

Popularnonaukowe Streszczenie Projektu

Wszystkie żywe organizmy wykorzystują informacje zakodowane w swoich genomach (DNA) do produkcji białek, m.in. enzymów. Te złożone maszyny molekularne są odpowiedzialne za realizację większości podstawowych funkcji komórkowych, takich jak podziały komórkowe, produkcja energii, adaptacja środowiskowa i reakcja na bodźce zewnętrzne. Podczas procesu zwanego "transkrypcją" regiony, które kodują specyficzne białka (geny) są aktywowane i dają początek cząsteczkom matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA). Te cząsteczki mRNA zawierają kopię informacji o sekwencji zapisanej w DNA i u organizmów wyższych są transportowane z jądra komórkowego do cytoplazmy. Następnie rybosomy i cząsteczki transferowego RNA (tRNA) przekształcają zakodowaną informację z mRNA w prawidłowo złożone łańcuchy połączonych aminokwasów w procesie zwanym "translacją". Łańcuchy te składają się w specyficzne trójwymiarowe struktury i wtedy można je nazwać białkami. Warto zauważyć, że specyficzna funkcja i aktywność enzymatyczna białka zależy od jego wewnętrznych właściwości i cech strukturalnych. Wszystkie etapy transkrypcji i translacji są ściśle kontrolowane, aby zapewnić prawidłową produkcję właściwych enzymów we właściwym czasie i we właściwym środowisku komórkowym. Ponadto, składanie łańcucha polipeptydowego jest wysoce dynamicznym i skomplikowanym wieloetapowym procesem, który wymaga ścisłej regulacji w celu zapewnienia prawidłowego montażu i funkcjonalności produkowanych enzymów. Zmutowane lub nieprawidłowo złożone białka, niewłaściwe poziomy ekspresji, jak również produkcja białka w niewłaściwym rodzaju komórek mogą prowadzić do ich dysfunkcji, a w najgorszym przypadku sprzyjać rozwojowi poważnych chorób, takich jak nowotwory czy epilepsja.

W mojej grupie badawczej staramy się zrozumieć fundamentalne mechanizmy komórkowe, które są wysoce zachowane od drożdży do ludzi i wpływają na syntezę białek na poziomie translacji. Komórki wykorzystują wielobiałkowe maszyny do przyłączania małych modyfikacji chemicznych do mRNA i tRNA, które gwarantują, że białka są produkowane z najwyższą precyzją i z odpowiednią prędkością, aby kierować prawidłowym składaniem trójwymiarowych struktur. Nasze prace z poprzednich lat skupiały się głównie na zrozumieniu kompleksów białkowych przeprowadzających specyficzne modyfikacje RNA w organizmach wyższych. W proponowanym projekcie będziemy badać bardzo specyficzny szlak komórkowy, który jest potrzebny do wbudowania atomów siarki do tRNA. W ciągu ostatnich lat odkryliśmy, że u drożdży siarka jest przekazywana wyłącznie poprzez kaskadę kilku białek do C-końca unikalnego białka, zwanego Urm1. Następnie Urm1 jest w stanie przenieść aktywowany atom siarki nie tylko do tRNA, ale także do innych białek docelowych. Co ciekawe, w komórkach ludzkich znajduje się również drugie białko, zwane MOCS2A, które również posiada atom siarki na swoim C-końcu. Białko to nie wydaje się być zdolne do przenoszenia siarki do tRNA lub białek, ale jest potrzebne podczas biosyntezy związku chemicznego zwanego kofaktorem molibdenu (Moco). Ten kofaktor wymaga włączenia kilku atomów siarki, zanim sam zostanie włączony do tzw. molibdoenzymów. Niedobory, które wpływają na syntezę Moco są powodem różnych chorób człowieka, w tym nieprawidłowości neurologicznych i niepełnosprawności intelektualnych. Co ciekawe, MOCS2A, jak również URM1, są wciąż aktywowane przez ten sam enzym u ludzi, mianowicie MOCS3. W ramach proponowanego projektu zajmiemy się wyjaśnieniem specyficznych podobieństw i różnic pomiędzy tymi dwoma białkami siarkowymi i ich wspólnym aktywatorem. Będziemy oczyszczać białka i analizować ich właściwości molekularne oraz aktywność w próbówce. Wykorzystamy metody biologii strukturalnej do wykonania zdjęć strukturalnych białek podczas ich interakcji, aby zrozumieć ich funkcję. Postaramy się również zidentyfikować sieci powiązań i białkowe cele URM1 i MOS2A w ludzkich liniach komórkowych, które będą również służyć jako uproszczone systemy modelowe umożliwiające zrozumienie udziału tych białek w chorobach człowieka. Oczekiwane wyniki proponowanego planu badawczego zapewnią głęboki molekularny wgląd w jeszcze słabo scharakteryzowane sieci regulacyjne homeostazy białek i komórkowego metabolizmu siarki, które mają silne implikacje kliniczne w ciężkich chorobach człowieka. Dlatego też praca ta jest niezbędna do zdefiniowania interesujących nas białek jako potencjalnie interesujących markerów diagnostycznych i punktów interwencyjnych dla przyszłych terapii celowanych.