

## **Pionierskie badania struktury i funkcji G-kwadrupleksów miRNA**

miRNA to krótkie, niekodujące RNA o ogromnym potencjale regulacyjnym ekspresji genów. Wpływają one na szereg procesów komórkowych, ich wzrost, proliferację, różnicowanie tkanek, rozwój embrionalny, apoptozę i sygnalizację komórkową. Nawet nieznaczne wahania w poziomie poszczególnych miRNA mogą skutkować poważnymi zmianami na poziomie transkryptomu, w efekcie również w fenotypie.

Obecnie w bazie miRBase zdeponowanych ponad 2 500 sekwencji ludzkich miRNA. Zgodnie z ogólnie przyjętym modelem działania miRNA specyficzność miRNA zakodowana jest w ich sekwencji. Postuluje się, że do rozpoznania sekwencji targetowej przez miRNA wystarczy komplementarność sekwencji wynosząca zaledwie 7 nt (obejmująca rejon 'seed' miRNA). Zastanawiające jest w jaki sposób tak krótka sekwencja może zapewnić specyficzność działania miRNA. W świetle wcześniejszych badań, które wskazują, że sekwencje o długości 10 nukleotydów i krótsze nie są unikalne w genomie ludzkim, wątpliwe jest aby oddziaływania miRNA-mRNA obejmujące zaledwie parę nukleotydów mogły zagwarantować specyficzność działania miRNA.

Pokazaliśmy, że miRNA mogą przyjmować w komórce postać spinki do włosów lub dupleksów oraz dostarczyliśmy dowody, że struktura miRNA może wpływać na ich funkcje (Belter A et al, 2015; Rolle K et al., 2016). Ponadto zauważyliśmy, że niektóre dojrzałe miRNA posiadają motyw typowy dla kwadrupleksów, tj. GGN(1-7)GGN(1-7)GGN(1-7)GG. Z wykorzystaniem metod fizykochemicznych oraz biochemicznych pokazaliśmy, że miR-3620 w obecności jonów potasu przyjmuje w roztworze strukturę kwadrupleksu.

Celem projektu jest dostarczenie dowodów, że miRNA mogą tworzyć strukturę kwadrupleksów, nie tylko w warunkach *in vitro* ale również w komórkach, a także określenie w jaki sposób struktura miRNA wpływa na ich funkcję.

Projekt ma dużą wartość poznawczą. Dostarczenie dowodów na istnienie w komórce kwadrupleksów miRNA może zrewolucjonizować spojrzenie na temat funkcjonowania miRNA. Dostarczy nową wiedzę o funkcji miRNA oraz praktyczne przesłanki przydatne z punktu widzenia projektowania narzędzi terapeutycznych opartych na miRNA.

Belter A, Gudanis D, Rolle K, Piwecka M, Gdaniec Z, Naskręt-Barciszewska MZ, Barciszewski J (2015) Mature miRNA form secondary structure which suggests their function beyond RISC, PLOS One, 9, e113848.

Rolle K, Piwecka M, Belter A, Wawrzyniak D, Jeleniewicz J, Naskręt-Barciszewska MZ, Barciszewski J (2016) The sequence and structure determine the function of mature human miRNAs, PLOS One, 11, e0151246.