

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Computational approaches to study protein-glycosaminoglycan systems”

Krzysztof Kamil Bojarski

Glikozaminoglikany (GAGi) to długie, nierozgałęzione i ujemnie naładowane polisachary złożone z powtarzalnej jednostki dwucukrowej. Znajdują się w macierzy zewnątrzkomórkowej i w lizosomach. Pośredniczą w aktywności enzymów oraz białek nieenzymatycznych (czynniki wzrostu, chemokiny, katepsyny) poprzez oddziaływania elektrostatyczne. Mimo, że przeprowadzono wiele studiów skupiających się na biologicznej roli oddziaływań białko-GAG, nadal nieznany jest ich wpływ na mechanizmy odpowiedzialne za aktywność biologiczną białek wiążących GAGi. Badania eksperymentalne mogą dostarczyć istotnych informacji na temat struktury kompleksów białko-GAG i siły wiązania GAGów w tych układach, jednak opisanie ich na poziomie atomowym wymaga przeprowadzenia dodatkowych studiów z wykorzystaniem chemii obliczeniowej. Modelowanie kompleksów białko-GAG metodami teoretycznymi stanowi wyzwanie, co wynika ze specyficznych właściwości GAGów:

1) długość łańcucha polisacharydowego i jego duża swoboda konformacyjna znacząco zwiększają koszt obliczeniowy prowadzonych symulacji; 2) GAGi oddziałują z rozpuszczalnikiem, co jest kluczowe dla właściwego funkcjonowania białek; 3) GAGi wiążą się do dodatnio naładowanych, długich i fleksybilnych łańcuchów bocznych argininy i lizyny. Pomimo trudności modelowanie układów białko-GAG metodami obliczeniowymi niejednokrotnie pozwoliło na wyjaśnienie skomplikowanych mechanizmów biologicznych, w których GAGi odgrywają ważną rolę.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była analiza oddziaływań białko-GAG mając na uwadze znaczenie biologiczne tych układów, a także rozwój metodologii stosowanej do ich opisu. Wyniki moich badań pokazały znaczenie siarczanu 4-chondroityny w procesie rozkładu kolagenu przez szczurzą i ludzką katepsynę K, potencjalny wpływ siarczanu heparanu z katepsyną V na rozwój mukopolisacharydozy, a także istotność GAGów w procesie dojrzewania prokatepsyny B. Ponadto dokładnie scharakteryzowałem nową klasę fosforylowanych GAGów i ich oddziaływania z białkami. Następnie, dzięki przeprowadzonym badaniom kompleksów Czynnika Wzrostu Fibroblastów 1 i 2 z heparyną zaobserwowałem, że długość symulacji dynamiki molekularnej, a także orientacja łańcucha cukrowego GAGa mogą być kluczowe w dokładnym opisie kompleksów białko-GAG. Otrzymane podczas badań wyniki stanowią istotny wkład w poprawę istniejących oraz rozwój nowych protokołów obliczeniowych stosowanych do opisu badanych przeze mnie układów. Ponadto przeprowadzone studia uzupełniły stanu wiedzy o biologicznej roli oddziaływań białko-GAG, a uzyskane rezultaty mogą znaleźć zastosowanie w projektowaniu nowych biomateriałów wykorzystywanych w medycynie regeneracyjnej.