



Instytut Biochemii i Biofizyki  
Polskiej Akademii Nauk

Damian Kołakowski

Charakterystyka i funkcja wybranych domen i  
motywu FFAT drożdżowego białka Vps13 i  
ludzkiej choreiny

Characteristics and function of selected domains and FFAT motif of  
yeast Vps13 protein and human chorein

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Zakład Genetyki

Instytut Biochemii i Biofizyki PAN

Promotor rozprawy: Dr hab. Joanna Kamińska

Warszawa, 2020

Białka Vps13 są dość dobrze zachowane w ewolucji wśród organizmów eukariotycznych. W drożdżach *Saccharomyces cerevisiae* jest jeden gen *VPS13* kodujący białko Vps13 i dlatego drożdże stanowią wygodny model do badania tej rodziny białek. Choreina jest jednym z ludzkich białek z rodziny Vps13, a defekty tego białka powodują rzadkie zaburzenie neurodegeneracyjne, płasawicę-akanthocytozę (ChAc, ang. *chorea-acanthocytosis*). Funkcja tego białka nie jest do końca poznana, a wiedza ta może być kluczem do poszukiwania leków na ChAc. Liczne badania wykazały udział choreiny w organizacji cytoszkieletu aktynowego, homeostazie wapnia, pobudliwości komórek nerwowych, egzocytozie i autofagii. Duże rozmiary choreiny sprawiają, że funkcjonalna charakterystyka tego białka jest trudnym zadaniem. Aby rozwiązać ten problem, bada się fragmenty i poszczególne domeny choreiny lub drożdżowego białka Vps13. Choreina, podobnie jak białko Vps13 z drożdży, zawiera domenę APT1 i domenę podobną do PH (PH-like, ang. *plekstrin homology-like*), których funkcja jest nieznana.

W niniejszej pracy wykazano, że domeny APT1 choreiny (hAPT1) i drożdżowego białka Vps13 (yAPT1v) różnią się i że domena hAPT1 nie może funkcjonalnie zastąpić yAPT1v. Domeny hAPT1 i yAPT1v wiążą 3-fosforan fosfatydyloinozytolu (PI3P), a ponadto domena hAPT1 wiąże 5-fosforan fosfatydyloinozytolu (PI5P). Wiązanie hAPT1 z PI3P, w przeciwieństwie do wiązania yAPT1v z PI3P, jest regulowane przez jony dwuwartościowe, wapnia i magnezu. Regulacja przez jony wapnia jest również obserwowana dla domeny APT1 z drożdżowego białka zaangażowanego w autofagię, Atg2. Podstawienie I2771R w choreinie, zidentyfikowane u pacjenta cierpiącego na ChAc, zmniejsza wiązanie domeny hAPT1 z PI3P i PI5P. Wyniki te sugerują, że zdolność domen APT1 do wiązania fosforanowych pochodnych fosfatydyloinozytolu (PIPs) jest różnie regulowana w drożdżowych i ludzkich białkach, a regulacja ta jest ważna dla funkcji choreiny. Dla domeny PH-like pokazano, że tworzy kompleks z GTPazą Arf1 ważny w procesie transportu i sortowania białek w obrębie aparatu Golgiego oraz że może również wiązać PI(4,5)P<sub>2</sub>. Wykazano również, że drożdżowe białko Vps13 może brać udział w biogenezie i dojrzewaniu ciałek lipidowych. Dla motywu FFAT ustalono, że nie bierze on udziału w odpowiedzi komórki na stres SDS, w endocytozie i biogenezie ciałek lipidowych.

Podsumowując, uzyskane wyniki dostarczają informacji na temat charakterystyki wiązania lipidów i białek przez domeny APT1 i PH-like choreiny i białka Vps13 oraz ułatwiają zrozumienie roli tych domen w funkcjonowaniu białek Vps13.