

## STRESZCZENIE

Transporter wiążący ATP typu A1 (ABCA1) odgrywa kluczową rolę w homeostazie cholesterolu u ssaków. Z perspektywy funkcji tego białka w szlaku odwrotnego transportu cholesterolu, nieprawidłowości w jego funkcjonowaniu wiążą się z występowaniem stanów chorobowych, takich jak choroba tangierska oraz arterioskleroza. Co więcej, transporter ten bierze udział w modulacji organizacji błon plazmatycznych komórek ssaczych, a także w regulacji stężenia cholesterolu i jego błonowej dystrybucji. Aktywność ABCA1 może więc wpływać na procesy sygnalizacyjne komórki oraz modulować aktywność i lokalizację szeregu białek komórkowych. Jednakże wysoka dynamika procesów związanych z aktywnością ABCA1 mocno utrudnia uzyskanie jednoznacznego ich opisu na poziomie molekularnym. Wiele nadziei na zmianę tego stanu rzeczy wiąże się z nowymi, intensywnie rozwijanymi technikami biofizycznymi oferującymi wysoką rozdzielczość czasoprzestrzenną.

Dzięki zastosowaniu podejścia eksperymentalnego bazującego na biologii komórkowej w połączeniu z wykorzystaniem najnowocześniejszych technik biofizycznych, w niniejszej pracy po raz pierwszy wykazano, że wpływ cholesterolu za sprawą aktywności ABCA1 może promować odporność komórek na amfoterycynę B, antybiotyk polienowy szeroko wykorzystywany w leczeniu układowych grzybic. Lek ten wiąże się z cząsteczkami cholesterolu, a powstające agregaty są eksportowane przez ABCA1, co przeciwdziała nadmiernej akumulacji antybiotyku w błonach komórkowych redukując tym samym jego toksyczność.

W drugiej kolejności skoncentrowano się na zjawisku akumulacji cholesterolu w komórkach nowotworowych badając zdolność ABCA1 do modulacji ilości i dystrybucji cholesterolu w błonach plazmatycznych ludzkich komórek czerniaka. Wysiłki te zaowocowały znalezieniem korelacji pomiędzy aktywnością ABCA1 w komórkach linii Hs294T, które charakteryzują się wysokim poziomem tego białka, a zmianami w stopniu uporządkowania, płynności i lateralnej organizacji błony plazmatycznej. Zmiany te wynikały z redystrybucji cholesterolu w błonach komórkowych, a skutkowały także zwiększoną zdolnością komórek do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, formowaniem skupisk receptorów integrynowych i ognisk przylegania (ang. focal adhesions), co może wiązać się ze zwiększoną migracją i inwazją komórek metastatycznych.

Podsumowując, zebrane dane wskazują, że aktywność ABCA1 związana z modulacją organizacji lateralnej i stopnia uporządkowania lipidów błon komórek ssaczych wpływa na kluczowe procesy komórkowe związane z opornością komórek na terapeutki celujące w gospodarkę cholesterolową, a także na rozwój i zachowanie się komórek czerniaka.