

Nr rejestracyjny: 2015/18/E/NZ1/00673; Kierownik projektu: dr Szymon Zi tkiewicz

Zespół MEGCANN (ang. *3-methylglutaconic aciduria, type VII, with cataracts, neurologic involvement and neutropenia*) to ci ka wielonaraz dowa choroba genetyczna, w której przebiegu obserwuje si zaburzenia neurologiczne, za m , spadek poziomu neutrofilii we krwi oraz zaburzenia napi cia mi niowego. W roku 2015 wykazano, e u podło a tej choroby le mutacje zlokalizowane w obr bie genu koduj cego białko CLPB. Niestety, jak dot d nic nie wiadomo o tym, jak rol pełni to białko. Analiza sekwencji aminokwasowej CLPB wykazała, e posiada ono obszar o bardzo wysokim podobie stwie do białek opieku czych z rodziny Hsp100. W komórkach bakterii i grzybów, białka opieku cze Hsp100 zaangażowane s w obron komórki przed skutkami szoku cieplnego. Pracuj c w Katedrze Biologii Molekularnej i Komórkowej Mi dzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG/GUMed zajmuj si badaniem tych wła nie białek. Z tego powodu zostałem zaproszony do współdziałania w badaniach które doprowadziły do odkrycia znaczenia genu CLPB w patogenezie zespołu MEGCANN, prowadzonych przez zespół prof. Weversa z Radboud University Medical Center w Nijmegen, Holandii. W ramach współpracy po raz pierwszy uzyskałem in vitro oczyszczony preparat tego białka. Uzyskane przeze mnie wyniki dostarczyły cennych argumentów uzasadniaj cych rol białka CLPB w patogenezie zespołu MEGCANN co zaowocowało wspóln publikacj , b d c pierwszym doniesieniem na ten temat. Wyrazem znaczenia naszych dotychczasowych bada jest fakt, i praca ta została opublikowana w presti owym czasopi mie American Journal of Human Genetics b d cym 6 ze 167 czasopism w swojej klasie tematycznej (Wortman i wsp. 2015).

Proponowany wniosek grantowy dalsz jest kontynuacj wy ej wymienionych pionierskich bada białka CLPB. Nieznana pozostaje bowiem zarówno to, w jakim wła ciwie procesie fizjologicznym ono uczestniczy, jak i jego wła ciwo ci i mechanizm działania. Wspomniane podobie stwo do dotychczas badanych białek opieku czych Hsp100 dotyczy zbyt małego obszaru, by wnioskowa o to samej funkcji. Pozwala ono jednak zało y istnienie pewnych podobie stw strukturalnych i funkcjonalnych. W niniejszym projekcie zamierzam zatem zbada wła ciwo ci biochemiczne CLPB. Posiadaj c oczyszczony preparat ludzkiego białka CLPB b dzie mo na równie podj prób odnalezienia innych białek, które z nim współpracuj . To z kolei pomoć ma w zrozumieniu, jak rol pełni ono w komórce. Równocze nie z badaniami nad fizjologicznym znaczeniem białka CLPB u człowieka planuj przebadanie stwierdzone u pacjentów nieprawidłowe formy tego białka wynikaj ce z dziedziczonych mutacji genowych. W tym celu wybrane patogenne warianty białka CLPB zostaną oczyszczone i przebadane in vitro, a eby stwierdzi jakie zmiany biochemiczne wynikaj z uszkodzenia poszczególnych jego obszarów.

Wiedza któr uzyskamy realizuj c postulowany program badawczy b dzie miała znaczenie nie tylko dla klinicystów, którzy zyskaj mo liwo oceny patogenno ci poszczególnych mutacji genu CLPB. Przede wszystkim jednak b d one bardzo wa ne z czysto poznawczego punktu widzenia, gdy prowadz do opisanego dot d białka bior cego udział w wa nym, cho jeszcze nie zidentyfikowanym procesie fizjologicznym.