

Określenie roli końców 5' i 3' mRNA LINE-1 w biologii tego retrotranspozonu

Ludzki genom składa się z ponad 3 miliardów par zasad – pojedynczych literek kodu genetycznego. Gdyby powiązać wszystkie jego fragmenty w jedną nić liczyłaby ona blisko 2 metry długości. Innymi słowy w niemal każdej ludzkiej komórce znajdują się 2 metry bardzo cienkiej nitki DNA będącego ludzkim genomem. Ludzki genom jest ważny. Można by uznać, że musi być on szczególnie dopracowany, że znajdują się w nim tylko użyteczne informacje dotyczące rozwoju i cyklu życia człowieka. Zaskoczeniem dla wielu osób może być zatem informacja, że genom ludzki jest zlepkiem różnorodnych sekwencji, wśród których połowę stanowią „genetyczne pasożyty” i ich fragmenty.

Najliczniejszą grupą „genetycznych pasożytów” są tzw. retrotranspozony. Charakteryzują się one zdolnością do powielania swoich kopii poprzez przepisanie ich z genomowego DNA na RNA i ponownego umiejscawiania swojej kopii w nowych miejscach w genomie. Ten ostatni etap zachodzi w wyniku odwrotnej transkrypcji tj. przepisania RNA na DNA. Większość retrotranspozonoów jest relikami dawnych ekspansji „genetycznych pasożytów” i u współczesnego człowieka jest nieaktywna. Są jednak również aktywne retrotranspozony, których aktywacja ma miejsce w najważniejszych okresach rozwoju człowieka jako niezależnego biologicznego bytu. Kiedy? M.in. w trakcie tworzenia gamet oraz na wczesnym rozwoju zarodkowym, kiedy to rozwijający się człowiek nabiera właściwych sobie i unikatowych cech.

Aktywność retrotranspozonoów ma głównie negatywny wydźwięk. Mogą one prowadzić do powstawania sporadycznych mutacji w obrębie genów, prowadząc do schorzeń o podłożu genetycznym. W ostatnim czasie odkryto, że retrotranspozony są odpowiedzialne za tworzenie pozajądrowego DNA (tj. zlokalizowanego w cytoplazmie a nie w jądrze komórkowym) wywołującego komórkową odpowiedź immunologiczną. Ta z kolei leży u podstaw niektórych procesów neurodegeneracyjnych, nowotworzenia oraz starzenia komórkowego prowadzącego do starzenia na poziomie całego organizmu.

W jednej ze swoich ostatnich prac badawczych zaprezentowałem jeden z wielu sposobów w jaki retrotranspozony są powstrzymywane przed wbudowaniem w nowe miejsce w genomie poprzez ludzkie enzymy komórkowe wpływające na RNA retrotranspozono (https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.022). Ten projekt badawczy ma na celu zbadanie czy opisana przeze mnie ścieżka regulacji może mieć również drugie, negatywne, znaczenie w aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Ponadto zamierzam zbadać inne dotychczas słabo poznane molekularne mechanizmy w jaki retrotranspozony podlegają naturalnej regulacji w komórkach. Zrozumienie mechanizmów molekularnych w jaki retrotranspozony działają w komórkach jest istotne. Praca wielu badaczy pozwoli być może na opracowanie skutecznych narzędzi do przeciwdziałania negatywnym skutkom aktywności retrotranspozonoów, w tym na opracowanie terapii schorzeń neurodegeneracyjnych oraz spowolnienie procesów starzenia.