

„Czynniki określające specyficzność RNaz Dicer i Drosha w procesie biogenezy mikroRNA”

Julia Staręga – Roslan

Stypendystka projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

Prowadzone przeze mnie badania dotyczą zjawiska interferencji RNA (iRNA), odkrytego przeszło dekadę temu, mechanizmu kontroli ekspresji genów przez dwuniciowy RNA. Poznanie tego zjawiska dało początek technologii iRNA, za które w 2006 roku Szwedzka Akademia Nauk przyznała nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny co wskazuje nie tylko na bardzo aktualną tematykę, ale również na potencjalne zastosowanie tego zjawiska w terapii wielu chorób.

MikroRNA są małymi niekodującymi cząsteczkami RNA, które sławę zyskały dzięki swoim szeroko pojętym właściwościom regulatorowym. Obecnie zakłada się, iż ponad 60% genów ssaczych może być regulowana przez mikroRNA. Ulegają one ekspresji na wysokim poziomie w komórkach zwierzęcych, a proces ten jest dynamicznie regulowany podczas różnicowania komórek, apoptozy, proliferacji, rozwoju osobniczego i metabolizmu. Deregulacja ilości mikroRNA jest powiązana z licznymi stanami chorobowymi, takimi jak nowotwory, choroby układu krążenia czy choroby neurodegeneracyjne.

Zrozumienie znaczenia regulacji procesów z udziałem mikroRNA ma swe podstawy w poznaniu mechanizmów powstawania mikroRNA. Biogeneza mikroRNA jest procesem wieloetapowym, zachodzącym w dwóch kompartmentach komórki. W powstaniu mikroRNA kluczową rolę pełnią dwie rybonukleazy typu III – Drosha, działająca na terenie jądra komórkowego, i Dicer, zlokalizowana w cytoplazmie, które definiują końce dojrzałej cząsteczki mikroRNA, determinując jego funkcjonalność. Chociaż coraz więcej wiadomo o procesie, w którym powstają mikroRNA i o białkach, które w tym uczestniczą, to szczegóły dotyczące rozpoznawania substratu przez enzymy szlaku biogenezy nie są znane.

Celem poznawczym mojej pracy było zbadanie zjawiska heterogenności mikroRNA i określenie przyczyn jego powstawania. W tym celu istotne było szczegółowe

scharakteryzowanie procesu biogenezy, a zwłaszcza poznanie specyficzności działania białek odpowiedzialnych za powstawanie mikroRNA. Specyficzność działania enzymów biogenezy w istotny sposób wpływa na regulację wielu genów, gdyż zmiana końca 5' mikroRNA, będąca efektem nieprecyzyjnego cięcia enzymów biogenezy, powoduje powstanie cząsteczki o innej sekwencji, która reguluje inną pulę genów. Wyniki przeprowadzonych badań posłużą do ustalenia, jak w komórce zachodzi proces biogenezy mikroRNA, która z postulowanych hipotez dotyczących powstawania mikroRNA jest najbliższa prawdzie oraz jakie czynniki komórkowe przyczyniają się do występowania heterogenności mikroRNA. Wiedza o biogenezie mikroRNA może przyczynić się do projektowania bardziej skutecznych reagentów służących do wyciszania ekspresji genów na drodze interferencji RNA, a co za tym idzie, w uproszczeniu, do inaktywowania genów powodujących chorobę. Wyniki badań mogą posłużyć do opracowania w przyszłości nowych, bardziej skutecznych narzędzi terapii chorób człowieka, wykorzystujących w swoim działaniu naturalne mechanizmy komórkowe.