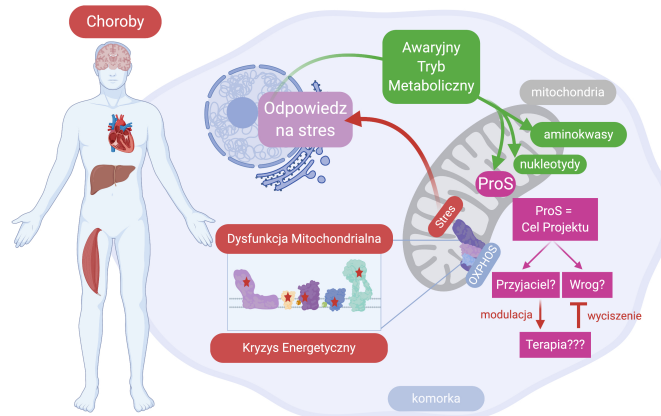


## Czy wyciszenie „awaryjnego trybu metabolicznego” może nam pomóc walczyć z chorobami spowodowanymi stresem energetycznym?



Mitochondria są elektrowniami naszych komórek. Problemy w ich funkcjonowaniu zaburzają równowagę energetyczną w organizmie i przyczyniają się do powstawania ciężkich, często nawet śmiertelnych, chorób dziedzicznych. Ponadto, tak zwana dysfunkcja mitochondrialna leży u podstaw wielu innych schorzeń, takich jak cukrzyca, otyłość, choroba Parkinsona, a także zaostrza przebieg zawału serca czy udaru mózgu, często związanych ze starzeniem się.

Oslabione mitochondria wysyłają komórce sygnał o nadchodzącym kryzysie energetycznym. W odpowiedzi komórka przeprogramowuje się na swego rodzaju „tryb awaryjny”, który ma za zadanie pomóc jej uporać się z czasowymi brakami energii. W skład tej „tarczy antykryzysowej” wchodzi różne zmiany w metabolizmie, między innymi wzmożona produkcja niektórych typów aminokwasów i nukleotydów, oraz zwiększone zużycie innych aminokwasów. Co ciekawe, podobny program metaboliczny pomagają komórkom nowotworowym intensywnie się powielać. Na samym początku stresu przeprogramowanie metaboliczne rzeczywiście wydaje się korzystne dla komórek i pomaga im przetrwać. Jednak najnowsze wyniki badań wskazują, że w momencie gdy „tryb awaryjny” trwa za długo lub jest zbyt intensywny, komórki z uszkodzonymi mitochondriami zaczynają cierpieć co może mieć fatalne konsekwencje dla organizmu.

W ramach tego projektu chcę spróbować wyciszyć jedną ze składowych „trybu awaryjnego”, nadmierną produkcję aminokwasu proliny (szlak ProS) i sprawdzić, czy pozwoli to komórkom lepiej poradzić sobie z długotrwałym stresem energetycznym. Co zdumiewające, w dalszym ciągu nie wiemy jeszcze czy nadprodukcja proliny jest przyjacielem czy wrogiem uszkodzonych mitochondriów. By znaleźć odpowiedź na to pytanie, zamierzam zmniejszyć aktywność enzymów odpowiedzialnych za nadprodukcję proliny (przy pomocy manipulacji genetycznej lub farmakologicznej) i sprawdzić jakie to będzie miało konsekwencje dla zdrowia komórek w momencie gdy ich mitochondria nie pracują prawidłowo. Chciałabym również zbadać czy „szlak ProS” sam w sobie może być użyty przez komórki do sygnalizowania stresu i czy może on wpływać na to jak nasze komórki się zachowują i jak zdobywają energię. Dodatkowo sprawdzimy czy zmiany w wewnątrzmitochondrialnej produkcji proliny indukowane przez dysfunkcyjne mitochondria mogą wpływać na syntezę bogatych w prolinę kolagenów i wpływać na włóknienie bądź starzenie się tkanek.

Badania te pozwolą nam zrozumieć jakie jest znaczenie „szlaku ProS” dla uszkodzonych mitochondriów. Wraz z zespołem badawczym sprawdzimy także, czy jesteśmy w stanie pomóc ludziom z dysfunkcją mitochondrialną poprzez wyciszenie lub modyfikację „szlaku ProS”. Wyniki moich badań pozwolą zaprojektować w przyszłości nowe terapie skierowane przeciwko chorobom związanym z uszkodzeniem mitochondriów.