

Procesy komórkowe to złożone szlaki, które zależą od współdziałania i interakcji pomiędzy różnymi białkami, często będącymi elementami wielopodjednostkowych kompleksów. Pomimo wielu lat badań, wiele z procesów wewnątrzkomórkowych, ze względu na wysoki stopień komplikacji, nie zostało całkowicie scharakteryzowanych.

Liczne, prowadzone obecnie badania naukowe skupiają się głównie na charakterystyce kompleksów tworzonych przez białka i poznawaniu ich udziału w złożonych mechanizmach regulujących funkcjonowanie komórek. Przeprowadzone przez nas badania wykazały, że jedno ze znanych białek komórkowych, hDpy30, tworzy nieopisany do tej pory kompleks z białkiem srGAP2. Celem przedstawionego projektu jest poznanie budowy i znaczenia tego kompleksu dla funkcjonowania komórki.

Obie podjednostki kompleksu będącego przedmiotem tego projektu, zostały stosunkowo dobrze poznane, jednak do tej pory nie opisano roli tworzonego przez nie kompleksu. Białko hDpy30 jest jednym z podstawowych elementów (tzw. podjednostek rdzeniowych) wszystkich poznanych typów wieloskładnikowych kompleksów metylotransferaz histonowych metylujących lizynę 4 histonu H3 (H3K4). Kompleksy te działają na obszarze jądra komórkowego, gdzie ich głównym zadaniem jest epigenetyczna regulacja ekspresji genów. Regulacja, w której bierze udział hDpy30, polega na chemicznych modyfikacjach białek histonowych, na które nawinięta jest nić kwasu deoksyrybonukleinowego. Zmiany te są rozpoznawane przez białka efektorowe, które następnie modyfikują strukturę chromatyny, umożliwiając transkrypcję na tym obszarze. Udział hDpy30 w epigenetycznej regulacji ekspresji jest ważny dla aktywacji transkrypcji genów związanych między innymi z rozwojem i funkcjonowaniem układu nerwowego, zdolnością do różnicowania komórek macierzystych, proliferacją, migracją i adhezją komórek. Jednak liczne badania wykazały, że rola hDpy30 nie ogranicza się tylko do działania w kompleksach metylotransferaz histonowych H3K4. Białko to jest również obecne w aparacie Golgiego i uczestniczy w transporcie wewnątrzkomórkowym białek. Zaobserwowano, że obniżenie poziomu hDpy30 w komórkach wywołuje zmiany w procesach adhezji i migracji komórek. Efekt ten tłumaczy się zaburzeniami transportu jednego z białek ważnych dla tych procesów komórkowych. Wyniki przeprowadzonych przez nas badań wskazują jednakże na możliwość istnienia jeszcze innego mechanizmu regulacji adhezji/migracji komórek przy udziale hDpy30, który oparty jest na współdziałaniu białka hDpy30 z białkiem srGAP2.

Białko srGAP2 jest ważnym regulatorem adhezji/migracji komórek. Odpowiada za remodelowanie wewnętrznego, białkowego szkieletu komórki zbudowanego z aktyny, jak i tworzenie wypustek błony, tzw. filopodiów, co odgrywa istotne znaczenie w procesie adhezji i migracji komórek. Jest ono zaangażowane w prawidłowy rozwój i funkcjonowanie komórek układu nerwowego, ale reguluje również działanie wielu innych typów komórek. Białko to kodowane jest w genomach wszystkich ssaków, ale jedynie u człowieka występują cztery różniące się między sobą kopie tego genu. Powstały one na skutek duplikacji, czyli podwojenia fragmentu chromosomu. Ostatnie badania wykazały, że kolejne duplikacje tego odcinka miały miejsce w okresie od 1-3 miliona lat temu. Czas ten pokrywa się z powstaniem rodzaju *Homo* i rozwojem jego funkcji poznawczych. Przypuszcza się, że powstałe w wyniku duplikacji kopie genu srGAP2, mają działanie antagonistyczne do kopii pierwotnej, wspólnej z przodkami. Wynikiem opisanych zmian ewolucyjnych jest powstanie większego, znacznie bardziej skomplikowanego mózgu, charakteryzującego się wyższym stopniem plastyczności.

Zidentyfikowanie kompleksu hDpy30/srGAP2 zrodziło wiele pytań, na które zamierzamy odpowiedzieć podczas realizacji przedstawionego projektu. Jak zbudowany jest ten kompleks? Czy hDpy30 wpływa na działanie wszystkich zduplikowanych kopii białka srGAP2, czy jedynie wybranych? Jakie procesy komórkowe są regulowane przez te kompleksy?

Odpowiedzi na te pytania pozwolą nam na poszerzenie wiedzy o procesach, w jakie zaangażowane są białka kompleksu hDpy30/srGAP2 i poznanie mechanizmu jego działania. Badania te pozwolą nam na pełniejsze zrozumienie regulacji adhezji i migracji komórek, procesu niezwykle ważnego dla funkcjonowania między innymi komórek układu limfatycznego, komórek nowotworowych, a także procesów rozwojowych, takich jak morfogeneza układu nerwowego.