

Zapobieganie chorobom nowotworowym, neurodegeneracyjnym, jak i innym zaburzeniom rozwojowym stanowi największe wyzwanie współczesnej biologii molekularnej i biofizyki. W powstawaniu i progresji tych chorób uczestniczą zazwyczaj zatłoczone molekularne autostrady i skrzyżowania, nad którymi kontrolę sprawują białka i kwasy nukleinowe. Ilość tych biomolekuł jest ściśle regulowana w podstawowych procesach, którymi kierują klasyczne organelle komórkowe. Na przestrzeni ostatniej dekady przekonaliśmy się jednak, że fundamentalne procesy mogą być również ściśle regulowane za pośrednictwem i/lub w wyniku powstawania organeli bezbłonowych, kondensatów biomolekularnych lub koacerwatów. Pośród wielu obecnie znanych klas takich organeli, jedna wyróżnia się szczególnie na tle pozostałych; ciała P (*ang. processing bodies, P-bodies*). Jeszcze niedawno niezauważalne, później pomijane. Dziś doceniane i w świetle reflektorów, ponieważ zawierają złożoną maszynę odpowiedzialną za nadzór nad cząsteczkami mRNA. Ich powstawanie w środowisku cytoplazmatycznym powiązane jest ze spontanicznym procesem fizycznym zwanym rozdzielaniem faz ciekłych (*ang. liquid-liquid phase separation*). W procesie tym kluczową rolę odgrywają oddziaływania między białkami i cząsteczkami kwasów nukleinowych, które prowadzą do ich łączenia w kropelki cieczy, a następnie do dalszego dojrzewania tych kropelek. Każda z biomolekuł zaangażowana w proces tworzenia ciałek P odgrywa zatem swoją specyficzną i jeszcze nie do końca poznaną rolę. Jakie są to role? To pytanie pozostaje nadal otwarte. Aby zrozumieć mechanizm regulacji ciałek P potrzebne są dalsze biofizyczne badania, które mają na celu scharakteryzowanie udziału poszczególnych białek, które uczestniczą zarówno w procesie tworzenia, jak i w procesie dojrzewania kropelek.

Kluczowym składnikiem ciałek P jest kompleks molekularny składający się z krótkiej cząsteczki mikroRNA, docelowego mRNA, który ma ulec degradacji oraz białka zwanego Argonautą (Ago). Strukturę tę nazywamy kompleksem wyciszającym indukowanym przez miRNA (miRISC), ponieważ uruchamia on procesy prowadzące do wyciszenia genu zakodowanego w danej cząsteczce mRNA. W kompleksie tym kluczową rolę odgrywa Ago, które oddziałuje z wewnątrznie nieuporządkowanym białkiem bogatym w glicynę i tryptofan o masie 182 kDa (GW182). Ich oddziaływanie prowadzi do przyłączenia wielobiałkowego kompleksu deadenylazy, która zaczyna trawić ogon 3' docelowego mRNA. W oddziaływaniach pomiędzy białkiem GW182 a deadenylazą pośredniczy C-końcowa część GW182 zwana domeną wyciszającą.

Podczas gdy niedawno wykazano udział N-końcowej domeny GW182 wiążącej Ago w rozdzielaniu faz ciekłych, nadal pozostaje niejasne, czy i w jaki sposób kluczowa domena wyciszająca GW182 mogłaby być zaangażowana w ten proces. Na podstawie naszych wstępnych wyników sugerujemy, że domena wyciszająca GW182 może również bezpośrednio przyczyniać się do separacji faz. Chcemy zweryfikować tę hipotezę i wyjaśnić molekularny mechanizm separacji faz ciecz-ciecz z udziałem domeny wyciszającej GW182.

Projekt ma na celu pogłębić stan obecnej wiedzy o biofizycznych podstawach tworzenia się ciałek P i nadpotranskrypcyjną regulacją ekspresji genów u człowieka, rzucając przez to nowe światło na wzajemne oddziaływanie cząsteczek w skomplikowanych mechanizmach wyciszenia genów i metabolizmie RNA. Wyniki te mogą również dostarczyć bardziej szczegółowych danych, które wzbogacą ogólne badania nad separacją faz ciecz-ciecz z udziałem białek, co jest kolejnym małym krokiem w stronę poznania mechanizmu regulacji organeli bezbłonowych współuczestniczących w chorobach i zaburzeniach stanowiących współczesne wyzwanie biologii molekularnej i biofizyki.