

Katarzyna Szymczak-Kulus

Ludzka α -1,4-galaktozylotransferaza jako enzym regulujący wiązanie toksyn Shiga

Streszczenie

Ludzka α -1,4-galaktozylotransferaza, kodowana przez gen *A4GALT*, charakteryzuje się wysoką rozwiążłością enzymatyczną. Jest odpowiedzialna za syntezę końcowej struktury Gal α 1 \rightarrow 4Gal swojego głównego produktu, antygeny P^k (globotriaosylceramidu, Gb3, CD77), oraz dodatkowo antygeny P1. Te glikosfingolipidowe antygeny należą do układu grupowego krwi P1PK. Podstawienie pojedynczej reszty aminokwasowej w pozycji 211 łańcucha polipeptydowego enzymu (p.Q211E) powoduje dalsze pogłębienie jego rozwiążłości akceptorowej, skutkiem czego jest przyłączanie reszt galaktozy również do *N*-acetylogalaktozaminy i synteza rzadkiego antygeny NOR (występującego w formach NOR1 i NOR2). Antygen P^k (Gb3) powszechnie występuje na powierzchni erytrocytów, natomiast obecność lub brak antygeny P1 uwarunkowuje zróżnicowanie fenotypowe krwi, odpowiednio na grupę P₁ lub P₂. Podłoże genetyczne tego zróżnicowania długo pozostawało niewyjaśnione, ale wyniki niniejszej pracy sugerują, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu w obrębie intronu 1 genu *A4GALT* rs5751348 wykazuje najwyższą korelację z fenotypem P₁/P₂. Ponadto, antygen P^k jest głównym receptorem dla toksyn Shiga produkowanych przez enterokrwotoczne szczepy *Escherichia coli*, natomiast rola antygeny P1 w kontekście wiązania toksyn Shiga nigdy przedtem nie była przedmiotem badań. W pracy wykazano, że ludzka α -1,4-galaktozylotransferaza, uważana dotychczas za enzym swoisty wyłącznie wobec glikosfingolipidów, może przyłączać reszty galaktozy do glikoproteinowych akceptorów. Zarówno konsensowa α -1,4-galaktozylotransferaza, jak i enzym z podstawieniem p.Q211E, syntezują końcowe struktury Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc złożonych N-glikanów. Wykazano też, że N-glikoproteiny zawierające łańcuchy zakończone tymi strukturami są rozpoznawane przez podjednostkę B toksyny Shiga 1, oraz służą jako funkcjonalne receptory dla toksyny Shiga 1, ale nie dla toksyny Shiga 2. Tak więc toksyna Shiga 1 może wiązać i wykorzystywać jako receptory glikosfingolipidy oraz glikoproteiny, w przeciwieństwie do toksyny Shiga 2, która oddziałuje jedynie z glikosfingolipidami.