

Mitochondria to nieodłączne części komórki, które kryją w sobie molekularne maszyny zwane systemem fosforylacji oksydacyjnej lub w skrócie – OXPHOS. OXPHOS to zestaw dużych kompleksów składających się z wielu białek, które odpowiadają za produkcję energii w naszym ciele. Z tego powodu mitochondria są często określane jako elektrownie komórkowe. Aby utrzymać produkcję energii, OXPHOS wymaga precyzyjnej kontroli jakości. Oprócz masowej degradacji całych mitochondriów poprzez autofagię (samo-zjadanie) lub mitofagię (mito-zjadanie), o OXPHOS dbają również czynniki wewnątrzmitochondrialne, które są w stanie usuwać poszczególne zepsute części kompleksów i zastępować je nowymi. Ta ciągła wymiana ma kluczowe znaczenie dla wszystkich białek w komórce, ponieważ z czasem każde białko ulega zniszczeniu. Właściwa wymiana staje się szczególnie ważna podczas stresu komórkowego, kiedy może pojawić się jeszcze więcej uszkodzeń, a energia dostarczana głównie przez OXPHOS jest niezbędna do przeżycia i naprawy komórek. W moim projekcie, chcę badać mechanizmy kontroli jakości OXPHOS wykorzystywane przez komórki doświadczające poważnych trudności. Do modelowania takich warunków użyję leków, które niszczą DNA komórek lub pozwalają na szybsze pojawianie się uszkodzeń białkowych. Takie komórki włączają program zarządzania stresem zwany „senescencją komórkową” (ang. cellular senescence), po polsku znany też jako starzenie komórkowe. Wcześniejsze badania wykazały, że mitochondria komórek „senescentnych” stają się nieefektywne w wytwarzaniu energii, podczas gdy mitofagia, zamiast działać na pełnych obrotach, jest wyłączana. Sugeruje to, że OXPHOS rzeczywiście może ulegać znaczącym uszkodzeniom, podczas gdy czynniki wewnątrzmitochondrialne stają się jedynymi efektywnymi kontrolerami jakości systemu OXPHOS. Co dzieje się z maszyną OXPHOS i w jaki sposób wewnątrzmitochondrialne czynniki naprawcze przyczyniają się do jej naprawy w komórkach senescentnych nie zostały jeszcze zbadane. W moim projekcie chcę sprawdzić, jak szybko białka tworzące kompleksy OXPHOS są zastępowane nowymi i czy czynniki wewnątrzmitochondrialne są w stanie utrzymać przynajmniej część maszyny OXPHOS w stanie funkcjonalnym. Wykorzystując szereg nowoczesnych technik, oprócz śledzenia wymiany białek OXPHOS, sprawdzę również, jaka ilość maszyny OXPHOS jest obecna w mitochondriach, czy zmienia się jej skład, jak wydajne są kompleksy w wytwarzaniu energii i które czynniki wewnątrzmitochondrialne stają się najważniejsze w utrzymaniu funkcji OXPHOS. Ujawnienie tych fascynujących procesów przebiegających wewnątrz naszych elektrowni komórkowych nie tylko pozwoli na zgłębienie naszej wiedzy na temat działania komórek, ale może znaleźć praktyczne zastosowanie w medycynie. Komórki szczególnie często wchodzą w „senescencję komórkową” w trakcie starzenia organizmu. Ich liczba wzrasta również podczas wielu terapii przeciwnowotworowych, które skutecznie niszczą komórki rakowe, ale jednocześnie zaburzają funkcję zdrowych komórek. Nagromadzenie dużej liczby komórek „senescentnych” prowadzi do przewlekłych chorób związanych z wiekiem, takich jak nowotwory, choroby serca, choroby neurodegeneracyjne czy cukrzyca, a także jest odpowiedzialne za skutki uboczne terapii przeciwnowotworowych. Z tego powodu chcę zrozumieć, czy kontrola jakości OXPHOS jest niezbędna dla przeżycia komórek „senescentnych” oraz czy wpływa na inne procesy, które powodują, że komórki „senescentne” są szkodliwe. Do tej pory naukowcy opracowali kilka strategii, które usuwają komórki „senescentne”, co pozwala badanym organizmom modelowym cieszyć się dłużej dobrym zdrowiem. Moje badanie przyczyni się do zrozumienia, czy procesy, które utrzymują sprawność OXPHOS, są niezbędne dla komórek „senescentnych”, a w szczególności czy zaburzenie systemu kontroli jakości OXPHOS może prowadzić do śmierci komórek „senescentnych” lub sprawiać, że stają się mniej szkodliwe. Odkrycia te mogą stać się kluczowe dla opracowania nowych terapii przeciwko komórkom „senescentnym” pozwalających na zmniejszenie ryzyka przewlekłych chorób wieku starczego.