

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Tytuł: *Rola retrogenów w regulacji splicingu*

Nasze rozumienie funkcji pełnionych przez retrokopie genów kodujących białka przeszło na przestrzeni ostatnich lat znaczącą ewolucję. Sekwencje te, uważane początkowo za powstające w procesie odwrotnej transkrypcji nieaktywne pseudogeny, okazały się grać istotne role biologiczne. Mają one nie tylko wpływ na kształtowanie się złożoności i zróżnicowania genomów, transkryptomów i proteomów różnorodnych organizmów ze świata roślin i zwierząt, ale także zaangażowane są w złożone mechanizmy molekularne i kompleksowe szlaki komórkowe, z odpowiedzią immunologiczną oraz procesem nowotworzenia włącznie. Jednakże, pomimo wciąż napływających doniesień na temat tych interesujących sekwencji, nie wszystkie ich funkcje są dobrze poznane i opisane. Nasza wiedza na temat roli pełnionej przez retrokopie najczęściej ogranicza się do wyników badań uzyskanych albo z analiz pojedynczych przypadków, albo z dużych przesiewowych analiz bioinformatycznych często kończących się jedynie na przewidywaniu prawdopodobnego sposobu działania retrokopii.

Jedną z mniej przebadanych funkcji retrokopii jest ich wpływ na proces transkrypcji innych genów, a w szczególności genów, w których intronach są one zlokalizowane. Nasze badania wstępne sugerują, że ekspresja różnych form transkrypcyjnych (wariantów splicingowych) genu gospodarza może być związana z transkrypcją zagnieżdżonej retrokopii. Co więcej, przypuszczamy, że obecność aktywnej retrokopii (retrogenu) w intronie innego genu może, wpływając na dynamikę procesu jego transkrypcji, regulować proces wycinania intronów z nowopowstającej cząsteczki RNA. Dlatego też, w proponowanym projekcie za główny cel obraliśmy weryfikację powyżej opisanej potencjalnej funkcji retrokopii. Badania skupione będą na retrokopiach obecnych w genomie człowieka, a do ich realizacji wykorzystane zostaną zarówno metody bioinformatyczne, jak i nowoczesne techniki eksperymentalne z wykorzystaniem ludzkich linii komórkowych. Oprócz wielkoskalowej identyfikacji retrokopii potencjalnie zaangażowanych w regulację ekspresji wariantów splicingowych innych genów, wybrane przypadki zostaną poddane szczegółowym badaniom eksperymentalnym obejmującym analizę ekspresji, wyciszenie retrokopii poprzez genomową delecję promotora, jak i analizę dynamiki procesu transkrypcji przed i po delecji retrokopii.

Proponowane badania nie tylko wzbogacą nasze zrozumienie podstawowych procesów biologicznych obejmujących interferencje transkrypcji, regulacje procesu splicingu oraz molekularne współzależności pomiędzy parą retrokopia-gen, ale także będą ważne dla badań dotyczących biologii i genetyki molekularnej człowieka oraz badań medycznych.