

Prawidłowe genomy organizmów diploidalnych zawierają pary chromosomów, każdy chromosom z danej pary pochodzi od innego rodzica. Komórki funkcjonują dobrze, gdy genomy mają kompletne zestawy chromosomów, a z reguły działają źle, gdy niektórych chromosomów jest zbyt wiele lub zbyt mało, co jest nazywane aneuploidią. Nie tylko zmiany dotyczące całych chromosomów, ale też ubytki, zwielokrotnienia lub przeniesienia fragmentów chromosomów mogą okazać się szkodliwe dla organizmu. Jednakże, gdy środowisko jest nowe (np. gdy drożdże piekarnicze zasiedlają ciało pacjenta AIDS) zmieniony genom może zawierać takie układy genów, które okażą się korzystne w tej określonej sytuacji. Przyczyną pojawienia się nieprawidłowych chromosomów mogą być czynniki środowiskowe, szczególnie te wywołujące uszkodzenie DNA i prowokujące jego naprawę, która nie zawsze przywraca stan początkowy. Przyczyny destabilizacji genomu mogą być jednak także wewnętrzne, wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania genów odpowiedzialnych za podział i segregację chromosomów. Takich genów jest nawet kilkaset. Mutacje w takich genach powodują, że białko przez nie kodowane nie odgrywa przewidzianej dla niego roli w utrzymywaniu stabilności genomu lub wypełnia je nieprawidłowo. Wykrywanie takich genów nie jest łatwe. Ponieważ znaczna większość podziałów komórkowych nie daje zmian w układzie chromosomów, potrzeba przebadać bardzo wiele organizmów noszących badaną mutację by stwierdzić, że jej skutkiem jest częstsze destabilizowanie genomu. Dlatego stosuje się mikroorganizmy eukariotyczne, takie jak drożdże, gdzie można przetestować miliony pojedynczych komórek. Sledzi się takie zmiany fenotypowe, które powstają tylko wtedy gdy początkowy układ chromosomów ulegnie zmianie. Ograniczeniem dotychczasowych eksperymentów było to, że wykrywały jedna taką zmianę układu chromosomów. Możliwe jest jednak, że destabilizacje genomu często występują nie pojedynczo, ale w wielu miejscach i wielu chromosomach na raz. Takie zmiany mogłyby być szczególnie niebezpieczne. Proponowane badania mają za cel wykrycie genów, które po zmutowaniu mogą powodować częstsze powstawanie takich właśnie kompleksowych zmian w chromosomach. Będziemy poszukiwać zmian w co najmniej dwóch chromosomach. Następnie sprawdzimy, czy mutacje podnoszące częstość takich podwójnych zmian chromosomowych pociągają za sobą zmiany prawdziwie rozległe, takie jak zmiana liczby i układu wielu chromosomów. Zidentyfikowanie genów, których brak funkcjonowania lub funkcjonowanie nieprawidłowe podnosi niebezpieczeństwo gwałtownych zmian chromosomowych miałyby ważne odniesienie praktyczne. Wiadomo, że niektóre nowotwory powstają na skutek nagłych i rozległych zmian w architekturze chromosomów. W ten sposób komórki rakowe przechodzą gwałtowne chorobotwórcze adaptacje. Mogą szybciej rosnać lub skuteczniej unikać eliminacji przez układ odpornościowy. Badania nad organizmem modelowym, takim jak drożdże, pomogą w zrozumieniu przyczyn powstawania i przebiegu tego niebezpiecznego zjawiska.