

Życie każdego ssaka zaczyna się od pojedynczej komórki – zygoty. Szczegółowy przepis na to jaki organizm z niej powstanie zawarty jest w jej materiale genetycznym, czyli genomie pod postacią DNA. W wyniku wielokrotnych podziałów i precyzyjnie zaaranżowanych procesów stopniowego różnicowania, zygota przeistacza się w dojrzały osobnik. Kontrola aktywności materiału genetycznego leży u podstaw niezwyklej precyzji i powtarzalności tego procesu.

Wszystkie komórki w nowo powstałym organizmie, nawet te wykonujące dogłębnie różne zadania, takie jak na przykład komórki mózgowie i komórki kostne, mają w jądrze to samo DNA. To co je odróżnia od siebie, to sposób w jaki je wykorzystują. Innymi słowy, aby wykuć unikatowy zestaw właściwości lub umiejętności w czasie rozwoju, komórki muszą włączyć ściśle określony zestaw genów, jednocześnie wyciszając inne. Do tego celu, genomy wykorzystują szereg dedykowanych sekwencji, które po związaniu przez białka regulatorowe mogą wpływać na aktywność genów. I tak promotory to sekwencje regulujące umożliwiające czytanie genów i produkcję białek natomiast wzmacniacze to sekwencje kontrolujące ten proces poprzez nasilanie aktywności promotorów.

Precyzja regulacji genów zależy od specyficzności oddziaływań między wzmacniaczami i promotorami przejawiające się w tym, że dany wzmacniacz kontroluje wyłącznie ściśle określony promotor a co a tym idzie gen. Kiedy specyficzność wzmacniacz-promotor zostanie utracona, aktywność genów może ulec zakłóceniu i wymknąć się spod kontroli, co jest często obserwowane w chorobach takich jak rak. Co godne uwagi, wzmacniacze mogą być zlokalizowane bardzo daleko od promotorów którymi sterują. Jakie są mechanizmy regulujące fizyczne interakcje między wzmacniaczami a promotorami? W jaki sposób komórki dostrajają te interakcje, aby były dynamiczne i specyficzne? Te pytania są w sercu tego projektu.

W żywym świecie adenozy-5'-trifosforan (ATP) jest cząstka magazynująca, przenosząca i dająca energię, swoista walutą energetyczną komórki. Obserwowane wysokie stężenie ATP w komórce (3-8mM) może wydawać się więc dobrze uzasadnione – aktywność enzymatyczna leżąca u podstaw ruchu komórek, transportu substancji, wydzielania hormonów, aktywacji genów i innych funkcji zależy od energii. Jednak w dowolnym momencie, dziesięć razy mniej ATP powinno być w dużej mierze wystarczające do podtrzymania działań komórki, co rodzi pytanie o znaczenie nadmiaru ATP.

Ponad 50 lat temu odkryto, że ATP w wysokim stężeniu działa jak rozpuszczalnik, który rozbija agregaty, w tym złogi białkowe. Jednak obecnie nie jest znany funkcjonalny udział tych niekanonicznych podobnych do rozpuszczalnika właściwości ATP w kontroli ekspresji genów. W tym projekcie, stawiamy hipotezę, że ATP odgrywa zasadniczą rolę w regulowaniu dialogu między elementami regulatorowymi DNA podczas rozwoju komórek. Nasze wstępne wyniki, w tym dane wygenerowane w mojej grupie, wykazały, że ATP może regulować kontakty między wzmacniaczami a promotorami. Dlatego też, łącząc nowoczesne metody sekwencjonowania o wysokiej przepustowości oraz techniki obrazowania, projekt ten ma na celu określenie wpływu właściwości ATP podobnych do rozpuszczalnika w regulacji aktywności genów. Wykorzystamy mysie embrionalne komórki macierzyste i neuronalne komórki progenitorowe jako model różnicowania na najwcześniejszych etapach rozwoju oraz technologie pozwalające na rekonstrukcję struktury genomu w wysokiej rozdzielczości. Pozwoli nam to ocenić, jak pary promotor-wzmacniacz reagują na różne poziomy ATP i jak jego zdolność do rozpuszczania substancji przyczynia się do regulacji kontaktów między wzmacniaczami a promotorami podczas różnicowania komórek. Za pomocą transkryptomiki zmierzmy wpływ ATP na regulację genów. Oszacujemy również to jak zmienia się poziom jądrowego ATP podczas procesu różnicowania komórek. Wyniki te prawdopodobnie zmienią sposób myślenia o mechanizmach kontrolujących ekspresję genów i zidentyfikują nowych graczy niezbędnych do tego procesu.