

C.1. POPULARNONAUKOWY OPIS PROWADZONYCH BADAŃ W RAMACH ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Każdy organizm do prawidłowego funkcjonowania potrzebuje energii. Niezależnie czy jest to mały organizm widoczny jedynie pod mikroskopem, czy duży, złożony organizm człowieka do życia obu z nich potrzebne są przemiany energii. W większości komórek eukariotycznych miejscem produkcji nośnika energii użytecznej biologicznie (ATP) są mitochondria. W komórce mitochondria tworzą sieć, która może dynamicznie zmieniać kształty i rozmiary w zależności od stanu komórki i jej zapotrzebowania energetycznego.

Ciekawą cechą mitochondriów jest posiadanie własnego, odrębnego genomu, czyli mitochondrialnego DNA. DNA służy komórce jako nośnik informacji genetycznej. Aby powstały cząsteczki budulcowe, sygnałowe czy regulatorowe w postaci białek, konieczne jest przepisanie DNA na RNA w procesie transkrypcji. Dopiero cząsteczka RNA może posłużyć jako matryca do produkcji białka.

W przeciwieństwie do genomu jądrowego, w którym nic DNA jest upakowana w postaci chromosomów, w mitochondriach struktury te nie występują – genom mitochondrialny jest niewielką, kolistą cząsteczką ponad 60 tysięcy razy mniejszą niż genom jądrowy. Pomimo tej znaczącej różnicy, obecność oraz prawidłowa ekspresja mitochondrialnego DNA jest niezbędna dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Dlaczego tak się dzieje? Otóż w mitochondrialnym DNA kodowane są białka wchodzące w skład kompleksów oddechowych, których aktywność prowadzi do wytworzenia znaczącej ilości ATP w komórce. Przez to, nieprawidłowości w genomie mitochondrialnym lub też w funkcjonowaniu czynników regulujących genom mitochondrialny prowadzić mogą do stanów chorobowych. Wśród chorób powiązanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem mitochondriów są choroby neurodegeneracyjne, nowotworowe oraz ciężkie zaburzenia pracy mięśni.

Nasza wiedza na temat funkcjonowania mitochondriów stale się pogłębia jednak pomimo licznych badań, wiele aspektów metabolizmu mitochondriów nie zostało do tej pory poznanych. Jednym z przykładów jest regulacja ekspresji genomu mitochondrialnego w warunkach stresu. Celem moich badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej jest poszukiwanie czynników zaangażowanych w mechanizmy kompensujące, które działają w komórkach ludzkich w warunkach gdy ilość mitochondrialnych kwasów nukleinowych (DNA i RNA) zostaje obniżona. Wyniki dotychczas przeprowadzonych eksperymentów doprowadziły mnie do identyfikacji nowego czynnika kodowanego przez gen *C6ORF203*, który jak dowiodły moje szczegółowe badania, przeciwdziała obniżeniu poziomu mitochondrialnych RNA w warunkach nieprawidłowej ekspresji genomu mitochondrialnego. W warunkach stresu, poziom zidentyfikowanego przeze mnie białka C6orf203 jest przez komórkę zwiększany, dzięki czemu może ono pełnić swoją funkcję „ochronną” względem mitochondrialnych cząsteczek RNA zwiększając poziom mitochondrialnej transkrypcji. Wydaje się, że jest to pierwsze białko o takiej funkcji zidentyfikowane w mitochondriach człowieka.

W toku moich badań, zidentyfikowałam również inne, interesujące białka, potencjalnie biorące udział w odpowiedzi na mitochondrialny stres. Zaobserwowałam m.in. istotne zmiany w białkach wchodzących w skład mitochondrialnej ścieżki metabolizmu jonów wapnia. Obserwacja ta jest niezwykle istotna ze względu na fakt, że jony wapnia w komórce pełnią wiele ważnych funkcji, a zaburzenie mitochondrialnego metabolizmu wapnia może powodować ciężkie choroby u ludzi. Kolejnym etapem moich badań będzie sprawdzenie jaki wpływ na funkcjonowanie mitochondriów w warunkach stresu ma zmieniony metabolizm jonów wapnia. Badania te zostaną przeprowadzone na Uniwersytecie Harvarda (USA) w grupie profesora Vamsiego Moothy.

Prowadzone badania przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów zachodzących w mitochondriach w warunkach stresu komórki. W przyszłości wiedza ta może zostać wykorzystana podczas opracowywania nowych terapii chorób o podłożu mitochondrialnym.