

Ekspresja wszystkich cech zakodowanych w DNA genomu jest regulowana na wielu poziomach: począwszy od modyfikacji chromatyny wpływających na transkrypcję DNA do RNA, poprzez regulacje stabilności i aktywności cząsteczek RNA, które dalej ulegają translacji do końcowego produktu - białek. Niektóre białka pełnią rolę enzymów, czyli białek umożliwiających i kontrolujących przebieg reakcji chemicznych zachodzących w komórce. Enzymy pełnią kluczową rolę w regulacji ekspresji cech komórki, mając zdolność modyfikacji białek, RNA lub DNA oraz chromatyny, która jest „opakowaniem” dla genomu. Ta odbywająca się na wielu poziomach sieć regulacji tworzy układy zależności i sprzężeń zwrotnych, które odpowiadają za stan komórki. W warunkach fizjologicznych ta sieć posiada wewnętrzną elastyczność i zdolność kompensacji, dzięki której utrzymuje w komórce stan równowagi, zwany homeostazą, który zapewnia zdrowie całego organizmu.

Liczne badania naukowe ostatnich lat dotyczą poznania mechanizmów regulacji, w które zaangażowane jest RNA. Wiele różnych enzymów modyfikuje cząsteczki RNA, przetwarza je lub degraduje, wpływając w ten sposób na ich aktywność, stężenie i okres półtrwania - czas, w którym są obecne w komórce i mogą spełniać swoją funkcję.

Enzym, którym jesteśmy zainteresowani, to białko odpowiedzialne za degradację RNA w jądrze komórkowym – centralnej części komórki. Interesujące jest to, że utrata aktywności tego enzymu prowadzi do akumulacji gatunków RNA, które w normalnej sytuacji występują w komórce w małej ilości. Ta akumulacja zakłóca homeostazę, co powoduje niezdolność komórki do prawidłowego podziału. Co ciekawe, jeśli mutacja jest łagodna, to problemy z podziałami komórki są nadal widoczne, mimo że nie można wykryć zmian w ilości znanych RNA kodujących białka. Zaburzona jest za to ilość gatunków RNA, które w prawidłowych warunkach są obecne w tak małych ilościach, że dotychczas często je zaniebdywano nazywając "śmieciovym RNA". Dodatkowo, regiony genomu, z których te RNA są transkrybowane, są teraz luźno upakowane w chromatynie. Wiadomo, że stopień upakowania DNA jest kluczowy dla właściwej segregacji genomu podczas podziału komórki.

Celem tego projektu jest zrozumienie, w jaki sposób nagromadzenie cząsteczek RNA, które fizjologicznie występują w bardzo małych stężeniach, może zakłócać sieć regulacji komórkowej, prowadzić do zaburzeń homeostazy i ostatecznie skutkować w niemożności dzielenia się komórki. Zrozumienie przyczyn zaburzeń podziału komórki może przyczynić się do zaprojektowania leków dla pacjentów z chorobą nowotworową, która rozwinęła się na skutek mutacji w badanym przez nas enzymie.