

Od wielu lat wiadomo, że cynk, jako mikroelement, jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych. Jego niedobór, jak i nadmiar może prowadzić do wielu zaburzeń, a nawet przyczynić się do rozwoju chorób nowotworowych. Dlatego też, nasze komórki wypracowały szereg mechanizmów, których rolą jest utrzymanie prawidłowego poziomu tego pierwiastka. Zmiany stężenia dostępnych jonów cynku wewnątrz komórki stanowią sygnał, który reguluje poziom produkcji wielu białek, w tym tych zaangażowanych w kontrolę ilości tego pierwiastka w komórce. Jednak większość komórkowego cynku występuje w formie związanej z białkami. Może on w nich odpowiadać za aktywność enzymatyczną, a także utrzymanie właściwej, stabilnej struktury białek. Jest również związany z białkami odpowiedzialnymi za jego transport lub przechowywanie. Ważną rolą związanego cynku jest również pośredniczenie w oddziaływaniach międzybiałkowych oraz białko-DNA. Niektóre białka wiążą cynk z dużą siłą (enzymy), inne zdecydowanie mniejsza. W przypadku tych drugich to czy ten pierwiastek będzie z nimi związany może zależeć od stężenia wolnego cynku w komórce. Głównym celem tego projektu będzie zbadanie jaki wpływ na oddziaływanie z cynkiem mają naturalnie występujące zmiany w motywach powszechnie uważanych za miejsca wiązania cynku, takich jak palce cynkowe i fragmenty bogate w aminokwas siarkowy - cysteinę. Pierwszym zadaniem projektu będzie chemiczna synteza peptydów oraz produkcja wybranych białek wiążących cynk. Następnie zbadane zostanie jaki wpływ mają różnice w długości łączników znajdujących się między aminokwasami odpowiedzialnymi za wiązanie metalu w palcach cynkowych. Dogłębna analiza termodynamiczna i strukturalna pozwoli nam zrozumieć, w jaki sposób zmiany sekwencji wpływają na strukturę palców cynkowych i dostrajają ogólną stabilność tego motywu oraz jak wpływają na ich zdolność wiązania DNA. Mamy nadzieję, że badania te pozwolą odpowiedzieć nam na pytanie czy zmiany stężenia niezwiązanego cynku w komórkach mogą wpływać na przestrzenną organizację niektórych palców cynkowych i promować ich interakcję z DNA w sposób zależny od dostępności tego metalu. Następnie zbadamy w jaki sposób różnią się od siebie palce cynkowe, które mają powszechnie występujący układ aminokwasów wiążących cynk z tymi które pomimo, iż układ ten jest zmieniony, naturalnie występują w przyrodzie. Szczególnie ciekawe będzie dowiedzenie się, w jaki sposób pod wpływem zmian stężenia jonów cynku w komórce te odmienne palce cynkowe zachowują się względem DNA. Kolejną grupą białek, od lat badanych przez nasz zespół, są metalotioneiny. Wiążą one do siedmiu jonów cynku z różną siłą i mogą zarówno gromadzić pulę nadmiarowego pierwiastka, jak i oddawać cynk innym białkom, gdy jest on im potrzebny. W tym projekcie chcielibyśmy się skupić na roli jaką w komórkach pełni do tej pory niescharakteryzowane białko podobne do metalotioneiny, MT1HL1. Posiada ono mniej reszt siarkowych od innych metalotionein. W trakcie realizacji projektu zbadamy z jakimi metalami oddziałuje to białko, a także będziemy starać się określić jego funkcję i rolę w regulacji zmieniających się stężeń cynku i miedzi w komórce. Kolejnym etapem projektu będzie dokładniejsze przyjrzenie się roli jaką cynk odgrywa w pośredniczeniu w interakcjach międzybiałkowych w układach, w których wiązanie tego metalu jest bardzo silne i takich, w których jest ono słabsze, a także kompleksach tworzonych przez dwa różne białka. Mamy nadzieję, że zaplanowane badania pozwolą nam również na opracowanie, w ramach ostatniego etapu projektu, narzędzi molekularnych przydatnych do badań metalobiałek lub wykorzystujących motywy i domeny wiążące cynk.