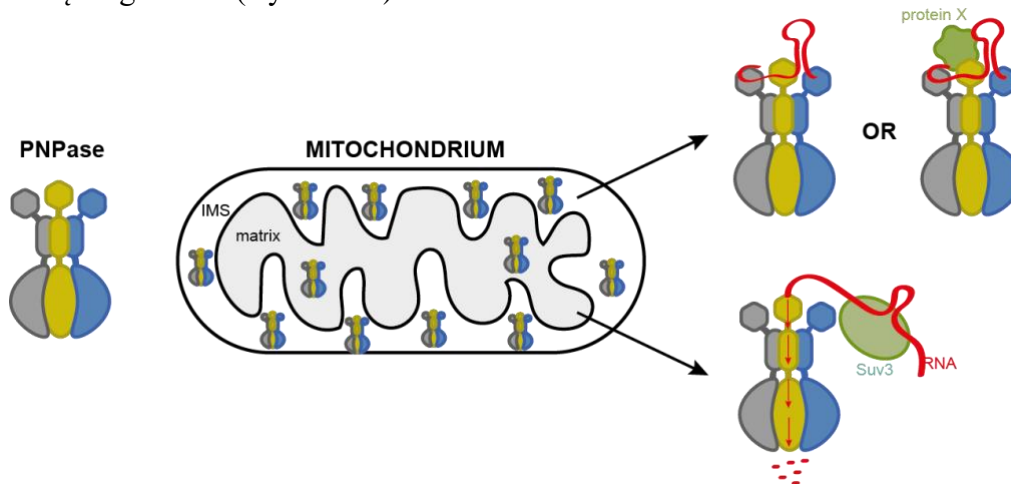


Każdy żywy organizm potrzebuje energii do podtrzymania swoich funkcji życiowych i rozmnażania się. U ludzi energia ta jest dostarczana głównie przez mitochondria, które są małymi „elektrowniami” stanowiącymi nieodłączny i niezastąpiony element niemal każdej komórki. Rozregulowanie tych organelli jest powiązane z wieloma chorobami, łącznie z rakiem, chorobami neurodegeneracyjnymi i błędną odpowiedzią zapalną. Aby spełnić swoją funkcję, mitochondria importują niektóre białka wyprodukowane gdzieś indziej w komórce, na przykład fosforylaze polinukleotydową (PNPazę), wysoce konserwowany enzym katalizujący degradację RNA. Ludzka PNPaza (hPNPaza) jest zlokalizowana głównie w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów (IMS), przedziale zlokalizowanym pomiędzy dwiema membranami otaczającymi mitochondrialną macierz (Rysunek 1), ale funkcja hPNPazy tutaj jest słabo poznana. Część PNPazy jest zlokalizowana w macierzy mitochondrialnej, gdzie działa w trybie degradacyjnym wspomagana przez inne białko, Suv3, do zniszczenia zbędnego RNA (Rysunek 1).



Rysunek 1. PNPaza w ludzkim mitochondrium. Lewy panel przedstawia schemat struktury ludzkiej PNPazy. Środkowy panel przedstawia lokalizację enzymu w mitochondriach. Enzym ma dwa sugerowane tryby aktywności, mianowicie ochronny (prawy panel, góra) i degradacyjny (prawy panel, dół). Białko X to hipotetyczny partner białkowy, który mógłby wspomagać tryb ochronny (szczegóły w tekście).

Wykazano ostatnio, że bakteryjna PNPaza w kompleksie z innym białkiem przełącza aktywność względem RNA z trybu degradacyjnego do trybu ochronnego. Zarówno ludzki jak i bakteryjny enzym są wysoce podobne pod względem sekwencji i struktury, dlatego możliwe jest, że hPNPaza może również mieć dwa tryby aktywności, i ten drugi mógłby być wykorzystywany w ludzkiej mitochondrialnej IMS. Proponowany tryb ochronny wymagałby albo specjalnego substratu RNA, którego hPNPaza nie mogłaby przeciąć, lub innego partnera białkowego, który byłby odpowiedzialny za wyłączenie trybu degradacyjnego hPNPazy (Rysunek 1).

Mój plan badań ma na celu zrozumienie roli i funkcji hPNPazy w przestrzeni mitochondrialnej mitochondriów. Moja robocza hipoteza zakłada, że hPNPaza przejawia dwa tryby działania względem swoich substratowych RNA, oraz że ten ochronny mógłby być wykorzystany funkcjonalnie w IMS, gdzie ten enzym byłby RNA-zależnym regulatorem funkcji mitochondriów. Z drugiej strony w macierzy mitochondrialnej hPNPaza w kompleksie z Suv3 zawsze działałaby w trybie degradacyjnym (Rysunek 1). W ten sposób poprzez fizyczne rozdzielenie puli hPNPazy w dwóch różnych kompartmentach te dwie jej aktywności mogłyby wspomagać optymalne funkcjonowanie mitochondriów.

Chciałabym przeprowadzić eksperymenty z zakresu biochemii i biologii molekularnej, które określiłyby, czy hPNPaza może funkcjonować jako czynnik regulacyjny zależny od RNA, jak i enzym degradujący RNA. Planuję także rozwiązać precyzyjną trójwymiarową strukturę hPNPazy przy użyciu mikroskopii krioelektronowej, dynamicznie rozwijającej się techniki pozwalającej naukowcom na całym świecie gruntownie zrozumieć różne skomplikowane wielkocząsteczkowe zgrupowania (?). Badania, które planuję pomogą zrozumieć rolę ludzkiej PNPazy w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów, a z taką wiedzą możemy być o krok bliżej do poznania przyczyn niektórych mitochondrialnych zaburzeń.