

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Cząsteczki kwasu rybonukleinowego (RNA) syntetyzowane przez polimerazę RNA II posiadają na końcu 5' charakterystyczną strukturę zwaną kapem (ang. cap). Ta struktura chroni cząsteczki RNA przed aktywnością egzonukleaz, co zwiększa stabilność transkryptów. W komórkach ludzkich kap składa się z metyloguanozyny połączonej „tyłem do przodu” poprzez mostek trójfosforanowy z pierwszym transkrybowanym nukleotydem, którego ryboza, a także często ryboza drugiego transkrybowanego nukleozydu są metylowane. Za wprowadzenie tych modyfikacji odpowiedzialne są enzymy zwane metylotransferazami (MTazy). Udowodniono, że metylacja pierwszego nukleotydu jest niezbędna do prawidłowej obróbki mRNA, istotnie wpływa na wydajność translacji, a także blokuje rozpoznanie RNA jako „obcego”. Wiele wirusów wykształciło własne MTazy, które wprowadzają tę modyfikację. Dzięki temu wirusy mogą uniknąć rozpoznania przez białka antywirusowej odpowiedzi immunologicznej. To sprawia, że wirusowe MTazy są potencjalnym celem leków przeciwwirusowych. Jednak aby znaleźć związki hamujące działanie wirusowych MTaz niezbędne jest poznanie regulacji i mechanizmu działania ludzkiej MTazy.

Celem niniejszego projektu jest poznanie regulacji ludzkiej MTazy odpowiedzialnej za metylację kapu. Niedawno została rozwiązana struktura krystaliczna domeny katalitycznej tego enzymu. Potwierdzono także, że ludzka MTaza może metylować cząsteczki RNA *in vitro*, jednak nadal niewiele wiadomo o regulacji tego enzymu *in vivo*.

Nasze badania wstępne pokazały, że z ludzką MTazą oddziałuje helikaza RNA. Co ciekawe, helikaza ta zaangażowana jest w splicing oraz biogenezę rybosomów. Pojawia się pytanie, dlaczego te dwa enzymy, pełniące istotną rolę na różnych etapach obróbki RNA, oddziałują ze sobą? Celem naszego projektu jest pełna charakterystyka tego oddziaływania. W danych literaturowych znajdujemy informacje o białkach regulujących ludzkie MTazy. Dlatego zakładamy, że helikaza RNA może regulować aktywność MTazy *in vivo*. Zamierzamy ustalić (i) regiony obu białek zaangażowane w to oddziaływanie (ii) wpływ helikazy na aktywność MTazy oraz (iii) rolę tego oddziaływania w kontekście drugorzędowej struktury RNA.

Wyniki naszych badań z pewnością przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat regulacji ekspresji genów na wczesnym etapie obróbki mRNA jakim jest tworzenie kapu. Ponadto wygenerowane wyniki mogą w przyszłości istotnie przyczynić się do opracowania nowych leków przeciwwirusowych hamujących MTazy wirusowe, ale nie wpływających na aktywność ludzkiej MTazy, niezbędnej dla życia komórki.