

**Magda Kopczyńska**

## **Kompozycja i dynamika chromatyny w obszarach terminacji transkrypcji u człowieka**

Transkrypcja genów kodujących białka dzieli się na trzy etapy: inicjację, elongację i terminację, a enzymem odpowiedzialnym za syntezę RNA podczas tego procesu jest polimeraza RNA II (RNAPII). Na przebieg transkrypcji wpływa zarówno architektura chromatyny, jak i czynniki epigenetyczne. Nie jest to jednak relacja jednostronna – transkrypcja i chromatyna oddziałują na siebie wzajemnie. Ze względu na błędne przekonanie, zakładające, że tylko inicjacja i elongacja stanowią kluczowe etapy transkrypcji, terminacja przez stosunkowo długi czas była marginalizowana. Jednak piętrzące się dowody naukowe wskazują, że terminacja jest kluczowym etapem regulacyjnym, niezbędnym dla precyzyjnej kontroli ekspresji genów.

Niniejsza praca skupia się na wpływie, jaki organizacja i dynamika chromatyny wywiera na terminację transkrypcji. W pierwszej części pokazuję, że regiony terminacyjne można zdefiniować w genomie jako „okna” charakteryzujące się wzbogaceniem fosforylacji treoniny 4 (T4ph) w C-terminalnej domenie (CTD) polimerazy RNAPII. T4ph pełni rolę uniwersalnego markera pauzowania RNAPII, który jest obecny zarówno na końcach genów jak i w miejscach przedwczesnej terminacji transkrypcji (PTT). Dalsza analiza „okien terminacyjnych” ujawniła, że ich występowanie koreluje ze wzbogaceniem czynników odpowiedzialnych za tworzenie pętli chromatynowych. Co więcej, w „oknach terminacyjnych” stopniowo zanika modyfikacja H3K36me<sub>3</sub>, charakterystyczna dla regionów, w których zachodzi aktywna transkrypcja.

W drugiej części analizuję rolę metylotransferazy SETD2, odpowiedzialnej za metylację H3K36me<sub>3</sub>. W większości przypadków, enzym ten jest konieczny do prawidłowej inicjacji transkrypcji, jednak dla 15–25% genów jest niezbędny do właściwej terminacji. Dla tych właśnie genów aktywność katalityczna SETD2 jednocześnie stymuluje efektywne cięcie 3' końca pre-mRNA oraz zapobiega kryptycznej inicjacji transkrypcji wewnątrz genów.

W ostatniej części, zwracam uwagę na kliniczne znaczenie prawidłowej terminacji. Skupiam się na roli PTT w utrzymaniu różnorodności transkryptomu na przykładzie rzadkiego zaburzenia neurorozwojowego – hipoplazji mostowo-mózdkowej typu 10. PTT reguluje równowagę między różnymi izoformami mRNA i obniża poziom ekspresji danego genu. Z tego względu, niezwykle istotne jest dalsze badanie roli przedwczesnej terminacji w kontekście klinicznym.

Podsumowując, niniejsza praca kładzie nacisk na rolę, jaką stanowią końce genów. Wpływając na stabilność mRNA, jego lokalizację oraz ostateczną funkcję kodowanych białek, pełnią one istotną regulacyjną funkcję. Definicja „okien terminacyjnych” w genomie może mieć realny wpływ na ulepszanie adnotacji genomowych i identyfikację mutacji związanych z chorobami, które znajdują się w rejonach niekodujących. Ponadto, odkrycie nowej roli SETD2 w obróbce 3' końca pre-mRNA podkreśla złożoność powiązań między czynnikami epigenetycznymi a transkrypcją. Tym samym, terminacja pełni istotną funkcję regulacji całego procesu transkrypcji zarówno w warunkach fizjologicznych jak i w przypadku wielu jednostek chorobowych.