

Opis dla ogółu społeczeństwa

Dr Sebastian Glatt

Kierownik grupy badawczej laboratorium Maxa Plancka

Małopolskie Centrum Biotechnologii (MCB)

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wszystkie żywe organizmy wykorzystują informacje zakodowane w sekwencji ich genomowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) do wytwarzania białek, m.in. enzymów, które są odpowiedzialne za utrzymywanie podstawowych funkcji komórek: żywotność czy reprodukcję oraz pozwalają im wyczuwać i reagować na zmieniające się warunki środowiska.

Podczas procesu zwanego transkrypcją pewne regiony DNA (geny), będące swego rodzaju instrukcją jak zbudować białka, ulegają aktywacji oraz ich sekwencja nukleotydowa jest przepisywana na cząsteczki matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA). U organizmów wyższych mRNA jest następnie transportowane z jądra komórkowego do cytoplazmy. W procesie translacji rybosomy oraz cząsteczki transferowego RNA (tRNA) tłumaczą informacje zakodowane w sekwencji mRNA na sekwencję aminokwasów budujących białko. Łańcuch, połączonych szeregowo aminokwasów przyjmuje następnie określoną strukturę trójwymiarową, która umożliwi im pełnienie swojej funkcji, w tym funkcji enzymatycznych.

Oba procesy, transkrypcji i translacji są ściśle kontrolowane. Pozwala to zapewnić prawidłową kontrolę nad czasem i miejscem powstawania poszczególnych białek. Ponadto, samo fałdowanie się łańcucha polipeptydowego i przyjmowanie przez niego określonej struktury przestrzennej jest operacją bardzo skomplikowaną i wieloetapową. Aby zapewnić uformowanie prawidłowo sfałdowanego i w pełni funkcjonalnego białka, proces ten, musi być ściśle regulowany. Nieprawidłowo sfałdowane białka, niewłaściwy poziom ich ekspresji lub produkcja w niewłaściwej części komórki mogą prowadzić do dysfunkcji komórek, a w najgorszym przypadku zapoczątkować rozwoju poważnych chorób w tym nowotworów.

W przedstawionym projekcie badawczym, dążymy do zrozumienia mechanizmów komórkowych, które są nieomal bez zmian zachowane od drożdży aż po ludzi i wpływają na syntezę białek na poziomie translacji. Komórki wykorzystują molekularną maszynę, zwaną Elongator, złożoną z wielu białek do przyłączania małych modyfikacji chemicznych do tRNA. Gwarantuje to, że białka są wytwarzane z najwyższą precyzją i z właściwą prędkością. Sam kompleks Elongator jest regulowany przez różne dodatkowe czynniki a naszym celem jest zrozumienie jak te sieci regulatorowe kontrolują aktywność całego kompleksu na poziomie molekularnym. Pragniemy wykorzystać techniki krytalografii rentgenowskiej oraz mikroskopii elektronowej, w celu otrzymania struktur przestrzennych, o atomowej rozdzielczości, białek zaangażowanych w te procesy. Planujemy następnie wykorzystać te informacje do stawiania nowych oraz rozwijania już istniejących hipotez badawczych, które będą weryfikowane za pomocą testów funkcjonalnych przeprowadzanych *in vitro* i *in vivo*.

Co ciekawe, wykazano, że u pacjentów cierpiących na niektóre choroby neurodegeneracyjne lub nowotworowe podjednostki kompleksu Elongator nie działają w sposób prawidłowy. Dlatego tak istotne jest dokładne zrozumienie mechanizmów reakcji przeprowadzanych przez ten kompleks, poznanie jak jest on regulowany przez czynniki zewnętrzne oraz na czym polega jego wadliwe działanie w stanach patologicznych. Pozwoli to w przyszłości na rozwinięcie nowych strategii terapeutycznych, które będą mogły być wykorzystane do zwalczania wielu zagrażających ludziom chorób.