

Eukariotyczne cząsteczki mRNA oraz inne RNA syntetyzowane przez polimerazę RNA II posiadają na końcu 5' wyjątkową strukturę nazywaną kapem (ang. *cap*). W tak zwanej strukturze kap 0 metylowana reszta guanozyny połączona jest z końcem 5' transkryptu nietypowym wiązaniem 5', 5'-trójfosforanowym. Struktura kap 0 warunkuje oddziaływanie mRNA z wieloma jądrowymi i cytoplazmatycznymi białkami oraz odgrywa wiele ról w procesie ekspresji genów, m.in. poprzez zwiększanie stabilności RNA oraz wpływ na splicing, transport między jądrem a cytoplazmą i inicjację translacji. U wyższych eukariontów mRNA i małe jądrowe RNA posiadają kolejne modyfikacje końca 5' w postaci metylacji reszt rybozy pierwszego i drugiego transkrybowanego nukleozydu (nazywane odpowiednio kap 1 i kap 2). Chociaż synteza struktury kap jest jednym z podstawowych procesów zachodzących podczas przygotowania cząsteczek mRNA do translacji, nasza wiedza na jej temat jest wciąż niekompletna. Szczególnie funkcje struktur kap 1 i kap 2 pozostają wciąż tajemnicą. Przyczyną tego stanu rzeczy może być fakt, że do niedawna nieznane były enzymy odpowiedzialne za syntezę tych struktur. U człowieka metylacje kap 0 i kap 1 występują we wszystkich cząsteczkach mRNA, natomiast jedynie około połowa cząsteczek RNA posiadających kap i ogon poliA zawiera metylację kap 2. W celu zrozumienia dlaczego nie wszystkie transkrypty mRNA posiadają metylację kap 2 konieczne jest zbadanie i porównanie specyficzności i struktur enzymów wprowadzających metylacje kap 1 i kap 2 – CMTr1 i CMTr2.

Dlatego też niniejszy projekt koncentruje się na identyfikacji RNA będących substratami CMTr2 oraz analizie wpływu sekwencji i struktury drugorzędowej substratu na jego rozpoznanie przez enzym. Ponadto, krystalografia rentgenowska białek odegra kluczową rolę podczas weryfikacji wyników powyższych analiz dostarczając nowych informacji na temat sposobu oddziaływania białka CMTr2 z RNA. Oczekiwany wynikiem projektu jest odkrycie kluczowych różnic między substratami i strukturami białek CMTr1 i CMTr2, które wyjaśnią ich różną specyficzność. Dzięki temu niniejszy projekt przyczyni się do zrozumienia funkcji struktur kap 1 i kap 2 w RNA, co z kolei pomoże poszerzyć naszą wiedzę na temat podstawowych procesów metabolicznych jakimi są translacja i splicing, jak również pozwoli rozwinąć nowe metody wykorzystujące metabolizm RNA w badaniach naukowych i medycynie.