Rozszyfrowano strukturę białkowego kompleksu Elongator

23 stycznia 2023

Skomplikowany układ białek zwany Elongatorem, który jest kluczowy do tego, aby produkcja białek w organizmach wielokomórkowych zachodziła w poprawny sposób, opisali członkowie międzynarodowego zespołu badawczego, m.in. z Krakowa.

Elongator składa się z wielu podjednostek, a wszelkie mutacje wpływające na kształt lub aktywność którejś z nich powodują jego dysfunkcje. Na poziomie całego organizmu takie mutacje objawiają się w postaci różnych chorób i niepełnosprawności.

Elongator to eukariotyczny kompleks białek odpowiedzialny za wprowadzanie pewnej bardzo małej grupy chemicznej w konkretne miejsce w antykodonie tRNA. Obecność tej chemicznej modyfikacji jest istotna w procesie produkcji białek – jednego z głównych składników wszystkich organizmów. „Warto pamiętać, że białka pełnią bardzo wiele istotnych funkcji; są enzymami przyspieszającymi reakcje biochemiczne; pełnią funkcje transportowe np. tlenu we krwi (hemoglobina); magazynują różne związki np. żelazo w wątrobie (ferrytyna) oraz budują nasze tkanki i odpowiadają za ich ruch (aktyna i miozyna)" – tłumaczy PAP dr Marcin Jaciuk z Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (MCB/UJ).

Modyfikacja wprowadzana przez Elongator powoduje, że w trakcie syntezy białek w komórkach, tRNA jest rozpoznawane i wiązane przez rybosomy we właściwy sposób. Właściwy, czyli taki, gdzie oddziaływanie antykodonu tRNA z kodonem mRNA jest optymalne. Finalnie proces syntezy białka zachodzi we właściwym tempie,

co pozwala na to, aby przyjęło ono swoją właściwą strukturę przestrzenną, niezbędną dla pełnionej funkcji.

Za wprowadzenie modyfikacji w tRNA odpowiada jedna z podjednostek Elongatora, która u bakterii występuje jako pojedyncze białko. W prowadzonych badaniach podstawowych naukowcy z grupy dr. hab. Sebastiana Glatta chcieli poznać i porównać strukturę przestrzenną tego kompleksu dla drożdży i myszy oraz wytłumaczyć, w jaki sposób działa. Jest to ważne, ponieważ mutacje w Elongatorze są odpowiedzialne za choroby, takie jak pewne rodzaje epilepsji, nowotworów czy niepełnosprawności intelektualnych.

Pierwszą wysokorozdzielczą strukturę Elongatora uzyskaną przy pomocy kriomikroskopii elektronowej opisali naukowcy z Grupy Badawczej Maxa Plancka z MCB/UJ. Wyniki badań zostały opublikowane w zeszłym tygodniu w Nucleic Acids Research jako artykuł przełomowy.

Dla prawidłowej syntezy białek ważny jest proces zwany karboksymetylacją urydyny w antykodonie tRNA. I właśnie za to odpowiada białkowy kompleks Elongatora, który występuje tylko u eukariontów. Artykuł skupia się na roli jego mniejszego podkompleksu zwanego Elp456. „Elongator jest skomplikowanym systemem złożonym z różnych podjednostek, z których każda występuje w 2 kopiach, a cały kompleks białkowy składa się w sumie z 12 białek. Mutacja w dowolnej podjednostce białkowej może powodować dysfunkcje na poziomie całego organizmu” – tak dr Jaciuk wyjaśnia znaczenie tych badań, odpowiadając na pytanie PAP.

Badacze przyznają, że zaskoczyła ich elastyczność badanego kompleksu białkowego. Oznacza to, że określenie struktury całego Elongatora, a także bardzo szczegółowe opisanie mechanizmu jego działania, jest zadaniem trudnym. Strukturę udało się określić tylko dla pojedynczego ramienia większego podkompleksu Elp123, które usztywniło się dzięki związaniu podkompleksu Elp456. Analizy in vitro i in vivo potwierdziły

poprawność zbudowanego modelu teoretycznego oraz tego jak oba podkompleksy ze sobą oddziałują. „Subtelne różnice strukturalne pomiędzy Elp123 związanym z tRNA a wolnym Elongatorem pozwoliły nam zaproponować funkcję Elp456, która według nas jest związana z uwalnianiem zmodyfikowanych tRNA z podkompleksu katalitycznego” – dodaje dr Marcin Jaciuk, główny autor pracy.

Szef zespołu dr hab. Sebastian Glatt podsumował, że porównanie centrów aktywnych drożdżowego i mysiego Elp123 w różnych stanach aktywności to duży krok w scharakteryzowaniu molekularnych mechanizmów aktywności modyfikacyjnej Elongatora. Naukowcy zrozumieli, jak wygląda i działa ten ważny kompleks białkowy.

W badaniach brali udział również naukowcy z Uniwersytetu w Kassel, Berlińskiego Uniwersytetu Technicznego oraz Europejskiego Laboratorium Biologii Molekularnej w Hamburgu. Zespół z Kassel pomógł zweryfikować model struktury Elongatora poprzez wprowadzenie odpowiednich mutacji bezpośrednio do komórek drożdży i sprawdzenie in vivo, jaki one mają wpływ na aktywność Elongatora. Podobną rolę odegrali naukowcy z Berlina, którzy w tym celu posłużyli się metodą spektrometrii mas. Natomiast bioinformatycy z Hamburga wspierali biologów w komputerowym modelowaniu struktur.

Zespół dr. hab. Glatta przygotował wszystkie próbki w Pracowni Biologii Strukturalnej MCB i zebrał większość danych przy pomocy wysokiej klasy kriomikroskopu elektronowego Titan Krios G3i, który znajduje się w Narodowym Centrum Promieniowania Synchrotronowego SOLARIS w Krakowie. Uzyskane dane posłużyły następnie do określenia struktur przestrzennych kilku stanów pośrednich oraz w pełni uformowanego kompleksu Elongatora z drożdży i myszy.

Praca została wsparta w ramach programu OPUS16 NCN, ERC w ramach programu Unii Europejskiej Horyzont 2020 oraz jednego z programów FNP.

Autorstwo: Karolina Duszczyk
Źródło: NaukawPolsce.pl