

Do niedawna większość badań skupiała się na białkach, gdyż cząsteczki RNA postrzegane były jedynie jako pasywny element uczestniczący w przekazywaniu informacji genetycznej z DNA na białko. Obecnie wiadomo jednak, że z większości materiału genetycznego powstają RNA, które pomimo tego że nie kodują białek, zaangażowane są w niemal wszystkie aspekty aktywności komórki. Choć zbudowane jedynie z czterech różnych reszt nukleotydowych, cząsteczki RNA przyjmują skomplikowane struktury drugo- i trzeciorzędowe. Ta „wrodzona” zdolność RNA do zwijania w struktury przestrzenne tworzy szkielet, istotny w wewnątrzcząsteczkowych kontaktach RNA-RNA oraz międzycząsteczkowych oddziaływaniach z białkami lub niskocząsteczkowymi ligandami. Dzięki temu struktura RNA pełni istotne funkcje na wielu etapach ekspresji genów. Etapem, który nas najbardziej interesuje jest rola struktury matrycowego RNA (mRNA) w procesie inicjacji translacji białek.

Translacja jest finalnym etapem dekodowania informacji genetycznej. Podzielona jest na inicjację, elongację i terminację, przy czym etap inicjacji jest najważniejszy, ponieważ obejmuje wiązanie rybosomu do mRNA. Z tego względu jest ściśle regulowany, umożliwiając szybką adaptację komórki do zaistniałych warunków bez konieczności syntezy mRNA *de novo* oraz jego transportu z jądra do cytoplazmy.

Synteza białek wymaga ogromnych nakładów energii. Dlatego w warunkach stresowych jest silnie obniżana. Jednakże, aby przystosować się i przetrwać, komórka musi utrzymać translację określonych białek umożliwiających skoordynowaną odpowiedź na stres. Najważniejszym z nich jest p53.

Białko p53 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który kontrolując ekspresję kilkuset genów odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi na stres. Zatrzymując podziały komórkowe pozwala na uruchomienie mechanizmów naprawczych i tym samym przetrwanie komórki. Jeżeli jednak uszkodzenia są zbyt duże indukuje apoptozę, eliminując komórki uszkodzone i potencjalnie szkodliwe. Poziom białka p53 podlega bardzo ścisłej regulacji. Dotychczas uważano, że jego wzrost podczas warunków stresowych spowodowany jest modyfikacjami, które zwiększają stabilność białka. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że w warunkach stresowych poziom białka p53 jest wydajnie regulowany także na poziomie inicjacji translacji.

Chociaż proces ten został dość dobrze scharakteryzowany funkcjonalnie to rola struktury mRNA p53 jest słabo poznana. Niniejszy projekt skupia się na zdobyciu wiedzy, która wyjaśni, zależne od struktury RNA, fundamentalne mechanizmy kontrolujące aktywność translacyjną mRNA p53. Stosując szereg metod z zakresu biochemii kwasów nukleinowych i białek zidentyfikujemy motywy strukturalne w mRNA p53, które regulują proces syntezy białka p53 w wyniku oddziaływań typu RNA-RNA oraz tworzenia miejsc wiązania dla ważnych białek. Rezultaty naszych badań wzbogacą istotnie wiedzę podstawową na temat struktury i funkcji regulatorowych RNA, a w przyszłości mogą przyczynić się do stworzenia skutecznych terapii przeciwnowotworowych, których celem będą silnie ustrukturalizowane regiony mRNA p53.