

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Tajemnica życia na poziomie molekularnym polega na regulacji ekspresji genów: ekspresji właściwego genu, we właściwym czasie i we właściwym miejscu.

Ekspresja genów to proces, który pozwala na odcodowanie informacji genetycznej zawartej w odcinku DNA zwanym genem, oraz przepisanie jej na produkt genu, którym zazwyczaj jest białko. Proces ten jest ściśle kontrolowany. DNA zawiera informację na temat budowy białka, ale w celu ekspresji genu niezbędne jest pośrednictwo RNA informacyjnego (ang. messenger RNA, mRNA). mRNA stanowi matrycę dla budowy białka i jest syntetyzowane w procesie zwanym transkrypcją przez polimerazę RNA II (Pol II).

Ludzkie DNA poza genami zawiera też długie odcinki niekodujące białka. Prawidłowa transkrypcja RNA wymaga rozpoznania przez Pol II miejsca początku oraz końca genu. Pomagają w tym białkowe czynniki inicjacji, wydłużania i terminacji (czyli zatrzymania) transkrypcji. Proces terminacji transkrypcji jest najsłabiej poznanym aspektem ekspresji genów. Tymczasem prawidłowa terminacja jest niezbędna do wydajnej syntezy poprawnej cząsteczki mRNA, funkcjonalnego oddzielenia sąsiadujących genów oraz odzyskania potrzebnej puli Pol II. Dodatkowo terminacja hamuje, bardzo powszechną w ludzkim genomie, transkrypcję niekodującego RNA.

W swoich ostatnich badaniach wykazałam, że w komórkach ludzkich oraz u innych kręgowców na niektórych genach transkrypcja zatrzymywana jest przedwcześnie. Odpowiedzialny jest za to czynnik terminacji PCF11. Przedwczesna terminacja transkrypcji za pośrednictwem PCF11 obniża poziom wielu ważnych białek, które odpowiedzialne są za regulację ekspresji genów, zarówno na poziomie transkrypcji jak i obróbki RNA. Sugeruje to istnienie dotychczas niedocenionego mechanizmu kontroli ekspresji genów przy pomocy przedwczesnej terminacji transkrypcji. Zaproponowany projekt ma na celu lepsze zrozumienie tego nowego mechanizmu.

Projekt podzielony jest na trzy szczegółowe cele i podczas jego realizacji przeprowadzone zostaną następujące typy badań:

- 1) Wyjaśnienie mechanizmu działania czynnika PCF11 powodującego przedwczesną terminację. Zbadane zostanie, które z czynności PCF11 wpływają na przedwczesną terminację: oddziaływanie z Pol II, wiązanie cząsteczki RNA, czy stymulacja procesu cięcia cząsteczki RNA przez oddziaływanie z innymi białkami.
- 2) Genomowa charakterystyka oraz analiza porównawcza rejonów przedwczesnej oraz normalnej terminacji transkrypcji, ze szczególnym uwzględnieniem pokrycia tych rejonów przez epigenetyczne znaczniki chromatyny oraz wiązanie czynników transkrypcyjnych.
- 3) Określenie częstości występowania przedwczesnej terminacji w ludzkich tkankach oraz podczas procesów rozwojowych u modelowych organizmów kręgowych, oraz identyfikacja nowych czynników powodujących przedwczesną terminację.

Uzyskana wiedza będzie opublikowana w międzynarodowych czasopismach naukowych i wykorzystywana przez naukowców na całym świecie, zajmujących się zarówno nauką podstawową jak i stosowaną. Regulacja ekspresji genów ma nadrzędne znaczenie we wszelkich procesach komórkowych, fizjologicznych oraz patologicznych. Dlatego poznanie nowych mechanizmów tej regulacji doprowadzi do lepszej diagnostyki i leczenia chorób, jak również praktycznych zastosowań w biotechnologii.