

## Streszczenie popularnonaukowe

Kiedy myślimy o ogromnej różnorodności i złożoności niezliczonych procesów zachodzących w każdym typie organizmu, od bakterii po człowieka, jedną z najlepszych definicji organizmów jako całości, jaką można wymyślić, jest to, że żywy organizm reprezentuje współpracującą sieć milionów i miliardów wszechstronnych maszyn molekularnych. Wszystkie są ze sobą powiązane, wzajemnie regulowane i zależne od siebie, a każda drobna wada może doprowadzić do zakłócenia ich funkcji, objawiającej się zaburzeniem lub chorobą. Zdumiewającym jest, że sposób, w jaki maszyna w organizmie jest w stanie poradzić sobie z nieregularną pracą poszczególnych maszyn, czyni go nie tylko niezwykle złożonym, ale także bardziej odpornym na zmiany w środowisku, niż moglibyśmy sobie wyobrazić, biorąc pod uwagę akurat całą tę złożoność. Organizm specyficznie „wie”, co zrobić, gdy stanie się coś złego. Gdybyśmy mogli uzyskać i opracować całą tę ogromną ilość informacji o każdej części maszyn, byłibyśmy w stanie poradzić sobie z dowolną chorobą lub zaburzeniem, a tym samym poprawić ogólną jakość życia. Jednak pomimo postępu medycyny, zwłaszcza w zrozumieniu podstawowych procesów biologicznych, to co się dokładnie dzieje nadal nie jest oczywiste. Aby ułożyć całą układankę, należy najpierw zrozumieć jej elementy, którymi są pojedyncze cząsteczki tworzące komórki, tkanki, narządy i wreszcie organizm. Dlatego jednym z głównych celów nauk związanych z biologią jest analiza cząsteczek i ich wzajemnych interakcji na poziomie indywidualnym. Większość interakcji międzycząsteczkowych jest niezwykle specyficzna, ale jakie jest źródło tej specyficzności? Jak to jest zorganizowane? Odkrycie kodu genetycznego, jeden z kluczowych kroków w naukach biomolekularnych, ujawniło fundamentalną koncepcję przechowywania i realizacji informacji genetycznej przez liniowe sekwencje cząsteczek DNA złożone z 4 różnych bloków budulcowych – nukleotydów. Z kolei większość maszyn w komórce działa dzięki białkom, które są produktami owej informacji. Białka składają się głównie z 20 typów aminokwasów. Reprezentują również sekwencje liniowe, które w zależności od ich składu określają ich strukturę 3D, właściwości dynamiczne, energetyczne i funkcjonalne. Przez długi czas uważano, że maszyna komórkowa jest prawie wyłącznie zależna od interakcji między cząsteczkami białek, podczas gdy dwie inne duże klasy biomolekuł, a mianowicie węglowodany i lipidy, są jedynie „pasywnym” materiałem strukturalnym komórki. Jednak w ostatnich dziesięcioleciach badacze odkryli, że nie jest to takie proste. Węglowodany, w przeciwieństwie do białek, mogą być zbudowane z setek różnych cegiełek, które nie zawsze są ze sobą połączone liniowo, ale także rozgałęzione, co przyczynia się do ogromnej złożoności tych cząsteczek. Jedną z klas węglowodanów, glikozaminoglikany (GAGi), reprezentuje grupę liniowych, okresowych i naładowanych ujemnie cząsteczek zbudowanych z powtarzających się jednostek, które mogą być siarczanowane w bardzo różny sposób. To sprawia, że cząsteczki te są szczególnie złożone pod względem właściwości strukturalnych i ich oddziaływań. Cząsteczki te oddziałują z białkami w przestrzeni międzykomórkowej, determinując wiele procesów biochemicznych leżących u podstaw takich chorób, jak rak, choroba Alzheimera i Parkinsona. Odpowiadają również za nieprawidłowości w regeneracji tkanek oraz reakcję komórki na infekcję wirusową, jak to ma miejsce w przypadku koronawirusa. Sposób ich siarczanowania określa ich funkcję, co prowadzi do koncepcji „kodu siarczanowego” GAGów. Niestety, podjęto tylko nieliczne próby odszyfrowania tego kodu. Dokonanie tego odszyfrowania jest celem naszego projektu. Chcielibyśmy zastosować techniki modelowania molekularnego, takie jak: dokowanie molekularne (pozwalające przewidywać struktury kompleksów tworzonych przez białka i GAGów), dynamikę molekularną (dającą wgląd w ruchy tych kompleksów) oraz obliczenia energii swobodnej, które mogą przewidzieć, jak silne interakcje są w tych kompleksach. W ten sposób zobaczymy wpływ sekwencji GAGów na strukturę, dynamikę, interakcje tych cząsteczek, co jest nieuniknione, jeśli chce się zrozumieć ich funkcje. W świetle stale rosnącej mocy obliczeniowej, która sprawia, że coraz bardziej złożone obliczenia stają się realistyczne oraz faktu, że techniki eksperymentalne często napotykają poważne wyzwania w badaniu tych złożonych cząsteczek - teoretyczne próby dekodowania GAGów są szczególnie obiecujące. Jednocześnie w naszych badaniach GAGów będziemy pracować ramię w ramię z grupami eksperymentalnymi przodującymi, z którymi na przestrzeni lat nawiązaliśmy już owocną współpracę. Naszym celem jest skupienie się na najbardziej reprezentatywnych sekwencjach GAG, analizując ich ruchy i interakcje z otaczającym rozpuszczalnikiem, jonami, jak również z ich eksperymentalnie zidentyfikowanymi, docelowymi białkami. Opracowano systematyczny plan realizacji tego celu i jesteśmy bardzo optymistycznie nastawieni do pozytywnych wyników projektu, biorąc pod uwagę nasze postępy w wynikach teoretycznych dla układów zawierających GAGi w ostatnich latach oraz silne wsparcie eksperymentalne ze strony naszych partnerów. Naszym ostatecznym celem jest nie tylko zrozumienie podstawowych zasad leżących u podstaw funkcji tych intrygujących molekuł, ale także możliwość zaproponowania nowatorskich strategii dla nauk medycznych, sugerujących, w jaki sposób cząsteczki te mogłyby zostać wykorzystane w praktyce do leczenia szeregu chorób, na których początek i przebieg GAGi znacząco wpływają.