

Mitochondria to struktury komórkowe powszechnie znane z roli w metabolizmie i konwersji energii. Zestaw białek budujących mitochondria i odpowiadających za ich funkcje, zwany też proteomem, jest kodowany przez dwa różne genomy. Zdecydowana większość, ok. 99% białek mitochondrialnych jest kodowana przez genom jądrowy, a około 1% jest kodowane przez genom mitochondrialny. Białka kodowane w genomie jądrowym i syntetyzowane na rybosomach cytozolowych muszą być prawidłowo i efektywnie importowane do mitochondriów. Import białek mitochondrialnych idzie wieloma wieloma szlakami z udziałem wielocząsteczkowych kompleksów zwanych translokazami. Jednym z głównych szlaków, obsługującym ponad 50% wszystkich białek mitochondrialnych, jest szlak TIM23, którego kluczowe komponenty TIMM23 i TIMM17 tworzą błonowe centrum kompleksu translokazy. Translokaza białkowa TIM23 odgrywa więc kluczową rolę w dynamicznych zmianach proteomu, obserwowanych w różnych typach komórek i charakterystycznych dla zmian w metabolizmie. Nasza wiedza na temat aktywności i architektury TIM23 pochodzi głównie z badań modelowego organizmu – drożdży. Podstawowe zasady importu białek oraz architektura translokazy prawdopodobnie są zachowane w toku ewolucji, jednak mechanizmy jej działania i regulacji w komórkach ludzkich pozostają nieznane.

Najnowsze badania, w tym prace naszego zespołu, rzuciły nieco światła na regulację aktywności ludzkiej translokazy TIM23, otwierając tym samym bardzo ekscytujący obszar badań. Najważniejszym składnikiem bezpośrednio zaangażowanym w import białek jest TIMM17, który w komórkach ludzkich występuje w dwóch wariantach: TIMM17A i TIMM17B. Ich regulacja jest wyraźnie odmienna: podczas gdy TIMM17B jest stosunkowo stabilny i służy do utrzymania podstawowych funkcji, TIMM17A jest białkiem o relatywnie krótkim czasie życia, silnie regulowanym na skutek degradacji przez YME1. **Celem naszego projektu jest wypełnienie istotnej luki w naszej wiedzy tzn. odkrycie mechanizmów rządzących funkcjonowaniem i regulacją translokazy TIM23 w komórkach ludzkich.**

Szczególą uwagę poświęcimy zrozumieniu architektury i różnic funkcjonalnych między dwoma formami TIM23, zawierającymi podjednostki TIMM17A lub TIMM17B. Scharakteryzujemy ich zdolność do importu białek mitochondrialnych. Opublikowane prace wskazują, że obie formy TIM23 prawdopodobnie wiążą różne składniki całego kompleksu. Architektura form TIM23 oraz ich dynamika zostaną kompleksowo scharakteryzowane. Wykorzystując zaawansowane technologie znakowania białek oraz proteomikę, odkryjemy globalne zmiany w białkach mitochondrialnych oraz rolę wariantów TIMM17 w kształtowaniu plastyczności proteomu mitochondriów.

W niedawno opublikowanej pracy nasz zespół zaproponował, że czas życia TIMM17A jest silnie determinowany przez białko o nazwie OCIAD1. OCIAD1 ochrania TIMM17A przed degradacją. Mechanizmy tej ochrony pozostają jednak nieznane. Dzięki systematycznym analizom prowadzonym w ramach tego projektu odkryjemy mechanizmy biogenezy kompleksu TIM23 na poziomie importu, składania oraz degradacji jego komponentów. **Nasze opublikowane odkrycia i wiele niepublikowanych danych, jak również zgromadzone narzędzia i doświadczenie stawiają nas w doskonałej pozycji do realizacji tego projektu. Odkryjemy procesy wpływające na import białek przez TIM23 oraz na kształtowanie formy i funkcji mitochondriów.** Bez tej wiedzy niemożliwe jest zrozumienie ludzkiej fizjologii, metabolizmu oraz defektów obserwowanych w wielu chorobach związanych z mitochondriami, obejmujących nowotwory, choroby metaboliczne oraz schorzenia związane z wiekiem i neurodegenerację.