

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) są białkami odpowiedzialnymi za przekazywanie różnorodnych informacji między komórkami organizmów wyższych, niezbędnych zarówno w okresie rozwoju zarodkowego, jak i w dorosłym życiu. Dostarczają one sygnały wywołujące rozmaite odpowiedzi, takie jak: podział komórek, ich poruszanie się, aktywację szlaków metabolicznych, regenerację tkanek, a także ochronę przez programowaną śmiercią komórki oraz efektami starzenia. Mnogość wywoływanych reakcji stanowi o dużym potencjale terapeutycznym białek z rodziny FGF, jednak niepełne zrozumienie mechanizmów różnicujących specyficzną odpowiedź komórki utrudnia znacząco ich lecznicze zastosowanie. Nieznaczne różnice w sekwencjach i strukturach poszczególnych czynników wzrostu, ich właściwościach fizykochemicznych, stabilności, a także sposobu i czasu oddziaływania z określonym typem receptora wydają się mieć kluczowe znaczenie dla zachowania się komórek.

W ramach projektu zamierzamy przeprowadzić szczegółową analizę, jak zmiany w stabilności białek FGF (tj. ich odporności na degradację zarówno termiczną, jak i enzymatyczną) oraz w sile i kinetyce ich wiązania do receptorów FGF wpływają na obserwowane w komórkach efekty. Do badań wybraliśmy czterech członków rodziny FGF: FGF8, FGF9, FGF10 i FGF18, których stabilność jest niska i jak dotąd nie były one analizowane pod kątem modyfikowania ich działania. Zaprojektujemy, otrzymamy i szczegółowo scharakteryzujemy mutanty tych białek o zróżnicowanych właściwościach, aby wskazać strukturalne elementy, które decydują o specyficznej odpowiedzi komórkowej. Przeprowadzone prace zwiększą wiedzę na temat zależności pomiędzy strukturą a funkcją białek FGF, umożliwią otrzymanie wariantów o ściśle określonym działaniu i pomogą w zweryfikowaniu cech czynników wzrostu determinujących losy komórek. Wyniki projektu będą stanowić podstawę dla projektowania przyszłych terapii (w tym regeneracyjnych i przeciwstarzeniowych) z użyciem białek FGF.