

Projekt 9.2 Badania strukturalne białek herpeswirusowych zaangażowanych w replikację DNA

Promotor: Profesor dr hab. Marcin Nowotny /dr Małgorzata Figiel

Instytut: Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

Jednostka organizacyjna: Laboratorium Struktury Białka

www: <https://bit.ly/3ugJ7po>

Opis:

Herpeswirusy są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych patogenów człowieka. Wywołują trwające całe życie zakażenie z fazą lityczną i latentną. Nie stanowią większego zagrożenia dla osób zdrowych, ale mogą wywoływać ciężkie choroby u pacjentów z obniżoną odpornością. Większość leków przeciwwirusowych, które są stosowane w leczeniu objawów zakażeń herpeswirusami, zaburza proces replikacji wirusowego DNA. Mechanizm replikacji DNA u herpeswirusów jest w dużym stopniu zachowany. Wymaga on sześciu zachowanych białek wirusowych: białka wiążącego jednoniciowy DNA, trzech białek tworzących kompleks helikaza/prymaza oraz polimerazy i związanego z nią czynnika procesywności. Razem tworzą one makromolekularny kompleks zwany replisomem. Inicjacja replikacji jest etapem mniej zachowanym. U wirusa opryszczki typu 1 (HSV-1), najlepiej zbadanego herpeswirusa, wymaga ona dodatkowego białka wiążącego DNA.

Pomimo obszernych danych biochemicznych dotyczących białek replikacyjnych herpeswirusów, nasze zrozumienie replikacji DNA w herpeswirusach jest nadal niepełne. Nie określono jeszcze struktur kilku z tych białek. Co więcej, nie wiadomo, w jaki sposób białka te są rekrutowane do widełek replikacyjnych i jak sprzężona jest synteza obu nici DNA. Wreszcie, brakuje informacji strukturalnych o oddziaływaniach białek tworzących maszynę replikacyjną HSV-1 między sobą i z ich substratami w postaci kwasów nukleinowych, toteż architektura kompletnego replisomu lub nawet jego części nie jest znana.

Cel projektu:

Celem tego projektu jest lepsze zrozumienie procesu replikacji DNA u herpeswirusów. Aby to osiągnąć, zamierzamy określić struktury atomowe białek herpeswirusów zaangażowanych w replikację DNA oraz ich kompleksów z odpowiednimi substratami w postaci kwasów nukleinowych przy użyciu mikroskopii krioelektronowej (cryo-EM) i krystalografii rentgenowskiej. Powyższe badania strukturalne będą uzupełnione eksperymentami biochemicznymi. Na podstawie struktur i danych biochemicznych ujawnimy, jak działa replisom herpeswirusów oraz jak regulowana i koordynowana jest aktywność jego komponentów. Wyniki tego projektu będą cennym źródłem informacji dla przyszłych działań badawczych zmierzających do uzyskania nowych leków przeciw herpeswirusom.

Wymagania:

- tytuł magistra biologii, biochemii lub pokrewnych dziedzin,
- solidna wiedza z zakresu podstaw biologii molekularnej i biochemii,
- praktyczne doświadczenie w pracy laboratoryjnej i znajomość podstawowych technik biologii molekularnej,
- wcześniejsze doświadczenie w produkcji białek rekombinowanych, oczyszczaniu białek, krystalografii rentgenowskiej lub mikroskopii elektronowej będzie dodatkowym atutem,
- biegła znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie,
- umiejętności interpersonalne, inicjatywa, dobra organizacja pracy

Kontakt: mfigiel@iimcb.gov.pl