

Regulacja ekspresji genów to szereg skomplikowanych procesów zachodzących na wielu poziomach, takich jak transkrypcja, dojrzewanie i modyfikacja cząsteczek RNA, ich degradacja oraz translacja. Prawidłowy przebieg tych procesów zależy od wielu mechanizmów kontroli, które mają na celu utrzymanie właściwego poziomu kodujących i niekodujących RNA poprzez regulację ich stabilności oraz wykrycie i eliminację niefunkcyjnych i zbędnych cząsteczek. Jednym z najważniejszych mechanizmów kontroli jakości RNA, który bierze również udział w regulacji ich ekspresji, jest proces NMD (*ang.* Nonsense Mediated mRNA Decay). Mechanizm ten rozpoznaje transkrypty zawierające przedwczesny kodon terminacji translacji (PTC, *ang.* Premature Termination Codon), co w konsekwencji zapobiega akumulacji skróconych form białek potencjalnie szkodliwych dla komórki. Istotę NMD podkreśla fakt, że zaburzenia w jego działaniu powodują zmiany ważnych procesów komórkowych. NMD pełni kluczową rolę w zapobieganiu wielu chorob, m.in. β -talasemii, mukowiscydozy, dystrofii mięśniowej Duchenna, jak i nowotworów, np. przez regulację poziomu genu *BRCA1*. Około 11% wszystkich ludzkich chorób genetycznych jest spowodowanych nonsensownymi mutacjami, które generują przedwczesne kodony terminacji translacji w mRNA. Najnowsze badania, szczególnie u roślin, wskazują na istotną funkcję NMD w zmieniających się warunkach środowiska, co jest związane z odpowiedzią na stres biotyczny. Z tego względu określanie procesu NMD jako tylko mechanizmu kontroli jakości RNA jest nie do końca słuszne, a jego multifunkcjonalne znaczenie dla homeostazy komórkowej, szczególnie w warunkach stresowych, powinno zostać dokładniej zbadane.

Mechanizm NMD w organizmach roślinnych jest słabo poznany, szczególnie w porównaniu do innych organizmów modelowych takich jak drożdże, nicienie, muszka owocowa czy człowiek. Podstawowe czynniki kompleksu NMD są wysoce konserwowane ewolucyjnie, natomiast sam proces rozpoznawania, regulacji oraz degradacji wadliwych mRNA może się znacznie różnić. Dotychczasowe badania roślinnego procesu NMD wskazują na jego większą złożoność niż w innych organizmach.

Głównym celem przedstawionego projektu realizowanego w ramach mojej pracy doktorskiej jest kompleksowa analiza roślinnego procesu NMD u modelowej rośliny *Arabidopsis thaliana*, a w szczególności identyfikacja i wyjaśnienie specyficznych funkcji nowych czynników zaangażowanych w ten mechanizm. Ponadto zostanie zbadana regulacja procesu NMD przez modyfikację RNA, jak i fizjologiczna rola NMD w odpowiedzi na stres cieplny. Realizacja tych planów obejmuje badania z zakresu proteomiki i analiz fenotypów molekularnych, które będą realizowane poprzez zastosowanie podstawowych, jak i zaawansowanych metod biologii molekularnej.

Zrozumienie mechanizmu regulacji procesu NMD u *A. thaliana* będzie mieć wpływ nie tylko na stan wiedzy w organizmach roślinnych, ale także w sposób bardziej globalny u wszystkich eukaryota, szczególnie w przypadku wykazania nowej roli modyfikacji mRNA w rozpoznawaniu substratów NMD. Przeprowadzone w ramach mojej rozprawy doktorskiej badania umożliwią szczegółową charakterystykę mechanizmu NMD u *A. thaliana*, a uzyskane wyniki znacząco poszerzą wiedzę na temat składu, działania, fizjologicznego znaczenia procesu NMD u roślin oraz jego potencjalnej regulacji przez jedną z modyfikacji w cząsteczkach mRNA.