

## Streszczenie

Mitochondria są odpowiedzialne za fundamentalne procesy biologiczne takie jak: generowanie energii, regulacja komórkowego stanu oksydoredukcyjnego czy udział w syntezie kluczowych metabolitów, jakimi są centra żelazowo-siarkowe, hormony steroidowe oraz podstawowe aminokwasy i kwasy organiczne. Ponadto mitochondria odgrywają ogromną rolę w procesie apoptozy oraz biorą udział w przekazywaniu sygnałów za pomocą reaktywnych form tlenu i  $\text{Ca}^{2+}$ . Zaburzenia pracy tych organelli są powiązane z chorobami metabolicznymi, neurodegeneracyjnymi oraz nowotworami. Co raz więcej przesłanek wskazuje, iż dysfunkcje mitochondriów mogą być zaangażowane w patogenezę wymienionych schorzeń lub stanowić ważny cel strategii terapeutycznych. Nowe informacje na temat procesów i białek mitochondrialnych pozwolą na opracowywanie nowych terapii lub udoskonalanie już istniejących.

HAX1 to wielofunkcyjne białko, o słabo poznanych mechanizmach działania. Mutacje w genie *HAX1* prowadzące do całkowitego zaburzenia syntezy tego białka są przyczyną choroby Kostmanna, objawiającej się ciężką wrodzoną neutropenią. W przypadku wielu typów nowotworów obserwowana jest podwyższona ekspresja *HAX1*. W literaturze opisywane są antyapoptotyczne właściwości HAX1 oraz stymulujący wpływ tego białka na tempo wzrostu i migracji komórek nowotworowych. Najczęściej raportowaną wewnątrzkomórkową lokalizacją HAX1 są mitochondria, pomimo to aktualnie wpływ tego białka na funkcje tych organelli, inne niż inicjacja apoptozy, pozostaje niezbadany. Dlatego głównym celem przedstawionej pracy jest ustalenie czy i w jaki sposób białko HAX1 może wpływać na procesy zachodzące w mitochondriach.

W ramach niniejszej pracy stworzono dwa niezależne modele doświadczalne pozwalające na badanie specyficznych funkcji białka HAX1. Zidentyfikowano również aminokwasową sekwencję niezbędną i wystarczającą dla mitochondrialnej lokalizacji białka HAX1. Ustalono i dokładnie scharakteryzowano interakcję białka HAX1 z CLPB - białkiem opiekuńczym mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej. Ponadto wykazano iż HAX1 fizycznie oddziałuje z mitochondrialnymi transporterami wahadła jabłczanowo-asparaginowego. Stwierdzono iż ekspresja *HAX1* jest pozytywnie skorelowana z ekspresją genów odpowiedzialnych za mitochondrialną translację i oddychanie komórkowe oraz iż poziom HAX1 wpływa ilość transkryptów tych grup genów. Zaobserwowano również że obecność HAX1 spowalnia inhibicję dehydrogenazy NADH za pomocą rotenonu.