

ARC JAKO NEURONALNY GAG. BADANIE WIRUSOWYCH WŁAŚCIWOŚCI I FUNKCJI GŁÓWNEGO REGULATORA PLASTYCZNOŚCI SYNAPTYCZNEJ.

Julita Gumna

*Zakład Struktury i Funkcji Retrotranspozonów, Instytut Chemii Bioorganicznej,
Polskiej Akademii Nauk, Poznań, Polska*

Genomy grzybów, roślin i zwierząt zawierają sekwencje pochodzące od wirusów i retrotranspozonów, które zintegrowały się z genomem gospodarza setki milionów lat temu. Większość tych wirusowych pozostałości jest obecnie nieaktywna, lecz niektóre z nich podczas ewolucji uległy kooptacji do pełnienia ważnych funkcji komórkowych. Na przykład syncytyna jest białkiem pochodzącym od białka otoczki retrowirusów, zaangażowanym w morfogenezę łożyska u człowieka. Ludzki genom zawiera również 85 genów kodujących 103 funkcjonalne białka wywiedzione z Gag – głównego białka strukturalnego cząstek wirusopodobnych retrotranspozonów lub retrowirusowych wirionów. Co ciekawe, jedno z tych białek, Arc (ang. *activity-regulated cytoskeleton-associated protein*, znane również, jako Arg 3.1) jest zaangażowane w procesy uczenia się i formowania się pamięci u ludzi. Wiadomo, że Arc jest kluczowym białkiem zaangażowanym w regulację plastyczności synaptycznej i pochodzi od udomowionej sekwencji retrotranspozonu Ty3/Gypsy. Najnowsze badania wskazały, że Arc wykazuje cechy podobne do wirusa infekującego komórki gospodarza. Neuronalne białko Arc zachowało zdolność do samoorganizacji w wirusopodobne kapsydy (ang. *virus-like capsids*), które zawierają materiał genetyczny (mRNA Arc i inne mRNA) i transportują go do innych neuronów w sposób przypominający infekcję wirusową. Kapsydy Arc są strukturalnie podobne do cząstek wirusopodobnych, które powstają podczas replikacji retrotranspozonów Ty3/Gypsy oraz kapsydu znajdującego się wewnątrz wirionu HIV-1. Retrotranspozony Ty3/Gypsy wykazują wyraźne podobieństwo strukturalne i funkcjonalne do współczesnych retrowirusów, lecz cały cykl replikacyjny odbywa się wewnątrz jednej komórki gospodarza.

Niewiele wiadomo na temat tej nowo odkrytej, wirusopodobnej formy komunikacji między neuronami. Wieloaspektowe badania zaplanowane w niniejszym projekcie, pozwolą lepiej zrozumieć mechanizm międzykomórkowego transportu mRNA w kapsydach Arc. Głównym celem projektu jest zbadanie oddziaływań białka Arc z RNA, które determinują pakowanie Arc mRNA do kapsydów. Planuję zidentyfikować domenę białka Arc konieczną dla związania RNA oraz sekwencje nukleotydowe w Arc mRNA rozpoznawane przez białko Arc. Główna idea projektu zakłada, że może istnieć znaczące podobieństwo funkcjonalne między białkami Arc i Ty3 Gag. W związku z tym przeprowadzę analizę porównawczą właściwości wiązania RNA przez białka Arc i Ty3 Gag. Planuję również zbadać, czy białko Arc może naśladować inne funkcje Gag wymagane dla prawidłowego cyklu replikacyjnego retrotranspozonów lub retrowirusów, takie jak promowanie dimeryzacji RNA lub hybrydyzacji starterowego tRNA. Dane uzyskane w ramach tego projektu będą szczególnie ważne dla zrozumienia molekularnych podstaw funkcji białka Arc w układzie nerwowym, a także procesu pakowania RNA u endogennych retroelementów. Pomogą one również lepiej wyjaśnić związek ewolucyjny pomiędzy genem ARC a retrotranspozonem Ty3, udomowionym w genomie człowieka oraz innych ssaków.