

Popularno-naukowe streszczenie projektu

Apoptoza jest typem śmierci komórki zwierzęcej, która jest inicjowana przez aktywację proteaz apoptotycznych i wyciek z mitochondriów czynników apoptotycznych. Następnie następuje degradacja własnego DNA komórki przez specjalne enzymy apoptotyczne. Ostatnim etapem apoptozy jest produkcja tzw. ciałek apoptotycznych. Są to obłonione fragmenty komórki, które są pochłaniane przez inne żywe komórki. Tak więc podczas apoptozy nie następuje wyciek resztek ginącej komórki, który mógłby aktywować procesy zapalne. Klasyczne badania wykonane na organizmie modelowym nicienia *C. elegans* wykazały, że jest to śmierć programowana. Dorosły organizm tego nicienia składa się zawsze z 959 komórek i podczas jego rozwoju zawsze przy pomocy apoptozy likwidowanych jest 131 komórek. Apoptoza ma istotne znaczenie medyczne. Apoptoza jest częścią naturalnego mechanizmu antynowotworowego, który służy usuwaniu komórek, w których przebiega proces nowotworzenia. Z drugiej strony patologiczna aktywacja śmierci apoptotycznej komórek nerwowych występuje podczas chorób neurodegeneracyjnych takich jak Alzheimer.

Przypuszcza się, że apoptoza zwierzęca ma bakteryjne pochodzenie (mitochondrialna hipoteza pochodzenia apoptozy). Mitochondria są „udomowionymi” bakteriami przekształconymi w obecne organella komórkowe, w których przebiega oddychanie tlenowe. Mitochondria pełnią kluczową rolę w procesie apoptotycznym. Dlatego, przypuszcza się, że pierwotnie apoptoza była procesem, w którym bakteryjni przodkowie obecnych mitochondriów zabijali przodków komórek eukariotycznych.

Przez długi czas uważano, że apoptoza występuje tylko u zwierząt. Jednak badania wykonane w ostatnich latach (między innymi w naszym zespole), wskazują, że podobna do apoptozy śmierć komórkowa występuje we wszystkich organizmach eukariotycznych, które posiadają mitochondria. Nie jest jasne, jaka jest funkcja śmierci apoptotycznej w organizmach jednokomórkowych, takich jak drożdże. Wykonane przez nas badania wstępne wskazują też, że czynniki apoptotyczne jednokomórkowego organizmu drożdży są potrzebne do prawidłowego funkcjonowania tego organizmu w warunkach tlenowych.

Celem przedstawionego projektu jest przetestowanie hipotezy, że mechanizm apoptotyczny ma mitochondrialne pochodzenie i że pierwotnie służył prawidłowemu funkcjonowaniu organizmu w warunkach tlenowych. Hipoteza ta zostanie przetestowana eksperymentalnie przy użyciu organizmu modelowego - drożdży piekarskich. W eksperymencie drożdżowe białka apoptotyczne zostaną zastąpione swoimi odpowiednikami z innych organizmów: bakterii, pierwotniaków, roślin i zwierząt. Jeśli funkcja tych białek jest konserwowana ewolucyjnie to tak zmienione drożdże będą podobne do normalnych drożdży tzn. będą prawidłowo funkcjonować w warunkach tlenowych i w podobny sposób będzie w nich przebiegać apoptotyczna śmierć komórkowa. Zakładając, że mechanizm apoptotyczny uczestniczy w przystosowaniu się organizmu do warunków tlenowych, ewolucja w warunkach represji glukozy, w której zablokowane jest oddychanie tlenowe będzie sprzyjać selekcji mutantów z uszkodzonym procesem apoptozy. Hipoteza ta zostanie przetestowana przy pomocy ewolucji eksperymentalnej drożdży piekarskich w warunkach beztlenowych.

Proponowany projekt ma istotne znaczenie dla rozwoju nauk medycznych. Istnieje korelacja między aktywnością apoptotyczną i aktywnością oddychania tlenowego. W komórkach nowotworowych, uszkodzeniu mechanizmu apoptotycznego często towarzyszy spadek aktywności metabolizmu tlenowego. Natomiast choroby neurodegeneracyjne występują w komórkach nerwowych, w których oddychanie tlenowe jest szczególnie intensywne. Wspólne ewolucyjne pochodzenie apoptozy i metabolizmu mitochondrialnego, może pomóc w zrozumieniu tych zależności.