

OFERTA TEMATYKI BADAŃ

Tytuł: *Badania struktury i funkcji ludzkich białek mitochondrialnych z rodziny FASTK*

Głównym naukowym celem tego projektu jest zbadanie funkcji i struktury wybranych białek z rodziny Fas-activated serine/threonine kinase (FASTK). U człowieka występuje sześć białek z tej rodziny, które biorą udział w regulacji ekspresji genów w mitochondriach na poziomie biogenezy rybosomów, procesowania RNA lub translacji białek. Białka FASTK najprawdopodobniej wiążą RNA, lecz mało wiadomo o ich strukturze trójwymiarowej lub specyficzności względem RNA.

Projekt będzie kontynuacją i połączeniem prac już rozpoczętych w dwóch grupach z Wydziałów Chemii i Biologii, przy czym metody i zakres badań są komplementarne:

- 1) Grupa Prof. Krzysztofa Woźniaka z Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii specjalizuje się w badaniach struktury małych cząsteczek oraz białek metodami krystalografii rentgenowskiej. Zespół Dr Marii Górnej opracował procedurę ekspresji i oczyszczenia kilku ludzkich białek z tej rodziny, co powinno pozwolić doktorantowi na sprawdzenie aktywności enzymatycznej tych białek jako potencjalnych nukleaz oraz na zbadanie ich oddziaływania z partnerami białkowymi i RNA metodami biofizycznymi (EMSA, MST, ITC). Duży wysiłek zostanie włożony w uzyskanie pierwszej struktury przedstawiciela tej rodziny metodami biologii strukturalnej: krystalografii rentgenowskiej, niskokątowego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego (SAXS) i być może kriomikroskopii elektronowej. Większość eksperymentów doktorant przeprowadzi w Laboratorium Badań Strukturalnych i Biochemicznych w CNBCh UW.
- 2) Prof. Andrzej Dziembowski z Pracowni Biologii RNA i Genomiki Funkcjonalnej Wydziału Biologii i IBB PAN jest ekspertem z zakresu biologii RNA i funkcji kompleksów białek wiążących RNA. Zespół Dr Romana Szczęsnego rozwija badania funkcji białek wchodzących w skład mitochondrialnych granul RNA, do których należą również niektóre paralogi FASTK. Doktorant przeprowadzi badania funkcjonalne białek FASTK z użyciem ludzkich linii komórkowych.

Opisanie struktury i funkcji ludzkich białek FASTK jest istotnym celem badawczym z kilku względów. Białka FASTK posiadają potencjalnie nowe domeny strukturalne wiążące RNA: N-terminalną domenę helikalną o nieznanym budowie oraz potencjalnie nietypową domenę nukleazy PD(D/E)XK. Ze względu na zaangażowanie białka FASTK w procesy prozapalne, uzyskanie modelu strukturalnego mogłoby pozwolić zaprojektować leki przeciwzapalne w celu leczenia chorób autoimmunologicznych takich jak astma czy reumatoidalne zapalenie stawów. Rodzina białkowa

FASTK może również zawierać długo poszukiwaną nukleazę biorącą udział w niekanonicznej ścieżce dojrzewania RNA w mitochondriach. Wyniki projektu mogą mieć zatem znaczenie dla poszerzenia naszej wiedzy o strukturach białkowych i metabolizmie RNA w mitochondriach.

Posiadamy finansowanie proponowanego projektu w ramach grantu Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej **TEAM TECH Core Facility/2017-3** kierowanego przez Prof. Woźniaka. Projekt Core Facility ma na celu utworzenie „Core Facility for Crystallography and Biophysics” (CFCB) - interdyscyplinarnej platformy dla badań strukturalnych i biofizycznych białek oraz farmaceutyków. Platforma CFCB składa się ze ścieżki „chemicznej” dotyczącej charakteryzacji kryształów małych cząsteczek oraz ścieżki biologicznej zajmującej się strukturami białek i oddziaływaniami białko-ligand. Zarówno projekt grantowy jak i proponowana metodyka i zakres prac badawczych są z założenia dyscyplinarne i opierają się o współpracę biologiczno-chemiczną.

Realizacja grantu Core Facility rozpoczęła się 1.02.2018 i potrwa przez 3 lata z możliwością przedłużenia o kolejne dwa lata. W okresie realizacji grantu jesteśmy w stanie zaoferować pełne stypendium oraz pokrycie kosztów odczynników, wyjazdów konferencyjnych i szkoleń dla doktoranta. Zapewniamy również mentoring z zakresu biologii strukturalnej ze strony zagranicznych partnerów w projekcie Core Facility: Prof. Władysława Minora (University of Virginia, USA) i Prof. Bena Luisi (University of Cambridge).