

Głównym celem niniejszego projektu jest pogłębienie wiedzy na temat zdolności ludzkiej α 1,4-galaktozylotransferazy do heterodimeryzacji, czyli tworzenia kompleksów z innymi białkami. Enzym ten produkuje Gb3, który jest receptorem dla patogenów i toksyn, stanowiących poważny problem zdrowotny na świecie. Glikolipid Gb3 jest głównym receptorem dla toksyn Shiga (poprzez wiązanie terminalnej reszty cukrowej Gal α 1 \rightarrow 4Gal), natomiast glikotop P1 (inny produkt α 1,4-galaktozylotransferazy) występujący na białkach (z terminalną resztą cukrową Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc) również może wiązać toksyny Shiga, ale z mniejszym powinowactwem. Zgodnie z ostatnimi doniesieniami, obecność tego epitopu na różnych akceptorach (glikolipid lub glikoproteina) może wpływać na efekt cytotoksyczny powodowany przez te toksyny. W niniejszym projekcie planowane jest zbadanie zdolności oddziaływań ludzkiej α 1,4-galaktozylotransferazy z innymi enzymami przenoszącymi cukry, które różnią się swoistością akceptorową wobec glikolipidów i glikoprotein, oraz określenie wpływu tych kompleksów na dystrybucję receptorów dla toksyn Shiga na danym typie cząsteczek. Ponadto planowana jest analiza podatności zmodyfikowanych genetycznie komórek CHO-Lec2 na toksyny Shiga,

Gb3 i glikotop P1 wiążą toksyny Shiga, które są produkowane przez bakterie *Shigella dysenteriae* serotyp 1 i szczepy *Escherichia coli* wytwarzające toksyny Shiga (STEC), i stanowią duże zagrożenie dla ludzi, ponieważ mogą powodować krwotoczne zapalenie okrężnicy i zespół hemolityczno-mocznicowy, mogący zakończyć się śmiercią. W ciągu roku szczepy *E. coli* produkujące toksyny Shiga są odpowiedzialne za 2,8 miliona przypadków zachorowań na całym świecie. Do zakażenia dochodzi najczęściej poprzez spożycie zakażonej żywności lub wody, transmisję międzyludzką lub kontakt z zakażonymi zwierzętami. U zakażonych może rozwinąć się zespół hemolityczno-mocznicowy, który charakteryzuje się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością i ostrą niewydolnością nerek.

Niniejszy projekt może przyczynić się do lepszego zrozumienia patomechanizmu chorób powodowanych przez toksyny Shiga i stać się podstawą do opracowania nowych metod ich leczenia. Obecna wiedza pozwala założyć, że rodzaj glikokoniugatu, na którym znajduje się receptor może być kluczowy we wrażliwości na działanie toksyn Shiga. Proponowane badania mogą w przyszłości przyczynić się do stworzenia strategii terapeutycznej opartej o tzw. receptory „wabikowe”, których działanie polega na wiązaniu liganda (np. toksyny, patogenu) i eliminacji go, bez wywoływania żadnego efektu patologicznego.