

„Rola białek z rodziny EDEM w regulacji metabolizmu białka prekursorowego amyloidu (APP)”
mgr Jowita Nowakowska-Gołącka

Proces ERAD (ang. *endoplasmic reticulum associated degradation*) jest częścią systemu kontroli jakości fałdowania białek w retikulum endoplazmatycznym (ang. *ER quality control*, ERQC), który polega na rozpoznaniu oraz kierowaniu nieprawidłowo sfałdowanych białek do cytozolu, gdzie poddawane są degradacji proteasomalnej. W rozpoznawaniu substratów procesu ERAD biorą udział lektyny z rodziny EDEM (ang. *ER degradation-enhancing α -mannosidase-like proteins*): EDEM1, EDEM2 i EDEM3. Wiele badań wskazuje na powiązanie zaburzeń procesu ERAD z chorobą Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD). Ważną rolę w patofizjologii AD odgrywa β -amyloid ($A\beta$), będący produktem obróbki proteolitycznej białka APP (ang. *amyloid precursor protein*). Trzy najczęściej występujące izoformy tego białka to: APP₆₉₅, APP₇₇₀ i APP₇₅₁. APP ulega N-glikozylacji w ER, a następnie dojrzewaniu w aparacie Golgiego. Wiadomo, że ER odgrywa istotną rolę w metabolizmie APP na etapie fałdowania białka oraz w regulacji jego ilości związanej z degradacją w procesie ERAD.

Głównym celem niniejszej pracy badawczej było określenie roli białek z rodziny EDEM w regulacji metabolizmu białka APP oraz produkcji $A\beta$. W pracy wykazano, że podwyższona ekspresja genów kodujących białka z rodziny EDEM wpływa na obniżenie ilości zarówno endogennych form białka APP, jak i jego nadprodukowanej izoformy APP₆₉₅ w embrjonalnych komórkach nerwowych – HEK293. Najbardziej znaczące, bo ponad 80% obniżenie ilości niedojrzałej, N-glikozylowanej formy APP₆₉₅ zaobserwowano w komórkach, w których podwyższone były ilości białek EDEM1 oraz EDEM3. Zastosowanie inhibitora proteasomu przy zwiększonej ilości białek EDEM spowodowało zniesienie obserwowanego wcześniej efektu redukcji ilości białka APP. Wyniki wskazują, iż białka EDEM regulują ilość endogennej formy białka APP oraz jego nadprodukowanej izoformy APP₆₉₅ poprzez degradację proteasomalną. W pracy wykazano także, że obniżona ekspresja genów kodujących białka EDEM1 oraz EDEM3 wpływa na podwyższenie ilości białka APP. W komórkach HEK293, w których zredukowano poziom białka EDEM1 zaobserwowano ponad 20-krotne podwyższenie ilości endogennej formy niedojrzałej APP₆₉₅. Efekt ten potwierdzono również na innym modelu komórkowym – komórkach nerwiaka zarodkowego SH-SY5Y. Dowiedziono także, że białka EDEM1 i EDEM3 wpływają na retrotranslokację APP₆₉₅ z retikulum endoplazmatycznego do cytozolu w komórkach HEK293. W przypadku komórek z podwyższoną ilością EDEM1, względna ilość niedojrzałej formy APP₆₉₅ transportowanej

z ER do cytozolu była ponad dwukrotnie wyższa niż w wariancie kontrolnym. W komórkach nadprodukcujących EDEM3 zaobserwowano 30% wzrost ilości APP₆₉₅ transportowanego z ER do cytozolu w porównaniu do wariantu kontrolnego. Badania wykazały również obecność interakcji między białkami EDEM1 i EDEM3 a APP₆₉₅, a także wpływ białek EDEM1 i EDEM3 na znaczący wzrost ilości wydzielanego A β , zarówno A β ₄₀, jak i A β ₄₂.

Na podstawie zaprezentowanych w pracy wyników można stwierdzić, że białka z rodziny EDEM, w szczególności EDEM1 i EDEM3, znacząco wpływają na metabolizm APP oraz produkcję A β . Przeprowadzone badania są również kluczowe dla lepszego poznania ogólnych mechanizmów transportu i degradacji białek w procesie ERAD.