

Le câblage du système nerveux consiste à établir des connexions entre les neurones qui étendent leurs projections loin de leur corps cellulaire principal. Des connexions correctes nécessitent le transport de l'ARN messager (ARNm) qui porte le code pour fabriquer de nouvelles protéines vers ces sites distaux, puis la synthèse des protéines localement à l'aide de la machine de décodage cellulaire appelée le ribosome. La cause génétique de nombreux troubles neurodéveloppementaux est attribuable à des mutations dans les protéines nécessaires à la synthèse de protéines dans ces sites distaux. Nous examinons en profondeur comment ce processus fonctionne pour comprendre comment il est perturbé dans les troubles neurodéveloppementaux. Nous pensons que les ARNm spécifiques codant pour des protéines importantes pour la formation des circuits neuronaux commencent à décoder dans le corps cellulaire et sont ensuite mis en attente, et ces ribosomes mis en attente avec l'ARNm en cours de décodage sont emballés dans des particules d'envoi spécialisées appelées granules d'ARN neuronal pour être transportées vers les sites distaux. Cela permet une synthèse sélective et rapide de ces protéines lorsqu'elles sont nécessaires au niveau de ces sites distaux simplement en levant la mise en attente. Pour comprendre comment cela fonctionne, nous purifions les granules d'ARN neuronal et nous utilisons des techniques de microscopie électronique sophistiquées pour résoudre la structure des ribosomes au niveau atomique afin d'élucider leur mécanisme de mise en attente. Nous trouvons également les codes spécifiques sur l'ARNm où la mise en attente se produit et nous identifions les principaux régulateurs qui interagissent avec ces codes dans le processus de mise en attente. Enfin, nous examinons également tout cela à l'aide de granules d'ARN isolés à partir de modèles génétiques de troubles neurodéveloppementaux pour voir quelle étape a été perturbée. Dans l'ensemble, ces études dresseront une image complète de la manière dont les granules d'ARN sont générés et de leur dysfonctionnement dans les troubles neurodéveloppementaux suggérant de nouvelles thérapies d'intervention.