

Zobaczyć niewidzialne – badanie agregatów steroli w biomimetycznych błonach komórkowych za pomocą mikroskopii przeniesienia modulacji

Streszczenie popularnonaukowe

Sterole należą do grupy tłuszczów, które są kluczowymi składnikami błon komórek eukariotycznych. Głównym steroidem błonowym, obecnym w komórkach zwierzęcych i niezbędnym do prawidłowego przebiegu procesów życiowych jest cholesterol. Poprzez oddziaływanie z sąsiadującymi cząsteczkami, cholesterol reguluje płynność i strukturę błony komórkowej. Jego poziom jest ściśle kontrolowany przez organizm, a każde zakłócenie równowagi niesie ze sobą poważne konsekwencje zdrowotne.

Badania przeprowadzone zarówno na układach natywnych jak i modelowych dowodzą, że w warunkach podwyższonej zawartości cholesterolu, w obrębie błony powstają dwuwymiarowe domeny utworzone wyłącznie przez cząsteczki cholesterolu. Podejrzewa się, że stanowią one centra nukleacji dla większych, trójwymiarowych kryształów, które stanowią podstawę wielu stanów chorobowych. Dla przykładu, kryształy cholesterolu obecne są w zaawansowanych blaszkach miażdżycowych i uznaje się, że ich dalszy wzrost może stanowić przyczynę zawału serca. Ponadto, sugeruje się, że kryształy cholesterolu utrudniają naprawę nerwów u chorych na stwardnienie rozsiane. W konsekwencji, możliwość obrazowania kryształów cholesterolu jak i poznanie mechanizmów ich powstawania są niezwykle istotne. Dotychczasowe badania nad błonami przesyconymi cholesterolu niewątpliwie osiągnęły duży postęp w ostatnich latach. Niemniej jednak **wiele pytań** dotyczących zarówno morfologii kryształów sterolowych jak i mechanizmu i miejsca ich wzrostu oraz czynników sprzyjających ich powstawaniu, **pozostaje bez odpowiedzi**. Wynika to głównie z **braku uniwersalnej techniki eksperymentalnej**, która oprócz możliwości detekcji form zagregowanych steroli, pozwalałaby na ich systematyczne obrazowanie oraz badanie ich podstawowych właściwości fizykochemicznych. Projekt ten staje naprzeciw powyższym wyzwaniom.

Głównym celem projektu jest poznanie, na poziomie molekularnym, mechanizmów powstawania oraz struktury kryształów cholesterolu w modelowych błonach komórkowych. Aby osiągnąć ten cel wykorzystamy nowatorską technikę mikroskopową, która pozwala ‘zobaczyć to co niewidzialne’, a więc obrazować cząsteczki, które wykazują się bardzo słabą, niemierzalną fluorescencją.

Proponowane badania pozwolą nam ujawnić związki między wewnętrznymi właściwościami membran i zewnętrznymi czynnikami środowiskowymi a strukturą kryształów sterolowych z niespotykaną dotąd czułością i chemiczną specyficznością. Aby zrealizować sformułowany powyżej cel, w badaniach wykorzystany zostanie zarówno naturalnie występujący fluorescencyjny analog cholesterolu jak i niezwykle trudny do obrazowania, nie świecący ale natywny dla naszych komórek cholesterol. Wykorzystanie nowatorskiej techniki - mikroskopii przeniesienia modulacji w połączeniu z klasyczną mikroskopią fluorescencyjną da nam wyjątkową możliwość odpowiedzi na następujące pytania bez konieczności stosowania zewnętrznych znaczników fluorescencyjnych:

1. **Jaka jest struktura** krystalicznego cholesterolu w biomimetycznej błonie komórkowej? Czy współistnieją różne formy strukturalne?
2. **Gdzie znajdują się** uformowane kryształy cholesterolu? Czy są one wbudowane w błonę, czy może formują się na jej powierzchni?
3. **Jaki jest mechanizm** powstawania kryształów cholesterolu? W jaki sposób ich formowanie się zależy od składu, struktury membrany i czynników środowiskowych?

Proponowane badania mają na celu udzielenie odpowiedzi na powyższe pytania oraz wypełnienie luk w naszej wiedzy na temat natury i mechanizmów rządzących powstawaniem różnych form zagregowanych steroli w błonie komórkowej. Dostarczenie tych informacji ma pomóc środowisku naukowemu po pierwsze zrozumieć w jaki sposób, gdzie i jakie kryształy formują się w błonach komórkowych, a po drugie, w dalszej perspektywie czasu, mają pomóc w opracowaniu nowych strategii, pozwalających zapobiegać stanom chorobowym, w których wzrost kryształów cholesterolu odgrywa kluczową rolę.