

Abstrakt

Mitochondria to pół-autonomiczne organelle w komórkach eukariotycznych, których głównym zadaniem jest produkcja energii w procesie oddychania komórkowego. Posiadają własny genom oraz maszynię molekularną umożliwiającą replikację, transkrypcję i translację. Jednak mitochondrialny DNA koduje tylko kilka białek, a większość białek mitochondrialnych jest kodowana w jądrze komórkowym, syntetyzowana w cytoplazmie i importowana do mitochondriów. Do tej pory opisano dokładnie jedną ścieżkę transportu białek do mitochondriów, która polega na rozpoznaniu w białkach sygnału lokalizacji mitochondrialnej i skierowaniu ich do odpowiednich przedziałów mitochondrialnych przez szereg transporterów. Badania ostatnich lat wskazują, że transport niektórych białek może być wspomagany przez zlokalizowanie ich syntezy blisko mitochondriów. Proces ten najprawdopodobniej zachodzi za pośrednictwem sygnału lokalizacyjnego, który oddziałuje z maszynią transportową. Jednak wiele białek mitochondrialnych nie zawiera sygnału lokalizacji, a sposób ich transportu jest w dużej mierze nieznany. Niedawno wykazaliśmy, że w drożdżach piekarskich na skutek zachodzenia niekanonicznej translacji powstają dodatkowe wydłużone warianty białek, z których znaczna liczba zyskuje dzięki temu sygnał lokalizacji i jest kierowana do mitochondriów. Ponadto, nasze niepublikowane dane silnie sugerują, że lokalizacja mitochondrialna niektórych białek pozbawionych sygnału lokalizacji, wymaga krótkiego peptydu, który jest syntetyzowany z tego samego mRNA i poprzedza główne białko. Wyniki te stanowią podstawę tego projektu badawczego, którego głównym celem jest odkrycie i scharakteryzowanie nowej ścieżki transportu białek do mitochondriów. Nasza hipoteza zakłada, że ścieżka ta wykorzystuje dodatkowy sygnał lokalizacji, który znajduje się albo w wydłużeniu niekanonicznych wariantów białkowych albo w sekwencji krótkiego peptydu. Obecność tego sygnału prowadzi do translacji w bliskości mitochondriów, co z kolei sprzyja importowi powstających białek do tego organelum. Aby osiągnąć ten cel, wykorzystamy szereg nowoczesnych metod badawczych, zarówno bioinformatycznych jak i genetycznych, molekularnych i biochemicznych, również technik wysokoprzepustowych z zastosowaniem sekwencjonowania nowej generacji. Przede wszystkim planujemy zidentyfikować potencjalne substraty nowego szlaku transportowego, aby oszacować jego uniwersalny charakter. Następnie zamierzamy określić dokładny mechanizm tego szlaku, czynniki, które biorą w nim udział oraz okoliczności, w których jest wykorzystywany. Chcemy także zrozumieć znaczenie tego procesu dla funkcjonowania mitochondriów. Eksperymenty te będą prowadzone nie tylko na drożdżach jako modelu badawczym, ale także z użyciem komórek ludzkich, aby zbadać czy badany mechanizm jest zachowany się w wyższych organizmach. To kompleksowe podejście umożliwi szczegółowe scharakteryzowanie alternatywnego mechanizmu lokalizacji białek mitochondrialnych i ujawni zakres jego działania w komórkach eukariotycznych.