

Genom jest postrzegany jako jednowymiarowa sekwencja DNA, której działanie może być wystarczająco dokładnie opisane przez określenie występujących w nim genów. W rzeczywistości funkcjonowanie genomu jest bardzo złożonym procesem zależącym od wielu czynników, z których jednym z kluczowych jest przestrzenna organizacja chromosomów i ich wzajemne ułożenie w jądrze komórkowym. Nić DNA o powszechnie znanym kształcie helisy razem z histonami (specjalnymi białkami na które nawinięte jest DNA) oraz innymi białkami składa się na chromatynę, która z kolei tworzy kolejne, wyższe formy organizacji. Ta złożona hierarchiczna struktura pozwala zmieścić całą nić DNA, która po rozwinięciu miałaby ponad 2 metry długości, w jądrze komórkowym o rozmiarze porównywalnym do średnicy pajęczej nici.

Jedną z najbardziej charakterystycznych i istotnych form tej organizacji są pętle chromatynowe, które tworzą się kiedy dwa różne odległe fragmenty chromatyny zostają połączone ze sobą. Pętle pełnią różnorodne role. Niektóre tworzą się po to, aby fragmenty chromatyny zawierające geny mogły dostać się w pobliże specjalnych miejsc gdzie zostaną aktywowane, tak żeby mogła zostać przepisana zawarta w nich informacja. Inne z kolei pełnią rolę architektoniczną, oddzielając od siebie regiony chromosomów o odmiennej charakterystyce, zwane domenami topologicznymi. Zaburzenie pętli może prowadzić do rozregulowania aktywności genów, a w konsekwencji do różnych chorób, w tym nowotworowych.

Celem projektu jest utworzenie oprogramowania do przeprowadzania symulacji komputerowych pozwalających na tworzenie bardzo dokładnych trójwymiarowych modeli struktury genomu. Możliwe będzie zarówno odtwarzanie struktury całego jądra komórkowego jak i pojedynczych chromosomów, lub wybranych krótszych regionów, np. takich zawierających ważny dla naukowców gen. Modelowanie będzie oparte głównie na pętlach chromatyny jako na podstawowej jednostce organizacji genomu ludzkiego.

W pierwszym kroku zostanie przeprowadzona analiza danych o modyfikacjach epigenomicznych (tj. o białkach przyłączających się do chromatyny, które nie modyfikują samego DNA, ale wpływają na jego funkcjonowanie) i ich rozmieszczeniu w genomie w stosunku do pętli i domen topologicznych. Krok ten powinien pozwolić wyodrębnić główne czynniki mające wpływ na strukturę. Następnie na podstawie różnych wzorców tych modyfikacji zostaną wyodrębnione typy pętli oraz domen, oraz zbadane zostaną zachodzące między nimi relacje. Na tej podstawie zostaną stworzone biologiczne modele, które następnie poddamy weryfikacji (m.in. przez porównanie z obrazami uzyskanymi przy użyciu mikroskopii elektronowej i konfokalnej). W ostatniej fazie projektu uzyskane struktury wykorzystane zostaną do przeprowadzenia symulacji dynamiki molekularnej, które pomogą lepiej określić ich dynamiczne właściwości.

Dane uzyskane w projekcie powinny pozwolić na lepsze zrozumienie czynników wpływających na organizację genomu oraz mechanizmy za nią odpowiedzialne, a w konsekwencji pogłębić naszą wiedzę o funkcjonowaniu genomu jako złożonej całości. Zamierzamy publicznie udostępnić utworzone oprogramowanie tak aby mogli z niego korzystać inni naukowcy. Biolodzy będą mogli dzięki temu tworzyć interaktywne trójwymiarowe wizualizacje interesujących ich fragmentów genomu, zaś bioinformatycy będą w stanie dalej rozwijać utworzony przez nas model biofizyczny dodając nowe czynniki i testując nowe hipotezy.