

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Wszystkie organizmy do życia potrzebują energii. Głównym nośnikiem energii wykorzystywanej w procesach biologicznych jest ATP. Każda komórka organizmu człowieka posiada organelle wyspecjalizowane w produkcji ATP – mitochondria. Mitochondria wyewoluowały z bakterii, które zostały wchłonięte przez inne komórki około dwóch miliardów lat temu dając początek organizmom eukariotycznym, tzn. takim, które posiadają jądro komórkowe, będące miejscem gdzie znajduje się większość DNA komórkowego. Mitochondria obok jądra komórkowego są jedynymi organelami komórek zwierzęcych, które posiadają własny genom – genom mitochondrialny. Genom ten koduje niewielką liczbę genów w porównaniu z genomem jądrowym, ale każdy z nich jest niezbędny do życia człowieka. W odróżnieniu od genomu jądrowego genom mitochondrialny występuje w wielu kopiach, co powoduje, że regulacja ilości DNA mitochondrialnego może wpływać na funkcjonowanie mitochondriów. Informacja genetyczna zawarta w genomie mitochondrialnym ma kluczowe znaczenie dla funkcjonowania mitochondriów, od których funkcjonowania zależy wiele procesów komórkowy.

Wieloletnie badania wykazały, że funkcjonowanie mitochondriów wpływa m.in. na starzenie, śmierć komórkową oraz wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Mutacje w genomie mitochondrialnym lub zaburzenia jego liczby kopii prowadzą do tzw. chorób mitochondrialnych człowieka. Ponadto, mitochondria mają znaczący udział w etiologii wielu innych chorób, nie tylko genetycznych czy metabolicznych, ale również neurodegeneracyjnych i nowotworów. Specyficzne zmiany w składzie nukleotydowym DNA mitochondrialnego korelują z częstością zachorowań na cukrzycę typu II, otyłością, nadciśnieniem tętniczym i zawałami mięśnia sercowego. Zmiany w DNA mitochondrialnym wpływają na predyspozycję do rozwoju choroby Parkinsona, Alzheimerera oraz są związane ze spektrum autyzmu. Wykazano, że DNA mitochondrialny uwalniany z komórek w stanach patologicznych jest bardzo silnym czynnikiem prozapalnym, natomiast chroniczny stan zapalny jest cechą charakterystyczną wielu chorób cywilizacyjnych.

Pomimo wielu lat badań nad genomem mitochondrialnym wiele aspektów jego funkcjonowania jest nadal słabo poznanych. Do niedawna uważano, że wiadomo w jaki sposób genom mitochondrialny się powiela (replikuje). Badania ostatnich lat wykazały jednak, że powszechnie przyjęty model replikacji może być błędny, dlatego zaproponowano nowe modele, które nadal nie są kompletne i wymagają weryfikacji.

Wciąż nie mamy pełnego obrazu czynników (białek) biorących bezpośredni lub pośredni udział w replikacji genomu mitochondrialnego człowieka. Proponowany projekt ma na celu identyfikację niepoznanych dotąd genów odpowiedzialnych za powielanie DNA mitochondrialnego i regulację jego liczby. Przeprowadzimy badanie przesiewowe, w trakcie którego za pomocą biblioteki siRNA inaktywujemy 18 104 ludzkie geny. Eksperymenty te zostaną przeprowadzone na stabilnej ludzkiej linii komórkowej hodowanej in vitro, będziemy monitorować jak brak aktywności poszczególnych genów wpływa na tempo replikacji DNA mitochondrialnego i ogólnie na jego ilość, a także rozmieszczenie w komórce.

Proponowany projekt przyczyni się do dogłębnego poznania procesów regulujących funkcjonowanie genomu mitochondrialnego ludzi. Identyfikacja białek wpływających na poziom mitochondrialnego DNA jest niezwykle ważna ze względu na szerokie spektrum procesów i ogromny zakres chorób z jakimi są związane mitochondria.