

W organizmach żywych informacja genetyczna jest zakodowana na długich cząsteczkach DNA, które są ściśle upakowane w jądrze komórkowym. Istnieją wyspecjalizowane białka, których rolą jest ograniczenie objętości materiału genetycznego. Te same białka pomagają rozwinąć DNA, kiedy zachodzi potrzeba powielenia lub odczytania informacji genetycznej - podczas replikacji i transkrypcji. Jednakże, niektóre rejony DNA muszą pozostać uśpione i wtedy białka zapobiegają ujawnieniu informacji genetycznej. HP1a to białko, które uczestniczy we wszystkich procesach związanych z organizacją i upakowaniem DNA i jest ono obecne we wszystkich organizmach, od drożdży po człowieka. Pomimo faktu, że znana jest struktura tego białka, to znaczy sposób, w jaki tworzące je atomy łączą się ze sobą, nieznany jest mechanizm regulacji DNA na poziomie atomowym. Uważam, że do pełnego zrozumienia tego zagadnienia potrzebna jest wiedza nie tylko na temat struktury białka, lecz także o tym, jak struktura ta zmienia się w czasie, w wyniku oddziaływania z innymi cząsteczkami obecnymi w komórce. Zmiany strukturalne białka HP1a wpływają na sposób łączenia się z DNA i determinują, jaki proces komórkowy zostanie uruchomiony.

Moim celem jest wykorzystanie magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), metody która pozwala na obserwacje nie tylko połączeń między atomami tworzącymi białka, lecz także na śledzenie zmian kształtu, czyli konformacji białek, podczas gdy odgrywają one swoją rolę w komórce. Plastyczność struktury białek pozwala im na znacznie efektywniejsze pełnienie funkcji komórkowych poprzez łączenie się z innymi białkami lub katalizowanie reakcji chemicznych niezbędnych do życia. Uważam, że zrozumienie, jakie zmiany konformacyjne zachodzą podczas oddziaływania białka HP1a z jego aktywatorami oraz z cząsteczkami DNA, będzie kluczowe w odkryciu, jak to się dzieje, że to samo białko HP1a może regulować tak wiele procesów związanych z DNA. Metoda NMR opiera się na oddziaływaniu cząsteczek białek z silnym polem magnetycznym, co odbywa się w tzw. spektrometrze NMR. Przykładając dodatkowe impulsy magnetyczne o różnej częstotliwości obserwujemy zachowanie się białka i wnioskujemy o jego strukturze i dynamice. Dwa bardzo nowoczesne spektrometry NMR znajdują się w naszym laboratorium w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego. Ich zastosowanie w połączeniu z wprowadzeniem do cząsteczek białek niepromieniotwórczych izotopów takich jak deuter, czy węgiel ^{13}C pozwala na badania dużych białek, takich jak HP1a.

Pierwszym etapem moich badań będzie pozyskanie próbek ludzkiego białka HP1a i białek, które z nim oddziałują. DNA kodujące te białka będzie wszczepione metodami inżynierii genetycznej do niechorobotwórczych bakterii *E. coli*. Hodowla tych bakterii pozwoli na bezpieczną produkcję białek, które naturalnie występują w komórkach człowieka. Znaczna część budżetu niniejszego grantu będzie przeznaczona właśnie na specjalne pożywki do hodowli bakteryjnych. Będą one wzbogacone w wyżej wymienione izotopy. Kolejnym etapem będzie oddzielenie białek, które są obiektem moich badań od tych, które naturalnie występują w bakteriach *E. coli*. Do tego celu posłuży aparatura, oparta o technikę zwaną chromatografią. Oczyszczone w ten sposób próbki białkowe będą poddane badaniom NMR.

Nowatorski charakter moich badań opiera się na połączeniu metod NMR ze znakowaniem izotopowym wykorzystującym deuter i węgiel ^{13}C . Umożliwia to uzyskanie informacji o funkcji biologicznej białek o bardzo dużych rozmiarach. Projekt ten, znajdujący się na pograniczu trzech dyscyplin naukowych - chemii, fizyki i biologii, ma za zadanie dostarczyć informacji na temat białek zaangażowanych w niezwykle podstawowe, a zatem istotne procesy komórkowe. Informacje te mogą natomiast przyczynić się w przyszłości do zaprojektowania nowych strategii terapeutycznych. Z drugiej strony, rozwijane przeze mnie metody NMR pozwolą naukowcom badać inne białka, których funkcje są obecnie nieznanne.