



Информация за финансиран проект

Наименование на конкурса:
КОНКУРС ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ФУНДАМЕНТАЛНИ НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ – 2018 Г.
Основна научна област или обществен приоритет:
Биологични науки
Входящ № на проект:
H21/9
Заглавие на проекта:
„ХИСТОНОВИЯТ ВАРИАНТ H2A.Z, КЛЮЧОВ ЕПИГЕНЕТИЧЕН ФАКТОР - РОЛЯ В МИТОЗАТА“
Базова организация:
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“
Партньорски организации:
Institute of Advanced Biosciences, Grenoble, France (IAB, Grenoble) Institute of Genomics and Molecular and Cellular Biology, (IGBMC, Strasbourg)
Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):
Професор Стефан Иванов Димитров, дб
Общ размер на отпуснатото финансиране:
120 000 лв.
Разпределение на сумата по проекта между базовата организация и партньорите
Организация:
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“
Сума: 120 000 лв.
Организация:
Institute of Advanced Biosciences, Grenoble, France (IAB, Grenoble)
Сума: 0 лв
Организация:
Institute of Genomics and Molecular and Cellular Biology, (IGBMC, Strasbourg)
Сума: 0 лв.
Организация:
Сума:



Резюме на проекта:

Този проект се занимава с основни проблеми на структурната и функционалната епигенетика. Той е съсредоточен върху митотичната роля на хистоновия вариант H2A.Z, основен епигенетичен фактор. Изясняването на митотичните функции на H2A.Z е от решаващо значение за разбирането как клетката използва различни епигенетични стратегии за контролиране на клетъчното делене. Това е интердисциплинарен проект, който ще използва най-модерните техники на модерната молекулярна и клетъчна биология, в комбинация с авангардни биохимични, биофизични и физико-химични подходи. Проектът се състои от 5 работни пакета (РП). РП1 ще изследва ролята на H2A.Z в митоза, използвайки комбинация от клетъчнобиологични, биохимични и микроскопски техники. Стабилни клетъчни линии HeLa, експресиращи двойно тагнат HA-FLAG CENP-A ще се използват за пречистване на CENP-A хроматин асоциираните комплекси, а съставните им белтъци ще бъдат идентифицирани чрез маспектрометрия и Уестърн блот. Уникални условни нокаут (сКО) клетки по гените H2A.Z-1 и H2A.Z-2, ще се използват за изрязване на двата гена (при трансфекция с Adeno-Cre рекомбиназа). Премахването на H2A.Z и последващите митотични изменения ще бъдат визуализирани чрез имунофлуоресцентна микроскопия (IF) и Уестърн блот. Данните ще бъдат допълнени от Chip-Seq експерименти. РП2 ще използва специфичен електронно микроскопски (ЕМ) подход (Focused-Ion Beam/Scanning Electron Microscopy, FIB-SEM), който ще позволи откриването на нуклеозоми на H2A.Z и CENP-A в митотични хромозоми при резолюция една нуклеозома. В РП3 ще се проведат серия от *in vitro* експерименти, насочени към разрешаване на крио-ЕМ структурата на хибридна CENP-A / H2A.Z нуклеозома. РП4 ще се фокусира върху идентифицирането на H2A.Z домените, важни за неговите митотични функции. РП5 обобщава административната работа. Разполагаме със значителни предварителни данни и многобройни изследователски инструменти, които силно подкрепят осъществимостта на нашата изследователска програма. Нашите предварителни *in vivo* резултати показват съществуването освен на нуклеозоми от типа CENP-A/H2A и на "хибридни" нуклеозоми съдържащи CENP-A/H2A.Z в центромерите. Ние също така представяме първоначални данни, които предполагат, че нуклеозомите CENP-A/H2A са "активни" и способни да сглобят активни кинетохори, докато хибридните CENP-A/H2A.Z са неактивни. Тъй като, за да се продължи митозата, клетката се нуждае от ограничен брой активни нуклеозоми на CENP-A, излишъкът от нуклеозоми на CENP-A вероятно ще бъде инактивиран чрез включването на H2A.Z в състава им (CENP-A/H2A.Z). Включването на H2A.Z в центромерен CENP-A хроматин изглежда елиминира митотичното смущение, генерирано от излишъка от CENP-A. Това е напълно ново знание, което ще открие нови възможности за изследване на хромозомната биология. Трябва да се отбележи, че нарушенията на функциите на H2A.Z са пряко свързани с развитието на няколко заболявания, по-специфично различни видове рак. Например, H2A.Z изглежда е важен играч при недребноклетъчен белодробен рак. Изчерпването на GAS41 (компонент на ремоделиращи активности на хроматина, отговорни за депозирането на H2A.Z) или нарушаването на взаимодействието между неговия YEATS домейн и ацетилираните хистони, намалява асоциацията на хистоновия вариант H2A.Z с хроматина и потиска растежа и оцеляването на раковите клетки както *in vitro*, така и *in vivo*. В допълнение, промените в H2A.Z хроматина са свързани с хромозомни сегрегационни дефекти, както и с нарушена цитокинеза. Това води до мейотична анеуплоидия, основна причина за спонтанни аборти, стерилитет и вродени дефекти, включително синдроми на Даун, Едуардс и Патау, които засягат значителна част от новородените всяка година. Очаква се този проект да подобри разбирането ни за молекулярните механизми, които пораждат гореспоменатите генетични дефекти.



Членове на научния колектив

<i>Организации/участници¹</i>	<i>Бележка²</i>
Базова организация:	
Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“	
Ръководител на научния колектив	
Проф. Стефан Димитров	
Участници:	
Доц. Ива Угринова, доктор Главен асистент Йордана Тодорова, доктор Главен асистент Иван Илиев, доктор Главен асистент Мария Петрова, доктор Асистент Мария Шрьодер, докторант Асистент Илиян Банев Лаборант Нина Георгиева Александър Душков Александър Цинцаров Лазар Лазаров	МУ, ПД МУ, ДО МУ СТ СТ СТ
Партньорска организация:	
Institute of Advanced Biosciences, Grenoble, France (IAB, Grenoble)	
Участници:	
Jan Vednar - Колаборатор, чуждестранен член на екипа, който няма да бъде финансиран по проекта	УЧ
Партньорска организация:	
Institute of Genomics and Molecular and Cellular Biology, (IGBMC, Strasbourg)	
Участници:	
Ali Hamiche - Колаборатор, чуждестранен член на екипа, който няма да бъде финансиран по проекта	УЧ

Общ брой млад учен (МУ) **3**

Общ брой постдокторант (ПД) **1**

Общ брой докторанти (ДО) **1**

Общ брой студенти (СТ) **3**

¹ Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник

² Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), пенсионер (ПН) или учен от чужбина (УЧ) и съответната бройка.