



Dr inż. Elżbieta Wątor-Wilk

Uniwersytet Jagielloński

Rozmowa z autorką pracy:

„Molecular basis of deoxyhypusination”

Czy mogłaby Pani krótko przybliżyć naszym czytelnikom swoją dziedzinę badań?

Na to pytanie mogę odpowiedzieć z dwóch różnych perspektyw. Pod względem technicznym na co dzień zajmuję się biologią strukturalną – dziedziną, która pozwala nam dosłownie „zobaczyć” białka: ich budowę, sposób działania oraz interakcje z innymi cząsteczkami. W pracy wykorzystuję głównie krystalografię makromolekularną oraz mikroskopię krioelektronową, które umożliwiają uchwycenie białek w działaniu. Metody te uzupełniam technikami biologii molekularnej, biochemii i biofizyki, by jak najlepiej zrozumieć badane procesy.

Z biologicznego punktu widzenia moim głównym obszarem zainteresowań jest hypuzynacja – niezwykle rzadka i unikalna modyfikacja potranslacyjna reszty lizyny, występująca wyłącznie w jednym białku: czynniku translacyjnym eIF5A. Modyfikacja ta jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek – zarówno zdrowych, jak i nowotworowych. Przebiega dwuetapowo i jest katalizowana przez dwa enzymy: syntazę deoksyhypuzyny (DHS) oraz hydroksylazę deoksyhypuzyny (DOHH). W ramach mojego projektu doktorskiego koncentrowałam się głównie na pierwszym etapie – reakcji katalizowanej przez białko DHS.

W jaki sposób Pani badania mogą się przyczynić do projektowania nowych leków?

Proces hypuzynacji odgrywa istotną rolę w utrzymaniu równowagi funkcjonowania komórki. Jego nadmierna aktywność obserwowana jest w komórkach nowotworowych, natomiast niedobór wiąże się z chorobami neurorozwojowymi. Lepsze zrozumienie mechanizmu tej modyfikacji, szczególnie na poziomie strukturalnym, umożliwi projektowanie selektywnych inhibitorów lub modulatorów enzymów odpowiedzialnych za ten proces. Moje badania otwierają więc drogę do tworzenia terapii celowanych, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów lub chorób rzadkich.

Co w Pani pracy stanowiło największe wyzwanie?

Największym wyzwaniem było opracowanie i optymalizacja przygotowania próbek zarówno do eksperymentów krystalograficznych, jak i tych wykorzystujących mikroskopię krioelektronową. Praca z białkami często bywa nieprzewidywalna – ich produkcja, oczyszczanie, krystalizacja czy obrazowanie wymaga dużej precyzji, cierpliwości i konsekwencji. Muszę jednak przyznać, że właśnie te trudne momenty są najcenniejsze – dzięki nim najwięcej się nauczyłam, a zdobyte doświadczenie procentuje w kolejnych projektach.

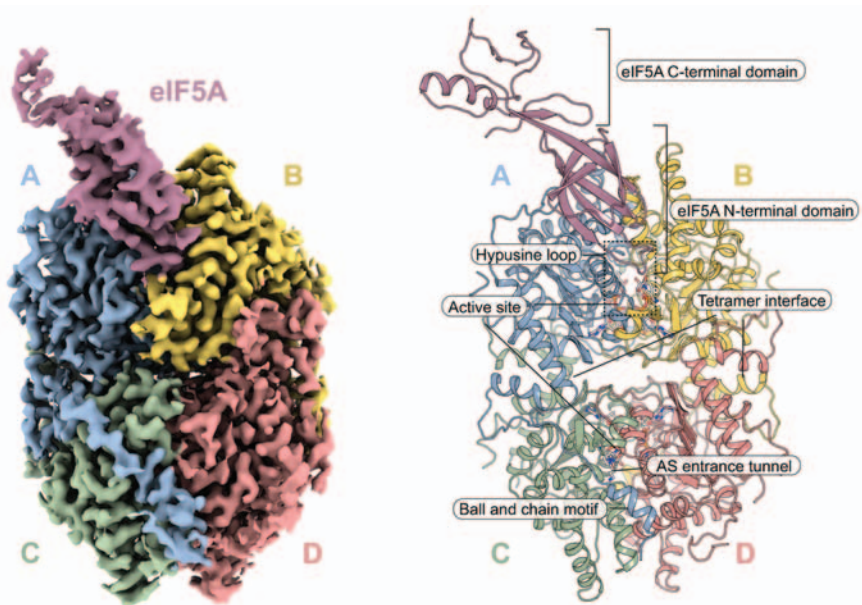
W jaki sposób zasoby udostępniane przez Cyfronet pomogły w Pani badaniach?

Zasoby obliczeniowe Cyfronetu odegrały kluczową rolę, szczególnie podczas analizy danych strukturalnych. W przypadku mikroskopii krioelektronowej generujemy ogromne ilości danych, których przetwarzanie wymaga dostępu do wydajnych systemów komputerowych. Dzięki infrastrukturze Cyfronetu mogłam efektywnie analizować dane cryoEM, co znacznie przyspieszyło postęp moich badań.

Bezpośrednio z tych zasobów korzystałam przy opracowywaniu struktury kompleksu pasożytniczych białek DHS-eIF5A, która została opublikowana w czasopiśmie FEBS Journal w 2024 roku. Publikacja ta stanowi jedną z trzech prac składających się na moją rozprawę doktorską. Warto jednak podkreślić, że niewielka część uzyskanych przez nas struktur jest opublikowana, więc wyniki przedstawione w publikacjach to tylko część wykorzystania infrastruktury. Warto tutaj podkreślić „kulisy” powstawania publikacji, czyli wieloetapowe optymalizacje próbek. Superkomputery Ares i Athena były dla mnie narzędziem pracy na co dzień, m.in. przy weryfikacji kolejnych iteracji optymalizowanych próbek cryoEM.

Co mogłaby Pani doradzić osobom dopiero rozpoczynającym swoją karierę naukową?

Praca naukowa to nieustanne przekraczanie własnych granic – często oznacza wyjście ze strefy komfortu, np. podczas wyjazdów zagranicznych czy udziału w nowych projektach. Moim mottem jest: „Bój się i rób”. Warto próbować różnych ścieżek, angażować się w różnorodne inicjatywy, testować swoje pomysły. Zachęcam też do aplikowania na wszelkiego rodzaju programy grantowe i stypendialne – to świetny sposób na rozwój i budowanie swojej niezależności badawczej. Nawet jeśli coś się nie uda za pierwszym razem, każda próba czegoś uczy.



Struktura i model molekularny ludzkiego kompleksu białek eIF5A-DHS rozwiązanych przy wykorzystaniu techniki cryoEM.