

Mitochondria w komórkach pełnią kluczowe funkcje, takie jak produkcja energii, kontrola śmierci komórki, przekazywanie sygnałów i regulacja poziomu wapnia. Gdy mitochondria nie działają prawidłowo, może to prowadzić do poważnych chorób, takich jak kardiomiopatie, choroby autoimmunologiczne, neurodegeneracyjne, metaboliczne i nowotwory.

Aby działać poprawnie, mitochondria potrzebują wielu białek, z których większość powstaje na podstawie informacji zapisanej w jądrze komórkowym, a następnie jest transportowana do mitochondriów. Jeśli białka te są nieprawidłowo zbudowane lub źle się fałdują, mogą się gromadzić i wywoływać stres mitochondrialny. W odpowiedzi komórka uruchamia mechanizm ochronny zwany **mitochondrialną odpowiedzią na niezwinęte białka (mtUPR)**.

Najnowsze badania sugerują, że podczas mtUPR komórka spowalnia produkcję białek, aby zmniejszyć stres. Nadal jednak nie wiadomo, jak komórka kontroluje poziom mRNA dla białek mitochondrialnych. Jeśli produkcja białek zostanie wznowiona zbyt szybko po ustąpieniu stresu, może dojść do ich nadmiaru i ponownego przeciążenia mitochondriów.

We wniosku stawiam hipotezę, że podczas mtUPR istnieją dodatkowe mechanizmy rozkładu mRNA dla białek mitochondrialnych, które zapobiegają ich nadmiernemu nagromadzeniu. Mogą one obejmować działanie IRE1 oraz małych cząsteczek RNA zwanych **miRNA**,

Celem projektu jest odkrycie mechanizmów degradacji RNA podczas mtUPR, poprzez dwa główne zadania:

Zadanie 1:

Sprawdzić, czy miRNA aktywowane przez mtUPR ograniczają ilość białek trafiających do mitochondriów. W tym celu wykonam sekwencjonowanie miRNA, aby zidentyfikować ich profil w komórkach poddanych mtUPR. Następnie sprawdzę i czy ich celem są mRNA kodujące białka mitochondrialne.

Zadanie 2:

Sprawdzić, czy enzym IRE1 odpowiada za zmniejszenie poziomu mRNA dla białek mitochondrialnych podczas mtUPR. Zastosuję inhibitor tego enzymu i wykonam sekwencjonowanie RNA, aby zobaczyć, które mRNA nie zostały zredukowane. Dodatkowo sprawdzę, jak zahamowanie tego enzymu wpływa na przeżywalność komórek i ich metabolizm

Obecnie niewiele wiadomo o tym, jak komórka kontroluje stabilność mRNA podczas mtUPR. Dlatego projekt ten jest nowatorski i może znacząco poszerzyć naszą wiedzę o utrzymywaniu równowagi mitochondrialnej, co może przyczynić się do opracowania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych dla wielu chorób.