

Celem projektu jest określenie sposobu w jaki białka IFIT1 oraz IFIT2 regulują własną ekspresję, przez wiązanie mRNA. Białka IFIT (ang. *interferon-induced proteins with tetratricopeptide repeats*) stanowią rodzinę białek wiążących RNA i występują u kręgowców. Białka te pełnią kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej, a ich ekspresja jest wzbudzana w wyniku infekcji wirusowej, stymulacji interferonem lub wykrycia wzorców molekularnych związanych z patogenem (ang. *pathogen-associated molecular pattern*, PAMP). Do takich wzorców zalicza się m.in. lipopolisacharydy (LPS), budujące ściany komórkowe bakterii Gram-ujemnych, jak i również motywy RNA uznawane za „obce” – w tym motyw cap0, występujący na 5’ końcu RNA niektórych wirusów.

U ludzi do rodziny IFIT należą cztery białka – IFIT1, IFIT2, IFIT3 oraz IFIT5 – z których tylko IFIT5 występuje w postaci monomeru. Pozostałe tworzą między sobą kompleksy białkowe, których skład znacząco wpływa na ich funkcje oraz stabilność. Białka IFIT są powszechnie uznawane za białka przeciwwirusowe. Ze względu na powinowactwo do motywów RNA występujących u wirusów są w stanie skutecznie wiązać wirusowe mRNA, tym samym regulując jego translację. Dotychczas najlepiej opisano białko IFIT1, które wiąże RNA z motywem cap0 i blokuje jego translację, co hamuje replikację wirusa. Z kolei białko IFIT2 wykazuje specyficzność sekwencyjną, wiążąc motywy bogate w adeninę oraz uracyl. Takie motywy nie są cechą charakteryzującą wyłącznie wirusowe RNA – są obecne również w mRNA pochodzenia komórkowego. Potencjalny udział białka IFIT2 w wiązaniu takiego mRNA nie został jeszcze do końca opisany i wyjaśniony – podobnie jak i jego funkcjonalne następstwa.

W naszych badaniach, szczególnie interesuje nas białko IFIT2, którego rola w infekcji wirusowej wciąż jest nieoczywista. Zauważono bowiem, że białko IFIT2 jest wykorzystywane przez wirusa grypy typu A do wspierania translacji wirusowych białek, co stoi w sprzeczności ze statusem białek IFIT jako białek przeciwwirusowych. W naszych badaniach zaobserwowaliśmy z kolei, że białko IFIT2 wiąże własne mRNA, a istotną rolę w tym procesie pełni białko IFIT3. Ponadto, zauważyliśmy, że białko IFIT1 również potrafi wiązać RNA pochodzenia komórkowego.

W ramach projektu planujemy trójstopniowy plan badawczy. Najpierw zbadamy w jaki sposób poszczególne białka IFIT wpływają na rozpoznawanie mRNA IFIT1 i IFIT2. Następnie zastosujemy technikę iCLIP2 – zaawansowaną metodę, która nam umożliwi określenie miejsc wiązania białek IFIT z mRNA na poziomie pojedynczych nukleotydów. W ostatnim etapie sprawdzimy, jak interakcja białek IFIT ze wskazanymi w poprzednim etapie motywami RNA wpływa na translację oraz stabilność mRNA. Umożliwi nam to określenie, czy białka IFIT promują czy hamują syntezę białek z własnych mRNA.

Nasze badania rzucą nowe światło na funkcje białek IFIT w regulacji odpowiedzi immunologicznej, wykraczając poza ich klasyczne role przeciwwirusowe. Pokazanie, że mogą one autoregulować własną ekspresję, może ujawnić nieznany dotąd mechanizm sprzężenia zwrotnego w układzie odpornościowym. Dane wygenerowane w tym projekcie, w tym profile iCLIP2 i Ribo-seq, będą także cennym zasobem dla innych badaczy zajmujących się RNA i immunologią.