

Odkrywanie tajemnic cynku w komunikacji komórkowej

Świat sygnalizacji komórkowej pełen jest kluczowych uczestników. Niewątpliwie, wzajemne oddziaływanie między białkami stanowi klucz do odkrywania tajemnic funkcji układu immunologicznego. Chociaż interakcje białko-białko często zachodzą, gdy molekuly są blisko siebie, niektóre wymagają specjalnego środka wiążącego. Jony metalu często pełnią tę specyficzną rolę, a cynk (Zn^{2+}) okazuje się być szczególnie pomocny. Wykazuje on zdolność do wiązania się z różnymi budulcami aminokwasowymi, trzymając je pewnie i puszczając na żądanie. Projekt dotyczy molekularnych podstaw pierwszego odkrytego heterodimeru białkowego zależnego od Zn^{2+} : kompleksu CD4/CD8 (siostrzane koreceptory) i Lck (kinazy tyrozynowej). CD4/CD8 łączy się z Lck poprzez Zn^{2+} , zbliżając go do głównego receptora komórek limfocytów T układu odpornościowego, który aktywuje reakcję immunologiczną. Chociaż zarówno CD4, jak i CD8 wiążą Lck, różnią się one całkowicie pod względem sekwencji aminokwasowych i pełnią odrębną rolę jako markery dla dwóch najważniejszych typów komórek odpornościowych. Komórki limfocytów T $CD4^+$ (mające na swojej powierzchni CD4) znane są jako komórki pomocnicze, stymulujące inne komórki immunologiczne do zwalczania infekcji, podczas gdy komórki limfocytów T $CD8^+$ eliminują patogeny bezpośrednio. Zanim dojrzeją, oba typy pochodzą od wspólnych komórek $CD4^+CD8^+$, a podczas dojrzewania niezbędne jest efektywne oddziaływanie z Lck. Ponieważ Zn^{2+} niezbędny jest w tworzeniu kompleksów CD4/CD8-Lck, projekt ma na celu odpowiedź na pytania dotyczące optymalnej ilości "kleju" cynku dla CD4-Lck oraz CD8-Lck, identyfikacji konkretnych „punktów” aminokwasów w ich sekwencjach, które zwiększają lub zmniejszają występowanie CD4/CD8-Lck, oraz potencjalnego wpływu znalezionych wariantów CD4/CD8-Lck na reakcję komórkową lub skierowanie komórek $CD4^+CD8^+$ na dojrzewanie bardziej w kierunku $CD4^+$ lub $CD8^+$. Naukowcy będą szukać odpowiedzi wykonując skrupulatne badania biofizyczne, stosując membrany modelowe naśladujące środowisko komórkowe, korzystając z bibliotek opartych na drożdżach jako platform do poszukiwania kompleksów CD4/CD8-Lck o zróżnicowanym powinowactwie do Zn^{2+} (różnej „cynkowej lepkości”) i ostatecznie testując pary CD4/CD8-Lck w modelowych liniach komórkowych pod kątem sygnalizacji komórkowej. Wyniki i wyciągnięte z nich wnioski nie tylko przyczynią się do fundamentalnego zrozumienia komunikacji komórkowej, ale również otworzą drzwi do potencjalnych interwencji terapeutycznych w chorobach związanych z układem immunologicznym.