

Ekspresja genów to proces, podczas którego informacja genetyczna zawarta we fragmencie DNA zwanym genem, ulega odkodowaniu w celu wytworzenia produktu genu, którym często jest białko. W tym celu informacje zawarte w DNA muszą najpierw zostać skopiowane przez polimerazę RNA II (RNAPII) do RNA informacyjnego (mRNA; messenger RNA) w procesie zwanym transkrypcją. Transkrypty mRNA są następnie edytowane w celu utworzenia matrycy do produkcji białek. Jednym ze sposobów edytowania mRNA jest proces zwany alternatywnym splicingiem, w którym fragmenty transkryptu są wycinane i wklejane w celu utworzenia różnych wersji ostatecznego mRNA. Pozwala to na uzyskanie wielu instrukcji z jednego genu. Transkrypcja przez RNAPII składa się z trzech etapów, tj.: inicjacji, wydłużania i terminacji. Proces ten musi być ściśle kontrolowany, a mutacje w czynnikach zaangażowanych w regulację transkrypcji są przyczyną różnych chorób u człowieka. Prędkość transkrypcji jest zmienna dla różnych genów i dla różnych części tego samego genu. Zmienna prędkość ma wpływ na ilość wyprodukowanego mRNA, a także na alternatywny splicing mRNA, a zatem determinuje ilość i rodzaj wytwarzanych białek.

W swoich ostatnich badaniach wykazałam, że u myszy spowolnienie prędkości polimerazy RNAPII (tzw. „wolna” RNAPII) prowadzi do śmierci w okresie zarodkowym, a komórki embrionalne z „wolną” polimerazą RNAPII nie różnicują się prawidłowo w komórki układu nerwowego. Na poziomie molekularnym taka polimeraza nie jest skuteczna w transkrypcji długich genów, które kodują białka ważne dla funkcji neuronów. Zaproponowany przeze mnie projekt ma na celu zrozumienie, w jaki sposób szybkość transkrypcji jest regulowana podczas rozwoju układu nerwowego oraz jakie są konsekwencje zaburzeń prędkości transkrypcji dla rozwoju mózgu i stabilności materiału genetycznego komórki. Projekt podzielony jest na trzy szczegółowe cele i podczas jego realizacji przeprowadzimy następujące badania: 1) ustalimy mechanizmy odpowiedzialne za regulację prędkości RNAPII w rozwoju układu nerwowego, m.in. zdefiniujemy rolę chromatyny i białek oddziałujących z RNAPII w regulacji szybkości RNAPII, 2) ustalimy czy niewłaściwa regulacja prędkości RNAPII jest zaangażowana w etiologię zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD), 3) określimy znaczenie szybkości transkrypcji w zachowaniu stabilności genomu. Proponowany projekt pogłębi naszą wiedzę na temat mechanizmów transkrypcji w procesach fizjologicznych oraz patologicznych. Wyniki tego projektu zostaną opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych. Uzyskana wiedza przyczyni się do lepszego zrozumienia mechanizmów regulacji ekspresji genów i molekularnych podstaw choroby, co doprowadzi to do lepszej diagnostyki jak i rozwoju leków.