

Białko p53, w odpowiedzi na różne czynniki stresowe działające na komórkę, aktywuje transkrypcję genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, apoptozę i naprawę DNA. Nazywane jest głównym supresorem nowotworzenia oraz „strażnikiem genomu”, ponieważ zapewnia stabilność materiału genetycznego i zapobiega podziałom komórek z mutacjami, które mogą prowadzić do transformacji nowotworowych. Gen *p53* należy do najintensywniej badanych genów ludzkich w okresie ostatnich trzech dekad.

Stosunkowo niedawno wykazano, że ekspresja genu *p53* zachodzi z wykorzystaniem kilku promotorów transkrypcyjnych, transkrypty ulegają alternatywnemu składaniu i wykorzystują alternatywne miejsca inicjacji translacji. W konsekwencji, prowadzi to do generowania w komórce szeregu izoform białka p53. Co jest niezwykle istotne, niedawno zaobserwowano, że zaburzenie ekspresji izoform p53 odgrywa ważną rolę w powstawaniu nowotworów, różnicowaniu komórek i odpowiedzi komórki na atak patogenów.

Ekspresja różnych izoform białka p53 może być regulowana na wielu poziomach: syntezy wariantów mRNA p53 i ich zróżnicowanej trwałości w komórce, różnej wydajności syntezy poszczególnych izoform białka p53, ich modyfikacji potranslacyjnej i różnej podatności na degradację. Uważa się, że w porównaniu do regulacji na poziomie transkrypcji, regulacja translacji umożliwia komórce znacznie szybszą odpowiedź na zmiany spowodowane działaniem czynników generujących stres lub anty- czy proapoptotycznymi.

Chociaż proces translacji regulowany jest na każdym z trzech etapów: inicjacji, elongacji i terminacji, w największym stopniu dotyczy to etapu inicjacji, kiedy rybosom przyłącza się do mRNA i wybierany jest kodon inicjacyjny. Inicjacja translacji jest procesem złożonym, będącym pod kontrolą szeregu czynników białkowych, które oddziałują nie tylko z rybosomem, ale również z elementami regulatorowymi w mRNA. Ponadto, obecne w regionie niekodującym 5' mRNA elementy struktury drugo- i trzeciorzędowej stanowią miejsca wiązania wielu białek oraz krótkich niekodujących lub antysensowych RNA, wpływających na translację.

Celem proponowanego projektu jest wyjaśnienie roli białek, które wiążą się do regionu niekodującego 5' ludzkiego mRNA p53 w regulacji ekspresji białka p53 pełnej długości i jego głównej izoformy $\Delta 40p53$, na poziomie translacji. Zweryfikowana zostanie hipoteza, że rozkład poszczególnych izoform p53 w komórce i odpowiedź komórki na stres regulowane są na poziomie translacji, a regulacja ta zachodzi głównie na drodze specyficznych oddziaływań regionu niekodującego 5' mRNA p53 z białkami.

W projekcie zostaną zidentyfikowane białka, które wiążą się do głównych wariantów regionu niekodującego 5' mRNA p53, potencjalnie uczestniczące w regulacji funkcjonowania tego mRNA. Bardzo ważne będzie określenie, które z tych białek oddziałują specyficznie, a które niespecyficznie. Ponadto, w testach funkcjonalnych, badana będzie rola wybranych białek w procesie translacji p53 pełnej długości i jego głównej izoformy $\Delta 40p53$.

Proponowane badania pomogą zrozumieć rolę czynników białkowych oddziałujących z regionem niekodującym 5' mRNA p53 w regulacji ekspresji białka p53 i jego izoformy $\Delta 40p53$ w warunkach normalnych i stresowych. Mechanizmy, które decydują o poziomie poszczególnych izoform p53 w komórce, w różnych warunkach, nie zostały jak dotąd poznane. Ponadto, nowo zidentyfikowane białka posłużą poszukiwaniu związków między ekspresją p53 i innymi procesami komórkowymi, w których te nowe białka uczestniczą. Uzyskane informacje posłużą dalszym badaniom, mających na celu wyjaśnienie roli nowo zidentyfikowanych białek w regulacji aktywności p53 w komórce, transformacji nowotworowej oraz w odpowiedzi komórkowej na infekcje bakteryjne i wirusowe.