Radosław Kaczmarek

PRACA DOKTORSKA

Badanie przyczyn zmian swoistości ludzkiej α1,4-galaktozylotransferazy (syntazy Gb3/CD77)

STRESZCZENIE

Ludzka α1,4-galaktozylotransferaza (syntaza Gb3/CD77, syntaza P^k, syntaza P1/P^k) jest glikozylotransferazą, która odgrywa kluczową rolę w syntezie trzynastu glikosfingolipidowych antygenów należących do trzech układów grupowych krwi: P1PK, GLOB i FORS, a także do kolekcji GLOB. Antygeny te mają podobną budowę, a ich synteza odbywa się wskutek uporządkowanego działania glikozylotransferaz kodowanych przez co najmniej siedem różnych *loci*. W przypadku trzech enzymów, w tym syntazy Gb3/CD77, obserwuje się różnice w aktywności enzymatycznej lub poziomie transkrypcji genu spowodowane genetycznymi polimorfizmami. Zmiany te powodują zróżnicowanie grup krwi. Układ P1PK jest jednym z najbardziej złożonych spośród 36 znanych dziś układów grupowych krwi, a jego podłoże genetyczne wciąż nie jest do końca wyjaśnione. Syntaza Gb3/CD77 przenosi resztę galaktozy na terminalną resztę galaktozy laktozyloceramidu, w wyniku czego powstaje antygen P^k (Gb3/CD77), który jest najczęściej występującym antygenem układu P1PK. Od dawna uważa się, że ten sam enzym syntezuje również antygen P1, który zawiera taki sam terminalny disacharyd, Galα1,4Gal, jednak mimo licznych pośrednich dowodów słuszności tej hipotezy do tej pory nie udało się tego jednoznacznie wykazać. Co więcej okazało się, że podstawienie aminokwasowe p.Q211E w syntazie Gb3/CD77 (spowodowane przez mutację c.631C>G w genie *A4GALT*, znalezioną w naszym laboratorium) powoduje obecność na powierzchni erytrocytów antygenu NOR (najrzadziej spotykanego spośród trzech antygenów układu P1PK). Antygen ten zawiera nieopisany wcześniej u ssaków terminalny disacharyd Galα1,4GalNAc. Wyniki niniejszej pracy potwierdzają, że mutacja c.631C>G jest odpowiedzialna za rzadki fenotyp NOR. Ponadto otrzymano po raz pierwszy bezpośredni biochemiczny dowód na to, że konsensowa syntaza Gb3/CD77 syntezuje antygeny P^k i P1, a wariant tego enzymu z podstawieniem aminokwasowym p.Q211E syntezuje antygeny P^k, P1 i NOR. Syntaza Gb3/CD77 jest pierwszą opisaną glikozylotransferazą, w przypadku której mutacja punktowa powoduje zmianę swoistości akceptorowej, w wyniku czego enzym przenosi resztę galaktozy na terminalną resztę galaktozy lub *N*-acetylogalaktozaminy.