

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το γονίδιο *FRA10AC1* εντοπίζεται στην σπάνια εύθραυστη χρωμοσωματική θέση *FRA10A*, η οποία επάγεται απουσία φυλλικού οξέος στο θρεπτικό μέσο καλλιέργειας των κυττάρων, στην χρωμοσωματική περιοχή 10q23.3 του ανθρώπου. Η *FRA10A* αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη σπάνια εύθραυστη θέση στο γονιδίωμα του ανθρώπου με συχνότητα που εκτιμάται στους 1/500. Οι φορείς της *FRA10A* εμφανίζουν νοητική και αναπτυξιακή υστέρηση, όπως δυσμορφικά χαρακτηριστικά, μικρό ανάστημα, υποσπαδία και δυσχέρεια λόγου. Η μοριακή βάση της κυτταρογενετικής εμφάνισής της είναι η επέκταση, κατά τουλάχιστον ~200 φορές, τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων του τύπου (CGG)*n* που εντοπίζονται στην 5' μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου *FRA10AC1*. Αυτή η επέκταση οδηγεί στην υπερμεθυλίωση της περιοχής αυτής και στη μεταγραφική καταστολή του αντίστοιχου αλληλομόρφου.

Το γονίδιο *FRA10AC1* είναι μεταγραφικά ενεργό σε όλους τους ιστούς ενήλικων ατόμων παρουσιάζοντας υψηλότερα επίπεδα έκφρασης στον εγκέφαλο, την καρδιά, τους σκελετικούς μύες και το ήπαρ. Το κύριο μετάγραφο του γονιδίου *FRA10AC1* κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 315 αμινοξέων που εμφανίζει αποκλειστικά πυρηνική τοπολογία. Η *FRA10AC1* είναι μια συντηρημένη πρωτεΐνη καθώς εμφανίζει ορθόλογα μόρια σε πλήθος ευκαρυωτικών, πολυκύτταρων ή μονοκύτταρων οργανισμών, αλλά όχι σε προκαρυωτικούς οργανισμούς. Έχει ταυτοποιηθεί επανειλημμένα ως συστατικό του μείζονος σωματίου συναρμογής και των επιμέρους υποσυμπλόκων του, *B act* (activated), *C* και *P*. Επίσης, έχει δειχθεί, με γενετικά πειράματα στο φύκος *Chlamydomonas reinhardtii*, ότι συνεισφέρει στην αναγνώριση των θέσεων συναρμογής, και με διαφορετικές πειραματικές μεθόδους, ότι αλληλεπιδρά με συστατικά του σωματίου συναρμογής (*DGCR14*, *SF3B2*). Βάσει των παραπάνω υποδεικνύεται η συμμετοχή της στις διαδικασίες επεξεργασίας του mRNA.

Με στόχο την κατανόηση του λειτουργικού ρόλου της *FRA10AC1* έγινε, αρχικά, η ανασύσταση του δικτύου πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων της και, ακολούθως, ολόκληρου του σωματίου συναρμογής. Για την ανακατασκευή των δικτύων χρησιμοποιήθηκε η μεταβάση *PICKLE* η οποία περιλαμβάνει καταχωρήσεις από πέντε βάσεις δεδομένων πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων του ανθρώπου, καθώς και οι βάσεις δεδομένων *DroID* και *Worm Interactome Database* που περιλαμβάνουν πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις από τους οργανισμούς-μοντέλα, *D. melanogaster* και *C. elegans*. Πραγματοποιήθηκε η ανάκτηση των δεδομένων που αφορούσαν μόνο άμεσες πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις με βασικό κριτήριο, στην περίπτωση του δικτύου του σωματίου συναρμογής, τη βιοχημική ταυτοποίηση των πρωτεϊνών ως συστατικά του ριβονουκλεοπρωτεϊνικού αυτού συμπλόκου. Η ανάλυση των τοπολογικών παραμέτρων του δικτύου του σωματίου συναρμογής και της γονιδιακής οντολογίας της ευρύτερης «γειτονιάς» της *FRA10AC1* συνεισέφερε στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την πιθανή βιολογική λειτουργία της *FRA10AC1*. Παράλληλα, δημιουργήθηκε ένα κυτταρικό μοντέλο *HeLa* με μόνιμα κατεσταλμένη την έκφραση του γονιδίου *FRA10AC1*, μέσω της χρήσης κλώνων *shRNA* που στοχεύουν στη κωδική περιοχή του ενδογενούς γονιδίου. Στο κυτταρικό μοντέλο εφαρμόστηκαν ομικές

προσεγγίσεις στα τρία βασικά επίπεδα κυτταρικής λειτουργίας (μεταγραφικό, πρωτεϊνικό, μεταβολικό) ώστε να ελεγχθούν οι επιδράσεις που προκαλούσε η καταστολή της έκφρασης του γονιδίου στην κυτταρική φυσιολογία. Η μελέτη των αλλαγών αυτών στο πλαίσιο του δικτύου πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων του σωματίου συναρμογής αλλά και εκτός αυτού συνεισέφερε στην ανάπτυξη προτεινόμενων μοντέλων λειτουργίας της FRA10AC1 εντός του σωματίου συναρμογής.