

Wirusy to bardzo specyficzna forma życia, która w pewnym sensie balansuje na krawędzi materii ożywionej i nieożywionej. Jako wiriony mogą zakażać komórki gospodarza ale same nie przeprowadzają żadnych przemian metabolicznych i zdają się martwe. Przenoszą jednak materiał genetyczny, który po zakażeniu pozawala im przejść do fazy aktywnej podczas której podporządkowują sobie komórkę gospodarza i czerpią z jej zasobów. Komórka gospodarza przejmuje niejako funkcje życiowe wirusów umożliwiając dopełnienie ich cyklu życiowego.

Wśród wielu zasobów gospodarza przejmowanych przez wirusy znajdują się również mitochondria. W naszym organizmie to one odpowiadają za produkcję energii, którą wykorzystujemy nie tylko do napędzania mięśni, ale też do innych procesów określających nasze życie, takich jak widzenie, słyszenie czy wreszcie myślenie. Są one również bardzo ważne dla procesów takich jak programowana śmierć komórek, dzięki której nasze tkanki rozwijają się i regenerują harmonijnie. Mitochondria uczestniczą nawet w wykrywaniu obcego materiału genetycznego w zakażonych komórkach. Jest więc mnóstwo powodów dla których ewolucja promowała rozwój mechanizmów pozwalających wirusom na przejęcie kontroli nad mitochondriami.

Udział mitochondriów w cyklu życiowym wielu wirusów jest niekwestionowanym faktem ale nasza wiedza o mechanizmach, które to umożliwiają, jest pełna luk. Znamy przykłady białek wirusowych, które są znajdowane w mitochondriach w trakcie infekcji ale w większości przypadków nie potrafimy wskazać mechanizmu, który to powoduje. Celem naszego projektu jest opisanie szlaków, które prowadzą białka wirusowe do mitochondriów.

Mitochondria dysponują maszyną, która odpowiada za import białek. Jest to konieczne ze względu na fakt, że ogromna większość z ponad 1000 białek mitochondrialnych jest produkowana poza tymi organellami i potrzebuje wyspecjalizowanych ścieżek importu aby dotrzeć we właściwe miejsce. System importu białek jest daleki od prostoty ponieważ musi on obsłużyć rozmaite rodzaje białek, które powinny znaleźć się w bardzo dokładnie zdefiniowanych miejscach skomplikowanej struktury mitochondriów. Maszynie odpowiedzialne za ten proces są nazywane translokazami i mogą rozpoznawać różne rodzaje białek dzięki specjalnym sygnałom kierującym zakodowanym w ich sekwencji aminokwasowej.

Nasze zainteresowanie białkami wirusowymi wynika po części z tego, że wiele z nich nie ma znanych sygnałów, które mogłyby skierować je do mitochondriów. Ponadto nawet w tych przypadkach, w których poznaliśmy te sygnały, nadal nie scharakteryzowaliśmy udziału poszczególnych translokaz. Sądzymy również, że zjawisko wysyłania białek do mitochondriów w celu ich podporządkowania jest znacznie powszechniejsze niż mogłoby wynikać z liczby opisanych białek ponieważ pochodzą one z bardzo różnych grup wirusów.

W naszym projekcie planujemy poznać mechanizmy pozwalające białkom wirusowym znaleźć się w mitochondriach. Chcemy zbadać znane białka oddziałujące z mitochondriami oraz zidentyfikować nowe przykłady takich białek w wybranych typach wirusów poprzez badanie mitochondriów z zainfekowanych komórek. Ponadto użyjemy narzędzi bioinformatycznych do typowania białek w wirusach, których nie możemy zbadać eksperymentalnie. Planujemy przeszukać bazy danych białek wirusowych pod kątem obecności sygnałów kierujących i podobieństwa do białek mitochondrialnych. Z wytypowanych białek wybierzemy najbardziej obiecujące kierując się znaczeniem społecznym i ekonomicznym poszczególnych wirusów i dołączymy je do listy białek przeznaczonych do dalszej analizy.

Tych białek użyjemy w dalszych badaniach, które będą obejmowały potwierdzenie ich lokalizacji za pomocą mikroskopii konfokalnej oraz szczegółową charakterystykę metodami biochemicznymi. Dzięki tej analizie będziemy mogli w dalszej części projektu zadać pytanie o translokazy oddziałujące z białkami wirusowymi. To zadanie wykonamy oczyszczając białka wirusowe z mitochondriów i identyfikując związane z nimi białka gospodarza dzięki spektrometrii mas. W ostatniej części projektu sprawdzimy czy zidentyfikowane przez nas białka rzeczywiście biorą udział w imporcie białek wirusowych.

W naszym projekcie chcemy zidentyfikować ścieżki transportu białek, które pozwalają wirusom podporządkować sobie mitochondria. Opiszemy nie tylko znane już translokazy ale odkryjemy też nieznanne dotąd mechanizmy. Nasze badania pomogą w określeniu roli mitochondriów w chorobach zakaźnych, a to z kolei pozwoli na opracowanie skuteczniejszych metod zwalczania tych chorób.