

Jednym z głównych wyzwań biologii jest zrozumienie jak regulowana jest ekspresja informacji genetycznej. Proces ten, koordynowany i regulowany na wielu poziomach, jest odpowiedzialny za różnorodność typów komórek i za kontrolowanie ich reakcji na zmieniające się warunki środowiskowe. Powszechnie uznaje się, że w komórkach eukariotycznych, oprócz regulacji ekspresji informacji genetycznej na poziomie transkrypcji, występuje dodatkowy poziom regulacji - translacja mRNA. Mechanizm ten umożliwił komórce szybką reakcję na zmiany warunków środowiska i przeprogramowanie metabolizmu poprzez zmianę profilu syntetyzowanych białek. Kluczowym elementem maszyneryi translacyjnej jest rybosom - kompleks rybonukleoproteinowy, odpowiedzialny za dekodowanie informacji genetycznej oraz za syntezę polipeptydu. Na rybosomie znajdują się trzy centra odpowiedzialne za jego aktywność: centrum dekodujące (DC), gdzie ma miejsce dekodowanie informacji genetycznej na mRNA, zlokalizowane na mniejszej podjednostce rybosomalnej, centrum peptydylotransferazy (PTC), gdzie formowane są wiązania peptydowe pomiędzy aminokwasami i syntetyzowany jest polipeptyd, występujące na dużej podjednostce oraz centrum GTPazowe, postrzegane jako główny element zasilający całą maszynę translacyjną w energię zapewniając jednokierunkowość procesu translacji. Centrum GTPazowe, znajduje się na dużej podjednostce rybosomalnej, zbudowany jest z rRNA oraz kompleksu białek rybosomalnych, wśród których zasadniczy element stanowi pentameryczny kompleks białek P. Zasadniczym zadaniem rybosomu jest synteza białka na bazie mRNA, ale obecnie rybosom może być postrzegany jako element regulatorowy, który, zgodnie z hipotezą "wyspecjalizowanych rybosomów", może podlegać modyfikacjom strukturalnym prowadzącym do jego funkcjonalnej specjalizacji. Zmiany te, mogące dotyczyć zarówno komponentu rRNA jak i białek, mogą modulować szybkość i specyfikę pracy rybosomu w zależności od potrzeb metabolicznych komórki. Rybosomalne centrum GTPazowe odgrywa kluczową rolę w funkcjonowaniu rybosomu i jawi się jako ciekawy element regulatorowy mogący "kalibrować" jego aktywność poprzez zmiany w strukturze pentamerycznego kompleksu białek. Problemem badawczym podjętym w proponowanym projekcie to przybliżenie funkcji kompleksu białek P w adaptacji metabolizmu komórkowego do zmiennych warunków środowiska. Proponowana hipoteza badawcza zakłada, że modyfikacje w obrębie struktury kompleksu białek P mogą być indukowane na skutek zmian metabolizmu komórki, co może przekładać się na funkcjonalną specjalizację w obrębie pewnej puli rybosomów, a tym samym na zmiany na poziomie syntezy specyficznych białek.

Realizacja projektu będzie przebiegała z wykorzystaniem licznych technik w zakresie szeroko pojętej biologii molekularnej, przy użyciu ssaczych linii komórkowych jako modelu badawczego. Analizy w większości prowadzone w warunkach *in vivo* będą komplementowane doświadczeniami *in vitro*. Zostanie przeprowadzona charakterystyka białek P na poziomie pojedynczej komórki (subkomórkowa lokalizacja, dynamika białka, interakcje białko-białko), w warunkach fizjologicznych oraz stresowych naśladujących specyficzne stany metaboliczne komórki, przy użyciu metod genetycznych, biochemicznych, biofizycznych i biologii komórki. Doświadczenia te pozwolą na określenie czy różne warunki metaboliczne komórki prowadzą do zmian w kompozycji białek P i uformowania puli "wyspecjalizowanych rybosomów". Realizacja proponowanego projektu pozwoli na poznanie i scharakteryzowanie funkcji białek P w regulacji ekspresji genów na poziomie translacji. W konsekwencji uzyskane informacje z jednej strony poszerzą wiedzę dotyczącą funkcjonowania maszyneryi translacyjnej, z drugiej pozwolą na zrozumienie podstaw molekularnych chorób powiązanych z rybosomalnymi białkami P, jak nowotwory czy depresja. Wyniki proponowanego projektu mogą stać się podstawą w opracowaniu nowych metod diagnostycznych oraz efektywnych terapii, a także mogą wyznaczyć nowy kierunek w leczeniu chorób, których molekularne podłoże ukryte jest w sieci interakcji białek P.