

Glikobiologia jest specyficzną dziedziną biochemii. Zajmuje się bowiem strukturą i biologiczną funkcją cząsteczek nazywanych cukrami. Cukier w potocznym rozumieniu kojarzy się albo z tym, czym słodzimy poranną kawę, albo ewentualnie z „cukrem we krwi”, czyli glukozą. Jednak tak naprawdę większość białek które produkują wszystkie komórki naszego ciała to tzw. glikoproteiny, czyli białka z przyłączonymi do siebie łańcuchami oligosacharydów. Te oligosacharydy to nic innego jak kilkanaście połączonych ze sobą cząsteczek monosacharydów, podobnych właśnie do glukozy. Cukrowe części glikoprotein nazywane są przez badaczy „glikanami”. Od dawna zastanawiano się jakie funkcje biologiczne posiadają glikany. Nie mogą być przecież jedynie „ozdobnikami” białek, skoro komórki zużywają sporo własnej energii na to, żeby je wytworzyć. Co więcej powstawanie glikanów wewnątrz komórek to bardzo złożony proces. Biorą w nim udział dziesiątki różnych enzymów, które systematycznie przyczynają oraz wydłużają powstający glikan, aż osiągnie on swój ostateczny kształt. Ten komórkowy proces tzw. glikozylacji jest stosunkowo dobrze poznany, choć jak to zwykle w nauce bywa im więcej wiemy, tym więcej dalszych pytań potrafimy postawić. Podstawowe funkcje glikanów są już dobrze poznane. Wiemy na pewno, że zwiększają one rozpuszczalność białek, chronią je przez trawieniem przez enzymy, tzw. proteazy, pomagają im przybierać swój właściwy, ściśle określony kształt przestrzenny. Dodatkowo mają swój udział w mechanizmach odpornościowych, migracji (ruchu) komórek czy przyleganiu ich do siebie w obrębie tkanki. To oczywiście tylko wybrane przykłady biologicznych funkcji glikanów, których dotychczas opisano już wiele. Zauważono, że skoro cukry biorą udział w tylu ważnych procesach biologicznych to zapewne zaburzenia ich struktury, czy też zaburzenia szlaku glikozylacji białek mogą towarzyszyć chorobom człowieka. Okazuje się, że i to przypuszczenie okazało się słuszne. Dziś coraz więcej dowiadujemy się o tym, że zmieniona glikozylacja białek towarzyszy nowotworom, chorobom zapalnym, autoimmunologicznym czy neurologicznym. Okazuje się, że glikany mają potencjał bycia uniwersalnymi markerami wielu chorób. Co więcej, w ostatnich latach pojawiają się doniesienia o predykcyjnym znaczeniu zmienionej glikozylacji – na jej podstawie prawdopodobnie będziemy mogli przewidywać czy ktoś jest obciążony ryzykiem rozwoju danej choroby w przyszłości. Brzmi to cudownie, ale rzeczywistość nie jest jednak tak łaskawa. Okazuje się bowiem, że analiza glikanów w komórkach, ich struktury i ilości jest zadaniem niezwykle trudnym. Wymaga bowiem nie tylko wiedzy o ich budowie ale również użycia bardzo nowoczesnej i drogiej aparatury pomiarowej. Tym niemniej wiele ośrodków glikobiologicznych stara się to robić. Okazuje się, że sam początek szlaku syntezy glikanów komórkowych jest obszarem w którym wiele pytań pozostaje jeszcze bez odpowiedzi. Działają tam specyficzne enzymy tzw. alfa-mannozydazy, których zadaniem jest przygotowanie powstającego glikanu do dalszej obróbki. Wyróżnić można 4 takie enzymy, ich rola jest podobna – mają odcinać reszty mannozy od powstającej na białku struktury cukrowej. Zadanie tych enzymów jest zbliżone, właściwie prawie identyczne. Dlaczego więc jest ich aż tyle? Czy rzeczywiście wszystkie mają podobne znaczenie w szlaku glikozylacji? Czy jeśli zabraknie jednego z nich lub też kilku, to czy repertuar glikanów w komórce bardzo się zmieni? Jakie to może mieć znaczenie dla komórki lub tkanki w której ta komórka funkcjonuje? Na te pytania postaram się odpowiedzieć w trakcie realizacji mojego projektu naukowego. Jako model badawczy wybrałem komórki, z których w warunkach laboratoryjnych powstają enterocyty – czyli komórki nabłonkowe naszego jelita cienkiego. Błona śluzowa jelita, w skład której wchodzi enterocyty to bardzo ważny element naszego przewodu pokarmowego. Z jednej strony odpowiada za końcowe trawienie i wchłanianie składników odżywczych. Z drugiej strony, chroni nas przed inwazją patogenów. Jej integralność, czyli zachowanie ciągłości i funkcji barierowych leży u podstaw naszego zdrowia. W laboratorium postaram się odtworzyć strukturę nabłonka jelitowego używając jego istotnych elementów komórkowych – enterocytów, komórek kubkowych produkujących śluz oraz makrofagów – czyli komórek odpornościowych. Dodatkowo, w enterocytach wprowadzę manipulacje genetyczne, polegające na wyłączeniu genów dla poszczególnych alfa-mannozydaz. Dzięki temu będę mógł sprawdzić, jak taki defekt szlaku glikozylacji wpływa na ostateczny repertuar glikanów komórkowych. Dodatkowo postaram się odpowiedzieć na pytanie, czy alfa-mannozydazy mają swój udział w utrzymywaniu integralności bariery jelitowej? Wreszcie zbadam, jak stan zapalny wpływa na tę integralność w obliczu wyłączenia funkcji poszczególnych alfa-mannozydaz? Swoje badania przeprowadzę stosując najnowocześniejsze metody analizy glikanów (m.in. spektrometrię masową), mikroskopię fluorescencyjną czy elektronową oraz podstawowe techniki biochemiczne. Mam nadzieję, że realizacja projektu przyczyni się znacznie do jeszcze głębszego poznania roli glikozylacji w funkcjonowaniu organizmu człowieka w zdrowiu i w chorobie.