

Każda komórka eukariotyczna otoczona jest błoną, która oddziela wewnątrzkomórkowe płyny i organelle od środowiska zewnątrzkomórkowego. Błona komórkowa składa się z rozmaitych makrocząsteczek – głównie różnorodnych lipidów i białek – które regulują liczne procesy biologiczne, takie jak np. tworzenie i naprawę tkanek, pobieranie przez komórki składników odżywczych, komunikację neuronalną i odpowiedzi układu immunologicznego. Rozkład przestrzenny tych makrocząsteczek w błonie komórkowej jest zazwyczaj niejednorodny i dynamiczny.

Różnorodne procesy biologiczne związane są ze zmianami kształtu błony komórkowej. Towarzyszą im również redystrybucje makrocząsteczek tworzących błonę komórkową. Jednym z głównych problemów współczesnej biofizyki jest wyjaśnienie, w jaki sposób te dynamiczne zmiany błon komórkowych – które zazwyczaj zachodzą na skali mikrometrów – są wywoływane przez takie procesy molekularne jak tworzenie niekowalencyjnych wiązań między cząsteczkami białek lub zmiany konformacji białek, które zachodzą w błonie komórkowej na skalach długości Angströmów i nanometrów. Rozwiązanie tego ogólnego problemu jest głównym celem naszych badań. Chcemy w szczególności wyjaśnić mechanizmy molekularne, które leżą u podstaw zmian zachodzących w błonach komórkowych podczas ich adhezji.

Adhezja błon komórkowych jest skutkiem wiązania zakotwiczonych w błonie jednej komórki białek receptorowych z cząsteczkami ligandów zakotwiczonymi w błonie komórki sąsiedniej. Komórki biologiczne wykorzystują zakotwiczone w błonie receptory aby fizycznie oddziaływać, a tym samym rozpoznawać i komunikować się z innymi komórkami. Z tego powodu adhezja błon komórkowych jest niezbędna w wielu procesach biologicznych, np. podczas odpowiedzi układu immunologicznego, tworzeniu tkanek i sygnalizacji komórkowej.

Wiązanie zakotwiczonych w błonie białek receptorowych z cząsteczkami ligandów zakotwiczonymi w przylegającej błonie może być procesem wysoce kooperatywnym. Wykazano to niedawno w doświadczeniach biofizycznych, w których adhezja błon zachodziła w wyniku wiązania białek błonowych CD47 z receptorami błonowymi SIRP α , a efekt kooperatywnego wiązania spowodowany był tłumieniem fluktuacji konformacyjnych błon na skutek adhezji. W ramach proponowanego projektu zbadamy efekt kooperatywnego wiązania białek CD47 z białkami SIRP α za pomocą symulacji dynamiki molekularnej o różnych rozdzielczościach i na różnych skalach długości – od Angströmów i nanometrów po mikrometry. Połączenie symulacji komputerowych i doświadczeń biofizycznych pozwoli nam zrozumieć mechanizmy molekularne, które powodują dynamiczne i kooperatywne zachowanie błon przylegających na skutek wiązania CD47 z SIRP α .

Białka SIRP α są receptorami na powierzchni makrofagów – tzn. komórek uczestniczących w mechanizmach obronnych organizmu. Wiązanie CD47 z SIRP α odgrywa ważne role w procesach fagocytozy i w reakcjach autoimmunologicznych. Białka błonowe CD47 i SIRP α zostały uznane za potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu raka. Niedawne doświadczenia biofizyczne wykazują także, że wrażliwość interakcji komórkowych na czynniki środowiskowe – takie jak kwasowość nowotworów – wynika z kooperatywnych właściwości błon komórkowych. Nasze badania nad kooperatywnymi oddziaływaniami między CD47 i SIRP α będą zatem miały wpływ na postęp w rozwijaniu nowych terapii onkologicznych.

Symulacji dynamiki molekularnej użyjemy również do zbadania tego, w jaki sposób białka tworzące „kolce” wirusa SARS-CoV-2 wiążą się receptorami błonowymi ACE2. Ten proces wiązania inicjuje przyczepianie się koronawirusa do komórek ludzkich. Nasze badania pogłębią zrozumienie tego, w jaki sposób cząsteczki wirusa SARS-CoV-2 oddziałują z komórkami gospodarza, a tym samym mogą mieć bezpośredni wpływ na opracowywanie nowych szczepionek i leków przeciwwirusowych.

Błony komórkowe zawierają zwykle małe domeny białkowo-lipidowe (od 10 do 200 nm), które są heterogenne, wysoce dynamiczne i wzbogacone w sterole i sfingolipidy. Te nanostrukturalne domeny zwane są potocznie tratwami lipidowymi i spełniają różne funkcje biologiczne – głównie w procesach sygnalizacji i transportu błonowego. Istnieje wiele mechanizmów molekularnych, które mogą powodować zmiany dynamiki i przestrzennego rozmieszczenia tratw lipidowych w błonach. Mechanizmy te są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Użyjemy metod fizyki statystycznej i symulacji komputerowych do zbadania, w jaki sposób adhezja błon wpływa na przestrzenny rozkład tratw lipidowych oraz na agregację receptorów błonowych stowarzyszonych z tratwami lipidowymi. Zrozumienie tych procesów będzie szczególnie istotne w kontekście transdukcji sygnału przez błonę komórkową, gdyż indukowana wiązaniem ligandu agregacja receptorów błonowych jest powszechnym procesem wyzwalającym sygnały wewnątrzkomórkowe.

Nasze badania mają charakter interdyscyplinarny, ponieważ wykorzystują różne metody fizyki i chemii obliczeniowej do istotnych problemów na pograniczu biologii molekularnej i komórkowej. Nasze wyniki będą zatem miały wpływ nie tylko na rozwój biofizyki obliczeniowej ale także na przyszłe badania w dziedzinie nauk biologicznych.