

Marcin Popielarski

Mechanizm aktywacji integryny $\alpha 11\beta 1$

Rozprawa doktorska

Zakład Cytobiologii i Proteomiki

Katedra Nauk Biomedycznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Promotor:

dr hab. n. med. prof. nadzw. Maria Świątkowska

Łódź, 2018 r.

STRESZCZENIE

Receptory integrynowe są odpowiedzialne za adhezję komórek do białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Występują na powierzchni błony cytoplazmatycznej w postaci nieaktywnej i ulegają aktywacji w sposób zależny od sygnałów wewnątrzkomórkowych (inside-out signaling) bądź w odpowiedzi na pojawienie się liganda w bezpośrednim otoczeniu komórek (outside-in signaling). Integryny są zaangażowane w procesy istotne dla prawidłowego funkcjonowania całego organizmu, takie jak adhezja, migracja, proliferacja, różnicowanie komórek, stany zapalne i tworzenie przerzutów przez komórki nowotworowe. Proces aktywacji integryn może być regulowany przez zmianę stanu redoks mostków dwusiarczkowych w zewnątrzkomórkowych domenach podjednostki β , która jest bogata w reszty cysteinowe. Enzymem potencjalnie odpowiedzialnym za proces modyfikacji grup tiolowych w cząsteczkach integryn jest białkowa izomeraza wiązań dwusiarczkowych PDI. Wykrycie PDI na powierzchni płytek krwi i komórek śródbłónka naczyń oraz opisanie roli tego enzymu w procesach krzepnięcia krwi, pozwoliło postawić tezę o udziale PDI w aktywacji integryn na drodze utleniania i redukcji wiązań dwusiarczkowych.

Celem pracy było zbadanie zależnego od wymiany tiol-dwusiarczek mechanizmu aktywacji integryny $\alpha 11\beta 1$ ze szczególnym uwzględnieniem podjednostki $\alpha 11$ oraz roli, jaką w tym procesie pełni PDI.

Wykazano, że w odpowiedzi na adhezję fibroblastów linii hTERT BJ do liganda integryny $\alpha 11\beta 1$ – kolagenu typu I, dochodzi do zmiany stanu redoks mostków dwusiarczkowych w podjednostce $\alpha 11$, co prowadzi do zwiększenia ilości wolnych grup tiolowych, które ulegają ekspozycji w domenie zewnątrzkomórkowej. Procesowi temu towarzyszy wydzielanie cząsteczek PDI na zewnątrz komórki, a pojawienie się liganda w środowisku komórek prowadzi do utworzenia kompleksów pomiędzy integryną $\alpha 11\beta 1$ oraz PDI. Cząsteczki PDI oddziałują bezpośrednio z podjednostką $\alpha 11$, a kompleksy pomiędzy $\alpha 11\beta 1$ i PDI lokalizują się na powierzchni komórek w obszarach odpowiedzialnych za adhezję do liganda integryny. Zastosowanie blokerów wolnych grup tiolowych takich jak DTNB, cystamina i PCMBs powoduje inhibicję tworzenia kompleksów $\alpha 11\beta 1$ /PDI oraz znacząco hamuje procesy zależne od aktywacji integryny $\alpha 11\beta 1$: adhezję, migrację oraz kurczenie się żelu kolagenowego. Także czynniki o aktywności inhibitorów PDI: 16F16, PACMA-31 i Q3Rut powodują osłabienie adhezji i migracji komórek linii hTERT BJ do kolagenu typu I.