

Streszczenie rozprawy doktorskiej Mateusza Ogórka pod tytułem „Rola białek ATP7A i ATP7B w utrzymaniu homeostazy miedzi w procesie spermatogenezy”.

Miedź jest pierwiastkiem potrzebnym do prawidłowego przebiegu procesów życiowych każdej żywej komórki oraz niezbędnym mikroelementem dla wzrostu i rozwoju wszystkich organizmów żywych. Dzięki swoim zdolnościom oksydo-redukcyjnym, miedź jest kofaktorem wielu reakcji enzymatycznych, które pełnią kluczową rolę w tak podstawowych procesach metabolicznych jak oddychanie komórkowe, detoksykacja wolnych rodników, synteza neurotransmiterów czy przyswajanie żelaza. Niedobór miedzi skutkuje obniżeniem lub brakiem aktywności miedzio-zależnych enzymów, co prowadzi do poważnych zmian patologicznych w organizmie. Natomiast nadmiar miedzi może prowadzić do uszkodzeń oksydacyjnych organelli komórkowych i materiału genetycznego, gdyż ten aktywny pierwiastek może wchodzić w reakcje prowadzące do powstawania wolnych rodników w komórce. Od długiego czasu znany był bardzo toksyczny wpływ miedzi na funkcjonowanie męskiego układu rozrodczego, ale badania ostatnich lat pokazały także, że jony miedzi są niezbędne do prawidłowego przebiegu procesu spermatogenezy, dlatego konieczne jest utrzymanie homeostazy tego pierwiastka w gonadzie męskiej. Wyniki naszych badań pokazują, że w jądrze, podczas procesu gametogenezy, oraz w najądrzu, w czasie dojrzewania plemnika, homeostaza miedzi jest ściśle kontrolowana i regulowana przez trzy grupy białek: transportery jednowartościowych jonów metali CTR1 (znany także jako SLC31A1) i CTR2 (znany także jako SLC31A2), białka ATP7A i ATP7B - ATPazy typu P wiążące kationy miedziowe oraz metalochaperony (ATOX1 i CCS).

Otrzymane przez nas wyniki pokazały, że w trakcie procesu spermatogenezy, na wczesnych etapach podziału mejotycznego, miedź pobierana jest przez spermatogonia przy udziale białka CTR1 gdyż odpowiednio wysokie stężenie kationów miedziowych jest niezbędne dla zainicjowania mejozy. Po rozpoczęciu podziału redukcyjnego nadmiar miedzi usuwany jest z leptotenowych i pachytenowych spermatocytów I-rzędowych, przy udziale białka ATP7A. Po zakończeniu mejozy miedź usuwana jest ze spermatyd wydłużonych przy udziale białka ATP7B. W kanalikule plemnikotwórczym jony miedzi usunięte z komórek germinalnych pobierane są przez komórki Sertoliego, na co wskazuje ekspresja białka CTR1 na błonie tych komórek. W komórkach Sertoliego, Cu może zostać ponownie wykorzystana do produkcji białek miedziozależnych lub też, w razie jej nadmiaru, usunięta z kanalika plemnikotwórczego przez zlokalizowany w błonie bazalnej komórek Sertoliego eksporter ATP7A.

Po zakończeniu spermiacji, wydłużone spermatydy przemieszczają się do najądrza, gdzie przebiega proces dojrzewania gamety. Nasze badania wykazały, że we wszystkich odcinkach najądrza zachodzi ekspresja białek związanych z regulacją metabolizmu miedzi. W komórkach nabłonkowych ekspresja białka ATP7B umożliwia wydzielanie miedzi do płynu najądrzowego w dwóch postaciach: związanej z ceruloplazminą i w formie jonów  $\text{Cu}^+$ . Stężenie miedzi w płynie najądrzowym regulowane jest przez białko CTR1 zlokalizowane w błonie apikalnej komórek nabłonkowych, co umożliwia transport jonów  $\text{Cu}^+$  z płynu nasiennego do cytoplazmy oraz białko ATP7A zlokalizowane w błonie bazalnej tych komórek co umożliwia usunięcie nadmiaru jonów  $\text{Cu}^+$  do krwioobiegu. Miedź z płynu najądrzowego pobierana jest przez plemniki przy udziale białka CTR1, które zlokalizowane jest w główce plemnika. Odpowiednio wysoki poziom miedzi w plemniku jest niezbędny do syntezy miedzio-zależnych enzymów biorących udział w produkcji energii oraz w procesach ochrony antyoksydacyjnej gamety. Nadmiar miedzi z plemnika może zostać usunięty przy pomocy białka ATP7B, które znajduje się we wstawce plemnika.

*A. Jędrzejewicz*