

Glikozylacja jest enzymatycznym procesem dołączania reszt cukrowych do białek czy lipidów. Reakcja ta zachodzi wewnątrz aparatu Golgiego albo retikulum endoplazmatycznego, a katalizowana jest przez glikozylotransferazy. Substratami w tym procesie są zaktywowane formy monosacharydów, zwane nukleotydo-cukrami. Ich synteza odbywa się w cytoplazmie czy też jądrze komórkowym. Do miejsca glikozylacji są one przenoszone przez tzw. transportery nukleotydo-cukrów należące do rodziny SLC35 (ang. *solute carrier family 35*).

Fukoza jest jednym z cukrów, które są wykorzystywane w procesie glikozylacji. Strukturom cukrowym, w których jednym ze składników jest właśnie fukoza, przypisuje się wiele funkcji o znaczeniu biologicznym. Fukozylowane oligosacharydy biorą udział m.in. w adhezji komórek, rozwoju tkanek, angiogenezie, przemieszczaniu się leukocytów do miejsc infekcji czy tworzeniu się nowotworów złośliwych. Jej zaktywowana forma, GDP-fukoza, jest wytwarzana w cytoplazmie przez dwa, do tej pory uważane za działające niezależnie od siebie, szlaki syntezy, tzw. „*de novo*” oraz „z odzysku” (ang. „*salvage*”). Mutacje w genach kodujących enzymy uczestniczące w syntezie GDP-fukozy prowadzą do poważnych chorób. Badania prowadzone nad tymi schorzeniami pokazały, że obniżone działanie jednego ze szlaków może nie być uzupełniane aktywnością drugiego. Dlatego też, jednym z celów tego projektu jest odpowiedzenie na pytanie czy w istocie działanie tych dwóch dróg syntezy jest niepowiązane ze sobą. Nasze badania wstępne sugerują, że tak nie jest. Do wnętrza aparatu Golgiego, zaktywowana fukoza jest transportowana przez białko SLC35C1. Uszkodzenia genu kodującego transporter GDP-fukozy prowadzi do niedobór leukocytarnych cząstek adhezyjnych typu II, schorzenia często śmiertelnego dla pacjentów. Przeprowadzone przez nas badania nad molekularnym mechanizmem stosowanej terapii, suplementacja egzogenną fukozą, rzuciła nowe światło na sposób transportu zaktywowanej fukozy do aparatu Golgiego czyli miejsca glikozylacji. Zasugerowaliśmy, że białko SLC35C1 może transportować GDP-fukozę wytworzoną tylko przez jeden ze szlaków syntezy. Jednakże są to obecnie sugestie, które wymagają dalszych badań, aby je potwierdzić. Niniejszy projekt ma na celu przeprowadzenie szeregu eksperymentów w celu zweryfikowania tego twierdzenia. Fukozylotransferazy katalizują przeniesienie GDP-fukozy na odpowiedni akceptor. Nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu przyczyniają się do nowotworzenia. Niedawno zaproponowano, że GDP-fukoza może być dołączana do wybranych oligosacharydów w zależności od źródła jej pochodzenia. W związku z tym, jednym z celów tego projektu jest zbadanie czy fukozylotransferazy wykorzystują w procesie glikozylacji GDP-fukozę wytworzoną przez określony szlak syntezy.

W niniejszym projekcie planujemy scharakteryzować cały metabolizm fukozy w komórkach ssaczy. Począwszy od syntezy jej aktywnej formy, poprzez transport do miejsca glikozylacji, a kończąc na jej dołączaniu do makrocząsteczek. W tym celu wykorzystamy najnowsze techniki biologii molekularnej oraz biochemii. Zbadamy czy szlaki syntezy GDP-fukozy są niezależne od siebie czy jednak regulują swoje działanie. Sprawdzimy czy białko SLC35C1 faktycznie wybiórczo transportuje wspomniany nukleotydo-cukier oraz czy fukozylotransferazy są zdolne do rozpoznawania i używania GDP-fukozy wytworzonej tylko przez jeden ze szlaków syntezy.

Dogłębne poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za metabolizm fukozy w komórkach ssaczy oraz ich zależności może w przyszłości stać się kluczem do zrozumienia patologii związanych z procesem fukozylacji oraz stworzenia skuteczniej działających terapii. Ponadto odpowiedzenie na stawiane w tym projekcie hipotezy/pytania mogą przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat glikozylacji i spojrzenia na nią w niekanoniczny sposób.