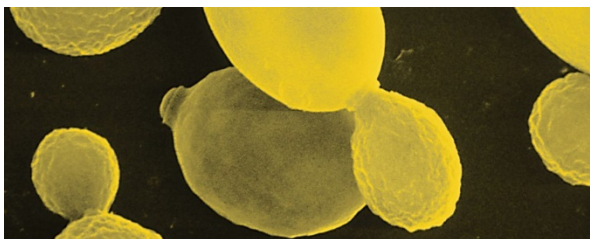


Νευροεκφυλιστικές ασθένες

Μοντελοποίηση νευροεκφυλιστικών ασθενειών με ζυμομύκητες



Οι άνθρωποι και οι ζυμομύκητες μοιράζονται όχι μόνο ένα κοινό σύνολο κυτταρικών δομών και λειτουργιών, αλλά και ένα σύνολο γενετικών πληροφοριών που τις κωδικοποιούν.

Η διατήρηση των δομών και των λειτουργιών μεταξύ μονοκύτταρων μυκήτων και ανθρώπινων κυττάρων επιτρέπει στους ερευνητές να διερευνήσουν τον εγκέφαλο.

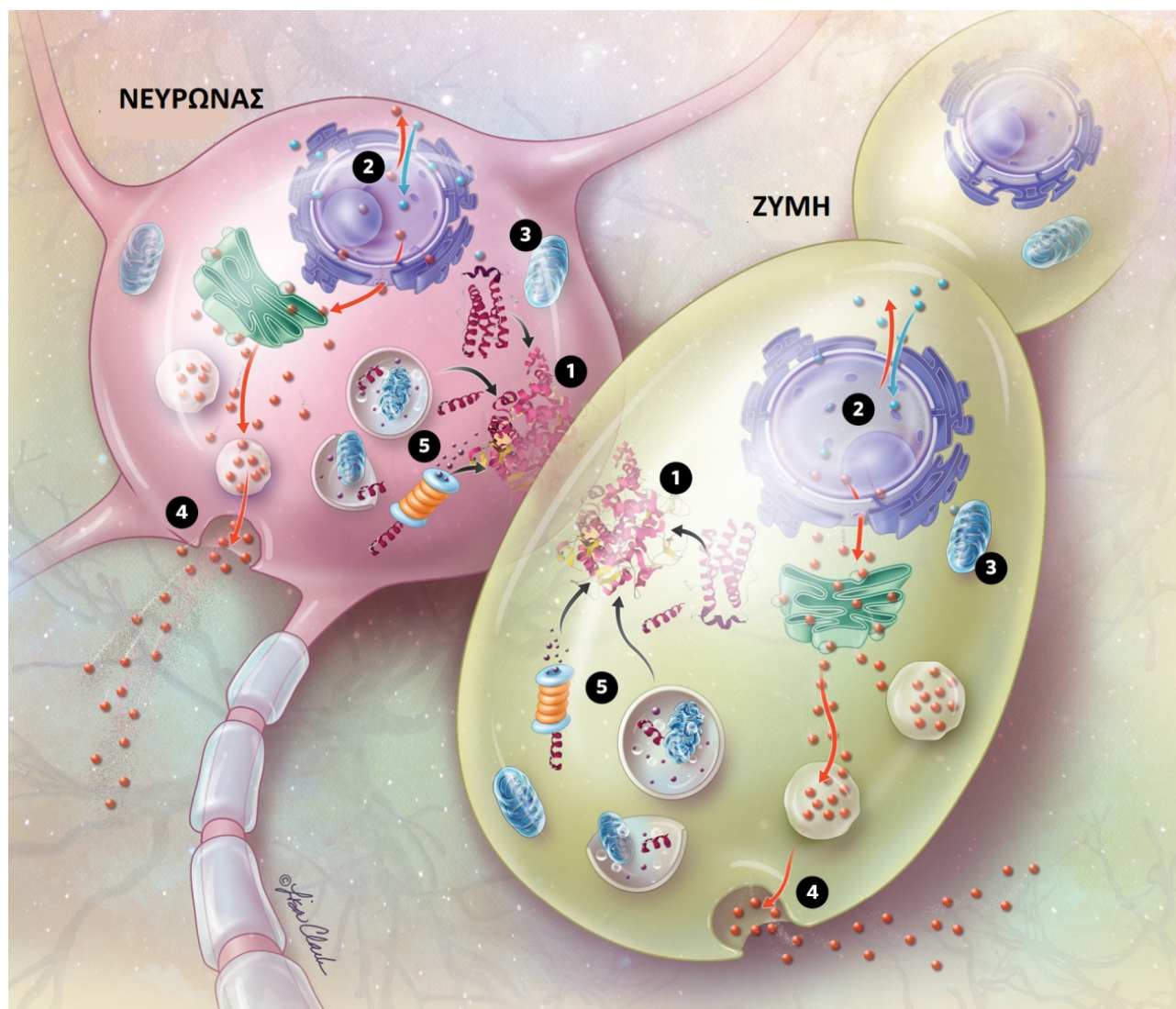
Οι μονοκύτταροι μύκητες επιτρέπουν στους ερευνητές να μελετήσουν τις ασθένειες Αλτσχάιμερ, Πάρκινσον, ALS και άλλες ασθένειες του εγκεφάλου με απaráμιλλη ταχύτητα και κλίμακα.

Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες σκοτώνουν τους νευρώνες διαταράσσοντας βασικές βιολογικές διεργασίες που μοιράζονται είδη τόσο διαφορετικά όσο ο άνθρωπος και η ζύμη. Οι κοινές κυτταρικές δομές και λειτουργίες των ευκαρυωτικών κυττάρων επιτρέπει στους ερευνητές να μελετήσουν το γενετικό και μοριακό υπόβαθρο των νευροεκφυλιστικών ασθενειών σε διάφορους οργανισμούς μοντέλα. Τα κύτταρα ζυμομύκητα είναι ένα ιδιαίτερα πολύτιμο βιολογικό σύστημα, καθώς οι ζυμομύκητες αναπτύσσονται γρήγορα, είναι μικρό το κόστος της συντήρησής τους και μπορούν να τροποποιηθούν γενετικά πιο εύκολα από οποιονδήποτε άλλο ευκαρυωτικό οργανισμό. Με την εισαγωγή μεταλλάξεων που σχετίζονται με ορισμένες ασθένειες του εγκεφάλου, οι ερευνητές δημιούργησαν μοντέλα ζυμομύκητα που προσφέρουν τη δυνατότητα για

μεγαλύτερη σε βάθος έρευνα σχετικά με τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες.



Παρατίθενται μερικά παραδείγματα μηχανισμών νευροεκφυλιστικών ασθενειών που οι ερευνητές έχουν αρχίσει να κατανοούν χρησιμοποιώντας ζυμομύκητες.



1

Συσσωμάτωση πρωτεϊνών

Όταν οι πρωτεΐνες έχουν μη φυσιολογική δομή, συχνά κολλάνε μεταξύ τους, σχηματίζοντας συστάδες γνωστές ως συσσωματώματα πρωτεΐνης. Εάν δεν αφαιρεθούν από το κύτταρο, τα συσσωματώματα πρωτεΐνης αυξάνονται σε μέγεθος και αριθμό, βλάπτοντας μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών και τελικά σκοτώνοντας κύτταρα. Η έρευνα για τη ζύμη βοήθησε στον καθορισμό του κυρίαρχου ρόλου της συσσώρευσης πρωτεϊνών σε πολυάριθμες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Alzheimer, της νόσου Parkinson, της νόσου ALS (μυατροφική πλευρική σκλήρυνση), της άνοιας και της νόσου Huntington. Η ζύμη έχει επίσης γίνει μια σημαντική πλατφόρμα για τον εντοπισμό και τον έλεγχο θεραπειών ικανών να αποτρέψουν ή να αναστρέψουν τη συσσώρευση πρωτεϊνών.

2**Πυρηνοκυτταροπλασματική μεταφορά**

Με την πυρηνοκυτταροπλασματική μεταφορά τα κύτταρα μετακινούν μόρια μέσα και έξω από τον πυρήνα για πολλούς σκοπούς, όπως η έξοδος του mRNA μετά τη μεταγραφή και η εισαγωγή νεοσυντιθέμενων πυρηνικών πρωτεϊνών. Η έρευνα με ζυμομύκητες βοήθησε να διαπιστωθεί ότι η πυρηνοκυτταροπλασματική μεταφορά είναι εξασθενημένη στην ALS και την άνοια. Μια κλινική δοκιμή της Biogen δοκιμάζει ένα νέο φάρμακο που βελτιώνει αυτή τη διαδικασία.

3**Λειτουργία μιτοχονδρίων**

Τα μιτοχόνδρια με την λειτουργία τους παράγουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας ενός κυττάρου και ρυθμίζουν το μεταβολισμό του. Επειδή οι νευρώνες καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ενέργειας, είναι ευάλωτοι σε προβλήματα στη μιτοχονδριακή λειτουργία. Έρευνα με ζυμομύκητες έδειξε ότι οι μεταλλάξεις που προκαλούν την αταξία του Friedreich και το σύνδρομο Mohr-Tranebjarg σκοτώνουν τα κύτταρα καταστρέφοντας τα μιτοχόνδρια και ότι η ανώμαλη δραστηριότητα αρκετών πρωτεϊνών, όπως η πρωτεΐνη SOD1 που συνδέεται με το ALS, βλάπτει τη μιτοχονδριακή λειτουργία, υποδεικνύοντας νέους θεραπευτικούς στόχους για αυτές τις ασθένειες.

4**Διακίνηση κυστιδίων**

Τα κύτταρα διακινούν κυστίδια που συνδέονται με την πλασματική μεμβράνη για να εισαγάγουν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και να εκκρίνουν το περιεχόμενο κυστιδίων. Αυτή η διακίνηση κυστιδίων είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την υγεία και τη λειτουργία των νευρώνων, οι οποίοι χρησιμοποιούν αυτή τη διαδικασία για να απελευθερώσουν νευροδιαβιβαστές κατά τη συναπτική μετάδοση. Τα στελέχη ζυμομύκητα που εκφράζουν την ανθρώπινη πρωτεΐνη β-αμυλοειδής βοήθησαν στον προσδιορισμό του τρόπου με τον οποίο η συσσώρευση αυτής της πρωτεΐνης επηρεάζει τη διακίνηση των κυστιδίων και σκοτώνει τα κύτταρα στη νόσο του Αλτσχάιμερ.

5**Μεταβολικές οδοί ελέγχου ποιότητας πρωτεΐνης**

Οι κατεστραμμένες και αναδιπλωμένες πρωτεΐνες απομακρύνονται από το κύτταρο μέσω της δράσης δύο οδών ελέγχου ποιότητας πρωτεΐνης, του συστήματος ουβικουϊτίνης-πρωτεασώματος και της αυτοφαγίας. Οι διαταραχές, που σχετίζονται με την ηλικία, στη δραστηριότητα και των δύο οδών προκαλούν τη συσσώρευση κατεστραμμένων και μη λειτουργικών πρωτεϊνών και τελικά οδηγούν σε νευροεκφυλισμό. Πολλά από τα συστατικά και τους μηχανισμούς του συστήματος ουβικουϊτίνης (ubiquitin) - πρωτεασώματος και της αυτοφαγίας ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά στη ζύμη και αυτό βοήθησε τους ερευνητές να κατανοήσουν πώς οι μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια που σχετίζονται με ασθένειες προκαλούν βλάβες και στις δύο οδούς.

Τα μοντέλα ζύμης που δημιουργήθηκαν μέσω μεθόδων γενετικής μηχανικής που δεν ήταν διαθέσιμες σε άλλα συστήματα μοντέλων έγιναν αποφασιστικής σημασίας εργαλεία σε αυτή την προσπάθεια. Για γονίδια που συνδέονται με ασθένειες με ομόλογο ζυμομύκητα, οι ερευνητές θα μπορούσαν να αφαιρέσουν το εγγενές γονίδιο του ζυμομύκητα και να το αντικαταστήσουν με μία άγριου τύπου ή μεταλλαγμένη μορφή του αντίστοιχου ανθρώπινου. Αυτή η προσέγγιση δημιούργησε μια σημαντική πλατφόρμα για τον εντοπισμό μεταλλάξεων που προκαλούν ασθένειες καταργώντας τις φυσιολογικές λειτουργίες ενός γονιδίου, όπως οι μεταλλάξεις FXN που βλάπτουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία στην αταξία του Friedreich και οι μεταλλάξεις NPC1 που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων στη νόσο Niemann-Pick.

Ωστόσο, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι όταν τέτοια γονίδια εκφράζονται σε ζυμομύκητες, συχνά λειτουργούν όπως λειτουργούν στα ανθρώπινα κύτταρα.

Αυτά τα μοντέλα της «εξανθρωπισμένης ζύμης» υποστήριξαν την έρευνα για νευροεκφυλιστικές νόσους στη δεκαετία του 1990 και στις αρχές του 2000, ιδιαίτερα για τη μελέτη ενός φαινομένου που ονομάζεται «τοξικό κέρδος λειτουργίας», στο οποίο μια μετάλλαξη μετατρέπει το προϊόν ενός γονιδίου σε μια μορφή που επηρεάζει αρνητικά την κυτταρική βιωσιμότητα.

Κατασκευάζοντας ανθρωποποιημένα στελέχη ζυμομύκητα που εκφράζουν διάφορες μεταλλαγμένες μορφές γονιδίων που συνδέονται με ασθένεια, οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι πολλές μεταλλάξεις ασκούν τοξικό κέρδος λειτουργίας προκαλώντας την μη φυσιολογική αναδίπλωση και τη συσσώρευση της σχετικής πρωτεΐνης σε έγκλειστα που διαταράσσουν ορισμένες βασικές κυτταρικές λειτουργίες.

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ανθρωποποιημένα στελέχη ζυμομύκητα που εκφράζουν μεταλλαγμένες συσσωρευτικές μορφές ανθρώπινων πρωτεϊνών που συνδέονται με τη νόσο του Alzheimer, το ALS και τη νόσο του Huntington για να κατανοήσουν πώς τα συσσωματώματα πρωτεΐνης σκοτώνουν τα κύτταρα, εντοπίζοντας βλάβες στη διακίνηση κυστιδίων, την αποικοδόμηση πρωτεϊνών και τη μιτοχονδριακή λειτουργία.

