

Celem naukowym projektu jest analiza wpływu wariantów strukturalnych (ang. structural variants, SV, takiej jak delecje, duplikacje, insercje, inwersje, translokacje, etc.) oraz polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (ang. single molecule polymorphism, SNP) na strukturę trójwymiarową genomu ludzkiego. Chcemy zrozumieć jak zmiana usieciowienia (zestawu pętli chromatynowych) genomu w różnych typach komórek zaburza ekspresję genów, a przez to prowadzi to procesu nowotworzenia. Do realizacji projektu wykorzystane zostaną publiczne i prywatne wyniki doświadczeń wielko-skalowych bazujących na sekwencjonowaniu następnej generacji, oraz rozwijane w Laboratorium metody obliczeniowe, takie jak statystyczna analiza danych, uczenie maszynowe oraz symulacje komputerowe. Projekt zakończy opublikowanie serwisu internetowego oraz kodu źródłowego autorskiego algorytmu 3D-OME przewidującego strukturę trójwymiarową genomu ssaczego na podstawie danych z sekwencjonowania następnej generacji, teorii biopolimerów oraz własności biofizycznych chromatyny. Chcemy pokazać, że modelowanie umożliwia opisanie transformacji lokalnej struktury trójwymiarowej chromatyny, oraz zaburzenia ekspresji genów znajdujących się w domenie genomicznej po wprowadzeniu zmiany sekwencji DNA (mutacji pojedynczego nukleotydu, delecji, duplikacji, insercji, etc.).

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy zmiany strukturalne są głównym czynnikiem zmienności ludzkiego genomu. Oznacza to, że większość zmian zachodzących w ludzkim genomie wiąże się z re-aranżacją jego struktury przestrzennej. Analiza zmian struktury trójwymiarowej genomu zachodzących wraz z pojawianiem się zmian strukturalnych może nas przybliżyć do poznania mechanizmów powstawania wariantów strukturalnych i sposobu, w jaki modyfikują funkcjonowanie genomu. Taka wiedza umożliwiłaby lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do stanów patologicznych i mogłaby poprawić skuteczność leczenia chorób genetycznych, oraz wspomóc rozwój medycyny spersonalizowanej. Mogłaby również pomóc w zrozumieniu mechanizmów przestrzennej samo-organizacji genomu.

Projekt skupia się na analizie sekwencji DNA populacji ludzkiej z projektu *"1000 Genomes Project"* oraz danych trójwymiarowych dla różnych typów komórek z projektu *4DNucleome* w którym uczestniczy kierownik projektu. Zbudujemy model mechanistyczny wiążący sekwencją DNA, strukturę oraz ekspresję genów w ramach pojedynczej domeny genomicznej (ang. topological associating domain, TAD). Następnie planujemy wykorzystać opracowany model do lepszego opisanie procesów ewolucyjnych prowadzących do lokalnych zmian konformacji. W tym celu przeprowadzimy analizę wariantów strukturalnych i zmian, które one powodują w organizacji przestrzennej genomu oraz ekspresji genów występujących w całej ludzkiej populacji. Przewiduje również analizę, na podstawie wiedzy zdobytej w badaniu wariantów strukturalnych u ludzi zdrowych, zmian strukturalnych występujących w komórkach nowotworowych.