

Mitochondria to struktury komórkowe, których główną funkcją jest wytwarzanie energii podczas oddychania komórkowego. Ten istotny proces, nazywany fosforylacją oksydacyjną, zachodzi w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Mitochondria zbudowane są z około 1500 różnych białek, a informacja o sekwencji zdecydowanej większości z nich jest zapisana w materiale genetycznym znajdującym się w jądrze komórki. Tylko 13 białek kodowanych jest przez materiał genetyczny znajdujący się w mitochondrium (mtDNA). Mutacje w genach kodujących białka mitochondrialne zarówno w genomie jądrowym i mitochondrialnym prowadzą do rozwoju chorób mitochondrialnych, których objawy dotyczą głównie tych tkanek, które mają duże zapotrzebowanie na energię, takich jak układ nerwowy i mięśnie. Jak dotąd nie opracowano skutecznej metody leczenia tej grupy chorób genetycznych.

Proteasom to kompleks białkowy odpowiedzialny za selektywną degradację większości białek w komórce, dlatego niezbędny do utrzymania równowagi wewnątrzkomórkowej. Białka mitochondrialne, których synteza zachodzi w cytoplazmie, muszą zostać aktywnie przetransportowane do mitochondriów. Badania naszej grupy wykazały istotną rolę proteasomu w kontroli białek transportowanych do mitochondriów: białka, które nie zostaną odpowiednio importowane, mogą agregować w cytozolu i wywoływać stres proteotoksyczny. Immunoproteasom jest alternatywną wersją proteasomu charakteryzujący się różnym składem podjednostek biorących udział w degradacji białek, występujący w komórkach układu odpornościowego, gdzie bierze udział w wytwarzaniu peptydów głównego układu zgodności tkankowej klasy I. Pomimo, że immunoproteasom występuje przede wszystkim w komórkach układu odpornościowego, może także ulegać ekspresji w komórkach nieimmunologicznych, co sugeruje alternatywne role tego indukowanego proteasomu. Nasze najnowsze badania na komórkach z mutacjami w genach kodującymi białka mitochondrialne pomogły odkryć nową, alternatywną formę proteasomu z nadekspresją pojedynczej podjednostki immunoproteasomu. Jednakże, mechanizmy jego aktywacji, a co ważniejsze, jego rola w komórkach z dysfunkcjami mitochondrialnymi, nie zostały określone.

W proponowanym projekcie planujemy wykonać trzy główne zadania badawcze. Najpierw chcemy scharakteryzować, kiedy aktywowany jest nowo zidentyfikowany alternatywny proteasom. Będziemy poszukiwać aktywacji podjednostek swoistych dla immunoproteasomu w różnych ludzkich modelach komórkowych z mutacjami w genach kodujących białka mitochondrialne, w tym w liniach komórkowych pochodzących od pacjentów z chorobami mitochondrialnymi. Ponadto, będziemy traktować komórki różnymi mitochondrialnymi czynnikami stresogennymi, aby zidentyfikować te, które są w stanie wywołać nadekspresję podjednostek specyficznych dla immunoproteasomu. Po drugie, planujemy określić mechanizmy zaangażowane w aktywację proteasomu indukowanego stresem mitochondrialnym. W szczególności będziemy poszukiwać czynników transkrypcyjnych zaangażowanych w formowanie się indukowanego stresem mitochondrialnym alternatywnego proteasomu i weryfikować udział interferonów w tym procesie. Ostatnim celem jest zbadanie wpływu nowo zidentyfikowanego alternatywnego proteasomu na fizjologię komórek z dysfunkcyjnymi mitochondriami. To pozwoli nam określić czy ta nowa forma proteasomu może potencjalnie zmniejszać stres proteotoksyczny i poprawiać sprawność komórek czy przeciwnie, może przyczyniać się do patogenezы chorób mitochondrialnych.

Dane naukowe uzyskane w ramach tego projektu wzbogacą naszą podstawową wiedzę na temat odpowiedzi komórkowych na stres mitochondrialny i zapewnią wgląd w to, jak stres mitochondrialny może kształtować proteasom w celu zwalczania stresu proteotoksycznego. W związku z tym wpływ tego projektu będzie dwójaki: przyczyni się do rozwoju dziedziny badań nad homeostazą białek i zaproponuje nowy cel molekularny dla przyszłych terapii wyniszczających chorób mitochondrialnych.