

W komórkach eukariotycznych znaczący odsetek białek oraz lipidów podlega glikozylacji, czyli enzymatycznemu dołączaniu kolejnych reszt cukrowych. Części cukrowe glikoprotein i glikolipidów pełnią wiele istotnych funkcji w komórce, do których z pewnością należy zaliczyć udział w różnorodnych procesach rozpoznania biologicznego. Z tego powodu zaburzenia w przebiegu biosyntezy tych struktur są przyczyną ciężkich schorzeń metabolicznych. Enzymy katalizujące reakcje dołączania reszt cukrowych do makrocząsteczek działają wewnątrz wyspecjalizowanych struktur otoczonych błoną białkowo-lipidową, a mianowicie aparatu Golgiego i retikulum endoplazmatycznego (ER). Substratami w reakcjach glikozylacji są zaktywowane pochodne cukrowe powstające głównie w cytozolu w wyniku dołączenia cząsteczki nukleotydu (stąd określane mianem nukleotydo-cukrów). Sytuację komplikuje jednak fakt, że miejsca aktywne glikozylotransferaz znajdują się w świetle aparatu Golgiego i ER, a błony tych organelli same w sobie nie są przepuszczalne dla zaktywowanych reszt cukrowych. Wnikanie tych związków do wnętrza wspomnianych struktur jest jednak możliwe dzięki obecności w ich błonach wyspecjalizowanych białek przenośnikowych, zwanych transporterami nukleotydo-cukrów. UDP-galaktoza jest nukleotydo-cukrem stanowiącym substrat do reakcji galaktozylacji makrocząsteczek. Białko SLC35A2 jest uważane za podstawowy transporter UDP-galaktozy w komórkach ssaczych. Dotychczas sądzono, że przenoszenie aktywnej formy galaktozy jest jedyną funkcją tego białka. My jednak jesteśmy przekonani, że białko to pełni w komórce znacznie więcej funkcji. Naszym zdaniem białko SLC35A2 jest niezbędne do uzyskania prawidłowej lokalizacji w aparacie Golgiego przez niektóre glikozylotransferazy. Szereg naszych wyników sugeruje, że białko to wpływa również na wewnątrzkomórkową organizację wimentynowych filamentów pośrednich, które regulują rozmieszczenia szeregu organelli takich jak endosomy, lizosomy i mitochondria. Tak jak się spodziewaliśmy, komórki pozbawione białka SLC35A2 charakteryzują się zaburzeniami w ilości i rozmieszczeniu tych struktur. Do tej pory jeszcze nikt nie wykazał, że transporter nukleotydo-cukru może wpływać na zjawiska i procesy zachodzące w cytozolu. Naszym zdaniem białko SLC35A2 współuczestniczy także w czasoprzestrzennej integracji procesów degradacji i biosyntezy glikokoniugatów. Uważamy, że komórki mogą pozyskiwać monosacharydy pochodzące z lizosomalnego rozkładu niepotrzebnych już struktur cukrowych, a następnie wykorzystywać je do budowania kolejnych glikanów. Gdyby te dwa procesy były ze sobą sprzężone, galaktoza uwalniana ze światła lizosomów mogłaby od razu ulec aktywacji do UDP-galaktozy, a następnie związaniu przez transporter (czyli białko SLC35A2) i przekazaniu do miejsca biosyntezy glikokoniugatów (czyli światła aparatu Golgiego i ER). Nasze wstępne wyniki wyraźnie sugerują, że białko SLC35A2 może pełnić ważną rolę w tym zjawisku. W ramach niniejszego projektu zamierzamy udowodnić, że białko to może regulować proces galaktozylacji makrocząsteczek na wiele różnych sposobów, między innymi poprzez dostarczanie UDP-galaktozy do światła aparatu Golgiego i ER, pomaganie galaktozylotransferazom w uzyskiwaniu prawidłowej lokalizacji oraz zwiększanie dostępności galaktozy w cytozolu.