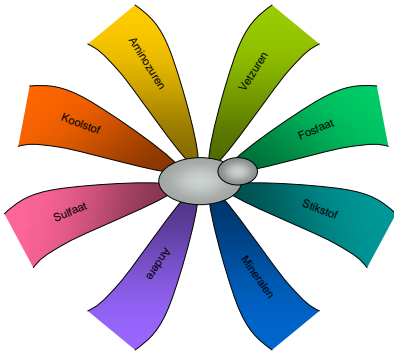
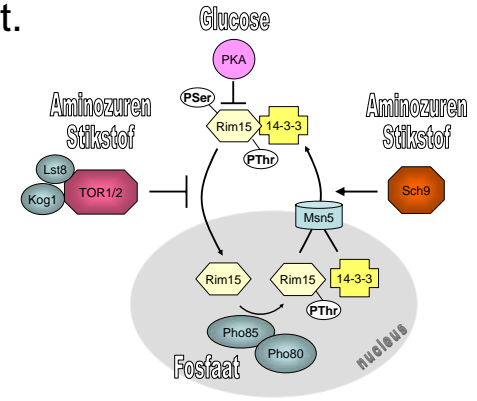




Het nutriënt afhankelijk signaaltransductienetwerk in gist.

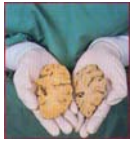


Net als hogere eukaryoten moeten ééncellige organismen zoals bakkergist een aantal essentiële nutriënten uit het milieu opnemen. In deze onderzoekslijn wordt nagegaan hoe een gistcel deze verschillende nutriënten kan detecteren en hoe ze dergelijke informatie kan integreren voor een dynamische controle van verschillende fysiologische en metabole processen. Speciale aandacht gaat hierbij naar de signaaltransductieprocessen die door glucose, aminozuren, stikstof of fosfaat worden geïnduceerd en naar de specifieke en gemeenschappelijke effecten die deze voedingsstoffen hebben op het metabolisme, de stressresistentie, de regulatie van de celcyclus en groeicontrolle. Naast klassieke genetische studies maken we voor dit onderzoek gebruik van genomwijde expressie-analyses om zodoende de convergentiepunten tussen de verschillende signaaltransductiewegen en metabole processen te achterhalen.



Recent heeft onze onderzoeksgroep het belang kunnen aantonen van het proteïne kinase Rim15 als convergentiepunt en centrale integrator van verschillende nutriënt-afhankelijke signalwegen.

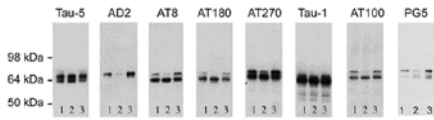
Gehumaniseerde gistmodellen voor studies rond Alzheimer en Parkinson.



Normale hersenen vergeleken met hersenen van een Alzheimer patiënt

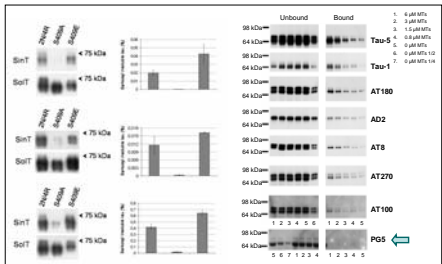
In verschillende onderzoeksdomeinen komt gist als celbiologisch model meer en meer op de voorgrond. Immers, de hoge graad van conservatie van proteïnen en signaaltransductiemechanismen maakt dat deze genetisch best omschreven ééncellige eukaryoot een ideaal systeem is voor de ontrafeling van meer complexe processen bij planten, zoogdieren en de mens. In dit kader worden in onze onderzoeksgroep gehumaniseerde giststammen gemaakt die toelaten belangrijke aspecten van neurodegeneratie te bestuderen. Neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de Ziekte van Alzheimer en Parkinson, zijn gekenmerkt door intracellulaire aggregatie van proteïnen waaronder het proteïne tau en α -synucleïne. Met onze gehumaniseerde gistmodellen kunnen we nagaan welke parameters de aggregatie, en daarmee samengaan van beide proteïnen beïnvloeden. Daarnaast worden de gistmodellen ook gebruikt als screening-tools voor de identificatie van nieuwe lead-compounds die verder kunnen ontwikkeld worden tot een efficiënte medicatie.

Alzheimer en proteïne tau



Het geaggregeerde proteïne tau bij Alzheimer patiënten is gefosforyleerd op zeer specifieke epitopen. Dezelfde fosfo-epitopen worden teruggevonden wanneer humaan proteïne tau tot expressie wordt gebracht in gistcellen. De kinasen die verantwoordelijk zijn voor deze fosforylatie zijn sterk geconserveerd. In overeenstemming met gegevens bekomen uit hogere eukaryoten, wordt de fosforylatie van humaan tau in gist beïnvloed door deletie van Mds1 (laan 2) en Pho85 (laan 3), de functionele homologen van resp. humaan GSK3 β en cdk5.

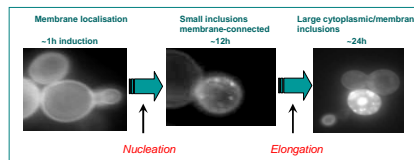
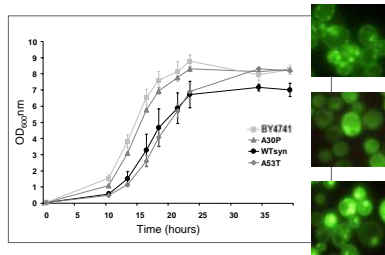
De aggregatie van proteïne tau begint met de vorming van 'paired-helical filaments'. Dergelijke structuren worden ook gevormd door proteïne tau gezuiverd uit gistcellen zoals hier weergegeven via 'atomic-force' microscopie.



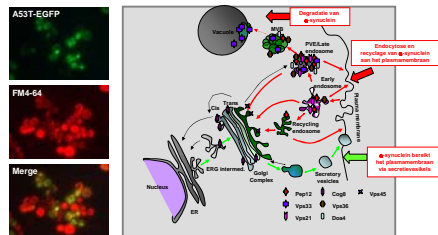
Een doorgedreven fosfo-epitopscreening toonde aan dat voornamelijk de vorming van het PG5 epitop (fosfo-ser408) doorslaggevend is voor aggregatie van proteïne tau in gist. Proteïne tau is een microtubul-geassocieerd proteïne dat tussenkomt bij de polymerisatie en stabilisatie van microtubuli. Ook hier speelt het PG5-epitop een belangrijke rol aangezien het specifiek ontbreekt op proteïne tau dat gebonden is aan microtubuli.

De aggregatie van proteïne tau in gistcellen wordt geïnduceerd door het toedienen van agentia die oxidatieve stress veroorzaken, zoals Fe²⁺.

Parkinson en α -synucleïne



Expressie van wild-type α -synucleïne of de klinische A53T mutant geeft, in tegenstelling tot de A30P mutant, aanleiding tot de vorming van inclusies in gistcellen. Deze inclusievorming start door de aanmaak van een kern van geaggregeerd α -synucleïne aan het plasmamembraan die geleidelijk verder zal aangroen. Dit proces gaat gepaard met een verhoogde toxiciteit voor de gistcellen.



Uit de studie van meer dan 4600 gist deletiestammen blijkt dat aggregatie van α -synucleïne interfereert met vesiculair proteïne-transport. Door endocytose en recycling van het proteïne aan het plasmamembraan wordt het aggregatieproces versneld. De interferentie van α -synucleïne met vesiculair transport en endocytose kan ten dele de toxiciteit verklaren vermids deze processen bepalend zijn voor de functionaliteit van gist-eigen essentiële proteïnen.

cDNA en compound screenings



Met de gistmodellen is het mogelijk hoge-doorvoer screenings uit te voeren voor de identificatie van proteïnen en chemische verbindingen (lead-compounds) die de toxiciteit en/of aggregatie van tau of α -synucleïne tegengaan. Vervolgens wordt de efficiëntie van deze proteïnen en lead-compounds getest in neuroblastoma cellijnen en transgene diersmodellen. Wil je hierover meer informatie surf dan naar de webstek van onze spin-off: www.remynd.com.



Naast proteïne tau en α -synucleïne worden nog andere proteïnen bestudeerd die betrokken zijn bij neurodegeneratie zoals, APP, Pin1, Synphilin-1, Pink, Parkin, Dardarin/LRKK2 en DJ-1.

Verder ontwikkelen we ook gistmodellen voor de studie van geprogrammeerde celdood of apoptose.

Wil je meer weten over ons onderzoek of onze collaboraties?

onze website: www.kuleuven.be/bio/funbio

Functionele Biologie
Kasteelpark Arenberg 31
3001 Heverlee
016/321502 – 016/321516
Joris.winderickx@bio.kuleuven.be

