

Mitochondria są ważnymi organelami komórkowymi, a ich dysfunkcja jest związana z wieloma chorobami, w tym nowotworami i chorobami neurodegeneracyjnymi. Mitochondria działają jak komórkowe elektrownie, wytwarzające energię w postaci 5'-trifosforanu azdenozyny (ATP), która jest niezbędna do utrzymania funkcji komórkowych. Proces produkcji ATP, czyli fosforylacja oksydacyjna, jest regulowany stężeniem jonów wapnia (Ca^{2+}). Co więcej, mitochondria służą jako pochłaniacze Ca^{2+} , pobierając te jony i zapobiegając nadmiernemu wzrostowi komórkowego poziomu Ca^{2+} . Co ważne, Ca^{2+} są niezbędnym przekaźnikiem zaangażowanym w wiele komórkowych szlaków sygnałowych, ale ich nadmierny poziom jest toksyczny dla komórki. Dlatego wychwyt Ca^{2+} przez mitochondria jest ważny dla sygnalizacji komórkowej.

Jedynym znanym do tej pory białkiem odpowiedzialnym za transport Ca^{2+} do mitochondriów jest mitochondrialny uniporter Ca^{2+} (MCU), ale pomimo istotnej roli związanej z mitochondrialną gospodarką Ca^{2+} , obniżony poziom Mcu u danio pręgowanego i innych gatunków nie powoduje oczywistego fenotypu. Sugeruje to istnienie dodatkowych sposobów transportu Ca^{2+} . Opierając się na przekonujących danych wstępnych naszego niemieckiego współpracownika, Axela Methnera, stawiamy teraz hipotezę, że białko TMBIM5, powszechnie występujące w wewnętrznej błonie mitochondrialnej jest dodatkowym mitochondrialnym kanałem Ca^{2+} kluczowym dla prawidłowego funkcjonowania mitochondriów.

W tym projekcie do wyjaśnienia roli Tmbim5 w mitochondrialnej gospodarce Ca^{2+} i fizjologii wykorzystamy danio pręgowanego. Larwy tej ryby są idealnym narzędziem do tego celu, ponieważ są półprzezroczyste i umożliwiają przyżyciową wizualizację i ocenę ilościową mitochondrialnego poziomu Ca^{2+} przy użyciu fluorescencyjnych sond wapniowych. Aby zbadać działanie TMBIM5, stworzyliśmy danio pręgowanego z obniżonym poziomem Tmbim5. Scharakteryzujemy wpływ braku TMBIM5 na rozwój, morfologię i zachowanie ryb. Zaawansowane narzędzia mikroskopowe i najnowocześniejsze techniki biologii molekularnej, takie jak mikroskopia typu *lightsheet* i wysokiej rozdzielczości pomiary respirometrii, zostaną wykorzystane do badania zmian w morfologii mitochondriów, ich aktywności i gospodarce Ca^{2+} . W końcowej fazie projektu wyjaśnimy, czy na fenotyp związany z brakiem TMBIM5 ma wpływ równoczesne obniżenie poziomu MCU.

Ten projekt pozwoli nam zrozumieć funkcję TMBIM5, nowego kandydata na mitochondrialny transporter Ca^{2+} . Na podstawie wstępnych danych spodziewamy się, że Tmbim5 będzie działał jak kanał Ca^{2+} . Różnice między w mitochondrialnym poziomie Ca^{2+} u danio pręgowanego typu dzikiego i z obniżonym poziomem TMBIM5 analizowane *in vitro* i *in vivo* to wyjaśnią. Nasze eksperymenty zidentyfikują również warunki, w których TMBIM5 jest aktywny. Ten projekt wyjaśni również, czy białko to działa niezależnie, czy we współpracy z MCU, głównym mitochondrialnym kanałem Ca^{2+} . Spodziewamy się, że zmiany w gospodarce Ca^{2+} spowodowane brakiem TMBIM5 wpłyną na morfologię mitochondriów, fosforylację oksydacyjną, powodują śmierć komórek w mózgu, zmienią strukturę włókien mięśniowych i zachowanie ryb. Zatem dane te pomogą zrozumieć choroby układu nerwowego i mięśniowego wywołane dysfunkcją mitochondriów.

Ten projekt jest niezwykle interesujący, ponieważ odpowie na podstawowe pytania dotyczące regulacji funkcji mitochondriów przez jony Ca^{2+} . Dostarczy to ważnych informacji na temat dysfunkcji mitochondriów, które odgrywają istotną rolę w chorobach ludzi.