

Mitochondria to organella Eukaryota stanowiące molekularne elektrownie, gdyż właśnie tam produkowane jest ATP będące źródłem energii dla komórek. Aby sprostać temu zadaniu mitochondria potrzebują ok. 1500-2000 białek. Znakomita większość potrzebnych białek (99%) jest dostarczana do mitochondriów z cytozolu, gdzie powstają na matrycy genomowego DNA. Transport białek do mitochondriów zapewniony jest dzięki aktywności wyspecjalizowanych translokaz białkowych obecnych w mitochondriach. Wśród nich translokaza TIM22 odpowiada za transport białek do wewnętrznej błony mitochondrialnej. Pomimo kluczowej roli tej translokazy dotychczas nie udało się zidentyfikować jej funkcjonalnych podjednostek w komórkach ludzkich. **Celem projektu jest scharakteryzowanie translokazy wewnętrznej błony mitochondrialnej TIM22 w komórkach ludzkich oraz wykazanie funkcji tej translokazy w biogenezie białek mitochondrialnych.** Mechanizmy sprawnego transportu białek do mitochondriów są kluczowe dla ich prawidłowego funkcjonowania. W ostatnich latach wzrasta liczba doniesień literaturowych dotyczących zaburzonej funkcji mitochondriów w patogenezie takich chorób jak parkinsonizm czy choroba Alzheimera. Dlatego niezmiernie ważne jest poznanie oraz zrozumienie budowy i funkcji translokaz mitochondrialnych oraz mechanizmów leżących u podstaw importu białek do mitochondriów.

W pierwszym etapie proponowanych badań dokonamy identyfikacji tzw. stabilnych partnerów TIMM22, tj. białek, które wraz z TIMM22 stanowią funkcjonalną translokazę TIM22. Sprawdzimy, czy obniżenie ekspresji genów kodujących te białka lub ich całkowite usunięcie wpłynie na import białek do wewnętrznej błony mitochondrium. Przedstawione badania pozwolą uzyskać odpowiedź na pytanie, czy zidentyfikowani partnerzy białkowi odgrywają rolę w procesie transportu prekursorów białkowych do wewnętrznej błony mitochondrialnej. W następnym etapie sprawdzimy udział białek oddziałujących z TIMM22 w sposób przejściowy, np. w cytoplazmie. Określimy, czy białka te pomagają w transporcie i dojrzewaniu TIMM22, czy też może biorą udział w degradacji TIMM22. W Laboratorium Biogenezy Mitochondriów Inst. wykazano, że TIMM22 posiada w swojej strukturze mostki disiarczkowe. Planujemy sprawdzić udział mostków disiarczkowych w prawidłowym funkcjonowaniu hTIM22. Sprawdzimy, czy mitochondria w warunkach nadekspresji mutantów zaburzonych w tworzeniu mostków są w stanie importować białka do wewnętrznej błony mitochondrium. Przeprowadzenie powyższych analiz umożliwi uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy mostki disiarczkowe w białku TIMM22 są konieczne do zapewnienia prawidłowej funkcji TIM22 w komórkach ssaczych.

Proponowane badania są niezwykle istotne, ponieważ podnoszą zagadnienie będące obecnie luką w wiedzy podstawowej na temat TIMM22 w komórkach ludzkich. Zrealizowanie wyznaczonych celów pozwoli na poznanie architektury kompleksu hTIM22 oraz regulacji jego funkcjonowania i znaczenia w komórkach ssaczych, w których kompleks ten jest słabo poznany.