

## Streszczenie popularnonaukowe

Każdy organizm ludzki składa się z ponad 30 miliardów wysoko zorganizowanych jednostek, powszechnie znanych jako komórki. Pojedyncza komórka jest w stanie wytworzyć własną energię z substancji odżywczych, syntezować cząsteczki niezbędne do wykonywania swoich obowiązków i pozbywać się zbędnych lub uszkodzonych białek. Funkcje te zapewniają liczne struktury komórkowe zwane organellami i kompleksami. Energia produkowana jest przez organelle zwane mitochondriami. Działają one jak baterie, ponieważ przekształcają energię z jednej formy w inną: składniki odżywcze do ATP, który stanowi walutę energetyczną w komórce. Ze względu na swoje kluczowe funkcje mitochondria są tymi elementami w komórce, które jako pierwsze stają się dysfunkcyjne, szczególnie w tkankach aktywnych metabolicznie, wymagających dużych ilości energii, takich jak mózg, serce i mięśnie.

Oprócz produkcji energii komórki wymagają również ciągłego usuwania uszkodzonych lub niepotrzebnych białek. Jest to kluczowy proces biologiczny zapewniony przez system ubikwityna-proteasom (UPS). Nagromadzenie nieprawidłowych lub niepotrzebnych białek może zakłócać prawidłowe funkcjonowanie komórki. Białka przeznaczone do degradacji przez proteasom oznaczone są małym znacznikiem zwanym ubikwityną. Znakowanie to jest odwracalne i służy do tego specjalne białka deubikwitynazy.

Dysfunkcje mitochondriów i UPS są cechami patologicznymi, uważanymi za "centralny punkt" neurodegeneracji, procesu, który ostatecznie prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia neuronów i śmierci. Do najczęstszych przykładów chorób neurodegeneracyjnych należą choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne i choroba Huntingtona. Zrozumienie mechanizmów wzajemnych oddziaływań pomiędzy mitochondriami i UPS oraz ich wspólny wpływ na neurodegenerację jest nadal fragmentaryczne. Nasz projekt koncentruje się na jednym specyficznym komponencie UPS, deubikwitynazy UCH-L1. Białko to zostało opisane jako zlokalizowane poza mitochondriami, ale nasze niepublikowane dane wykazały, że UCH-L1 jest częściowo zlokalizowany właśnie w tych organellach, a jego liczebność w mitochondriach dysfunkcyjnych jest zmniejszona. Rosnące dane literaturowe wskazują na wpływ UCH-L1 na neurodegenerację, jednak zależność pomiędzy UCH-L1 a procesami patofizjologicznymi związanymi z chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak zaburzenia mitochondrialne, pozostaje nieznana.

W prezentowanym projekcie planujemy realizację trzech głównych zadań badawczych. W pierwszym etapie planujemy zidentyfikować białka mitochondrialne, które wiążą się z UCH-L1. Szczególną uwagę zwrócimy na białka zgłaszane w literaturze jako związane z neurodegeneracją i jako zlokalizowane w mitochondriach. Pozwala nam to ujawnić szeroki wachlarz nowych interakcji prowadzących do lepszego zrozumienia funkcji UCH-L1 w mitochondriach. Po drugie, planujemy opisać mechanizmy odpowiedzialne za wiązanie UCH-L1 do mitochondriów oraz rolę UCH-L1 w tych ważnych organellach. W tym celu zdrowym komórkom usuniemy UCH-L1 i będziemy obserwować za pomocą różnych metod, co dzieje się z mitochondriami i białkami zidentyfikowanymi jako partnerzy białkowi UCH-L1. W ostatnim zadaniu nadprodukuje białko UCH-L1 w komórkach posiadających dysfunkcyjne mitochondria i ocenimy, czy UCH-L1 będzie w stanie zmniejszyć obserwowane dysfunkcje.

Choroby neurodegeneracyjne mają duży wpływ na poziom zawodowy, społeczny i rodzinny pacjentów i mogą ostatecznie doprowadzić do całkowitej niemożności wykonywania każdego rodzaju codziennej aktywności. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w związku ze wzrostem średniej długości życia, liczba osób dotkniętych tą grupą chorób będzie stale wzrastać. Nasze badania wzbogacą podstawową wiedzę, ale mogą również stanowić podstawę do stworzenia terapii ukierunkowanych na interakcje specyficznych dla chorób białek z mitochondriami.