

Przepis na życie zapisany w DNA i karteczki z przepisami – RNA

U podstaw życia leżą procesy zachodzące w mikroskali wewnątrz komórek każdego organizmu. Komórki zawierają przepis na ich budowę, a w przypadku organizmów wielokomórkowych, takich jak człowiek również na budowę całego organizmu. Przepis ten przechowywany jest w sekwencji genomowego DNA w postaci genów. Od tego jakie informacje – geny, zostaną z genomowego DNA odczytane zależy czy powstające komórki rozwiną się w komórki rozrodcze, nerwowe, mięśniowe lub inne. DNA stanowi trwały nośnik informacji genetycznej przekazywany z pokolenia na pokolenie tymczasem w każdej komórce produkowane są miliony kopii innego rodzaju nośnika informacji – RNA. RNA jest rodzajem formy służącej powstawaniu określonego rodzaju produktu. Istnieje wiele różnych rodzajów RNA. Część z nich spełnia określone funkcje strukturalne lub katalityczne, część służy produkcji białka wchodząc w skład maszyny molekularnej produkującej białko zwaną rybosomem lub będąc zapisem informacji jakie białko ma z niego powstać. Te ostatnie RNA określane jest mianem matrycowego RNA lub mRNA. RNA podlega ciągłej syntezy i degradacji w związku z czym stanowi o tymczasowym stanie komórki i kierunku jej rozwoju. RNA powstaje również lub jest specyficznie degradowane w odpowiedzi na czynniki środowiskowe, stres komórkowy, infekcje lub w procesach chorobowych i nowotworzenia.

Ciekawe życie RNA

Całokształt zmian towarzyszących życiu RNA określane jest mianem metabolizmu RNA. Regulacja metabolizmu RNA w komórkach ma zasadnicze znaczenie dla ich prawidłowego funkcjonowania. Istnieje wiele różnych sposobów wykorzystywanych przez komórki w regulacji metabolizmu RNA poczynając od regulacji wydajności jego powstawania tj. transkrypcji RNA, poprzez regulację różnych procesów obróbki RNA, aż po regulację tempa degradacji RNA. Ważnymi elementami RNA są końce tej cząsteczki znane jako koniec 5' i koniec 3', które w przypadku większości RNA podlegają specyficznym modyfikacjom gwarantującym prawidłowe funkcjonowanie oraz stabilność tych RNA. W ostatnich latach odkryto nowy sposób regulacji metabolizmu RNA polegający na dodaniu niezakodowanych w genomie urydyn do końców 3' RNA w procesie określanym mianem urydylacji. Wykazano istotną rolę urydylacji w rozwoju komórek płciowych, na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego, w komórkach nieodróżnionych, lecz również w dojrzałych komórkach somatycznych (tj. innych niż plemniki i komórki jajowe). Urydylacja jest powszechna. Dotyczy m.in. mRNA większości genów kodujących białka przy czym odsetek urydylowanych mRNA jest różny dla różnych mRNA i waha się od ~5 do ponad 50%. Podobnie wykazano, że urydylacji podlegają inne rodzaje RNA, te które nie kodują białek. U człowieka występują dwa białka – enzymy, które przeprowadzają urydylację RNA – TUT4 i TUT7, określane mianem TUTazy. Co ważne, mechanizmy leżące u podstaw urydylacji oraz efekty urydylacji na metabolizm RNA nie są dobrze poznane.

Cel projektu i spodziewane rezultaty

Celem tego projektu badawczego jest poznanie globalnego zróżnicowania końców 3' RNA ze szczególnym uwzględnieniem urydylacji z zastosowaniem najnowszych metod i urządzeń. Badania przeprowadzone zostaną w komórkach ludzkich nieodróżnionych i pluripotentnych tj. takich, które mogą rozwinąć się w wiele różnych dojrzałych typów komórek. Zbadane zostaną mechanizmy leżące u podstaw urydylacji przez TUTazy w tym określone zostaną inne białka potencjalnie zaangażowane w ten proces. Zbadane zostaną efekty urydylacji na funkcjonalność różnych RNA w tym na zdolność produkcji białek na matrycy urydylowanych mRNA. Jest prawdopodobne, że odkryte zostaną nowe ścieżki regulacji RNA. Uzyskane wyniki pozwolą dogłębnie zrozumieć te procesy na poziomie molekularnym.