

Lipidy wraz z kwasami nukleinowymi i białkami są podstawowymi składnikami żywych organizmów. Kwasy nukleinowe przechowują i powielają informację genetyczną. Po 'przetłumaczeniu' powstające białka katalizują tworzenie obszernego zestawu niskocząsteczkowych produktów, w tym lipidów. Lipidy tworzą wspólnie z białkami błony, które otaczają komórkę zapewniają jej indywidualność i integralność i pośredniczą w oddziaływaniach z otoczeniem. Wewnątrzkomórkowe organelle komórek eukariotycznych są także otoczone dedykowanymi im błonami, tworząc razem z pęcherzykami wewnątrzkomórkowymi skomplikowany system błon wewnętrznych. Te wewnętrzne błony muszą zapewnić prawidłowe funkcjonowanie każdej organelli komórkowej oraz wymianę metabolitów i cząsteczek sygnałowych pomiędzy tymi wysoce wyspecjalizowanymi „fabrykami” komórkowymi. Oprócz roli strukturalnej (jako składniki błon) i funkcjonowania jako zapasy energii lipidy są zaangażowane w wiele procesów komórkowych, np. jako cząsteczki sygnałowe, hormony (testosteron, estrogen), witaminy (A, D, E), i inne. Warto też pamiętać o biotechnologicznych zastosowaniach lipidów, np., jako pęcherzyki zamykające leki lub materiał genetyczny (liposomy, nanocząstki) zaprojektowane tak, aby poprawić biodostępność i specyficzność leku i zmniejszyć toksyczność chemoterapii. Zaburzenia w metabolizmie lipidów, t.j. obniżony rozpad, podwyższone tworzenie czy rozregulowany transport są uważane za przyczyny wielu chorób, zarówno występujących powszechnie (hipercholesterolemia czy syndrom metaboliczny – związane z metabolizmem cholesterolu lub kwasów tłuszczowych) jak i rzadko, związanych z gromadzeniem specyficznych lipidów (np. choroba Niemann-Pick'a). Zaburzona biosynteza lipidu zwanego Dolicholem (obiekt badań w tym projekcie) prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu białek (z powodu upośledzenia tzw „glikozylacji białek”) co z kolei prowadzi u ludzi do chorób zwanych Wrodzonymi Niedoborami Glikozylacji. Są to rzadkie choroby genetyczne z poważnymi objawami neurologicznymi i rozwojowymi.

Ponieważ wiele cząsteczek powstających w jednym miejscu w komórce wykazuje swoją aktywność biologiczną (lub są one przechowywane) w innym miejscu lub nawet poza komórką, to oznacza, że muszą one być efektywnie przetransportowane; ten proces zależy głównie od wewnątrzkomórkowego transportu pęcherzykowego, tzn. przemieszczania się „pojemników” transportowych zbudowanych z błon wewnętrznych. Stąd transport pęcherzykowy jest integralnym elementem życia, a jego zaburzenia prowadzą u ludzi do chorób (np. nowotwory czy choroba Parkinson'a). Transport i fuzja pęcherzyków działa na tych samych ogólnych zasadach u tak różnych organizmów jak drożdże, człowiek i roślina.

Coraz więcej faktów wskazuje, że obok funkcjonowania w transporcie pęcherzykowym niektóre białka będące składnikami tej złożonej maszyny są zaangażowane w odrębnych szlakach, jak się wydaje nie związanych z transportem pęcherzykowym. Takie nieoczekiwane odkrycia mogą pomóc znaleźć nowe węzły metaboliczne, należy je zatem starannie badać. Opublikowane niedawno wyniki badań, ku zaskoczeniu badaczy wskazują, że jedno z białek (zwane TRAPPC11) regulujących transport pęcherzykowy jest uwikłane w glikozylację białek i prawdopodobnie także w biosyntezę Dolicholu.

Nasz projekt koncentruje się na badaniu procesów łączących biosyntezę Dolicholu i transport pęcherzykowy, a zwłaszcza rolę białka TRAPPC11 w tworzeniu Dolicholu. Co ciekawe, dotychczasowe badania nad syntezą Dolicholu wykazały, że w komórkach istnieje alternatywna ścieżka jego powstawania w uzupełnieniu do tej dobrze poznanej w komórkach zwierząt, drożdży i roślin. Pełne wyjaśnienie ścieżek metabolicznych odpowiedzialnych za tworzenie Dolicholu będzie pomocne w planowaniu terapii chorób związanych z niedoborem Dolicholu. Będziemy badać te aspekty metabolizmu w różnych komórkach eukariotycznych. Co więcej, będziemy także badać wpływ Dolicholu na właściwości błon biologicznych. Zamierzamy wykorzystać zarówno rośliny (rzodkiewnik pospolity - Arabidopsis, doskonały model dla biologów) jak i komórki ssacze hodowane w laboratorium (tzw. linie komórkowe), aby badać komórkową rolę superlipidu, jakim jest Dolicholu.

Będziemy badali nowe mechanizmy komórkowe łączące procesy komórkowe – glikozylację białek i transport pęcherzykowy – takie powiązania nie zostały dotychczas poznane. Deregulacja tych procesów powoduje poważne dysfunkcje metaboliczne prowadzące u ludzi do chorób. W dalszej perspektywie uzyskana wiedza może okazać się użyteczna dla planowania strategii utrzymania homeostazy komórki w przypadku zaburzenia któregośkolwiek z wymienionych procesów. Zatem zrozumienie molekularnych podstaw wzajemnej regulacji wymienionych procesów będzie pomocne w wyjaśnieniu komórkowych podstaw chorób człowieka i otworzy nowe drogi w planowaniu celów terapeutycznych.