

Każda komórka ludzkiego organizmu produkuje białka, które są jej potrzebne do prawidłowego działania. Różne komórki produkują nieco odmienne typy białek, a część z nich, np. hormony, enzymy czy przeciwciała są wydzielana na zewnątrz komórki, gdzie pełnią bardzo ważne funkcje regulatorowe dla całego organizmu. Wszystkie białka wydzielane na zewnątrz komórki, a także duża część z tych, które pozostają w jej wnętrzu są produkowane w specjalnym miejscu w komórce – w retikulum endoplazmatycznym. Retikulum tworzy system kanałów, cystern i pęcherzyków odizolowanych od cytoplazmy błonami biologicznymi. Wszystkie białka działające w komórce muszą mieć prawidłowy kształt i strukturę, mówimy, że muszą być prawidłowo sfałdowane. W fałdowaniu pomagają inne białka nazywane białkami opiekuńczymi. Retikulum endoplazmatyczne posiada cały szereg białek opiekuńczych i różnych enzymów i foldaz, które uczestniczą w fałdowaniu i dojrzewaniu białek. Niestety mimo istnienia całego szeregu zabezpieczeń, niektóre białka nie mogą przyjąć prawidłowej konformacji, są źle sfałdowane i w związku z tym nie będą one pełnił swoich funkcji w komórce. Są one wręcz niebezpieczne dla komórki, dlatego muszą zostać zdegradowane czyli pocięte na drobne peptydy, a później aminokwasy. Retikulum endoplazmatyczne nie ma swojego własnego systemu cięcia polipeptydów, dlatego nieprawidłowo sfałdowane białka są transportowane do cytoplazmy, gdzie ulegają degradacji. Cały ten proces rozpoznawania źle sfałdowanych białek w retikulum i ich transportu do cytozolu w celu degradacji nazywa się degradacją związaną z retikulum endoplazmatycznym, ERAD (ang. *ER-associated-degradation*). Białka są transportowane do cytoplazmy przez specjalne kanały obecne w błonie retikulum. Znamy obecnie dwa typy kanałów, są one tworzone przez białka błonowe Sec61 i Derlin. Proces selekcji tych kanałów przez substraty procesu ERAD jest bardzo słabo poznany.

Celem tego projektu jest odpowiedź na pytanie w jaki sposób określone substraty procesu ERAD są kierowane do różnych kanałów obecnych w błonie retikulum endoplazmatycznego. Chcemy przeanalizować zależności i powiązania pomiędzy białkami Sec61 a Derlin podczas procesu ERAD.

Przez kanały błonowe w retikulum endoplazmatycznym transportowane są nie tylko źle sfałdowane białka. Niektóre wirusy i toksyny aktywnie działające w cytoplazmie wykorzystują ERAD w swoim transporcie z retikulum endoplazmatycznego. Poza tym ilość niektórych białek retikularnych może być regulowana poprzez ich kontrolowaną degradację. W opisywanym projekcie badawczym zamierzamy użyć różnych typów białek, substratów procesu ERAD, aby jak najlepiej przeanalizować ich kierowanie do retikularnych kanałów błonowych, a tym samym lepiej poznać działanie tych kanałów. Będziemy badać jak różne białka oddziałują ze sobą oraz jak podwyższenie lub obniżenie ilości białek opiekuńczych oraz białek budujących kanały błonowe będzie wpływać na transport i degradację substratów procesu ERAD.

Proces ERAD jest częścią systemu kontroli jakości fałdowania białek w ER, jednego z najbardziej istotnych procesów zapewniających prawidłowe funkcjonowanie komórek. Zaburzenia tego procesu prowadzą do stresu w komórce, który jest wynikiem nadmiernego gromadzenia się białek w retikulum endoplazmatycznym. Komórka nie jest wówczas w stanie produkować bardzo ważnych dla swojego działania białek; chociażby tych, które są wydzielane na zewnątrz komórki. Z tego powodu uważa się, że dokładne poznanie zasad działania tego procesu jest bardzo ważnym zadaniem współczesnej biologii komórki. Znalaziono szereg zależności między nieprawidłowym funkcjonowaniem systemu kontroli jakości fałdowania białek i procesu ERAD a różnymi chorobami człowieka. Dokładne poznanie mechanizmów kierowania i degradacji substratów procesu ERAD ma zatem niebagatelne znaczenie poznawcze, umożliwiające praktyczne wykorzystanie otrzymanych wyników w przyszłości. Z tego powodu, w naszym laboratorium zostały podjęte prace badawcze w tym temacie, a wyniki eksperymentów opisywanego projektu naukowego znacząco przyczynią się do poszerzenia wiedzy o procesie ERAD.