

Popularnonaukowe Streszczenie Projektu

Wszystkie żyjące organizmy wykorzystują informację zakodowaną w ich materiale genetycznym składającym się z kwasów dezoksyrybonukleinowych (DNA) w celu produkcji białek zwanych enzymami. Enzymy są prawdziwymi molekularnymi maszynami, albowiem odpowiadają za najważniejsze procesy zachodzące w komórce, takie jak podziały komórkowe, funkcje życiowe i odpowiedź na zmienne warunki środowiska. W procesie zwanym transkrypcją rejony DNA zawierające plany konstrukcyjne poszczególnych białek (geny) są aktywowane i przepisywane na matrycowy kwas rybonukleinowy (mRNA). Nowopowstałe cząsteczki mRNA, zawierające kopię informacji zawartej w DNA, są przenoszone z jądra do cytoplazmy komórki. Następnie, w trakcie translacji, rybosomy i cząsteczki transportującego RNA (tRNA) odczytują informację zawartą w mRNA i na jej podstawie tworzą długie łańcuchy polipeptydowe. Powstałe łańcuchy zwijają się uzyskując właściwą trójwymiarową strukturę. Od tego momentu można mówić o białkach posiadających aktywność enzymatyczną, która nieodzownie zależy od ich sekwencji i struktury przestrzennej.

Zarówno transkrypcja jak i translacja są ściśle kontrolowane w celu produkcji właściwych enzymów w określonym czasie i miejscu. Dodatkowo proces zwijania się łańcuchów polipeptydowych jest bardzo skomplikowany i najczęściej wymaga precyzyjnego nadzoru. Produkcja zmutowanych bądź niepoprawnie sfałdowanych białek czy też nadprodukcja poprawnej wersji białka mogą zaburzyć prawidłowe funkcjonowanie komórek i przyczynić się do rozwoju wielu schorzeń, między innymi, nowotworów.

Moja grupa badawcza pracuje nad zrozumieniem podstawowych mechanizmów sterujących syntezą białek na poziomie translacji. Te mechanizmy są na tyle ważne, że pozostają ewolucyjnie niezienne i są bardzo podobne w wielu organizmach poczynając od drożdży aż po ludzi. Do regulacji translacji, komórki stosują wielobiałkowe kompleksy w celu dołączenia małych chemicznych modyfikacji do cząsteczek tRNA, co sprawia, że białka są produkowane z właściwą szybkością oraz w wysoce precyzyjny sposób. W ciągu ostatnich kilku lat udało nam się zidentyfikować wzajemne oddziaływania kilku ścieżek modyfikacji tRNA. Ponadto, wiele czynników regulatorowych wiąże się z białkowym kompleksem modyfikującym tRNA w sposób przejściowy, niezwłocznie regulując zachodzące w nim reakcje enzymatyczne. W zaproponowanym projekcie chcielibyśmy zbadać proces tworzenia się przejściowych kompleksów regulatorowych i scharakteryzować je strukturalnie na poziomie atomowym.

Zamierzamy posłużyć się technikami mikroskopii krioelektronowej (cryo-EM), która ostatnio cieszy się sporym zainteresowaniem, w związku z przyznaniem jej twórcom Nagrody Nobla w dziedzinie chemii w 2017 roku. Projekt zostanie zrealizowany przy udziale Krajowego Centrum Kriomikroskopii Elektronowej, które zostało utworzone w sąsiadującym Narodowym Centrum Promieniowania Synchrotronowego SOLARIS w Krakowie. Zaproponowane badania *znacząco* przyczynią się do wprowadzenia i rozwoju wiodącej technologii naukowej na terenie Polski.

Liczne badania wykazują korelację mutacji w badanych białkach z ciężkimi schorzeniami neurodegeneracyjnymi, upośledzeniem umysłowym a także nowotworami. Pragniemy poznać molekularne podłoża wybranych chorób. W tym celu musimy zrozumieć (I) jak kompleks przeprowadza modyfikację tRNA, (II) jak dochodzi do tworzenia kompleksu, (III) jakie są wewnętrzne mechanizmy regulujące aktywność kompleksu oraz (IV) jaki jest wpływ dodatkowych czynników regulatorowych. Uzyskanie odpowiedzi na powyższe pytania pozwoli na opracowanie nowych metod diagnostycznych i skutecznych terapii, które w przyszłości będą bezcenne dla pacjentów.