

## STRESZCZENIE POPULARNO-NAUKOWE

### **Rola trójwymiarowej organizacji genomu w ustanawianiu keratynocyto-specyficznej sieci interakcji enhancer-promotor.**

Naskórek to najbardziej zewnętrzna, samo-odnawiająca się część skóry i składa się z kilku warstw keratynocytów o różnym stopniu zróżnicowania. Naskórek jest niezbędny do przeżycia – ochrania ciało przed odwodnieniem, przenikaniem patogenów, oraz służy jako narząd zmysłów. Co ciekawe, duża część keratynocyto-specyficznych genów jest zgrupowana w jednym z trzech rejonów w genomie (loci) włączając epidermal differentiation complex (EDC).

Ludzkie i mysie genomy składają się z DNA o długości ~2m, które musi się zmieścić do jądra komórkowego o średnicy ok. 10  $\mu\text{m}$  – czyli ok. 200 tysięcy razy mniejszej. DNA jest więc ściśle upakowane. Z drugiej strony jednak musi być ono łatwo dostępne dla dużych kompleksów enzymatycznych uczestniczących w odczytywaniu i kopiowaniu genetycznej informacji. Wymaga to wysoce skoordynowanej organizacji przestrzennej.

Moje zainteresowania skupiają się na zrozumieniu znaczenia zmian w organizacji genomu dla regulacji aktywności genów. Moje dotychczasowe badania pokazały, że EDC, jedno z keratynocyto-specyficznych loci, zmienia się mocno w trakcie dojrzewania naskórka: przemieszcza się z jądrowej peryferii ku środku jądra, podczas, gdy jego centralna część ulega kompresji. Zaobserwowane zmiany okazały się niezbędne dla prawidłowej aktywności genów mieszczących się w EDC. Te wyniki pokazały, że aktywacja genów ważnych dla różnicowania się naskórka zależy od organizacji genomu. Jednak w dalszym ciągu nie wiemy, dlaczego tak się dzieje.

Aktywność genu zależy od interakcji pomiędzy kontrolnym rejonem na jego początku (zwanym promotorem) oraz innymi regulatorowymi miejscami, które mogą być zlokalizowane daleko od genu (zwanymi enhancerami). Głównym celem proponowanego projektu **jest zbadanie zmian w sieci interakcji promotor-enhancer oraz ich znaczenia dla odpowiedniej aktywności genów w trakcie rozwoju myszy**. Bedzie to możliwe dzięki zastosowaniu Capture-HiC – metody, która z wysoka rozdzielczością wykrywa interakcje między promotorami a enhancerami.

Dla osiągnięcia tych celów użyję kompleksowego, interdyscyplinarnego podejścia, które łączy metody cało-genomowe (NGS), bioinformatykę, mikroskopie super-rozdzielczą oraz zaawansowaną analizę obrazów trójwymiarowych. Porównam różnice w strukturze w różnych stadiach rozwoju embrionalnego przy pomocy Capture-HiC, które pozwala na uzyskanie danych o wysokiej rozdzielczości przy stosunkowo niskim koszcie. Uzyskane wyniki zostaną uzupełnione poprzez szereg analiz cało-genomowych. Wykonam ponadto serię eksperymentów wizualizujących lokalizację klastrów epidermalnych oraz ich aktywność transkrypcyjną w celu uzyskania wglądu na poziomie pojedynczych komórek. Na koniec sprawdzę, które opisane elementy są ważne z punktu widzenia ekspresji genów poprzez zablokowanie niektórych enhancerów oraz usunięcie niektórych wybranych elementów strukturalnych z genomu.

Projekt ten pozwoli przede wszystkim znacząco poszerzyć nasze zrozumienie dojrzewania oraz różnicowania się keratynocytów, czyli tego jak działa nasza skóra. W wyniku badań powstanie kompleksowy wysokorozdzielczy opis interakcji wewnątrz loci epidermalnych, w trakcie rozwoju naskórka. Zmiany też zostaną mechanistycznie połączone ze zmianami w aktywności poszczególnych genów. Wyniki projektu będą interesujące nie tylko dla biologii komórkowej oraz biologii skóry, ale także dla badań klinicznych. W szerszej perspektywie proponowany projekt zapewni ważny wgląd w proces ustanawiania interakcji promotor-enhancer, a także pomoże zrozumieć rolę kompartmentalizacji genomu w regulacji ekspresji genów oraz różnicowaniu się komórek. Ta tematyka jest obecnie przedmiotem dużego zainteresowania badaczy na całym świecie, zajmujących się epigenetyką, biologią rozwoju, genomu, a także regulacją ekspresji genów.