

Agregaty toksycznego białka poliglicynowego: w centrum zainteresowania. Zrozumienie procesów formowania i degradacji.

Powtórzenia mikrosatelitarne to krótkie motywy sekwencji DNA powtórzone co najmniej kilka razy. Kiedy liczba powtórzeń wzrasta powyżej normalnego zakresu, rozwijają się choroby wywołane ekspansją mikrosatelitarną. Wspólną cechą tych chorób jest obecność toksycznych białek, które gromadzą się i agregują w komórkach nerwowych, prowadząc do ich śmierci. Jedną z chorób związanych z ekspansją mikrosatelitarną jest Zespół drżenia i ataksji związany z łamliwym chromosomem X (ang. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS) spowodowany zwiększoną liczbą powtórzeń CGG w genie *FMRI*. Objawy FXTAS zwykle pojawiają się w wieku około 60 lat i obejmują drżenie, ataksję chodu, demencję, zmiany w mózgu. Ponadto w komórkach nerwowych pacjentów z FXTAS obserwuje się duże inkluzje niewiadomego pochodzenia. Wyjaśnienie pochodzenia tych inkluzji wydaje się być kluczowe dla poznania podstaw rozwoju choroby na poziomie komórki.

Niecałe 10 lat temu wykazano, że powtórzenia CGG w FXTAS przyczyniają się do powstawania toksycznego białka złożonego z ciągu pojedynczego aminokwasu – glicyny. Białko to występuje w inkluzjach u pacjentów z FXTAS i samo również tworzy agregaty. Ponadto wykazano, że jest ono toksyczne dla komórek. Pozwala to przypuszczać, że to właśnie białko poliglicynowe jest zaczątkiem do formowania inkluzji, a co za tym idzie, do rozwoju choroby.

Mimo przypuszczalnie kluczowej roli białka poliglicynowego w rozwoju FXTAS bardzo niewiele wiadomo o procesach związanych z formowaniem przez nie agregatów i ich degradacją. Celem niniejszego projektu będzie dogłębne zbadanie tych mechanizmów. Ponadto planowane jest przeprowadzenie wysokoprzepustowego badania przesiewowego związków niskocząsteczkowych w poszukiwaniu takich, które będą ograniczać proces agregacji.

W pierwszym etapie projektu zostaną przygotowane modele komórkowe bardzo zbliżone do komórek nerwowych, produkujące toksyczne białko poliglicynowe. Dzięki temu badane procesy będą odbywały się w środowisku podobnym do tego, które występuje w komórkach nerwowych pacjentów. Zsyntetyzowana zostanie też sonda, która pozwoli na uwidocznienie agregatów w komórkach. Następnie z wykorzystaniem tych narzędzi oraz zaawansowanych technik mikroskopowych sprawdzane będą: rola czasu i stężenia białka w procesie agregacji, dokładny przebieg oraz lokalizacja procesów agregacji i degradacji w czasie w żywych komórkach oraz rola jaką pełni w tych procesach maszynaria komórkowa odpowiedzialna za usuwanie wadliwych i zbędnych białek. Ostatnim etapem będzie przeprowadzenie wysokoprzepustowego badania przesiewowego oraz zidentyfikowanie związków niskocząsteczkowych ograniczających agregację białka poliglicynowego.

Zbadanie procesów agregacji i degradacji toksycznego białka poliglicynowego pozwoli przybliżyć się do poznania przyczyn formowania się inkluzji w komórkach nerwowych pacjentów z FXTAS oraz rozwoju choroby. Zidentyfikowane związki niskocząsteczkowe mogą posłużyć do dalszych badań nad procesem agregacji, a w przyszłości także do opracowania terapii przeciwko FXTAS oraz innym pokrewnym chorobom.