

Komórki zwierząt, roślin i grzybów, nazywane Eukariontami, których wspólną cechą jest skomplikowana budowa wewnętrzna w postaci labiryntu licznych odrębnych przedziałów, są produktem niezwykle ewolucyjnego zdarzenia, które miało miejsce około dwa miliardy lat temu. Co najmniej dwie proste komórki przypominające nieco dzisiejsze bakterie połączyły się w symbiozie, dając początek istnieniu jądra – magazynu informacji genetycznej współczesnej komórki oraz mitochondriów – jej centrów energetycznych. W podobny sposób powstały też chloroplasty u roślin. Dalsza ewolucja doprowadziła do zgromadzenia większości informacji genetycznej w jądrze, lecz mitochondria utrzymały jako dziedzictwo swoich bakteryjnych przodków niewielki szczątkowy genom, kodujący od kilku do kilkunastu białek. Mimo znaczącej redukcji, genom mitochondriów pozostaje niezbędny do ich funkcjonowania, gdyż koduje kluczowe podjednostki kompleksów oddechowych, które przekształcają substancje odżywcze w elektrochemiczną energię dla całej komórki. Mutacje w DNA mitochondriów (mtDNA) powodują liczne rzadkie choroby metaboliczne u człowieka. Utrata samodzielności mitochondriów zaszła tak daleko, że genom jądrowy musi dostarczać wszystkich czynników wymaganych do powielania i funkcjonowania genomu mitochondrialnego. Geny jądrowe są również regulowane w zależności od stanu mitochondriów, tak by cała komórka mogła dostosować się do funkcjonowania jej centrum energetycznego. Te złożone zależności znane są jako oddziaływania jądrowo-mitochondrialne. Oddziaływania te wykazują znaczną zmienność w ewolucji. Genom mitochondrialny zmienia się szybko, a genom jądrowy musi też ewoluować, by za tymi zmianami nadążyć. W niektórych przypadkach ta tak zwana zgodność jądrowo-mitochondrialna odpowiada za powstawanie barier prowadzących do rozdzielania się linii ewolucyjnych.

Od wielu lat ulubionym organizmem modelowym do badania oddziaływań jądrowo-mitochondrialnych są drożdże. Wiele gatunków drożdży może przeżyć bez funkcjonującego mitochondrialnego łańcucha oddechowego, przełączając swój metabolizm na beztlenową fermentację. „Drożdże” większości ludzi, w tym genetyków molekularnych, kojarzą się z jednym gatunkiem – drożdżami piekarskimi *Saccharomyces cerevisiae*. W istocie są one (wraz z innym, bardzo odległym gatunkiem *Schizosaccharomyces pombe*) jednym z najlepiej poznanych organizmów modelowych i pomogły dokonać wielu podstawowych odkryć współczesnej biologii, w tym genetyki mitochondriów. Drożdże są jednak starą i różnorodną grupą, a ich ewolucyjna historia liczy setki milionów lat (tak wiele, jak na przykład historia zwierząt). Są idealną grupą organizmów do badania tego, jak genomy mitochondrialny i jądrowy ewoluowały razem przez setki milionów lat, dostosowując się do siebie nawzajem i do środowiska. Do tej pory jednak niewiele wiadomo o wielu aspektach genetyki drożdży innych, niż drożdże piekarskie. Zdecydowaliśmy zatem zbadać oddziaływania jądrowo-mitochondrialne u innego gatunku drożdży – *Candida albicans*. Większości ludzi *Candida* kojarzy się z chorobami – grzybicami (w istocie jest to ważny problem medyczny, dotyczący głównie ludzi o obniżonej odporności). Jest to też jednak fascynujący obiekt badań, przedstawiciel linii ewolucyjnej tak odległej od drożdży piekarskich, jak ludzie są odlegli od ryb. Jego genom mitochondrialny w wielu aspektach różni się od dobrze znanego mtDNA drożdży piekarskich, przykładowo zawiera siedem genów kodujących podjednostki kompleksu I łańcucha oddechowego, (których u *S. cerevisiae* brak) podobnie jak w mitochondriach zwierząt (w tym ludzi). Spodziewamy się, że geny jądrowe kodujące białka niezbędne do funkcjonowania DNA mitochondrialnego ewoluowały tak, by dostosować się do tych różnic, i że badając je u *C. albicans* odkrywamy wiele nieznanych mechanizmów. Zagadnienia te nie były dotąd badane u tego gatunku. Istotą naszego projektu jest więc zbadanie po raz pierwszy oddziaływań jądrowo-mitochondrialnych u *Candida albicans*.

W tym celu zamierzamy zastosować strategię typową dla genetyki molekularnej. Stworzymy serię mutantów *C. albicans* pozbawionych genów, które powinny odpowiadać za funkcjonowanie genomu mitochondrialnego (które zidentyfikowaliśmy za pomocą komputerowych analiz porównawczych sekwencji DNA). Następnie będziemy obserwować, jak mutacje te wpłyną na działanie mitochondriów, koncentrując się na ekspresji genów mitochondrialnych. Użyjemy też nowoczesnych technik sekwencjonowania nowej generacji (NGS) by zobaczyć, w jaki sposób genom jądrowy reaguje zmianą ekspresji genów na zaburzenia w funkcjonowaniu mitochondriów. Uzyskane wyniki porównamy z tym, co już wiadomo z badań nad drożdżami piekarskimi i postaramy się zrozumieć, jak geny jądrowe dostosowywały się w ewolucji do zmian w genomie mitochondrialnym.

Nasz projekt należy do dziedziny badań podstawowych i ma na celu lepsze poznanie mechanizmów funkcjonowania i ewolucji komórek. Nie oznacza to jednak, że jego wyniki nie mogą mieć znaczenia dla aplikacji praktycznych. Wiadomo, że zaburzenia funkcji mitochondrialnej powodują u *C. albicans* utratę zdolności do infekowania ludzi. Lepsze poznanie mitochondriów tego gatunku może zatem dostarczyć wskazówek przydatnych przy poszukiwaniu sposobów zwalczania infekcji tym patogenem.