

Głównym składnikiem każdego żywego organizmu są białka. Pełnią one różnorodne funkcje: mogą działać, jako enzymy trawiące żywność, czujniki, czy przetwórczy, by wymienić tylko kilka z nich. Są one również elementami strukturalnymi każdej komórki w organizmie i mogą wytwarzać ruchy w mięśniach. Białka to długie ciągi lub łańcuchy bloków budulcowych, substancji chemicznych zwanych aminokwasami (u człowieka jest ich dwadzieścia). Te długie ciągi związają się w unikalne trójwymiarowe kształty - koła zębate mechanizmu komórkowego. Każde białko z unikalną sekwencją aminokwasów pełni inną funkcję. Białka wytwarzane są w oparciu o informacje genetyczne przechowywane w cząsteczkach DNA, które mają również postać długich łańcuchów. Składają się one z czterech rodzajów substancji chemicznych zwanych nukleotydami. DNA można opisać, jako długie teksty złożone z czterech liter. Grupa trzech takich liter koduje konkretny aminokwas. Informacje zawarte w DNA są najpierw tłumaczone na inną bardzo podobną cząsteczkę zwaną mRNA. Następnie skomplikowana maszyna, nazywana rybosomem, sekwencyjnie odczytuje informację w mRNA i na jej podstawie syntetyzuje łańcuch białkowy. Kluczowym składnikiem tego procesu są wyspecjalizowane cząsteczki RNA, zwane transferowymi RNA lub tRNA. Każdy typ tRNA posiada część, która dekoduje trzyliterowe słowo kodu genetycznego, a na drugim jego końcu znajduje się aminokwas, który odpowiada temu słowu. Rybosom odśłania trzy litery w mRNA a dopasowany do nich tRNA wchodzi do rybosomu i przynosi odpowiedni aminokwas, który jest następnie dodawany do rosnącego łańcucha białkowego. Proces ten, nazywany translacją, znajduje się w samym centrum procesów życiowych.

tRNA są centralnym elementem tego procesu, ale muszą być odpowiednio przygotowane do pełnienia swojej funkcji. Niektóre z nich zawierają dodatkowe odcinki nukleotydów, które należy usunąć, aby stworzyć funkcjonalną formę tRNA. To tzw. splicing tRNA, w który zaangażowane są dwa białka (enzymy). Jeden wycina niepotrzebne nukleotydy, a drugi, zwany ligazą, łączy dwa końce tRNA w powstałej przerwie. To łączenie jest dość złożoną reakcją chemiczną, której szczegóły nie są znane. Pierwszym celem tego projektu jest wizualizacja tej reakcji i wszystkich jej etapów na poziomie pojedynczych atomów. Planujemy zastosować metodę zwaną krystalografią, w której otrzymujemy małe kryształy białka i oświetlamy je promieniami rentgenowskimi. W oparciu o sposób, w jaki promienie rentgenowskie są odbijane na kryształach, można obliczyć pozycje wszystkich atomów w białku. Znając te pozycje na różnych etapach reakcji, będziemy w stanie wizualizować ją z dużą dokładnością.

W organizmach wyższych, takich jak człowiek, ligaza tRNA jest skomplikowanym układem kilku białek. Tylko jedno z nich przeprowadza reakcję chemiczną, a funkcja pozostałych nie jest jasna. Planujemy zastosować inną metodę - kriogeniczną mikroskopię elektronową, aby zobrazować wieloskładnikową ligazę tRNA. Będziemy używać potężnego mikroskopu elektronowego, który zapewnia wystarczająco duże powiększenia, aby zobrazować poszczególne cząsteczki białka. Są to rzeczywiście duże powiększenia - gdyby cząsteczka białka miała zostać powiększona do wielkości 10 cm, ciało ludzkie musiałoby zostać proporcjonalnie powiększone do długości 20 000 km, czyli połowy długości równika. W ciągu ostatnich kilku lat rozwój techniczny w dziedzinie mikroskopii elektronowej pozwolił na uzyskanie obrazów cząsteczek tak szczegółowych, jak te z krystalografii białek. Przełom ten został wyróżniony nagrodą Nobla w 2017 roku.

Ludzka ligaza tRNA pełni również funkcję poza przetwarzaniem tRNA. Odgrywa ona rolę w odpowiedzi komórki na problemy i defekty w syntezie białek. Ten mechanizm jest związany z nowotworami i innymi poważnymi chorobami. Uważa się, że cały mechanizm odpowiedzi na defekty syntezy białek, a w szczególności ludzka ligaza tRNA, może być dobrym celem rozwoju nowych terapii.

Podsumowując, projekt ten dostarczy szczegółowych informacji na temat interesujących i ważnych białek - ligaz tRNA, których sposób działania nie są w pełni poznany.