

Streszczenie

„Rola polimerów kwasu sjałowego w modulowaniu właściwości błon modelowych”

Polimery kwasu sjałowego (polySia) występują na zewnętrznej powierzchni błony niektórych bakterii gram-ujemnych, tworząc tzw. mikrootoczkę (kapsułkę), która zwiększa ich neuroinwazyjny potencjał. Łańcuchy polySia obecne w mikrokapsułce bakteryjnej ułatwiają inwazję bakterii w organizmie gospodarza, jego kolonizację oraz chronią bakterię przed działaniem układu immunologicznego gospodarza. Polimery kwasu sjałowego występują także na błonie komórkowej plemników jeźowców, na galaretowatej otoczce jajeczek jeźowców oraz w jajeczkach ryb łososiowatych, biorąc udział w procesie zapłodnienia komórki jajowej. Polimery kwasu sjałowego związane z białkiem membranowym NCAM występują w komórkach nerwowych mózgu embrionów ssaków, natomiast w dorosłym mózgu ich poziom jest znacznie mniejszy. Funkcje biologiczne, zwłaszcza w rozwijającym się mózgu, obejmują modulację migracji komórek nerwowych, wzrostu aksonów, mielinizacji oraz tworzenia synaps. W dorosłym organizmie polySia wpływa na plastyczność układu nerwowego, przebudowę połączeń nerwowych oraz wzrost neuronów. Łańcuchy polySia występują również na kanałach sodowych oraz potasowych bramkowanych potencjałem, czyli na kanałach, których otwarcie zależy od potencjału błonowego. Obecność polySia na kanałach sodowych zmienia potencjał membranowy wymagany do aktywacji kanału. Polimery kwasu sjałowego występują na powierzchni niektórych komórek nowotworowych, np. w nerwiaku płodowym (*neuroblastoma*), w guzie Wilmsa (*nephroblastoma*), w komórkach nowotworowych raka piersi, białaczki, guza chromochłonnego, czerniaka złośliwego, rdzeniaka, szpiczaka mnogiego, guza głowy i szyi, nowotworu tarczycy, nowotworu trzustki, glejaka oraz gruczolaka przysadki. PolySia bierze udział, najprawdopodobniej poprzez działania antyadhezyjne, w procesie odrywania komórek nowotworowych, ich migracji, inwazji oraz tworzenia przerzutów.

Błony biologiczne są to struktury zbudowane z dwuwarstwy lipidowej i białek membranowych. Błony oddzielają wnętrze komórki od środowiska zewnętrznego oraz pełnią szereg funkcji istotnych dla fizjologii komórki. Biorą udział w transporcie wielu niezbędnych substancji zarówno do wnętrza komórki (np. składników odżywczych) jak i z komórki.

Dwuwarstwa lipidowa może występować w różnych stanach fizycznych, które zależą od organizacji lateralnej lipidów, ich uporządkowania oraz ruchliwości. Wyróżnia się trzy podstawowe fazy uporządkowania lipidów w dwuwarstwie lipidowej: fazę żelową, fazę ciekłokrystaliczną, nazywaną także fazą ciekło-nieuporządkowaną oraz fazę ciekło-uporządkowaną. W błonach komórkowych znajdują się tratwy lipidowe występujące w fazie ciekło-uporządkowanej. Tratwy lipidowe umożliwiają grupowanie swoistych białek i lipidów, dzięki czemu mogą one ze sobą oddziaływać i tworzyć funkcjonalne platformy inicjujące szereg procesów. Tratwy lipidowe biorą udział między innymi w procesie sortowania nowo powstałych białek i lipidów w aparacie Golgiego oraz w transporcie pęcherzykowym. Jednym z potencjałów elektrycznych błon jest potencjał dipolowy, którego rola w procesach komórkowych jest znacząca. Wpływa on m.in. na transport bierny jonów hydrofobowych, na konformację integralnych białek membranowych, na wiązanie się białek do błon, na przewodnictwo kanałów gramicydyny A, na aktywność pompy sodowo-potasowej, na aktywność związanej z błoną fosfolipazy A oraz na oddziaływanie liganda z receptorem membranowym występującym w tratwach lipidowych.

Badania będące przedmiotem niniejszej pracy stanowią próbę wyjaśnienia mechanizmów oddziaływania polimerów kwasu sjalowego z błonami modelowymi. Pomimo dużej ilości opublikowanych artykułów na temat funkcji polySia w komórce, tylko nieliczne badania dotyczą oddziaływań polySia z błonami lipidowymi, natomiast brak jest badań oddziaływań polySia z fazą ciekło-uporządkowaną dwuwarstwy lipidowej, czyli fazą występującą w tratwach lipidowych błon. Głównym celem pracy było zbadanie procesu wiązania polimerów kwasu sjalowego do błon modelowych, będących w różnych fazach uporządkowania oraz poznanie roli ujemnie naładowanego łańcucha polySia w modulowaniu właściwości tych błon. Przeprowadzono badania oddziaływania polySia z dwuwarstwą lipidową będącą w fazie żelowej, w fazie ciekło-nieuporządkowanej oraz w fazie ciekło-uporządkowanej. Wyznaczono stałą dysocjacji kompleksu polySia-dwuwarstwa lipidowa. Wiązanie polySia do błon lipidowych potwierdzono metodą mikroskopii FRET. Przeprowadzono badania wpływu polySia na: entalpię przejścia fazowego lipidów z fazy żelowej do fazy ciekłokrystalicznej, potencjał dipolowy, przejście fazowe lipidów z fazy lamelarnej do heksagonalnej odwróconej oraz na proces fuzji liposomów.

Badania opisane w niniejszej pracy po raz pierwszy wskazują na istotną rolę uporządkowania lipidów na oddziaływania łańcuchów polimerów kwasu sjalowego z błonami oraz jego roli w modulowaniu wybranych właściwości błon.

Karolina Sapota