

Badanie odpowiedzi komórkowych na utlenianie białek rybosomalnych podczas starzenia

Rosnąca liczba ludzi starszych cierpiących na choroby związane z podeszłym wiekiem powoduje coraz większe obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej i dla społeczeństwa. Wiele schorzeń, których ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem, takich jak nowotwory, choroby układu krążenia czy choroba Alzheimera, wiąże się ze złożonymi zmianami w równowadze komórkowej, inaczej zwaną homeostazą, które upośledzają zdrowie człowieka. Kluczem do prawidłowego funkcjonowania naszego organizmu są białka, które kontrolują wszystkie funkcje tworzących nas komórek. Aby zachować właściwą równowagę komórkową, każde białko musi być wyprodukowane w określonym czasie i odpowiednio zmodyfikowane. Ponadto, istniejące białka muszą być chronione przed możliwymi uszkodzeniami lub skutecznie usuwane z komórek, jeśli spełniły już swoją rolę.

Białka produkowane są w każdej komórce przez złożone i wyspecjalizowane fabryki, zwane rybosomami. Sam rybosom jest kompleksem zbudowanym z około 80 różnych białek, zwanych białkami rybosomalnymi. Ich główną rolą jest konstrukcja i utrzymanie struktury tej dokładnie pracującej fabryki, pozwalając na bezbłędną produkcję kolejnych białek niezbędnych komórce do odpowiedniego funkcjonowania.

W wyniku starzenia się organizmu, funkcje komórkowe stają się mniej wydajne. Wówczas w komórce gromadzą się wadliwe białka, które zamiast utrzymywać jej prawidłowe funkcjonowanie, powodują jej niszczenie i ostatecznie śmierć. Dlatego też komórka musi zareagować na uszkodzenie szybko i precyzyjnie. Kontrolowanie ogólnej ilości białek wytwarzanych przez rybosomy jest uznawane za jeden z procesów odpowiedzi komórkowej na generowany stres i uszkodzenia. Ograniczenie liczby nowo produkowanych białek może zmniejszyć obciążenie niektórych procesów komórkowych, pozwalając komórce skupić się na usuwaniu już istniejących wadliwych białek. Rybosomy mogą wówczas „zmienić bieg” i rozpocząć produkcję specyficznego zestawu białek, które pomogą komórce zwalczać potencjalne uszkodzenie i przywrócić homeostazę. Niestety, nadal nie rozumiemy, jak rybosomy rozpoznają i przeciwdziałają stresowi komórkowemu podczas nieuchronnego dla każdego z nas procesu starzenia.

Według naszej hipotezy, niektóre specyficzne białka rybosomalne działają jako czujniki stresu komórkowego podczas starzenia. Niedawno zidentyfikowaliśmy zestaw białek rybosomalnych, które ulegają niewielkim modyfikacjom molekularnym podczas wczesnych etapów starzenia. Dlatego też w ramach proponowanego projektu planujemy najpierw dowiedzieć się, w jaki sposób zmiany zachodzące w tych wyspecjalizowanych białkach wpływają na ogólną produkcję wszystkich białek, regulując tym samym homeostazę. Ponadto, zbadamy, w jaki sposób wybrane białka rybosomalne wpływają na produkcję zestawu określonych białek, które mogą pomóc komórce odpowiednio zareagować i obronić się przed biologicznym starzeniem. Przewidujemy, że taka selektywna produkcja białek może być dla komórki sposobem na opóźnienie uszkodzeń różnych procesów komórkowych oraz ostatecznego niszczenia starzejących się komórek i całego organizmu. Ostatecznie zbadamy, w jakim stopniu takie zmiany w elementarnym procesie produkcji białek wpływają na ogólny stan zdrowia i długość życia organizmów wielokomórkowych. Odkrycie sposobów na wydłużenie długości życia w zdrowiu jest obecnie jednym z najbardziej pożądanym efektów badań naukowych. Aby zrozumieć podstawy odpowiedzi komórki na nieunikniony proces starzenia, planujemy wykorzystać dwa proste organizmy modelowe: drożdże piekarskie *S. cerevisiae* oraz małego nicienia *C. elegans*. Oba organizmy są ugruntowanymi modelami w badaniach nad procesami związanymi ze starzeniem.

Rybosomy są podstawowymi strukturami w każdym żywym organizmie, od bakterii po człowieka. Z tego względu przewidujemy, że nasze odkrycia będą możliwe do zaadaptowania w obrębie różnych gatunków. Nasze badania wdrożą najnowocześniejszą metodologię i połączą ukierunkowane podejścia stosowane w biologii molekularnej i eksploracji danych z obiektywnymi metodami wielkoskalowymi. Wyniki naszej pracy zostaną udostępnione publicznie.

Nasz plan badawczy nie tylko poszerzy wiedzę naukową na temat zasad regulacji procesu starzenia, ale także dostarczy nowych mechanizmów i prawdopodobnych celów terapii przeciwstarzeniowych pozwalających na wydłużenie długości zdrowego życia u ludzi.