

Streszczenie popularnonaukowe

Przekazywanie informacji genetycznej jest warunkowane nie tylko samym kodem genetycznym, ale także regulacją ekspresji kodowanych przez niego cząsteczek RNA i białek. Procesy prowadzące do ekspresji genów, czyli transkrypcja, dojrzewanie i eksport RNA oraz translacja, są regulowane i poddawane kontroli jakości. Jednym z elementów, który determinuje losy cząsteczki mRNA jest struktura na końcu 5' zwana kapem. W związku z tym mechanizmy zaangażowane w kontrolę poprawności kapu mają duże znaczenie w regulacji ekspresji genów.

Dotychczasowe wieloletnie badania w organizmach eukariotycznych pozwoliły na poznanie procesów związanych z syntezą i rolą kanonicznego kapu m⁷G. Wiadomo, że struktura ta wpływa na stabilność transkryptów i ich lokalizację komórkową, oraz jest szczególnie istotna dla wydajnej translacji. Od wielu lat znane są też inne struktury kapu obecne na końcach 5' specyficznych transkryptów, np. kap hipermetylowany czy kapy posiadające modyfikacje różnych grup chemicznych. Kapy te charakteryzują się odmiennymi właściwościami niż kap kanoniczny i wpływają na różne aspekty metabolizmu cząsteczek zawierających je cząsteczek RNA, takich jak stabilność, lokalizacja czy oddziaływanie z innymi czynnikami. Ponadto, na końcu 5' RNA może znajdować się niekompletny kap, którego obecność powoduje eliminację transkryptu przez białka z rodziny DXO.

Zaskakującym odkryciem ostatnich dwóch lat jest istnienie nowego typu kapu mRNA u eukariota zbudowanego z dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺). Do tej pory poznana została funkcja tej struktury w komórkach ludzkich, która polega na kierowaniu mRNA do degradacji również przez białka DXO. W przeciwieństwie do kanonicznego kapu, synteza kapu NAD⁺ nie jest dobrze poznana, wydaje się, że może być dodawany do RNA podczas transkrypcji przez polimerazę II lub potranskryptyjnie. Również inne aspekty metabolizmu tej struktury i zawierających ją transkryptów są niejasne, co w szczególności dotyczy organizmów roślinnych, w których do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań w tej dziedzinie.

Nasze wstępne wyniki potwierdziły istnienie NAD-owanych cząsteczek RNA (NAD⁺-RNA) u modelowej rośliny, *Arabidopsis thaliana*. Ponadto, nasze dotychczasowe badania dotyczące aktywności enzymatycznej i funkcji komórkowych roślinnego homologa białka DXO (DXO1) wykazały, że, w przeciwieństwie do ssaczych odpowiedników, posiada on bardzo słabe aktywności związane z metabolizmem kanonicznego i niekompletnego kapu, natomiast jest bardzo silnym enzymem deNADującym, czyli usuwającym NAD⁺ z końca 5' RNA. Pozwala to przypuszczać, że jego funkcja komórkowa może polegać właśnie na tej aktywności.

W ramach przedstawionego projektu zamierzamy potwierdzić istnienie transkryptów zawierających kap NAD⁺ u roślin, zbadać poziom i stabilność tych cząsteczek oraz wpływ na wydajność translacji oraz ustalić ich funkcjonalną klasyfikację. Naszym celem jest również potwierdzenie udziału białka DXO1 w degradacji NAD⁺-RNA, określenie białkowych interaktorów DXO1 oraz innych białek potencjalnie zaangażowanych w ten proces. Chcielibyśmy także ustalić, czy w roślinach obecne są inne niekanoniczne struktury kapu 5' RNA. Zbadanie metabolizmu kapu NAD⁺ u roślin, ustalenie jakie komórkowe procesy są regulowane za pomocą tej nietypowej klasy transkryptów i poznanie ich znaczenia fizjologicznego w istotny sposób wzbogaci stan wiedzy na temat nowo odkrytego kapu oraz przyczyni się do zrozumienia kompleksowości ścieżek metabolizmu RNA w organizmach eukariotycznych.