

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Celem prowadzonych badań jest ustalenie molekularnego mechanizmu kształtowania profilu zapalnego śródbłonna warunkowanego aktywnością lizyno-specyficznej demetylazy 1 (LSD-1; ang. lysine-specific demethylase 1). Substratem dla LSD-1 jest przede wszystkim histon H3, gdzie jego rolą jest usuwanie grup metylowych z lizyn w pozycjach 4 i 9. Te modyfikacje potranslacyjne histonów warunkują dostępność czynników transkrypcyjnych do określonych genów na skutek zmian konformacji chromatyny. Jednocześnie dane naukowe donoszą o istnieniu pozahistonowych substratów dla enzymów determinujących modyfikacje potranslacyjne histonów, w tym LSD-1.

U podstaw projektu leżą obserwacje, które wskazują na zaangażowanie LSD-1 w stymulację ekspresji mediatorów zapalenia NFκB-zależnych w komórkach śródbłonna w odpowiedzi na bodziec prozapalny. Wobec tego zasadne wydaje się być ustalenie, czy właściwości prozapalne LSD-1 w komórkach śródbłonna wynikają z jego zdolności do modyfikacji konformacji chromatyny, determinując dostęp czynników transkrypcyjnych do regionów promotorowych mediatorów zapalenia czy też są wynikiem zmiany statusu metylacji reszt lizynowych podjednostki p65 czynnika transkrypcyjnego NFκB. Na tę chwilę wyznaczono pozycje łańcucha polipeptydowego p65, w których zachodzi metylacja reszt lizyny i argininy z udziałem określonych metylotransferaz histonów. Jednak odwrotny proces – demetylacja – jest wciąż słabo poznany. Zatem celem naszych badań jest ustalenie, które reszty lizyny w łańcuchu aminokwasowym p65 ulegają demetylacji za sprawą LSD-1 i na jakim poziomie (mono-, di-, tri- demetylacja).

Poznanie roli lizyno-specyficznej demetylazy 1 i mechanizmu działania w regulacji odpowiedzi zapalnej śródbłonna nie tylko pozwoli uzupełnić wiedzę na temat tego białka ale i będzie stanowić kolejny krok w zrozumieniu złożoności mechanizmów transkrypcyjnych. Ponadto nie wyklucza się, że w przyszłości LSD-1 może okazać się atrakcyjnym celem terapeutycznym w zapobieganiu aktywacji śródbłonna czy też rozwoju chorób nowotworowych, którym towarzyszą zarówno mutacje jak i nadekspresja LSD-1.