

Wśród kompleksów występujących w komórce wyróżniamy snoRNP (ang. small nucleolar ribonucleoprotein). Są to małe kompleksy występujące w jąderku komórkowym, złożone z cząsteczki RNA, zwanej snoRNA (ang. small nucleolar RNA) i specyficznych białek. Ich funkcją jest wprowadzanie modyfikacji w obrębie RNA innych, niekodujących transkryptów. Co ciekawe, z cząsteczek snoRNA mogą powstawać również krótsze fragmenty RNA, zwane sdRNA (ang. snoRNA-derived RNAs). sdRNA to cząsteczki funkcjonalne, zaangażowane na różnych etapach ekspresji genów, czyli przepisywania materiału biologicznego z DNA na RNA lub na białko. Jednakże, sam mechanizm powstawania sdRNA ze snoRNA jest dosyć słabo poznany.

Nasze wyniki wstępne pokazały, że snoRNA mogą być wiązane przez białko FUS, a oddziaływanie to negatywnie wpływa na poziom snoRNA w komórce. Dalsze eksperymenty pozwoliły wysunąć hipotezę, że FUS blokuje składanie dojrzałych kompleksów snoRNP i indukuje syntezę sdRNA, co w efekcie prowadzi do obniżonego poziomu dojrzałych snoRNA. Tak więc, głównym celem jaki sobie postawiliśmy w niniejszym projekcie jest **identyfikacja wszystkich sdRNA, których biogeneza jest zależna od białka FUS**, oraz wyjaśnienie **molekularnego mechanizmu powstawania sdRNA z udziałem białka FUS**. Planujemy również **określić lokalizację komórkową i biologiczną funkcję FUS-zależnych sdRNA** w komórce. Na podstawie naszych wyników wstępnych wnioskujemy, że mogą one pełnić rolę zarówno w stabilności transkryptów, jak i podczas syntezy białek.

Co ciekawe, w 2009 roku zidentyfikowano mutacje w genie *FUS*, skorelowane z dziedziczną odmianą choroby neurodegeneracyjnej: stwardnienie zanikowe boczne (ALS, ang. Amyotrophic Lateral Sclerosis). Prowadzą one do akumulacji białka w cytoplazmie komórek nerwowych i glejowych pacjentów, tym samym zaburzając jego funkcje w jądrze komórkowym. Jednakże, biologiczne konsekwencje niewłaściwej lokalizacji białka FUS w komórce nie są do końca wyjaśnione. Sugerujemy, że **jedną z molekularnych przyczyn podłoża tej neurodegeneracyjnej choroby, jest zaburzenie dojrzewania FUS-zależnych sdRNA, co prowadzi do de-regulacji ekspresji określonych genów** w komórkach nerwowych. Ponadto, z uwagi na to, że akumulację białka FUS w cytoplazmatycznych agregatach obserwowano też w komórkach poddanych działaniu stresu – przebadamy również **wpływ stresu** (oksydacyjnego i osmotycznego) **na syntezę, lokalizację i funkcję FUS-zależnych sdRNA**.

Mimo, że synteza krótkich cząsteczek RNA pochodzących z dojrzałych snoRNA to zjawisko dosyć rozpowszechnione, sam mechanizm biogenezy sdRNA jest mało znany. W niniejszym projekcie planujemy odpowiedzieć na następujące pytania: jak wiele sdRNA powstaje przy udziale białka FUS? Jak przebiega dojrzewanie FUS-zależnych sdRNA? Jaki jest mechanizm działania sdRNA? Jaka jest ich rola w komórce? Czy synteza sdRNA jest zaburzona u pacjentów z chorobą ALS? Jak stres komórkowy wpływa na syntezę sdRNA? Kontynuacja badań wyjaśniających rolę białka FUS w dojrzewaniu sdRNA jest bardzo ważna w kontekście szerszego zrozumienia biogenezy tych cząsteczek. Wierzmy ponadto, że zaplanowane w projekcie eksperymenty pozwolą opisać nie tylko funkcję sdRNA w regulacji ekspresji genów ale również wskażą biologiczne konsekwencje działania tych cząsteczek. Co więcej, przyczynią się do wyjaśnienia molekularnego podłoża choroby ALS i odpowiedzi komórki na stres.