

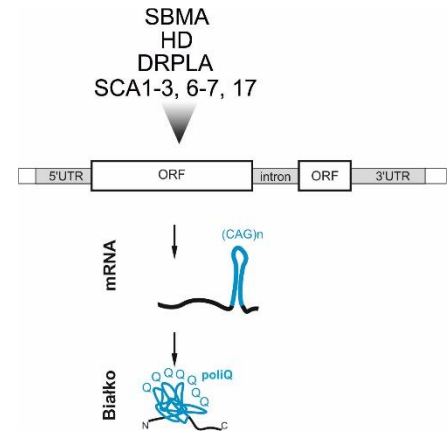
Identyfikacja białek wiążących się do powtórzeń CAG i badanie interakcji RNA-białko w komórkach

Grupa ludzkich chorób poliglutaminowych (poliQ) wywoływana jest ekspansją powtórzeń CAG w różnych pojedynczych genach. Do grupy tej należą między innymi, choroba Huntingtona i kilka ataksji rdzeniowo-mózdkowych. Choroby te pozostają nadal nieuleczalne. Mutacja występująca w kodującej części genu, powoduje powstanie zmutowanego transkryptu z wydłużonym ciągiem powtórzeń CAG oraz białka z wydłużonym ciągiem poliglutaminowym (rycina). Oba produkty zmutowanego genu, RNA i białko, są toksyczne dla komórki, jednak ścieżki patogenezы wywoływanej przez RNA nie są jeszcze dobrze poznane. Ten projekt ma na celu lepsze poznanie roli RNA w patogenezы chorób poliQ.

W projekcie zbadamy jakie białka wiążą się do powtórzeń CAG wykorzystując w tym celu wysokoprzepustowe analizy proteomiczne. Białka które wiążą się do zmutowanego transkryptu i w związku z tym nie mogą pełnić swojej normalnej funkcji w komórce będą analizowane jako białka potencjalnie zaangażowane w patogenezę chorób poliQ.

Zbadamy również wewnątrzkomórkową ruchliwość normalnego i zmutowanego transkryptu, jak również ich oddziaływania z białkami wiążącymi się do powtórzeń CAG. Zbadamy różnice między normalnym i zmutowanym RNA w kontekście szybkości poruszania się i ich lokalizacji w komórce. Zobrazujemy komórkową ścieżkę obu transkryptów od miejsca transkrypcji, przez transport jądrowy, tworzenie jądrowych skupień RNA, eksport przez pory jądrowe, transport cytoplazmatyczny aż do ich degradacji.

Wyniki uzyskane w projekcie przyczynią się do lepszego zrozumienia molekularnych i komórkowych podstaw chorób poliQ poprzez dostarczenie nowych informacji o mechanizmach toksyczności RNA.



Ekspansja powtórzeń CAG zlokalizowanych w otwartej ramce odczytu (ORF) pojedynczych genów w grupie chorób poliQ (SBMA, HD, DRPLA i ataksjach rdzeniowo-mózdkowych). Ekspresja zmutowanego allelu prowadzi do powstania RNA z wydłużonym ciągiem powtórzeń CAG oraz białka z wydłużonym ciągiem poliQ.