

## Popularnonaukowe streszczenie projektu

Celem projektu jest opisanie wpływu ludzkich mutacji mitochondrialnych w genie kodującym cytochrom *b* na strukturę i funkcję kompleksu III (cytochromu *bc<sub>1</sub>*). Poznanie efektów molekularnych tych mutacji pozwala również na dokładniejszy opis reakcji katalitycznych i reakcji ubocznych zachodzących w obrębie cytochromu *bc<sub>1</sub>*. Cytochrom *b* jest jedną z 11 podjednostek budujących monomer mitochondrialnego kompleksu III. Reakcja katalizowana przez to białko zachodzi tylko w obrębie rdzenia katalitycznego składającego się z cytochromu *b*, cytochromu *c<sub>1</sub>* oraz białka żelazowo-siarkowego (ISP). Cytochrom *bc<sub>1</sub>* jest zaangażowany w proces pozyskiwania przez komórkę metabolicznie użytecznej formy energii na drodze fosforylacji oksydacyjnej. Od wydajności działania tego białka zależy wydajność procesu wytwarzania ATP, uniwersalnego „nośnika energii”, który zaopatruje komórkę w energię potrzebną do życia.

Ponieważ cytochrom *b* jest kodowany przez mitochondrialne DNA, dlatego gen kodujący tę podjednostkę jest bardziej podatny na mutacje punktowe niż geny jądrowego DNA kodujące pozostałe podjednostki kompleksu III. W podjednostce tej częściej niż w pozostałych podjednostkach kompleksu III dochodzi do zmiany aminokwasu na inny. Taka strategia jest korzystna ewolucyjnie, ponieważ umożliwia lepsze dopasowanie się organizmu do zmieniających się warunków. Przykładem takiego dostosowania do środowiska są mutacje adaptacyjne, które występują w grupie ludności zamieszkującej chłodniejsze obszary północnej Azji i północnej Europy. Oprócz korzyści ze zmienności sekwencji aminokwasowej w obrębie cytochromu *b*, istnieje duże ryzyko pojawienia się mutacji powodujących zaburzenie w prawidłowym funkcjonowaniu kompleksu III, chorobotwórcze mutacje mitochondrialne. Mutacje te są powiązane z chorobami: nietolerancja na wysiłek, miopatia, kardiomiopatia przerostowa, dysplazja przegrodowo-ocna, retinopatia barwnikowa. W wyniku reakcji ubocznych, białko to może produkować wolne rodniki powodujące uszkodzenia komórkowe. Akumulacja tych uszkodzeń może powodować dalsze postępowanie objawów chorób mitochondrialnych oraz przyczyniać się do starzenia organizmu.

W projekcie badawczym ekwiwalenty ludzkich chorobotwórczych mutacji mitochondrialnych w cytochromie *b* zostaną wprowadzone do cytochromu *b* bakterii *Rhodobacter capsulatus*. Ponieważ cytochrom *bc<sub>1</sub>* bakterii *Rb. capsulatus* składa się tylko z rdzenia katalitycznego i wykazuje dużą homologię z rdzeniem katalitycznym ludzkiego kompleksu III, dlatego efekty mutacji w bakteryjnym cytochromie *b* można odnieść do efektów w ludzkim ekwiwalencie tego białka. Dodatkowo w projekcie będzie badana mutacja znaleziona wśród stulatków (która może być związana z wydajniejszym działaniem cytochromu *bc<sub>1</sub>* i mniejszą produkcją wolnych rodników) oraz mutacja adaptacyjna do chłodnego klimatu.

Badania podstawowe realizowane w tym projekcie obejmują zarówno prace eksperymentalne jak i prace teoretyczne. Badania eksperymentalne obejmują: badanie funkcjonalności białka *in vivo*, badanie kinetyki enzymatycznej i produkcji wolnych rodników, wyznaczanie potencjałów równowagowych kofaktorów, badania oddziaływania między pulą chinonu a kofaktorem białka ISP oraz między tym kofaktorem a kofaktorem cytochromu *b*. Wyniki z pracy eksperymentalnej nad efektami wprowadzonych ekwiwalentów mutacji mitochondrialnych do systemu bakteryjnego mogą dostarczyć szczegółowych informacji na temat mechanizmu działania kompleksu III. Szczególnie istotne jest poznanie molekularnych efektów chorobotwórczych mutacji mitochondrialnych, ponieważ informacje te mogą pomóc w zrozumieniu przyczyn i efektów chorób mitochondrialnych. Wyniki uzyskane z pracy eksperymentalnej będą sprawdzane w modelu teoretycznym zbudowanym z równań różniczkowych.

W oparciu o mechanizm produkcji rodników przez kompleks III i roli koenzymu Q jako substratu dla powstających rodników, powstaje pytanie, czy pomimo swoich właściwości antyutleniających, koenzym Q zawsze jest korzystny dla organizmu. Niektóre badania pokazują, że organizmy z deficytem koenzymu Q żyją dłużej. Koenzym Q i jego analogi (na przykład idebenone) są wykorzystywane w leczeniu chorób mitochondrialnych, jednak nie zawsze przynoszą one poprawę stanu zdrowia. Istotną kwestią jest, czy pomimo tej podwójnej roli (jako antyutleniacza i substratu dla powstawania wolnych rodników) koenzym Q powinien być zawsze stosowany jako lek, czy należy ograniczyć jego stosowanie w przypadku mutacji na cytochromie *b* powodujących duży wzrost produkcji wolnych rodników.