

Genom człowieka zawiera około 25 000 genów stanowiących instrukcje potrzebne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu. Nawet najmniejsza zmiana w informacji genetycznej może skutkować chorobą o poważnym przebiegu i prowadzić do śmierci. Poznanie zaburzeń spowodowane zmianami w pojedynczym genie jest istotne dla opracowania skutecznej terapii. Prowadzi się więc badania, wykorzystujące różne gatunki, w których modeluje się choroby. Najpowszechniejsze w użyciu są modele mysie i szczurze, jednak wykorzystywane są również prostsze organizmy, takie jak muszki owocowe czy drożdże. Pozwalają one na znaczne ułatwienie badań, a zarazem zmniejszenie kosztów oraz umożliwiają zastosowanie metod badawczych niedostępnych u organizmów wyższych. Takie podejście do badań jest zasadne, gdyż nawet w odległych ewolucyjnie organizmach istnieją odpowiadające sobie geny. Szacuje się, że około 25% ludzkich genów ma swój odpowiednik w genomie drożdży, a białka kodowane przez te geny pełnią podobne funkcje. Co więcej, komórki drożdżowe i ludzkie cechuje wiele podobieństw strukturalnych i fizjologicznych. Dzięki temu, przy pomocy manipulacji genetycznych, możliwe jest wykorzystanie drożdży do modelowania choroby ludzkiej. Przykładowo, drożdże wykorzystywane są w badaniach nad chorobami Alzheimera i Parkinsona, zaburzeniami metabolicznymi, chorobami mitochondrialnymi czy nawet nowotworami.

Przedmiotem naszych zainteresowań są białka Vps13. Mutacje w genach kodujących białka Vps13 wywołują choroby neurodegeneracyjne, w tym płasawicę-akantocytozę (ChAc) - rzadką chorobę o podłożu neurologicznym z progresywnym przebiegiem. Pierwsze objawy ChAc pojawiają się w wieku dorosłym i obejmują, między innymi, niesprawność ruchową, drgawki oraz upośledzenie poznawcze. Obecnie nie istnieje efektywna terapia ChAc, a leczenie ogranicza się do medycyny paliatywnej. Wynika to z niepełnej wiedzy o funkcji białek Vps13 i patogenezie ChAc. Ponieważ białko Vps13 występuje również u drożdży, organizm ten może być wykorzystany jako model badawczy ChAc. W laboratorium używamy zmutowanego szczepu drożdży *vps13Δ*, w którym usunięty został gen *VPS13*, w celu spowodowania zmian w funkcjonowaniu komórki odpowiadającym zmianom obecnym w komórkach pacjentów z ChAc. W szczególności jesteśmy zainteresowani znalezieniem sposobów obejścia defektów powstałych w wyniku delekcji genu *VPS13*, tak by wskazać potencjalny cel terapeutyczny. Nasze wstępne wyniki pokazują, że część zaburzeń obecnych w drożdżowym mutancie *vps13Δ* może być odwrócona przez zwiększenie stężenia jonów miedzi w komórce. Miedź jest ważnym mikroelementem regulującym proces oddychania komórkowego oraz poziom stresu oksydacyjnego. W tym projekcie chcemy odpowiedzieć na pytania, czy i w jaki sposób białko Vps13 wpływa na metabolizm miedzi oraz zdefiniować mechanizm, w wyniku którego jony miedzi pomagają obejść defekty w mutancie *vps13Δ*. Do tej pory nie było doniesień na temat zaburzeń w metabolizmie miedzi w badaniach nad ChAc. Wyniki otrzymane w tym projekcie poszerzą wiedzę na temat białka Vps13 u drożdży, w jaki sposób jego brak przyczynia się do powstawania różnych defektów w komórce, zasugerują kierunki badań nad ChAc przeprowadzanych na organizmach wyższych i pozwolą wskazać na potencjalny cel terapeutyczny u pacjentów z ChAc.