

Białka inherentnie nieuporządkowane



Wspierają nas:

Czy czytaliście materiał „GFP – świecące białko”? Pisaliśmy tam, że wszystkie organizmy zbudowane są z komórek. Te zaś to zlepek cytoplazmy i organelli, które natomiast zbudowane są ze związków chemicznych. Poza grupką związków nieorganicznych typu woda, kationy metali, aniony fosforanowe czy tlen i dwutlenek węgla, komórka zbudowana jest z czterech głównych składników. Pewnie pamiętacie, że są to:

- a) Cukry, pełniące głównie rolę magazynującą oraz strukturalną. Oczywiście wykorzystywane są do produkcji energii.
- b) Lipidy – głównie związki magazynujące, energetyczne i budulcowe.
- c) Kwasy nukleinowe – przede wszystkim odpowiadają za przechowywanie oraz przekazywanie informacji genetycznej, pozwalają na jej odczytanie, a niekiedy pełnią funkcje regulatorowe czy katalityczne.
- d) Białka – grupa ewidentnie najciekawsza funkcjonalnie i strukturalnie. Pełnią funkcje od budulcowych i katalitycznych, przez motoryczne, transportujące i magazynujące aż po odpornościowe, a nawet tak egzotyczne, jak świecenie, czego przykładem jest białko zielonej fluorescencji GFP, o którym już mogliście przeczytać.

Białka zbudowane są z cząsteczek, które nazywamy aminokwasami. Istnieją setki aminokwasów, jednak natura upodobała sobie dwudziestkę α -aminokwasów (poza pewnymi wyjątkami). To, co odróżnia aminokwasy od siebie to tzw. reszta boczna/reszta aminokwasowa/łańcuch boczny, która nadaje danej molekułce jej unikalne właściwości. Grupy boczne możemy podzielić na kilka rodzajów: hydrofobowe, hydrofilowe, aromatyczne, naładowane itp. Kompozycja aminokwasowa białka jest kluczowa do tego by mogło prawidłowo pełnić swoją funkcję, o czym później.

Jak to jest kodowane?

Sekwencja aminokwasowa białka zakodowana jest w DNA. Trzy kolejne nukleotydy, które nazywamy kodonem, kodują określony aminokwas. Nazywamy to kodem genetycznym, który z pewnymi wyjątkami, jest uniwersalny. Dlaczego akurat trzy, a nie na przykład dwa nukleotydy kodują jeden aminokwas? Należy wiedzieć, że mamy cztery rodzaje nukleotydów: adeninę (A), tyminę (T), cytozynę (C) i guaninę (G). Przyjmujemy, że każda uniwersalna kombinacja tych nukleotydów koduje jeden



aminokwas. Wyobraźmy sobie jeden koszyczek, na ile sposobów możemy włożyć do niego jedną z czterech liter? Na cztery. Bo możemy umieścić A, T, C albo G i nie ma więcej opcji.

Na początek dwa koszyczki. Wiemy, że mogą być różne kombinacje: AA, AT, AC, CG, CT itp. Jak to policzyć ile mamy kombinacji łącznie? Pierwszy koszyczek możemy zapełnić na cztery sposoby (tak wykazaliśmy w poprzednich rozważaniach), a drugi również na cztery. Czyli mamy $n = 4 \times 4 = 16$ kombinacji (poprzez n oznaczam liczbę kombinacji). 16 to za mało, żeby zakodować 20 różnych aminokwasów. W końcu kodowanie musi być jednoznaczne i np.: para AT nie może kodować jednocześnie metioniny i alaniny, bo rybosom nie będzie miał możliwości selekcji kiedy, który aminokwas należy wprowadzić. No to weźmy trzy koszyczki. Liczymy tak samo: pierwszy na cztery sposoby, drugi i trzeci też. Wobec tego $n = 4 \times 4 \times 4 = 64$. To już wystarczy! Można zakodować 20 aminokwasów i dodać też kodony (trójki nukleotydów) STOP.

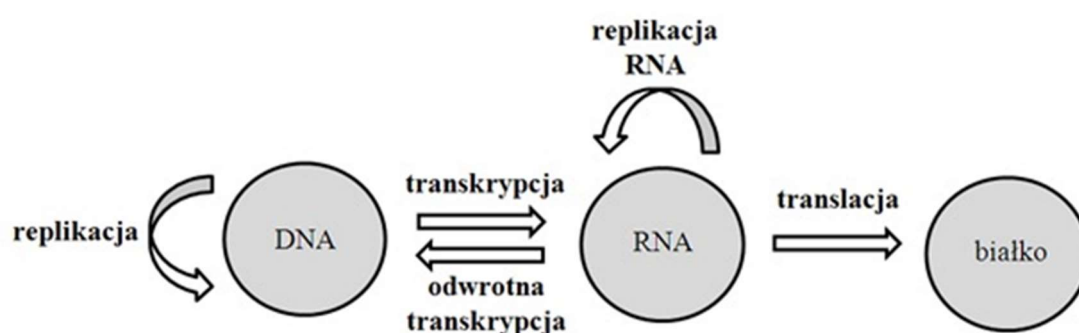
Dlaczego wobec tego kod genetyczny nie jest czwórkowy? Nie mam pojęcia, dlaczego tak wyszło w ewolucji, ale przyczyn może być kilka. Pierwszą jest logistyka - jeśli przyjmiemy, że mamy 30 tysięcy genów i założymy, że każdy gen oznacza 500 aminokwasów, czyli 1500 nukleotydów. Wtedy dla wszystkich genów mamy 45 mln nukleotydów. Przy kodzie czwórkowym byłoby 60 mln nukleotydów. Oznaczałoby to niepotrzebne powiększenie liczby nukleotydów bez żadnej realnej korzyści w systemie kodowania. Jak również niepotrzebny koszt energetyczny, a należy pamiętać, że organizmy unikają zbędnych inwestycji energetycznych.

Jak to jest z dogmatami?

Białka syntetyzowane są przez rybosomy, które zlokalizowane są na siateczce śródplazmatycznej (szorstkiej), cytoplazmie oraz mitochondriach. DNA jednak nie może być transportowane do cytoplazmy, gdyż skończyłoby się to jego degradacją, a w efekcie bezpowrotną utratą informacji genetycznej przez komórkę. W związku z tym, żeby przekazać informację o sekwencji aminokwasów w białku, DNA przepisywane jest w jądrze na RNA (transkrypcja), które następnie transportowane jest do cytoplazmy przez pory jądrowe i ulega procesowi translacji (tłumaczenie „języka” nukleotydów na „język” aminokwasów, czyli przepisanie RNA na ciąg aminokwasowy).



Przez lata naukowcy przekonani byli, że RNA, jak i biosyntetyzowane białko nie podlegają żadnym modyfikacjom, więc sądzono, że jeden gen, koduje jeden transkrypt, który przepisany jest na dokładnie jedno białko. W ten sposób opracowano tzw. Centralny Dogmat Biologii Molekularnej. Lata badań pozwoliły jednak odkryć, że istnieją reakcje odwrotnej transkrypcji, w których na matrycy RNA syntetyzowane jest DNA (przykładem jest wirus HIV czy popularny w ostatnim czasie SARS-CoV-2), splicing alternatywny czy modyfikacje postranslacyjne. Nowe odkrycia pokazały, że Centralny Dogmat nie jest w pełni poprawny oraz wytłumaczyły takie zjawiska jak obecność ludzkim genomie 30 tys. genów, a w ludzkim organizmie 300 tys. białek. Mimo tych odkryć Centralny Dogmat (CD) wciąż jest używany do tłumaczenia określonych prawideł natury.

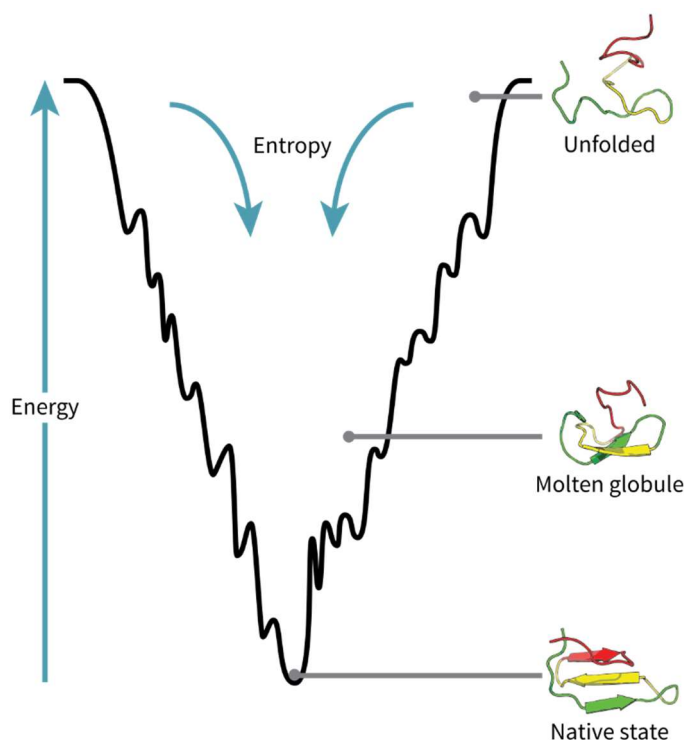


Rysunek.1. Centralny dogmat biologii molekularnej. Schemat przedstawia podstawową ideę centralnego dogmatu, czyli to, że na podstawie DNA powstaje RNA, które jest matrycą do syntezy białek. Widzimy również strzałkę symbolizującą odwrotną transkrypcję, która przełamała ortodoksyjne postrzeganie dogmatu. Źródło: <http://laboratoria.net/arttykul/20622.html>

Lejek zwijania

Skoro wiemy już jak powstają białka, to skupmy się na ich strukturze. Po zakończeniu biosyntezy białko odłącza się od rybosomu i tworzy tzw. kłębek statystyczny, czyli nieuporządkowaną strukturę, która zwija się do struktury natywnej. Jak się okazuje struktura natywna to takie przestrzenne ułożenie aminokwasów, w którym białko ma najniższą możliwą energię. Dla ułatwienia ilustruje się zjawisko zwijania białka poprzez wykres nazywany lejkiem zwijania (rysunek.2.). Lejek to wykres energii różnych kombinacji położeń aminokwasów, który

posiada jedno globalne (główne) minimum oraz ewentualne lokalne minima odpowiadające kolejno strukturze natywnej i jakimś stanom przejściowym białka.



Rysunek.2. Lejek zwijania białka. Lejek zwijania jest to wykres obrazujący energię różnych konformacji białka (czyli kombinacji położeń aminokwasów względem siebie). Każdy punkt na takim wykresie to jedna określona struktura posiadająca daną energię. Najwyższym energiom odpowiada stan nieuporządkowany (unfolded), natomiast energia najniższa, czyli minimum globalne tej funkcji, to stan natywny białka, czyli białko po przyjęciu swojej prawidłowej struktury. Źródło: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Folding_funnel_schematic.svg

W tekście o białku GFP opowiadałem o tym, że w zależności od odległości, z której patrzymy na białko, widzimy jego sekwencję aminokwasową albo zwinięcie łańcucha do wyższych rzędów struktury. Jednak jak to się dzieje, że białko „wie” jaki kształt ma przyjąć? Zgodnie z hipotezą Anfinsena sekwencja aminokwasów odpowiada jednemu minimum energii czy odpowiedniej strukturze. Należy to rozumieć w taki sposób, że dana sekwencja aminokwasów warunkuje konkretny kształt białka.

Jeżeli teraz rozejrzymy się dookoła siebie i zastanowimy, jaka jest główna cecha przedmiotów, która odpowiada za warunkowanie ich funkcji, to okaże się, że to jest ich kształt (szerzej omówione w skrypcie o GFP). Ta sama zasada obowiązuje w świecie białek, określona struktura odpowiada za pełnienie określonej funkcji. Można więc umownie przyjąć, że struktura (kształt) białka „koduje” jego funkcję. Pozwólmy sobie na pewną modyfikację centralnego dogmatu biologii molekularnej.

Zmieniamy: jedna sekwencja DNA => jedna sekwencja RNA => jedna sekwencja białka
na: jedna sekwencja DNA => jedna sekwencja RNA => jedna sekwencja białka => jeden kształt białka => jedna funkcja białka.

Widzimy, że struktura białka jest kluczowa dla jego prawidłowego funkcjonowania. W celu badania struktur biomolekuł powstała osobna dyscyplina, biologia strukturalna. Naukowcy zajmujący się nią, skupieni są na odkrywaniu kształtów cząsteczek biologicznych, a następnie wykorzystywaniu tych informacji do tłumaczenia mechanizmów działania komórek i przyczyn powstawania chorób na poziomie molekularnym oraz poszukiwania nowych leków.

Struktura nie zawsze równa się funkcja

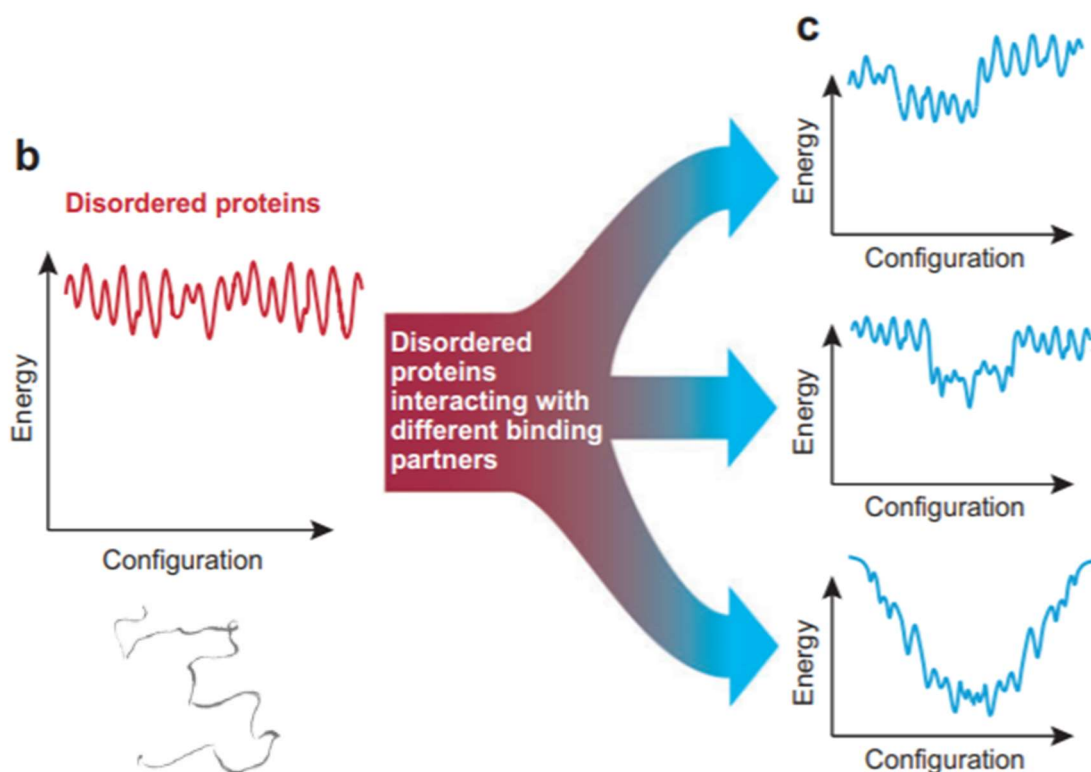
Dobrze, nauczyliśmy się bardzo ważnej rzeczy, której zaobserwowanie było jednym z najważniejszych odkryć XX wieku w zakresie biologii. Teraz czas spojrzeć na pewną, specyficzną grupę białek. Dzięki przyjrzeniu się jej, zasadę: struktura = funkcja, trzeba będzie wyrzucić do kosza. Przez lata badacze natykali się na dziwne białka, które zachowywały się zupełnie inaczej niż nakazywały dotąd odkryte reguły. W końcu odkryto białka pozostające w stanie kłęбка statystycznego w warunkach fizjologicznych, a np. pod wpływem wysokiej temperatury, normalnie białka denaturującej, przyjmowały określoną strukturę. Odkrywano wiele takich molekuł i nadawano im różne nazwy: białka chmury, białka 4D, elastyczne, natywnie zdenaturowane, natywnie rozwinięte, tańczące białka czy wreszcie białka kameleony. Finalnie przyjęła się nazwa: białka inherentnie nieuporządkowane (*ang. Intrinsically Disordered Proteins IDP*).

Ustrukturyzowane białka mają jedną, poważną wadę: są ustrukturyzowane! Powoduje to, że takie białko jest sztywne, a co za tym idzie może realizować tylko jedną konkretną funkcję/reakcję/rodzaj reakcji. Z tego powodu białka w dużym stopniu są zero-jedynkowymi maszynami, białko X robi rzecz A, białko Y rzecz B i tak dalej. Jak się okazuje IDP, dzięki swojej elastyczności mają możliwość ominięcia tego ograniczenia.

Jak to się dzieje, że IDP omijają problem sztywności struktury? Działają one w taki sposób, że w stanie, w którym nie pełnią żadnej funkcji są rozwinięte, a w obecności liganda (to, co będzie wiązane przez białko) przyjmują określoną strukturę.

Zaproponowano dwa potencjalne mechanizmy opisujące to, w jaki sposób białka natywnie nieuporządkowane mogą przyjąć określoną strukturę. Według pierwszego modelu białko inherentnie nieuporządkowane fałduje się (zwija) do określonej konformacji pod wpływem wiązania danego liganda. Ten model nazywamy „indukowanym dopasowaniem”. Natomiast zgodnie z drugim modelem IDP przez cały czas się wygina i porusza, więc może przypadkowo przyjąć strukturę pasującą do liganda i go związać (model „selekcji konformacyjnej”). Interesującym przykładem jest białko c-Myb (czynnik transkrypcyjny), które złożone jest z dwóch części, z których każda działa według jednego z tych dwóch modeli. W celu lepszego zwizualizowania, możemy sobie wyobrazić, że wykonujemy typowo remontowe czynności w domu. W związku z tym potrzebujemy śrubokrętu, żeby coś przykręcić, po czym chcemy coś innego przybić młotkiem i wtedy nasz śrubokręt spontanicznie zmienia się w młotek. Następnie przypominamy sobie, że trzeba coś pomalować, więc w dłoni widzimy już pędzel zamiast młotka i tak dalej. W podobny właśnie sposób można rozumieć mechanizm działania białek IDP.

Mimo że nie będziemy analizowali wielu wyników eksperymentalnych, to warto na chwilę wrócić do lejka zwijania i zastanowić się nad jego kształtem dla białek nieuporządkowanych. Standardowe białko, które przyjmuje określoną strukturę przestrzenną, posiada lejek zwijania taki, jaki pokazałem na rysunku.1. Jak to jest w przypadku białka o nieuporządkowanej strukturze? Otóż, zanim białko nieuporządkowane przyjmie jakąś określoną strukturę, jego lejek zwijania wizualizujemy jako poszarpaną linię bez wyraźnego minimum. Moment wiązania liganda powoduje strukturyzację białka, co przedstawiane jest jako zmiana lejka zwijania, w którym pojawia się minimum odpowiadające przyjętej strukturze, rysunek.2.



Rysunek.3. Lejek zwijania dla białek inherentnie nieuporządkowanych. Po lewej widzimy lejek (b) wizualizujący stan białka natywnie nieuporządkowanego przed związaniem liganda. Taki wykres przypomina nieco to, co możemy zobaczyć w trakcie wizualizowania dźwięku, gdy rejestrujemy szum. Taką specyficzną postać lejka zwijania interpretujemy jako białko nieposiadające struktury (przypominające po prostu sznurek) wijące się na wszystkie strony i wciąż zmieniające swój kształt (wiele minimów na tej samej wysokości). Następnie pod wpływem wiązania liganda białko zaczyna się strukturyzować, a jego lejek zwijania zmienia kształt (c) przyjmując postać podobną do tej przedstawionej na rysunku.2. Źródło: Uversky, V. N., Oldfield, C. J., & Dunker, A. K. (2008). Intrinsically Disordered Proteins in Human Diseases: Introducing the D2 Concept.

Tutaj należy nadmienić, że zwijanie pod wpływem liganda tłumaczy, dlaczego odkrycie IDPs było bardzo trudne. Bardzo często struktura białka określana jest w trakcie wiązania liganda, a więc dochodzi do dodatkowej stabilizacji biomolekuły. Tak też poznajemy miejsce aktywne danego białka. Jeżeli badamy białko nieuporządkowane i w celu określenia jego struktury dodajemy do niego jego ligand, to będzie się w jego obecności związało. Efektem tego jest zaobserwowanie w późniejszym eksperymencie określonej struktury białka. Należy zatem wnioskować, że wśród białek określonych jako uporządkowane mogą istnieć takie, które zostały fałszywie pozytywnie zakwalifikowane do tej grupy, a w rzeczywistości charakteryzują się brakiem struktury.

Biologiczne znaczenie białek IDP

Może jednak jest tak, że te białka są jedynie ciekawostką, a nie istotną grupą białek? Przebadano ponad 20 tys. ludzkich białek pod kątem stopnia uporządkowania ich struktury i okazało się, że w pełni uporządkowane (ORDPs) białka stanowią 49% ogółu, białka zawierające regiony nieuporządkowane 19% (IDPRs) , a białka inherentnie nieuporządkowane (przyjęto te, które posiadają więcej niż 30% w pełni nieustrukturyzowanych aminokwasów) 32%. Podbijmy stawkę! Szacuje się, że między 16 a 45% białek prokariotycznych stanowią IDP, a u eukariontów jest ich 25-30%, ale jeżeli spojrzymy na grupę białek zaangażowanych w przekazywanie sygnału wewnątrz komórki, to IDP stanowią 70% tych białek.

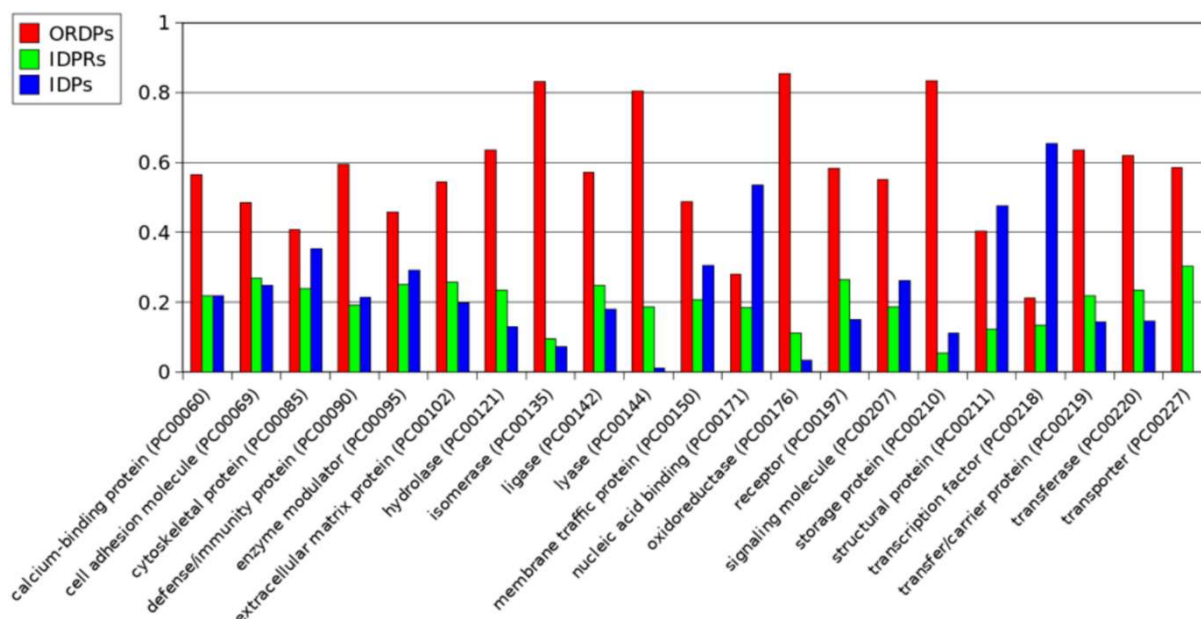
Warte podkreślenia jest to, jakie w głównej mierze funkcje pełnią białka natywnie nieustrukturyzowane. Ich obecność zaobserwowano w procesach takich jak:

- a) regulacja transkrypcji,
- b) regulacja cyklu komórkowego i przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych,
- c) biogeneza i funkcjonowanie organelli (np. mitochondriów i plastydów),
- d) procesowanie mitochondrialnego RNA (mtRNA),
- e) składanie oraz organizacja cytoszkieletu.

Deiana i współpracownicy pokazali w swojej pracy przeglądowej na temat białek nieuporządkowanych ciekawą grafikę, którą prezentuję na rysunku.4. Patrząc na ten wykres oraz mając w pamięci wymienione powyżej funkcje nieuporządkowanych białek, możemy z pełną odpowiedzialnością odpowiedzieć na początkową wątpliwość. Białka inherentnie nieuporządkowane okazują się nie być jedynie biologiczną ciekawostką, a integralną częścią biologii komórek.

Co było pierwsze?

Zwróćmy uwagę na rysunek.4. Białka w pełni nieuporządkowane stanowią większość wśród białek wiążących kwasy nukleinowe, czynników transkrypcyjnych i co ciekawe białek strukturalnych. O czym może świadczyć taka obserwacja? Widzimy silny udział tej grupy białek w koordynacji pewnych procesów molekularnych. Wyobraźmy sobie kompleks transkrypcyjny, jest to zlepek przeróżnych białek, DNA



Rysunek.4. Udział białek uporządkowanych, nieuporządkowanych i zawierających nieuporządkowane regiony w różnych grupach białek. ORDPs – białka uporządkowane, IDPRs – białka zawierające nieuporządkowane regiony. Widzimy tu procentowy udział trzech rodzajów białek (ORDP, IDPR, IDP) w różnych grupach białek odpowiadających za szereg funkcji komórkowych. Deiana A, Forcelloni S, Porrello A, Giansanti A (2019) Intrinsically disordered proteins and structured proteins with intrinsically disordered regions have different functional roles in the cell. PLoS ONE 14(8): e0217889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217889>

i powstającego RNA. W takim układzie bardziej przydatne będą takie białka, które swobodnie mogą wiązać się do różnych ligandów (lub wiązać się poszczególnymi swoimi częściami, jak wspomniane już białko c-Myb), a poprzez to umożliwiać odpowiednią koordynację całego procesu. Pewną wątpliwość może budzić to, że wśród białek strukturalnych zaobserwowano dominujący udział IDP. Cały czas należy mieć w pamięci jednak, że obiekty strukturalne w komórce, np. cytoszkielet, to ogromne kompleksy makromolekularne, które muszą być składane i organizowane. Do takich celów białka o nieuporządkowanym charakterze doskonale się nadają.

Zwróćmy uwagę na grupę transporterów białkowych, w której nie zaobserwowano ani jednego przedstawiciela białek inherentnie nieuporządkowanych. Na pierwszy rzut oka wydaje się to zjawiskiem wyjątkowym w skali wszystkich typów białek. Należy jednak pamiętać, że transportery zakotwiczone są w błonie komórkowej, w związku z tym znajdują się w hydrofobowym i przede wszystkim względnie gęsto upakowanym środowisku. W błonie komórkowej nie ma aż tak dużo wolnego miejsca, żeby umieszczać w niej dowolnie „wijące się” białka, przez co IDP bez względu na wszystko musiałoby być, chociaż częściowo zwinięte. Zauważmy, że białka

z regionami nieuporządkowanymi zostały zaobserwowane. Z tego powodu nie miałoby sensu utrzymywanie genów kodujących nieuporządkowane białka, które umieszczane byłyby w warunkach wymuszających permanentną strukturyzację.

Nie ulega wątpliwości, że nieuporządkowanie struktury białka daje przewagę, którą jest ich uniwersalność w działaniu i zdolność wiązania wielu różnych ligandów. Interesujące jest następujące pytanie: czy IDPs to wyjątek od białek ustrukturyzowanych, czy białka ustrukturyzowane to wyjątek od białek nieuporządkowanych? Białka posiadające strukturę odkryliśmy jako pierwsze, więc nieuporządkowane postrzegamy jako struktury wyjątkowe. Nie mamy jednak potwierdzenia, że tak musiało być w całej ewolucji. Może na jakimś, bardzo ważnym etapie ewolucji świat biochemii był zdominowany przez białka nieuporządkowane, a białka posiadające ustaloną strukturę pojawiały się, kiedy giętkość nie była potrzebna?

Białka IDP w terapii

Ogromna część opracowywanych leków dotyczy celowania w białka. Czy chcemy zabić komórkę bakteryjną, nowotworową czy leczyć objawy na przykład choroby genetycznej, to poszukujemy takich cząsteczek, które będą wchodziły w interakcje z określonymi białkami. Odsłania to pewną wątpliwość, czy odkrycie białek inherentnie nieuporządkowanych nie powinno mieć jakiegoś wpływu na postrzeganie problemu tworzenia terapeutyków? Jak już można się domyślić, odpowiedź jest twierdząca. Powstał koncept, według którego białka nieuporządkowane należy rozpatrywać z uwzględnieniem ich natury. Takie podejście powinno zwiększyć rozumienie tych białek i ułatwić zrozumienie ich działania, a w efekcie wydajniejsze opracowywanie leków. Podejście to zostało nazwane D^2 (*ang. Disordered in Disorders*). Spójrzmy teraz na rolę białek nieuporządkowanych w chorobach, które sklasyfikowano w dwie grupy.

- a) IDP/IDRs, których kodująca je sekwencja nukleotydów była uszkodzona bądź w trakcie syntezy dochodzi do uszkodzenia ich działania – w efekcie takie białko jest niezdolne do pełnienia swojej funkcji w komórce,
- b) białka agregujące pod wpływem starzenia bądź uszkodzenia – w obrębie tej grupy wyróżniono dwa typy:

i) białka agregujące na skutek określonej mutacji, przykładem jest huntingtyna, która jeśli posiada w swojej sekwencji ogony glutaminowe promujące jej agregację, której efektem jest wystąpienie choroby Huntingtona.

ii) białka agregujące na drodze starzenia bądź błędów w fałdowaniu/uszkodzeń.

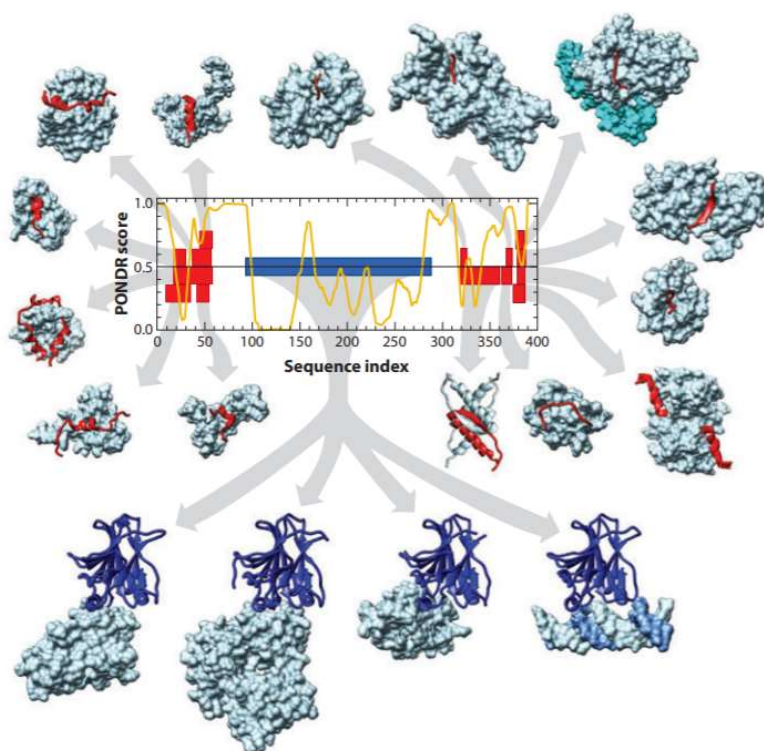
Agregacja białkowa jest ogromnym problemem, ze względu na to, że z termodynamicznego punktu widzenia agregaty są strukturami bardzo stabilnymi. Z tego powodu trudne jest ich niszczenie, a przez to, że są nierozpuszczalne, komórki nie mają możliwości usuwania agregatów. Jak się okazuje, agregaty obserwowane są jako przyczyna choroby Alzheimerera, Parkinsona i mogą leżeć u podłoża zaćmy.

Choroba	Zaangażowane białko/ region białka
Choroba Alzheimerera	Peptyd A β (IDP)
Choroba Alzheimerera	Białko Tau (IDP)
Choroba Parkinsona	α -synukleina (IDP)
Pląsawica Huntingtona	Huntingtyna (IDR, poliQ)
Gąbczaste zwyrodnienie mózgu	Białko prionowe (IDR)
Ataksja rdzeniowo-mózdkowa	Ataksyna (IDR, poliQ)
Choroba Kennedy'ego	Receptor androgenowy (IDR, poliQ)
Syndrom Worster-Drought	ABri (IDP)
Amyloidoza ApoAI	koniec N apolipoproteiny AI (IDR)
Cukrzyca typu II	Amylina (IAPP) (IDP)
Rak rdzeniasty tarczycy	Kalcytonina (IDP)
Amyloidoza przedsionkowa	Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (IDP)
Procesy nowotworzenia	p53 (IDR)

Rysunek.5. Udział inherentnie nieuporządkowanych w patogenezie. W tabeli zestawiono biomolekuły należące do grupy białek zawierających regiony nieustrukturyzowane (IDR) lub białek inherentnie nieuporządkowanych (IDP), których nieprawidłowe działanie zostało skorelowane z wystąpieniem określonych chorób. Warto zwrócić uwagę na to, że do grupy białek nieuporządkowanych zostało również zaliczone białko prionowe wywołujące gąbczaste zwyrodnienie mózgu, ale białka prionowe są szerzej znane przez to, że wywołują tzw. chorobę szalonych krów. Źródło: Agnieszka Dziedzic-Letka i Andrzej Ożyhar „Białka inherentnie nieuporządkowane”, *Postępy Biochemii* Nr 1, Vol. 58 (100-109) 2012

Białka IDP a nowotwory

Innym doskonałym przykładem jest białko p53. Jest ono jednym z absolutnych rekordzistów w kategorii liczby molekularnych partnerów i jest zdolne wiązać około 40 różnych biomolekuł. Ma interesującą budowę, ponieważ podzielone jest na trzy części. Pierwsza to C-końcowa, nieustrukturyzowana domena zdolna do wiązania białek, ustrukturyzowana domena centralna wiążąca DNA i N-końcowa odpowiedzialna za wiązanie białek. W komórce istnieje ogromna sieć sygnałowa odpowiedzialna za regulację ekspresji genów regulujących cykl komórkowy, naprawę DNA i apoptozę. Białko p53 pełni funkcję „strażnika” tej sieci poprzez przyjmowanie i dalsze przekazywanie określonych sygnałów. Efektem jego działania jest supresja procesów nowotworowych. Jak się okazuje, mutacja tego białka została zaobserwowana u około 50% pacjentów z różnego typu nowotworami.



Rysunek.6. Elastyczność konformacyjna białka p53. Na grafice widzimy, jak bardzo elastycznym konformacyjnie białkiem jest p53, które podejmuje interakcje z wieloma białkami i DNA. Kolorem błękitnym zaznaczone są białka będące komórkowymi partnerami białka p53. Białko to nie wiąże wszystkich tych ligandów na raz, jednak dzięki elastyczności i możliwości zmiany konformacji jest w stanie zmodyfikować np. swój region C-końcowy, że po zwinieniu się tak, by pasować do białka A, pasuje do białka B, C i tak dalej. Źródło: Oldfield, C. J., & Dunker, A. K. (2014). Intrinsically Disordered Proteins and Intrinsically Disordered Protein Regions.

Te kilka przykładów pokazuje, że białka inherentnie nieuporządkowane są kluczowymi elementami umożliwiającymi prawidłowe funkcjonowanie komórek. Z tego powodu ich uszkodzenie może być przyczyną procesów patologicznych w organizmach. Dodatkowo białka te można traktować jako cele molekularne poszczególnych terapii. Nie ulega żadnej wątpliwości, że zainteresowanie badawcze wokół białek natywnie nieustrukturyzowanych będzie rosło, na co wskazują trendy w publikacjach (w 2010 ponad 200 prac, 2011 ponad 250, a 2012 prawie 450). Przez lata zagadnienia związane z IDPs były w większości przypadków ignorowane i skupiano się w wysiłkach badawczych na, znacznie prostszych eksperymentalnie, białek ustrukturyzowanych. Mimo tego widzimy, że zaobserwowanie grupy białek nieuporządkowanych otwiera nowe kierunki w badaniu molekularnych podstaw funkcjonowania komórek, opracowywaniu nowych leków, jak i strategii terapeutycznych.

Bibliografia

- [1] Uversky, V. N., Oldfield, C. J., & Dunker, A. K. (2008). Intrinsically Disordered Proteins in Human Diseases: Introducing the D2 Concept.
- [2] Deiana A, Forcelloni S, Porrello A, Giansanti A (2019) Intrinsically disordered proteins and structured proteins with intrinsically disordered regions have different functional roles in the cell. PLoS ONE 14(8): e0217889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217889>
- [3] Agnieszka Dziedzic-Letka i Andrzej Ożyhar za artykuł pt.: „*Białka inherentnie nieuporządkowane*” opublikowany w *Postęпах Biochemii* Nr 1, Vol. 58 (100-109) 2012
- [4] Oldfield, C. J., & Dunker, A. K. (2014). Intrinsically Disordered Proteins and Intrinsically Disordered Protein Regions.

