

# Povzetek

Epitelijska celična adhezijska molekula (EpCAM) je transmembranski protein tipa I, ki ima pomembno vlogo v procesih celične proliferacije, diferenciacije in adhezije. Izraža se v epitelijskih in zarodnih celicah, njegovo izražanje pa je povečano pri številnih karcinomih, zaradi česar je prepoznan tudi kot tumorski označevalec. V celicah je neposredno udeležen v celično adhezijo in signaliziranje. V obeh primerih ima pomembno vlogo homo-oligomerizacija proteina. Pri adheziji homo-oligomerizacija predstavlja osnovo nastanka od kalcija neodvisnih homofilnih celičnih stikov, pri signaliziranju pa oligomerno stanje posredno vpliva na regulacijo proteolitične razgradnje. Mehanizem in regulacija oligomerizacije še nista natančno raziskana. Splošno je sprejeto, da EpCAM tvori *cis*-dimere, ki se nato preko interakcije dveh *cis*-dimerov na sosednjih celicah povežejo v *trans*-tetramer. V sklopu našega raziskovalnega dela smo z uporabo štirih komplementarnih metod (SAXS, XL-MS, BAA in FLIM-FRET) opravili poglobljeno strukturno in biokemijsko analizo oligomerizacije. Rezultati SAXS, XL-MS in BAA jasno kažejo, da EpCAM v raztopini tvori *cis*-dimere, ne pa *trans*-tetramerov. Med dimeri zunajceličnih domen EpCAM-a namreč nismo zaznali nobenih biološko relevantnih interakcij, še posebej ne takih, ki bi lahko predstavljale osnovo za nastanek homofilnih celičnih stikov. Do enakih ugotovitev smo prišli tudi z analizo FLIM-FRET v celičnih linijah. Čeprav smo kot prvi uspeli eksperimentalno potrditi obstoj *cis*-dimerov *in vivo*, na območju celičnih stikov nismo zaznali nobenih interakcij med molekulami EpCAM-a na sosednjih celicah. Naši rezultati predstavljajo nedvoumen dokaz, da EpCAM v resnici ni homofilna celična adhezijska molekula, kar njegovo vlogo v celicah postavlja v popolnoma nov kontekst. Na osnovi teh ugotovitev bo mogoče razjasniti nekatera do sedaj navidez nasprotujoča si opažanja o njegovem delovanju. To bo pomembno doprineslo k napredku raziskav tako na področju razvoja in organizacije epitelijskih tkiv, kot tudi na področju nastanka karcinomov.

Ključne besede: EpCAM, celična adhezija, oligomerizacija