

Martyna Sochacka

Streszczenie pracy doktorskiej

Nowe funkcje białek homologicznych do czynników wzrostu fibroblastów

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF), oddziałując ze swoimi receptorami (FGFR), regulują kluczowe procesy komórkowe, takie jak proliferacja, migracja, metabolizm oraz apoptoza. Do rodziny FGF należą również czynniki homologiczne do czynników wzrostu fibroblastów (FHF). Podrodzina FHF obejmuje cztery białka: FGF11, FGF12, FGF13 i FGF14 i jest to najmniej poznana grupa białek FGF. Do tej pory, ze względu na brak sygnału do sekrecji i aktywności mitogennej, białka te uważano za białka wewnątrzkomórkowe, nieoddziałujące z receptorami FGF. Za ich główną funkcję uznawano modulację działania kanałów jonowych bramkowanych napięciem.

W swojej pracy doktorskiej skupiłam się na przybliżeniu nieznanymi dotąd funkcji białek FHF. W tym celu poszukiwałam nowych białek partnerskich oddziałujących z FGF12 – reprezentatywnym członkiem podrodziny FHF. Wśród zidentyfikowanych białek wewnątrzkomórkowych znaczącą liczbę stanowiły białka jądrowe, zwłaszcza wiążące RNA i zaangażowane w procesy translacyjne, w tym biogenezę rybosomów (NOLC1 i TCOF1). Po raz pierwszy pokazałam, że wszystkie białka FHF lokalizują się w jąderkach, gdzie oddziałują z NOLC1, podczas gdy jedynie FGF12 tworzy kompleks z TCOF1. Tworzenie kompleksów FGF12 z NOLC1 i TCOF1 jest zależne od fosforylacji tych białek, a miejsce ich wiązania znajduje się w C-końcowym fragmencie czynnika wzrostu. Ponadto dowiodłam, że NOLC1 i TCOF1 nie oddziałują ze sobą pod nieobecność białka FGF12. Uzyskane dane sugerują nową i nieoczywistą rolę białek FHF w procesie biogenezy rybosomów.

Dalsza część pracy została poświęcona poszukiwaniom zewnątrzkomórkowych funkcji białek FHF. Wykazałam, że ulegają one sekrecji, pomimo braku klasycznej sekwencji do wydzielania, a mechanizm ich eksportu poza komórkę jest podobny do szlaku wydzielania białka FGF2 i wymaga aktywności ATPazy Na(+)/K(+). Następnie potwierdziłam bezpośrednie oddziaływanie białek FHF z FGFR. Nieoczekiwane wiązanie FHF do FGFR na powierzchni komórek skutkowało aktywacją szlaków sygnałnych i internalizacją

kompleksów FHF-FGFR. W przeciwieństwie do kanonicznych białek FGF, białka FHF nie stymulowały proliferacji komórek oraz wychwyty glukozy, jednak ich oddziaływanie z FGFR prowadziło do antyapoptotycznej odpowiedzi komórek, umożliwiając im przeżycie w niekorzystnych warunkach.