

Mitochondria najczęściej nazywane są „elektrowniami” komórek eukariotycznych. Uczestniczą one w licznych procesach komórkowych, tj. synteza ATP, homeostaza wapnia, tworzenie reaktywnych form tlenu, egzekucja apoptozy oraz biosynteza hormonów sterydowych. Wymiana metabolitów pomiędzy mitochondriami a cytoplazmą zachodzi dzięki obecności VDAC (kanał zależny od potencjału o selektywności anionowej, z ang. *voltage-dependent anion-selective channel*), białka uważanego za kluczowe dla funkcji mitochondriów. W ludzkich mitochondriach, tak jak w przypadku pozostałych kręgowców, zidentyfikowano trzy izoformy VDAC (VDAC1-VDAC3), które są zdolne do tworzenia funkcjonalnego kanału. Ulegają one ekspresji w różnych tkankach i organach na różnym poziomie, a ich dysfunkcja przyczynia się do licznych zmian patologicznych. VDAC1 jest najliczniej występującym i najlepiej poznanym białkiem, VDAC2 posiada podobną aktywność jak VDAC1, podczas gdy VDAC3 jest najmniej poznanym białkiem, najprawdopodobniej kluczowym dla ruchliwości plemników. To dlatego VDAC3 może być kandydatem do udziału w molekularnych mechanizmach zapłodnienia oraz patogenezy męskiej bezpłodności. Dlatego bardzo ważne jest zbadanie, czy mutacje w genie VDAC3 mogą powodować nieprawidłowości w aktywności kanału VDAC3 w plemnikach, co z kolei może prowadzić do zmniejszenia ich ruchliwości - często obserwowanego objawu u pacjentów z niepłodnością.

W niniejszym projekcie planuje się przeprowadzenie badań dotyczących funkcjonalnego wpływu mutacji VDAC3 u pacjentów ze znacznie zmniejszoną ruchliwością plemników. W związku z tym, poruszone zostaną następujące kwestie: (1) identyfikacja mutacji w genie VDAC3 w plemnikach o małej ruchliwości, (2) analiza funkcjonalna *in vitro* zmutowanych białek VDAC3, rekonstruowanych w sztucznych błonach lipidowych, (3) analiza funkcjonalna *in vivo* zmutowanych białek VDAC3 w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Uzyskane wyniki przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za patogenezę bezpłodności u pacjentów z małą ruchliwością plemników. Mogą się one również przyczynić do rozwoju nowych markerów męskiej bezpłodności oraz nowych środków męskiej antykoncepcji.