeptydu, blokującego centrum aktywne, co odpowiada za brak aktywności prokatepsyn. Celem niniejszego projektu jest dokładne zrozumienie mechanizmu regulacji aktywności enzymatycznej katepsyn i prokatepsyn skupiając się na aspekcie zmian konformacyjnych (allosteri) wywołanych wiązaniem glikozaminoglikanu. Dokładne zrozumienie tego mechanizmu przy zastosowaniu metod eksperymentalnych i obliczeniowych pozwoli na wytypowanie cech glikozaminoglikanów i parametrów ich oddziaływań z (pro)katepsynami, które mogą być istotne dla allosterycznej regulacji enzymatycznej. W rezultacie w dalszej części projektu zostaną zaproponowane nowe mimetyki glikozaminoglikanów, które mogą efektywniej kontrolować aktywność enzymatyczną, co może pomóc w leczeniu chorób wywołanych nieprawidłowym działaniem tych enzymów.