

THE ROLE OF THE CCT CHAPERONIN ON POLYGLUTAMINE EXPANDED ANDROGEN RECEPTOR

SUTTIKARN PONGTEPADITEP 4737329 SIIM/D

Ph.D. (IMMUNOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE : PATCHAREE LERTRIT, M.D., Ph.D.,
CHANIN LIMWONGSE, M.D., CHATCHAWAN SRISAWAT, M.D., Ph.D.,
THAWORNCHAI LIMJINDAPORN, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Polyglutamine expansion mutation leads to neurodegenerative diseases including Huntington's disease and Kennedy's disease or spinobulbar muscular atrophy (SBMA). In the case of SBMA, it is caused by the expansion mutation of CAG trinucleotide repeat in the androgen receptor (AR) encoding gene. The patients presented themselves with progressive apoptosis of motor neurons in the brainstem and anterior horn cells in the spinal cord. Polyglutamine expansion results in misfolded proteins has been the target of research involving therapeutic development for decades. Recently a large molecular chaperone called CCT chaperonin has been reported for its possible role in the reduction of toxicity produced by the polyglutamine expanded huntingtin. In this study, a yeast two hybrid system was applied to determine the possible interaction between CCT and AR, and identify the CCT subunit specifically interacting with AR. The result revealed that CCT6 is the interacting partner of AR. Interestingly, CCT chaperonin showed a higher binding affinity to the polyglutamine expanded androgen receptor than the wild-type. This interaction was proved in mammalian cell models, HEK293T, which showed co-localization of the androgen receptor and CCT6 in the cell cytosol. Therefore, not only huntingtin, but also the androgen receptor is a polyglutamine expanded protein, which is substrates of CCT chaperonin. CCT chaperonin plays an essential role in the folding of newly synthesized protein, especially the complex proteins which contain a β -pleated structure. It is independent on stress induction with a less complex function and more specific to its substrates than other chaperones. Therefore, CCT might play an essential role in the modulation of the folding of polyglutamine expanded proteins.

KEY WORDS: POLYGLUTAMINE EXPANSION / SBMA / KENNEDY'S
DISEASE / PROTEIN MISFOLDING / CHAPERONIN

102 pages

บทบาทของ CCT แหพเพอโรนินต่อโปรตีนตัวรับแอนโดรเจนที่มีการขยายของสายกลูตามีน

THE ROLE OF THE CCT CHAPERONIN ON POLYGLUTAMINE EXPANDED ANDROGEN RECEPTOR

สุทธิกานต์ พงศ์เทพาดีเทพ 4301188 SIIM/D

ปร.ด. (วิทยานิพนธ์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: พชรีย์ เลิศฤทธิ, M.D., Ph.D., ชรินทร์ ลิ่มวงศ์, M.D., ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์, M.D., Ph.D., ถาวรชัย ลิ่มจินดาพร M.D., Ph.D.

บทคัดย่อ

การกลายพันธุ์ชนิดการขยายของสายกลูตามีนทำให้เกิดโรค เช่น โรคฮันติงตัน และโรคเลนเนตหรือ SBMA ในกรณีของ SBMA เกิดจากการกลายพันธุ์ชนิดการขยายของนิวคลีโอไทด์ชุดซ้ำ CAG ในยีนที่เป็นรหัสของตัวรับแอนโดรเจน ผู้ป่วยจะมีการตายของเซลล์ประสาทสั่งการในก้านสมองและไขสันหลัง การกลายพันธุ์ชนิดการขยายของสายกลูตามีนส่งผลให้โปรตีนผิดปกติรูปร่างซึ่งเป็นเป้าหมายของการค้นคว้าวิจัยด้านการพัฒนาแนวทางการรักษามาหลายทศวรรษ เมื่อไม่นานมานี้ CCT แหพเพอโรนินได้ถูกรายงานว่าน่าจะมีบทบาทในการลดความเป็นพิษที่เกิดจากฮันติงตินที่มีการขยายของสายกลูตามีน ในการศึกษานี้ได้ใช้ระบบโปรตีนลูกผสมในยีสต์ในการศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่าง CCT และ AR และเพื่อหาหน่วยย่อยของ CCT ที่มีปฏิสัมพันธ์กับ AR อย่างจำเพาะ พบว่า CCT6 เป็นคู่ปฏิสัมพันธ์กับ AR เป็นที่น่าสนใจว่า CCT มีปฏิสัมพันธ์ต่อ AR ที่มีการขยายของสายกลูตามีน เมื่อทำการพิสูจน์ปฏิสัมพันธ์ดังกล่าวในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม HEK293T พบว่ามีการอยู่ร่วมกันของ AR และ CCT6 ในไซโทพลาสซึมของเซลล์ ดังนั้นไม่เพียงแต่ฮันติงติน AR ก็เป็นโปรตีนที่มีการขยายของสายกลูตามีนอีกชนิดหนึ่งที่มีปฏิสัมพันธ์กับ CCT CCT มีบทบาทสำคัญในการเกิดรูปร่างของโปรตีนที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นใหม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโปรตีนที่โครงสร้างซับซ้อนที่มีโครงสร้างแบบสายเบต้า มันไม่ขึ้นกับการกระตุ้นด้วยสถานะเครียด และมีการทำงานที่ซับซ้อนน้อยกว่าและมีความจำเพาะต่อโปรตีนตั้งต้นของมันมากกว่าแหพเพอโรนินอื่นๆ ดังนั้น CCT อาจมีบทบาทสำคัญในการช่วยการเกิดรูปร่างของโปรตีนที่มีการขยายของสายกลูตามีน