

Mitochondria to niezbędne "elektrownie" naszych komórek, które odgrywają kluczową rolę w niezliczonych procesach życiowych, decydujących o naszym zdrowiu. Aby jednak mogły działać prawidłowo, mitochondria muszą importować większość swoich białek z otaczającego cytozolu za pośrednictwem zaawansowanych maszyn molekularnych zwanych translokazami. Kluczowe jest, aby import białek był skoordynowany, ponieważ w przeciwnym razie równowaga komórki może zostać zaburzona prowadząc do poważnych chorób, w tym schorzeń neurodegeneracyjnych.

Jednymi z kluczowych "wrót" do mitochondriów jest translokaza TOM (*ang. translocase of the outer membrane*), która pełni również funkcję kontroli jakości białek. Współpracuje ona z białkami opiekuńczymi z cytozolu, takimi jak HSP70 i HSP90, oraz z systemem "utylicacji odpadów" komórkowych, czyli układem ubikwitynowo-proteasomowym, aby zapewnić prawidłowy import białek. Gdy ta delikatna równowaga zostaje naruszona, zagrożone jest zdrowie całej komórki. Chociaż translokaza TOM została dobrze scharakteryzowana w drożdżach piekarskich, które są organizmem modelowym często używanym w biochemii, ludzka translokaza TOM wciąż pozostaje w dużej mierze tajemnicą. Nasz zespół przeprowadził dogłębną analizę partnerów ludzkiej translokazy TOM i dokonał ekscytującego odkrycia: zidentyfikowaliśmy białko BAG2, którego oddziaływanie z translokazami mitochondrialnymi nie było wcześniej opisane. BAG2 to fascynujące białko, które było łączone z opornością na leki przeciwnowotworowe oraz z agregacją białek w chorobach neurodegeneracyjnych. Odkryliśmy, że BAG2 bezpośrednio oddziałuje z TRABD, słabo poznanym białkiem związanym z kompleksem TOM, które wpływa na to, jak niektóre białka dostają się do mitochondriów. Ta nowo odkryta interakcja między BAG2, TRABD i translokazą TOM otwiera unikalną możliwość zbadania, jak białka cytozolowe wpływają na działanie i stabilność naszych mitochondriów.

Nasz projekt ma na celu odkrycie precyzyjnej roli BAG2 i podobnych białek w imporcie i kontroli jakości białek mitochondrialnych. Wiemy, że pewne klasy białek opiekuńczych, takie jak HSP70, HSP90 i DnaJ, pomagają w imporcie białek, ale ogólny obraz tego, jak przyczyniają się do tego inne białka związane z chaperonami, jest niejasny. BAG2 jest szczególnie obiecujące, ponieważ pomaga HSP70, kluczowemu białku opiekuńczemu, a także kieruje niechciane białka do proteasomu w celu degradacji. Co ciekawe, w warunkach stresu komórkowego BAG2 tworzy kondensaty, które przyciągają HSP70 i składniki proteasomu. To sugeruje, że BAG2 może być kluczowym łącznikiem, pomagającym komórce podjąć decyzję czy białko powinno zostać zaimportowane do mitochondriów, czy zdegradowane. Mechanizmy rządzące tą krytyczną decyzją na powierzchni mitochondrium są słabo poznane, a nasz projekt znacznie poszerzy tę wiedzę.

Nasze badania są niezwykle aktualne, zwłaszcza w obliczu ostatnich odkryć dotyczących tego, jak mitochondria komunikują swój stan zdrowia reszcie komórki. Te mechanizmy sprzężenia zwrotnego pozwalają komórkom adaptować się i utrzymywać równowagę białkową podczas stresu mitochondrialnego, zapobiegając w ten sposób chorobom i neurodegeneracji. Wierzimy, że interakcja BAG2 z kompleksem TOM i TRABD może stanowić kolejny istotny element tej sieci komunikacji. Poprzez zrozumienie tych fundamentalnych procesów zbliżamy się do znalezienia nowych sposobów zapobiegania i leczenia chorób takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona.