

Prawidłowy rozwój organizmu uwarunkowany jest wieloaspektową regulacją różnorodnych i złożonych procesów biochemicznych. Zagłębiając się w aspekty molekularne, jeden gen w naszym organizmie może kodować kilka różnych izoform białkowych, które są produkowane dzięki procesowi tzw. alternatywnego splicingu odbywającemu się na cząsteczce prekursorowej mRNA. W wyniku procesów enzymatycznych cząsteczka prekursorowa mRNA zostaje przekształcona na kilka różnych sposobów, przede wszystkim determinowanych rodzajem tkanek, w których ten proces zachodzi oraz obecnością i stężeniem czynników regulatorowych. Białka z rodziny MBNL (ang. Muscleblind-like) należą do tkankowo-specyficznych regulatorów metabolizmu RNA, w tym procesu alternatywnego splicingu i pełnią istotną rolę w procesie przejścia z płodowych do dorosłych izoform splicingowych RNA, a tym samym prowadząc do ekspresji izoform białkowych charakterystycznych dla osób dorosłych. Zaslужują one na szczególną uwagę gdyż funkcjonalny niedobór MBNL w komórkach jest podłożem dość częstej i poważnej choroby genetycznej dystrofii miotonicznej (DM) związanej ze zmianami patologicznymi w licznych organach i objawiającej się m.in. miotonią mięśni, miopatią mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego czy też występowaniem katarakt. Patomechanizm choroby jest związany z mutacją w pojedynczym genie, którego ekspresja powoduje akumulację tzw. toksycznego RNA sekwestrującego białka MBNL w jądrze. W wyniku niedoboru MBNL w komórkach dochodzi do ekspresji płodowych izoform białkowych u osób dorosłych.

MBNL rozpoznają i wiążą się do ściśle określonych motywów sekwencyjnych w docelowym prekursorowym mRNA za pomocą domeny wiążącej. Celem projektu jest bliższe poznanie mechanizmu strukturalnego i funkcjonalnego oddziaływania MBNL z cząsteczkami RNA a tym samym regulacji alternatywnego splicingu. Obiektem moich badań są zatem strukturalne aspekty domen MBNL jak i konformacja strukturalna cząsteczki RNA jako istotne determinanty efektywnego wiązania i aktywności splicingowej, a także wpływ innych czynników białkowych asystujących przy tworzeniu kompleksów MBNL:RNA.

Do rodziny białek MBNL należą trzy paralogi tj. MBNL1, MBNL2 i MBNL3, które jak wynika z naszych badań, rozpoznają te same motywy sekwencyjne w prekursorowych mRNA oraz regulują alternatywny splicing tych samych cząsteczek RNA ale z różną aktywnością. Ich ekspresja jest dość dynamicznym i specyficznym procesem zachodzącym w odmiennych tkankach. MBNL1 i MBNL2 odpowiadają za różnicowanie komórek mięśniowych, w przeciwieństwie do MBNL3, który jest bardzo istotny podczas początkowych etapów rozwoju płodu i regeneracji mięśni. Projekt ten jest skupiony wokół lepszego poznania mechanizmu stojącego za odmienną aktywnością tych paralogów oraz funkcjonalnej implikacji tego zjawiska, głównie w komórkach mięśniowych podlegających regeneracji.

Zdobyta wiedza będzie cennym aspektem również w lepszym zrozumieniu patomechanizmu DM jak i przy opracowywaniu potencjalnych terapii DM.