

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Komórki nowotworowe charakteryzuje szybki wzrost i szybkie podziały, procesy które wymagają dostarczenia znacznej ilości czynników odżywczych. Pobieranie i wymiana takich związków jest możliwa dzięki aktywności białek transbłonowych zwanych transporterami. Obecny projekt skupia się na dwóch transporterach błony plazmatycznej (SLC22A5 i SLC6A14) transportujących karnitynę – związek niezbędny do utleniania kwasów tłuszczowych. Ten dostarczający energii proces, oprócz metabolizmu glukozy, odgrywa ważną rolę w szybko dzielących się komórkach nowotworowych. Co ciekawe, oba transportery karnityny są obecne w komórkach raka piersi, w których jest też obecny receptor estrogenowi.

Tak jak wszystkie białka błony plazmatycznej, oba transportery karnityny są wbudowane do błony siateczki śródplazmatycznej w trakcie swojej syntezy i dochodzą do powierzchni komórki w procesie odpączkowania i fuzji pęcherzyków. Pierwszy etap – transport pomiędzy siateczką śródplazmatyczną a aparatem Golgi'ego wymaga utworzenia opłaszczenia pęcherzyka, tzw. koatomeru II (COPII). Spośród składników COPII, cztery izoformy białek SEC24 odpowiadają za rozpoznanie ładunku (w naszym przypadku transportera karnityny). Opisano wcześniej, że dwie z tych izoform, SEC24C i SEC24D mogą być fosforylowane przez kinazę AKT, o której wiadomo, że jest wysoce aktywna w komórkach nowotworowych i że kontroluje w komórce śmierć i przeżycie, metabolizm, wzrost i podział.

Zaobserwowaliśmy wyłączone oddziaływanie SLC6A14 z SEC24C, natomiast identyfikacja izoformy SEC24 rozpoznającej SLC22A5 jest częścią niniejszego projektu. Ponieważ nie jest znana rola fosforylacji białek SEC24 w przemieszczaniu pęcherzyków, głównym celem jest zbadanie w jaki sposób modulacja aktywności AKT, prowadząca do różnic w ufosforylowaniu białek SEC, może wpłynąć na obecność transporterów karnityny na powierzchni komórki. Zastosujemy inhibitory i aktywatory kinazy AKT, kinaza ta będzie też aktywowana za pomocą czynników wzrostowych, np. Insulinopodobnego czynnika wzrostowego I. Doświadczenia będą przeprowadzane w układzie modelowym, po ekspresji genów kodujących oba badane transportery w ludzkich komórkach HEK293. Będą także przeprowadzane na liniach raka piersi człowieka. Celem dalekosiężnym jest znalezienie warunków, w których oba transportery zostaną zatrzymane na terenie komórki, co w konsekwencji powinno zmniejszyć transport karnityny prowadząc do zmniejszenia żywotności komórek nowotworowych.