

Biochemiczne i strukturalne badania ewolucji retrowirusowych odwrotnych transkryptaz

Białka są podstawowym budulcem każdego organizmu. Są one zakodowane w genach, zapisanych w DNA. W pierwszym etapie syntezy białka, enzym o nazwie polimeraza kopiuje sekwencję DNA genu do RNA. Odwrotny proces syntezy DNA z RNA jest nazywany odwrotną transkrypcją i jest wykorzystywany przez retrowirusy, np. przez HIV-1, który wywołuje AIDS. Podczas odwrotnej transkrypcji genom wirusa zbudowany z RNA przekształca się w dwuniciowe DNA, które jest wbudowane do genomu gospodarza. Enzymy, które katalizują proces odwrotnej transkrypcji są nazywane odwrotnymi transkryptazami (RT). Zawierają one dwa elementy: polimerazę i RNazę H. Polimeraza jest odpowiedzialna za syntezę nici DNA w oparciu o RNA. RNaza H usuwa wirusowe RNA z podwójnych helis RNA/DNA, które występują, jako etap pośredni w reakcji odwrotnej transkrypcji.

Większość genomu organizmów eukariotycznych (zwierząt i roślin) nie koduje białek, ale składa się z tzw. sekwencji niekodujących. Retrotranspozony są częściami genomu, które są zdolne do namnażania się. Stanowią one jeden z najbardziej rozpowszechnionych typów sekwencji niekodujących. Około 40% ludzkiego genomu pochodzi od nich. Retrotranspozony posiadają własne geny kodujące RT i, jak retrowirusy, używają procesu odwrotnej transkrypcji do tworzenia własnych kopii w nowych miejscach w genomie. Mechanizmy odpowiedzialne za replikację, mobilność, a szczególnie odwrotną transkrypcję retrotranspozonów to szczególnie interesujące tematy badawcze. Retrotranspozony są jednymi z najważniejszych sił kształtujących architekturę genomów eukariotycznych. Co ważne, retrowirusy wyewoluowały z retrotranspozonów. Dla RT proces ten polegał na nabyciu nowego elementu - dodatkowej domeny RNazy H.

Badania w ramach proponowanego projektu skupiają się na RT. Enzymy te są bardzo zróżnicowane pod względem struktury i mechanizmu działania. Nasza wiedza na temat tych fascynujących enzymów jest nadal ograniczona. Celem projektu jest zrozumienie, jak wyewoluowały RT retrowirusów. Aby to osiągnąć, planujemy ustalić trójwymiarową strukturę RT, z podrodziny retrowirusów, dla której struktura RT jest nieznana. Zakładamy, że architektura i mechanizm działania tego enzymu jest różna od tych, które są już poznane. Kolejnym celem naszych badań będzie zbadanie RT z retrotranspozonów, które, podobnie jak retrowirusy, nabyły nową domenę RNazy H w swoich RT. Chcemy zrozumieć korzyści, wynikające z nabycia nowych RNazy H w namnażaniu retrowirusów i retrotranspozonów. Nasze badania, biochemiczne i strukturalne doprowadzą do znacznie lepszego zrozumienia RT.