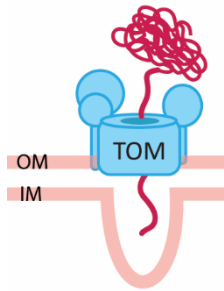


aggregation-prone
proteins interact
with mitochondria



Wiele chorób neurodegeneracyjnych jest nadal nieuleczalnych, a ich patogenezą pozostaje niejasna. Choroba Alzheimera (AD), choroba Parkinsona (PD) i choroba Huntingtona są związane z zaburzeniami homeostazy mitochondriów i białek (proteostazy). Częstym wątkiem w tego typu chorobach jest gromadzenie się agregatów białkowych, które są toksyczne dla komórek. Stwierdzono, że część tych nieprawidłowych białek wiąże się z błonami mitochondrialnymi. Na podstawie danych literaturowych i naszych wyników stawiamy hipotezę, że pewna ilość białek podatnych na agregację może zostać usunięta poprzez mitochondrialną kontrolę jakości.

Moje eksperymenty na modelowym białku ujawniły nowy mechanizm, który uwalnia białka niemogące ukończyć importu. Uzyskałam dowody na to, że rozprężenie potencjału wewnętrznej błony mitochondrialnej aktywuje proteazy, prowadząc do cięcia i uwolnienia zatrzymanych białek z mitochondrialnych translokaz. Proteaza OMA1 zlokalizowana jest w wewnętrznej błonie mitochondrialnej i pełni wiele opisanych już funkcji. Dodatkowo, po rozprężeniu potencjału błony wewnętrznej, ulega aktywacji i może ciąć zablokowane białka. Wydaje się, że OMA1 nie pełni tej funkcji samodzielnie, ale z pewnością jest ważnym elementem mechanizmu degradacji. Udowodniłam, że bez proteazy OMA1 lub po zmniejszeniu jej ilości komórki nie degradują efektywnie nieprawidłowych białek.

Wyniki te uważam za obiecujące i chciałbym zweryfikować, czy nieprawidłowe białka i ich agregaty powstające w chorobach neurodegeneracyjnych mogą ulegać degradacji w sposób zależny od OMA1. Głównym celem projektu jest ustalenie, czy mechanizmy, które usuwają zablokowane białka prekursorowe mitochondriów, mogą również usuwać z mitochondriów białka związane z chorobami i podatne na agregację, umożliwiając w ten sposób niezakłócony import do wnętrza organelli.