

Każdy żywy organizm potrzebuje energii do podtrzymania życia i rozmnażania się. U ludzi ta energia pochodzi z mitochondriów, które tworzą małe „elektrownie”, niezbędne dla niemal każdej komórki. Zaburzenia działania tych organelli skutkują wieloma schorzeniami, między innymi rakiem, chorobami neurodegeneracyjnymi i nieprawidłową odpowiedzią zapalną. Pomimo tak ważnej roli mitochondria nie mogą operować całkowicie samodzielnie, gdyż ich genom jest stosunkowo zbyt mały, aby w pełni zakodować instrukcje działania. W rzeczywistości wiele białek wymaganych do optymalnej pracy mitochondriów jest produkowanych gdzie indziej w komórce, a następnie importowanych do tej organelli. Jednym z ważnych białek pochodzenia poza-organellowego w ludzkich mitochondriach jest fosforylaza polinukleotydów (hPNPaza), wysoce konserwowany enzym katalizujący degradację RNA. hPNPaza rezyduje głównie w mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej (IMS), czyli kompartmentcie położonym pomiędzy dwiema membranami otaczającymi macierz mitochondrialną, jednakże co dokładnie tam robi pozostaje tajemnicą. Pewna ilość hPNPazy znajduje się również w macierzy mitochondrialnej, gdzie działa w trybie degradacyjnym, niszcząc zbyteczne RNA. Ta degradacyjna aktywność hPNPazy jest wspierana przez inne białko, helikazę Suv3, z którym tworzy stabilny kompleks.

hPNPaza występuje także w bakteriach, gdzie służy do degradacji RNA, jednakże niedawno odkryto, iż tworzy kompleks z partnerem białkowym i pewnymi RNA, co skutkuje przełączeniem aktywności z trybu degradacyjnego w ochronny. Ponieważ enzym ludzki i bakteryjny są do siebie bardzo podobne pod względem sekwencji i struktury, to możliwe jest, że hPNPaza również może mieć dwa tryby działania, oraz że ta druga aktywność może odgrywać istotną rolę w ludzkiej mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej. Proponowany tryb ochronny włączałby się wskutek napotkania specjalnego substratu RNA, którego enzym nie byłby w stanie zniszczyć, lub partnera białkowego, który mógłby przeprogramować aktywność hPNPazy.

Badania, które chcę przeprowadzić, mają na celu zrozumienie roli hPNPazy w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów. Moja robocza hipoteza zakłada, że hPNPaza wykazuje dwa tryby działania wobec swoich substratów RNA, degradacyjny i ochronny, oraz że ten ochronny może działać w IMS. Natomiast hPNPaza zlokalizowana w macierzy mitochondrialnej w kompleksie z białkiem Suv3 zawsze działałaby w trybie degradacyjnym. W ten sposób, poprzez fizyczne rozdzielanie hPNPazy w różnych przedziałach organelli, obie aktywności mogłyby działać w mitochondriach, wspierając funkcję tych organelli.

Chciałabym przeprowadzić badania z zakresu biochemii i biologii molekularnej, które pozwolą określić, czy hPNPaza może działać jako czynnik regulujący RNA, jak również jako enzym degradujący RNA. Planuję także otrzymanie precyzyjnej trójwymiarowej struktury hPNPazy, zarówno samego enzymu jak i w kompleksie z substratowym RNA, przy użyciu kriomikroskopii elektronowej, szybko rozwijającej się techniki, która pozwala naukowcom dookoła świata uzyskać wgląd w skomplikowane kompleksy makromolekularne. Ponadto zaprojektuję znaczniki molekularne, które nie będą zaburzać aktywności hPNPazy, a które pozwolą na dalszą charakterystykę enzymu w ludzkich komórkach. Moje badania pomogą zrozumieć rolę ludzkiej PNPazy w przestrzeni międzybłonowej mitochondriów, a z taką wiedzą będziemy krok bliżej do zrozumienia przyczyn niektórych zaburzeń mitochondrialnych.