

MAŁGORZATA PRZYBYŁO

Zakład Fizjologii Zwierząt
Instytut Zoologii
Uniwersytet Jagielloński
ul. Ingardena 6, 30-060 Kraków
e-mail: kloc@zuk.iz.uj.edu.pl

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA PROCES BIOSYNTETY N-GLIKANÓW W GLIKOPROTEINACH

WSTĘP

Biosynteza N-glikozydowo wiązanych łańcuchów cukrowych glikoprotein powoduje powstanie ze wspólnego prekursorowego oligosacharydu jednostek wielomannozowych, hybrydowych, kompleksowych i poli-N-acetyloalkozaaminowych (KORNFELD i KORNFELD 1985, PRZYBYŁO 1998). O ile sam proces biosyntezy N-glikanów został dosyć dobrze poznany, to kwestia jego regulacji pozostaje nadal nie w pełni wyjaśniona. Odpowiedzi wymagają bowiem pytania: w jaki sposób ze wspólnego prekursorowego oligosacharydu powstaje tak szerokie spektrum struktur N-oligosacharydowych, dlaczego nie wszystkie potencjalne miejsca N-glikozylacji są wykorzystywane oraz dlaczego każde miejsce N-glikozylacji danego białka ma charakterystyczne dla siebie struktury

oligosacharydowe? Specyficzność biosyntezy N-glikanów wynika z faktu, że w przeciwieństwie do kwasów nukleinowych czy białek, nie jest ona kontrolowana przez obecność jakiegokolwiek „matrycy”. Znalezienie odpowiedzi na powyższe pytania ma nie tylko znaczenie teoretyczne, ale i praktyczne. Analiza profilu glikozylacji białek jest bowiem ważnym czynnikiem ich strukturalnej charakterystyki i jest niezbędna do pełnego zrozumienia podstaw ich funkcji. Ponadto może pozwolić zrozumieć proces patogenezy wielu stanów chorobowych, którym towarzyszą zmiany w profilu glikozylacji białek oraz zapewnić molekularne markery do ich diagnozowania, czy też monitorować proces glikozylacji podczas produkcji rekombinowanych glikoprotein o własnościach terapeutycznych.

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA SYNTEZĘ PREKURSOROWEGO OLIGOSACHARYDU

Czynnikiem determinującym poziom N-glikozylacji jest dostępność prekursorowego oligosacharydu związanego z fosforanem dolicholu, donora oligosacharydu dla nowo syntetyzowanych łańcuchów polipeptydowych. Na poziom jego syntezy wpływa przede wszystkim dostępność Dol-P, aktywnych donorów monosacharydów, zużywanie gotowego prekursorowego oligosacharydu oraz poziom aktywności

enzymów zaangażowanych w produkcję substratów cyklu fosfodolicholowego.

Kluczowy etap w syntezie prekursorowego oligosacharydu stanowi wytwarzanie GlcNAc-P-P-Dol, które katalizowane jest przez N-acetyloglukozoamino-1-fosforan transferazę UDP-GlcNAc:Dol-P (GPT). Enzym ten aktywowany jest przez Dol-P-Man, dzięki czemu produkowana jest taka ilość GlcNAc-P-P-Dol, która gwa-

Stosowane skróty: Dol-P — fosforan dolicholu; Dol-P-Glc — fosfodolichyloglukozę; Dol-P-Man — fosfodolichylomannoza; Dol-PP — difosfodolichol; Fuc — fukoza; Gal — galaktoza; Glc — glukoza; GlcNAc — N-acetyloglukozoamina; GlcNAc-P-P-Dol — difosfodolichylo-N-acetyloglukozoamina; GPT — N-acetyloglukozoamino-1-fosforan transferaza UDP-GlcNAc:Dol-P; Man — mannoza; NeuAc — kwas N-acetylonneuraminowy; UDP-Gal — urydynodifosfogalaktoza.

rantuje tworzenie kompletnych dziewięciomannozowych struktur (LEHRMAN 1991). Zwrot na regulacja przez nieprawidłowo podwyższone stężenie prekursorowego oligosacharydu związanego z Dol-P, zapobiega nadmiernemu zużyciu Dol-P przez GPT i zapewnia produkcję wykorzystywanej w warunkach fizjologicznych ilości

prekursorowego oligosacharydu. Nadekspresja GPT powoduje nadmierne wykorzystywanie ograniczonej puli Dol-P, ograniczenie syntezy Dol-P-Man i Dol-P-Glc, a w konsekwencji formowanie skróconego prekursorowego oligosacharydu.

WPLYW STRUKTURY POLIPEPTYDU NA POZIOM JEGO WŁASNEJ N-GLIKOZYLACJI

Glc₃Man₉GlcNAc₂ przenoszony jest z lipidowego nośnika na Asn tripeptydowej sekwencji Asn-X-Thr/Ser, gdzie X jest dowolnym aminokwasem z wyjątkiem proliny (OPDENAKKER i współaut. 1993, LIS i SHARON 1993). Przeprowadzone badania wykazały jednak, że tylko 1/3 potencjalnych miejsc akceptorowych jest N-glikozylowana (KORNFELD i KORNFELD 1985) i w warunkach fizjologicznych struktura białka wydaje się być głównym czynnikiem determinującym stopień glikozylacji danego miejsca *in vivo*.

Glikozylacja Asn-X-Ser/Thr nie zachodzi, jeśli jej N- i C-końce nie są zablokowane przez inne aminokwasy oraz polipeptyd zawierający przynajmniej 45 reszt aminokwasowych następujących po Asn oraz 15 dodatkowych związanych z rybosomem nie jest syntetyzowany (HUBBARD i IVATT 1981, PAQUET i MOSCARELLO 1985, KORNFELD i KORNFELD 1985, GEETHA-HABIB i współaut. 1990). Ponadto przeniesienie oligosacharydu na Asn-X-Ser/Thr zachodzi tylko wtedy jeśli utworzone zostaje wiązanie wodorowe pomiędzy tlenem grupy hydroksylowej Ser/Thr a atomem wodoru grupy amidowej Asn (BAUSE 1983, IMPERIALI i SHANNON 1991). Duże hydrofobowe aminokwasy (Trp, Leu) (jako X-amino-

kwasy) zaburzając tworzenie tego wiązania utrudniają N-glikozylację (IMPERIALI i SHANNON 1991, KASTURI i współaut. 1997). Wykazano również, że jeśli jako X-aminokwas w Asn-X-Ser/Thr występują aminokwasy obdarzone ładunkiem ujemnym (Asp, Glu) lub zawierające grupę amidową (Asn, Gln), to utrudniają one N-glikozylację, natomiast aminokwasy dodatnio naładowane, hydroksyaminokwasy (Ser, Thr) i Cys ułatwiają ją (SHAKIN-ESHELMAN i współaut. 1996).

Czas w którym N-glikozylacja może zachodzić jest ograniczony, gdyż akceptorowa Asn jest częścią rosnącego polipeptydu, który zwija się; a kiedy białko już ulegnie zwinięciu, potencjalne miejsca N-glikozylacji mogą nie być dostępne dla oligosacharydylo transferazy zależnej od Dol-P. Efektywnej N-glikozylacji ulegają zatem te sekwencje, które są dostępne i zwykle są one zlokalizowane na odcinkach łańcucha polipeptydowego ułatwiających tworzenie β-skrętu i pętli (RUDD i DWEK 1997). Również tworzenie mostków dwusiarczkowych zachodzące kotranslacyjnie może zmniejszać wydajność procesu N-glikozylacji (OPDENAKKER i współaut. 1993).

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA PROCES N-GLIKOZYLACJI W APARACIE GOLGIEGO

Decydującą rolę w determinowaniu ostatecznej struktury syntetyzowanych N-oligosacharydów odgrywa aparat Golgiego. Do zajścia glikozylacji w tym organellum niezbędny jest transport nukleotydowych donorów monosacharydów do jego przestrzeni luminalnej, a hipotezę, że reguluje on poziom N-glikozylacji białek potwierdzono do tej pory tylko w jednym przypadku (BRANDLI i współaut. 1988).

W warunkach panujących w komórce przy wystarczającym poziomie nukleotydowych donorów monosacharydów, ostateczna struktura anten łańcuchów N-oligosacharydowych zależy od względnego stężenia glikozylotransferaz oraz ich specyficzności substratowej, a także od dostępności miejsca glikozylacji na który działa enzym. Aktywność glikozylotransferaz może

być regulowana przez ich potranslacyjne modyfikacje, wewnątrzkomórkowe stężenie jonów metali czy kofaktory (BROCKHAUSEN 1993, MOREMEN i współaut. 1994). Większość glikozylotransferaz (z wyjątkiem fukozylotransferaz i sjaliltransferaz) wymaga obecności dwuwartościowych jonów metali. Glikozylotransferazy są często glikoproteinami, a ich własna glikozylacja może wpływać na ich stabilność, transport i aktywność, a przez to i sam proces N-glikozylacji zachodzący przy ich udziale. Zasocjowanie z kofaktorem może zmieniać kinetykę i specyficzność enzymu. β 1,4 Galaktozylotransferaza w obecności α-laktoalbuminy syntetyzuje laktozę, a w przypadku jej braku łańcuchy poli-N-acetylolaktozoaminowe (O'KEEFE i współaut. 1980). Na aktywność związanych z błoną aparatu Gol-

giego enzymów mogą mieć również wpływ lipidy błony — ich skład, dynamika, ładunek powierzchniowy (PAQUET i MOSCARELLO 1985).

Biosynteza terminalnych struktur N-glikanów zachodzi dzięki glikozylotransferazom, a ich specyficzność sugeruje, że mogą współzawodniczyć o wspólny substrat. Współzawodnicstwo dotyczące GlcNAc-transferaz przedstawiono na Ryc. 10 w pracy PRZYBYŁO (1998). Innym przykładem jest wzajemnie wykluczająca się sjalilacja i fukozyllacja ugrupowania Gal β 1-4GlcNAc powszechnie występującego na łańcuchach typu kompleksowego (KORNFELD i KORNFELD 1985, HUBBARD i IVATT 1981).

W obrębie aparatu Golgiego glikozydazy i glikozylotransferazy wykazują komórkowo-specyficzną kompartmentalizację (COLLEY 1997). Nie ma jednak doświadczalnych dowodów, że różnice w dystrybucji tych enzymów wpływają na strukturę syntetyzowanego przez komórkę glikanu, chociaż mechanizm ten mógłby być ważny dla rozdzielenia enzymów konkurujących o ten sam substrat.

Konsekwencją specyficzności glikozylotransferaz jest również fakt, że niektóre reszty monosacharydowe są sygnałami „stop” na ścieżce syntezy N-oligosacharydów. Przedzielone jednostki oligosacharydowe powstałe na skutek działania GlcNAc-transferazy III nie mogą ulegać dalszemu rozgałęzianiu; a jeśli substratem GlcNAc-transferazy III lub IV była jednostka GlcNAc₁Man₅GlcNAc₂ to zatrzymana zostaje droga prowadząca do syntezy N-glikanów typu kompleksowego. GlcNAc-transferaza III i β 1,4 galaktozylotransferazy z kolei tworzą parę enzymów wzajemnie wykluczających swoją działalność na tym samym substracie (BROCKHAUSEN 1993). Kwasy sjalowe są dołączane do glikoprotein przez różne sjalilotransferazy i zwykle kończą one wzrost anteny, chociaż mogą służyć jako sygnały dla innych sjalilotransferaz — powstają wówczas wielosjalilowane reszty (BROCKHAUSEN 1993).

Czynnikiem warunkującym syntezę danego typu N-glikanu jest więc poziom ekspresji poszczególnych glikozylotransferaz (KORNFELD i KORNFELD 1985). Obserwowane różnice w strukturze glikanów czy enzymatycznej aktywności glikozylotransferaz pomiędzy różnymi typami tkanek czy komórek w obrębie tego samego gatunku (PAULSON i COLLEY 1989, PAULSON i współaut. 1989, PAREKH i współaut. 1989, RADEMACHER i współaut. 1988), sugerują regulację na poziomie transkrypcji, gdyż geny kodujące glikozylotransferazy wydają się podlegać komórkowo-zależnej ekspresji (BROCKHAUSEN 1993).

Sama specyficzność glikozylotransferaz nie tłumaczy jednak dlaczego w obrębie tej samej komórki różne glikoproteiny mają zupełnie inne glikany, a w obrębie danego białka N-glikozylacja jest miejscowo-specyficzna i w stałych warunkach heterogenność N-glikozylacji danego miejsca jest zdefiniowana i powtarzalna. Na białkowo — specyficzną N-glikozylację w danej komórce może wpływać trzeciorzędowa struktura podlegającego glikozylacji białka. Najbardziej znanymi przykładami takiego specyficznego rozpoznania glikoprotein przez glikozylotransferazy jest synteza Man-6-P markerów w enzymach lizosomowych przez GlcNAc-1-fosfo-transferazę (von FIGURA i HASILIK 1986, BARANSKI i współaut. 1991), reglukozylacja nie zwiniętych białek w ER przez glukozylotransferazę UDP-Glc:glikoproteina (SOUSA i współaut. 1992), czy też rzadka sjalilacja diantenowych N-glikoprotein wątrobowych przez α 2,3 sjalilotransferazę (YEH i CUMMINGS 1997). Struktura białka może zatem stanowić istotny czynnik ograniczający „przypadkowe” współzawodnicstwo o wspólny substrat między glikozylotransferazami.

Kluczową rolę w określaniu struktury glikanu w danym miejscu wydaje się odgrywać pierwszorzędowa struktura polipeptydu. Specyficzny typ glikozylacji danego miejsca jest zachowany niezależnie od typu komórki, w której zachodziła ekspresja (CUMMING 1991). Rekombinowane białka (erytropoetyna, tkankowy aktywator plazminogenu, interferon- β 1 oraz interleukina-2) niezależnie od tego, gdzie następowała ich ekspresja, miały takie same typy struktury jak natywne odpowiednik.

Miejscowo — specyficzna obróbka oligosacharydu jest możliwa dzięki odmiennej jego dostępności dla różnych enzymów i zależy od rozpoznania polipeptydu w kombinacji z wiązaniem oligosacharydu. Pewne glikozylotransferazy rozpoznają nie tylko pierwszorzędową strukturę swojego substratu, ale też jego konformację, a łańcuch polipeptydowy oddziaływając z oligosacharydem stabilizuje konformację oligosacharydu, która może być lub nie preferowana przez dany enzym (BROCKHAUSEN 1993, SCHACHTER 1986). Oddziaływania typu oligosacharyd — oligosacharyd mogą również prowadzić do miejscowo-specyficznej glikozylacji (CUMMING 1991). Koncepcja miejscowo-specyficznej obróbki oligosacharydów (CARVER i CUMMING 1987) sugeruje zatem istnienie jednego mechanizmu dekodującego ukryte przez polipeptyd instrukcje. Nie mniej jednak mikroheterogenność obserwuje się nawet w obrębie danego miejsca N-glikozylacji. Dla erytropoetyny posia-

dającej trzy miejsca N-glikozylacji, z danym miejscem może być związanych 23 lub więcej różnych glikanów (SEAMON 1991).

Lokalizacja miejsca glikozylacji na łańcuchu polipeptydowym wydaje się korelować z jego obróbką. W swoich badaniach POLLACK i Atkinson zauważyli, że miejsca N-glikozylacji zlokalizowane

w obrębie 100 pierwszych aminokwasów są wzbogacone w oligosacharydy typu kompleksowego, podczas gdy jednostki wielomannozowe dominują w miejscach położonych na 200 i dalszych aminokwasach (KORNFELD i KORNFELD 1985).

INNE CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA PROCES N-GLIKOZYLACJI

Na proces N-glikozylacji może również wpływać „środowisko” komórki. Glikozylacja rekombinowanych białek ulega zmianom pod wpływem licznych czynników, takich jak ciśnienie tlenu, pH, amoniak, brak glukozy czy czas trwania hodowli komórkowej (SEAMON 1991, JENKINS i współaut. 1995); również hormonalna stymulacja i cytokiny mają zdolność do modyfikowania tego procesu (MACKIEWICZ i współaut. 1989, LEHRMAN 1991, CARSON i współaut. 1990). Profil glikozylacji białek może ulegać modyfikacji podczas różnych biologicznych pro-

cesów takich jak wzrost, rozwój, różnicowanie czy stany chorobowe (SHAH i współaut. 1992, LIS i SHARON 1993, BROCKHAUSEN 1993, OPDENAKKER i współaut. 1993, NATSUKA i LOWE 1994). Stanom chorobowym towarzyszy często pojawianie się nowych struktur oligosacharydowych czy onkofetalnych antygenów, zmiany w sialilacji, fukozytacji, galaktozytacji oraz stopniu przedzielenia czy rozgałęzienia oligosacharydów (ŻAK 1990, BROCKHAUSEN 1993, LIS i SHARON 1993, LAIDLER i LITYŃSKA 1997).

ZABURZENIA W SYNTEZIE N-GLIKANÓW PRZYCZYNĄ CHOROÓB

Jeszcze do niedawna łańcuchy oligosacharydowe dołączone do białek uważano za zbędny element, który tylko utrudnia ich oczyszczenie czy scharakteryzowanie. Tymczasem znaczny postęp w metodach analizy oligosacharydów i technikach biologii molekularnej pozwolił na poznanie procesu biosyntezy glikanów i zrozumienie, że są one ważne dla samych białek, gdyż mogą wpływać na ich funkcję, strukturę, fizyczne własności czy transport (VARKI 1993). Ostatnio ustalono również, że u podłoża pewnych chorób leżą zaburzenia w syntezie części cukrowej glikoprotein.

fosforanowy, warunkujący ich późniejszy transport z aparatu Golgiego do lizosomów (KORNFELD 1987). W przypadku jego braku enzymy lizosomowe nie są kierowane do właściwego kompartmentu, lecz ulegają sekrecji na zewnątrz komórki. Choroba wtęretów komórkowych ujawnia się tylko w pewnych typach komórek dotkniętych nią osób to jest w komórkach tkanki łącznej, pewnych komórkach nerwowych i komórkach Schwanna na peryferyjnych nerwach, a manifestuje się obecnością w lizosomach licznych wtęretów, czyli nie zdegradowanego materiału.

CHOROBA WTĘRETÓW KOMÓRKOWYCH (ANG. I-CELL DISEASE)

Choroba ta tradycyjnie zaliczana jest do chorób spichrzeniowych lizosomów, z których większość spowodowana jest przez nieprawidłowy katabolizm glikokonjugatów. Nie mniej jednak u podstaw tej dziedziczonej w sposób autosomalno — recesywny choroby leży brak aktywności N-acetyloglukozoamino-1-fosfotransferazy (EC 2.7.8.17) (OWADA i NEUFELD 1982, REUSER 1984, KORNFELD 1987, SANDOVAL i współaut. 1989), enzymu katalizującego przeniesienie GlcNAc-1-P na wybrane reszty mannozy w oligosacharydach typu wielomannozowego enzymów lizosomowych (por. Ryc. 9 w pracy PRZYBYŁO 1998). Białko to jest kluczowym enzymem zaopatrującym nowo syntetyzowane hydrolazy lizosomowe w marker mannozowo-6-

ZESPÓŁ NIEDOBORU WĘGLOWODANÓW W GLIKOPROTEINACH (ZESPÓŁ CDG, ANG. CARBOHYDRATE-DEFICIENT GLYCOPROTEIN SYNDROME)

Ta autosomalno — recesywnie dziedziczona choroba opisana po raz pierwszy przez Jaekena i współaut. w 1980 r., należy do wielonarządowych chorób i charakteryzuje się obniżonym stopniem N-glikozylacji wielu białek. Przypadki tej choroby stwierdzono w 9 krajach europejskich oraz Iranie, Syrii, Japonii, Tunezji i USA. Jej klinicznymi objawami są między innymi ostre uszkodzenia układu nerwowego, upośledzenie wzrostu, patologia wątroby, nieprawidłowości w budowie szkieletu i hypogonadyzm (JAEKEN i współaut. 1993), a najbardziej charakterystyczne markery stanowi wzrost frakcji disjalotransferyny i asjalotransferyny

kompensujący spadek tetrasjalilowanej transferyny dominującej w surowicy zdrowych osób oraz przesunięcie białek w kierunku katody w izoelektrycznym ogniskowaniu na skutek

niedobór aktywności fosfomannomutazy (50-krotne obniżenie aktywności enzymu w porównaniu z normą). Enzym ten katalizuje konwersję Man-6-P do Man-1-P (Ryc. 1).



Ryc. 1 Szlaki przemian metabolicznych fruktozy i mannozy.

zmniejszonego stopnia ich sjalilacji (WADA i współaut. 1992, YAMASHITA i współaut. 1993). Klinicznie wyróżnia się trzy typy zespołu CDG, z których typ I jest najlepiej udokumentowany i scharakteryzowany.

Przyczyn prowadzących do powstania zespołu niedoboru węglowodanów w glikoproteinach typu I upatruje się w niedoborze pobierania mannozy (PANNEERSELVAM i FREEZE 1996), niedoborze konwersji Man-6-P do Man-1-P lub w niedoborze konwersji dehidrodolicholu do dolicholu (OKHURA i współaut. 1997). Fakt, że struktura N-oligosacharydów transferyny pozostaje niezmienna u pacjentów z zespołem CDG typu I, a tylko całkowita liczba oligosacharydów ulega zmniejszeniu, wskazuje na zaburzenia we wczesnych etapach N-glikozylacji. Badania przeprowadzone przez van Schaftingena i Jaekena 1995, wykazały, że u pacjentów z zespołem CDG typu I stwierdza się znaczny

Znaczne obniżenie aktywności tego enzymu pozbawia komórkę możliwości syntezy odpowiedniej ilości Man-1-P i GDP-Man, które są niezbędne do syntezy prekursorowego oligosacharydu (por. Ryc. 7 w pracy PRZYBYŁO 1998). GDP-Man jest również niezbędna do syntezy innych glikokonjugatów — pewnych O-mannozylowanych proteoglikanów w mózgu oraz kotwic glikozylofosfatydilinozytolowych. Tak więc, w przypadku niedoboru fosfomannomutazy, nieprawidłowa glikozylacja wynika z niewystarczającej dostępności specyficznych nukleotydowych donorów cukrów.

Inna grupa (OKHURA i współaut. 1997) badając wielostopniową drogę syntezy prekursorowego oligosacharydu przez metaboliczne znakowanie zsynchronizowanych hodowli fibroblastów pobranych od pacjentów z zespołem CDG typu I przy użyciu [³H] glukozyaminy, [³H] mannozy i [³H] mewanonianu wykazała, że w

(LAIDLER i LITYŃSKA 1997, KOBATA 1998), artretyzmie reumatoidalnym czy alkoholizmie (MCDOWELL i GAHL 1997). Genetyczne upośledzenie w syntezie proteoglikanu siarczanu dermatanu stwierdza się w *zespole Ehlers-Danlos*

i wynika ono z niedoboru galaktozylotransferazy I (QUENTIN i współaut. 1990). *Osteochondrodysplazje* spowodowane są natomiast przez upośledzone sulfonowanie proteoglikanów chrząstki (MCDOWELL i GAHL 1997).

FACTORS THAT CONTROL N-GLYCOSYLATION OF GLYCOPROTEINS

Summary

The synthesis of the polypeptide chain of a glycoprotein is under genetic control. In contrast, its N-oligosaccharides are attached to the protein and processed by a series of enzyme reactions. As a result, N-glycosylation is species-, tissue- and cell-specific, and is determined by the structure of the protein backbone. Moreover, despite the fact that the same glycosylation machinery is available to every protein

in a given cell, glycoproteins mostly exist as population of glycosylated variants of a single polypeptide. This article reviews factors that control the N-glycosylation process and molecular basis of a number of diseases associated with defects in glycoprotein synthesis such as I-cell disease, carbohydrate-deficient syndrome and congenital dyserythropoetic anemia type II.

LITERATURA

- BARANSKI T. J., KOELSH G., HARTSUCK J. A., KORNFELD S., 1991. *Mapping and molecular modeling of a recognition domain for lysosomal enzyme targeting*. J. Biol. Chem. 266, 23365–23372.
- BAUSE E., 1983. *Structural requirements of N-glycosylation of proteins. Studies with proline peptides as conformational probes*. Biochem. J. 209, 331–336.
- BEUTLER E., 1995. *Congenital dyserythropoetic anemias*. [W:] *Hematology* (Williams) BEUTLER E., LICHTMAN M. A., COLLER B. S., KIPPS T. J. (red.). McGraw-Hill, New York, str. 467–470.
- BRANDLI A. W., HANSSON G. C., RODRIGUEZ-BUOLAN E., SIMONS K. 1988. *A polarized epithelial cell mutant deficient translocation of UDP-galactose into the Golgi complex*. J. Biol. Chem. 264, 16283–16290.
- BROCKHAUSEN I., 1993. *Clinical aspects of glycoprotein biosynthesis*. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 30, 65–151.
- BURDA P., BORSIG L., de Rijk-van Andel J., WAVERS R., JAEKEN J., CARCHON H., BERGER E. G., 1998. *A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide*. J. Clin. Invest., 102, 647–652.
- CARSON D. D., FARRAR J. D., LAIDLAW J., WRIGHT D. A., 1990. *Selective activation of the N-glycosylation apparatus in uteri by estrogen*. J. Biol. Chem. 265, 2947–2955.
- CARVER J. P., CUMMING D. A., 1987. *Site-directed processing of N-linked oligosaccharides: the role of three-dimensional structure*. Pure Apply. Chem. 59, 1465–1476.
- CHARUK J. H. M., TAN J., BERNARDINI M., HADDAD S., REITHMEIER R. A. F., JAEKEN J., SCHACHTER H., 1995. *Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II*. Eur. J. Biochem., 230, 797–805.
- COLLEY K. J., 1997. *Golgi localization of glycosyltransferases: more questions than answers*. Glycobiology 7, 1–13.
- CUMMING D. A., 1991. *Glycosylation of recombinant protein therapeutics: control and functional implications*. Glycobiology 1, 115–130.
- DE KONING T. J., DORLAND L., VAN DIGGELEN O. P., BOONMAN A. M. C., de JONG G. J., van NOORT W. L., de SCHRYVER J., DURAN M., van der BERG I. E. T., GERWIG G. J., BERGER R., POLL-The B. T., 1998. *A novel disorder of N-glycosylation due to phosphomannose isomerase deficiency*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 245, 38–42.
- ETZIONI A., FRYDMAN M., POLLACK S., AVIDOR I., PHILLIPS M. L., PAULSON J. C., GERSHONI-BARUCH R., 1992. *Brief report: recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency*. N. Eng. J. Med. 327, 1789–1792.
- FUKUDA M. N., DELL A., SCARTEZZINI P., 1987. *Primary defect of congenital dyserythropoetic anemia type II*. J. Biol. Chem. 262, 7195–7206.
- FUKUDA M. N., MASRI K. A., DELL A., LUZZATTO L., MOREMEN K. W., 1990. *Incomplete synthesis of N-glycane in congenital dyserythropoetic anemia type II caused by a defect in the gene encoding α -mannosidase II*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 7443–7447.
- GEETHA-HABIB M., PARK H. R., LENNARZ W. J., 1990. *In vivo N-glycosylation and fate of Asn-X-Ser/Thr tripeptides*. J. Biol. Chem. 265, 13655–13660.
- HUBBARD S. C., IVATT R. J., 1981. *Synthesis and processing of asparagine-linked oligosaccharides*. Annu. Rev. Biochem. 50, 555–583.
- IMPERIALI B., SHANNON K. L. 1991. *Differences between Asn-Xaa-Thr containing peptides: a comparison of solution conformation and substrate behaviour with oligosaccharyltransferase*. Biochemistry 30, 4374–4380.
- IOLASCON A., DEL GIUDICE E. M., PERROTTA S., GRANATIERO M., ZELANTE L., GASPARINI P., 1997. *Exclusion of three candidate genes as determinants of congenital dyserythropoetic anemia type II (CDA II)*. Blood 90, 4197–4200.
- JAEKEN J., VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX M., CASAER P., SNOECK L., CORBEEL L., EGGERMONT E., ECKLER R., 1980. *Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, paternal TBG deficiency, increased serum arylsulfatase A and increased CSF protein: a new syndrome?* Pediatr. Res. 14, 179.
- JAEKEN J., CARCHON H., STIBLER H., 1993. *The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: pre-Golgi and Golgi disorders*. Glycobiology 3, 423–428.
- JENKINS N., JAMES D., HOOKER A., 1995. *Changes in N-glycosylation of recombinant human interferon- γ during batch fermentation*. GlycoNews, second'95, 1–5. Oxford GlycoSystems Ltd, Abingdon, UK.
- KASTURI L., CHEN H., SHAKIN-ESHLEMAN S. H. 1997. *Regulation of N-linked core glycosylation: use of a site-directed mutagenesis approach to identify Asn-Xaa-Thr/Ser sequons that are poor oligosaccharide acceptors*. Biochem. J. 323, 415–419.
- KOBATA A., 1998. *A retrospective and prospective view of glycopathology*. Glycoconjugate J., 15, 323–331.
- KORNFELD R., KORNFELD S., 1985. *Assembly of asparagine-linked oligosaccharides*. Annu. Rev. Biochem. 54, 631–664.
- KORNFELD S., 1987. *Trafficking of lysosomal enzymes*. FESEB J. 1, 462–468.

- KOŚCIELAK J., 1995. *Diseases of aberrant glycosylation*. Acta Boch. Pol., 42, 1-10.
- LAIDLER P., LITYŃSKA A., 1997. *Tumor cell N-glycans in metastasis*. Acta Bioch. Pol. 44, 343-357.
- LEHRMAN M., 1991. *Biosynthesis of N-acetylglucosamine-P-dolichol, the committed step of asparagine-linked oligosaccharide assembly*. Glycobiology 1, 553-562.
- LIS H., SHARON N., 1993. *Protein glycosylation. Structural and functional aspects*. Eur. J. Biochem. 218, 1-27.
- MACKIEWICZ A., SCHULTZ D., MATHISON J., GANAPATHI M., KUSHNER I., 1989. *Effect of cytokines on glycosylation of acute phase proteins in human hepatoma cell lines*. Clin. Exp. Immunol. 75, 70-75.
- MCDOWELL G., GAHL W., 1997. *Inherited disorders of glycoprotein synthesis: cell biological insight*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 215, 145-157.
- MOREMEN K. W., TRIMBLE R. B., HERSCOVICS A., 1994. *Glycosidases of the asparagine-linked oligosaccharide processing pathway*. Glycobiology 4, 113-125.
- NATSUKA S., LOWE J. B., 1994. *Enzymes involved in mammalian oligosaccharide biosynthesis*. Curr. Opin. Struct. Biol. 4, 683-691.
- O'KEEFE E., MORDICK T., BELL J. E., 1980. *Bovine galactosyltransferase: interaction with α -lactoalbumin and the role of α -lactoalbumin in lactose synthetase*. Biochemistry 19, 4962-4966.
- OKHURA T., FUKUSHIMA K., KURISHAKI A., SAGAMI H., OGURA K., OHNO K., HARA-KUGE S., YAMASHITA K., 1997. *A partial deficiency of dehydrodolichol reductase is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome*. J. Biol. Chem. 272, 6868-6875.
- OPDENAKKER G., RUDD P. M., PONTING C. P., DWEK R. A. 1993. *Concepts and principles of glycobiology*. FASEB J. 7, 1330-1337.
- OWADA M., NEUFELD E. F., 1982. *Is there a mechanism for introducing acid hydrolases into liver lysosomes that is independent of mannose-6-phosphate recognition?* Bioch. Bioph. Res. Commun. 105, 814-820.
- PANNEERSELVAM K., FREEZE H. H., 1996. *Mannose corrects altered N-glycosylation in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome fibroblasts*. J. Clin. Invest. 97, 1478-1487.
- PAQUET M. R., MOSCARELLO M. A. 1985. *The modulation of glycosyltransferase activity in Golgi membranes*. [W:] *Membrane fluidity in biology*, t. 4 Cellular aspect, Academic Press, str. 209-245.
- PAREKH R. B., DEWK R. A., THOMAS J. R., OPDENAKKER G., RADEMACHER T. W., WITTEW A. J., HOWARD S. C., NELSON R., SIEGEL N. R., JENNINGS M. G., HAKAKAS N. K., FEDER J., 1989. *Cell-type specific and site-specific N-glycosylation of type I and type II human tissue plasminogen activator*. Biochemistry 28, 7644-7662.
- PAULSON J. C., COLLEY K. J., 1989. *Glycosyltransferases. Structure, localization and control of cell type-specific glycosylation*. J. Biol. Chem. 264, 17615-17618.
- PAULSON J. C., WEINSTEIN J., SCHAUER A., 1989. *Tissue-specific expression of sialyltransferases*. J. Biol. Chem. 264, 10931-10934.
- PRZYBYŁO M., 1998. *Budowa i synteza łańcuchów cukrowych glikoprotein*. Kosmos 238, 69-82.
- QUENTIN E., GLADEN A., RODEN L., KRESSE H., 1990. *A genetic defect in the biosynthesis of dermatan sulphate proteoglycans: galactosyltransferase I deficiency in fibroblasts from a patient with a progeroid syndrome*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 1342-1346.
- RADEMACHER T. W., PAREKH R. B., DWEK R. A., 1988. *Glycobiology*. Annu. Rev. Biochem. 57, 785-838.
- REUSER A. J. J., 1984. *Genetic heterogeneity in lysosomal storage disorders*. [W:] *Molecular basis of lysosomal storage disorders*. BARRANGER J. A., BRADY R. O. (red.), Academic Press Incorporation, Orlando 287-309.
- RUDD P. M., DWEK R. A., 1997. *Glycosylation: heterogeneity and the 3D structure of proteins*. Crit. Rev. Bioch. Mol. Biol. 32, 1-100.
- SANVADAL I. V., CHEN J. W., YUAN L., AUGUST J. T., 1989. *Lysosomal integral membrane glycoproteins are expressed at high levels in the inclusion bodies of I-cell disease fibroblasts*. Arch. Biochem. Biophys. 271, 157-167.
- SCHACHTER H., 1986. *Biosynthetic controls that determine the branching and microheterogeneity of protein-bound oligosaccharides*. Biochem. Cell Biol. 64, 163-181.
- SEAMON K., 1991. *Evaluation of recombinant glycoproteins*. GlycoNews, summer91, 5-7. Oxford GlycoSystems Ltd, Abingdon, UK.
- SHAH S., LANCE P., SMITH T. J., SCHACHTER H., 1992. *n-Butyrate reduces the expression of β -galactoside α 2,6-sialyltransferase in Hep G2 cells*. J. Biol. Chem. 267, 10652-10658.
- SHAKIN-ESHLEMAN S. H., SPITALNIK S. L., KASTURI L., 1996. *The amino acid at the X position of Asn-X-Ser sequon is an important determinant of N-linked core-glycosylation efficiency*. J. Biol. Chem. 271, 6363-6366.
- SOUSA M. C., FERRERO G. M., PARODI A. J., 1992. *Recognition of the oligosaccharide and protein moieties of glycoproteins by UDPGlc:glycoprotein glucosyltransferase*. Biochemistry 31, 97-105.
- VAN SCHAFTINGEN E., JAEKEN J., 1995. *Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I*. FEBS Lett. 377, 318-320.
- VARKI A., 1993. *Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct*. Glycobiology 3, 97-130.
- VON FIGURA K., HASILIK A., 1986. *Lysosomal enzymes and their receptors*. Annu. Rev. Biochem. 55, 167-193.
- WADA Y., NISHIKAWA A., OKAMOTO N., INUI K., TSUKAMOTO H., OKADA S., TANIGUCHI N., 1992. *Structure of serum transferrin in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome*. Bioch. Bioph. Res. Commun. 189, 832-836.
- YAMASHITA K., IDOE H., OKHURA T., FUKUSHIMA K., YUASA I., OHNO K., TAKESHITA K., 1993. *Sugar chains of serum transferrin from patients with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome*. J. Biol. Chem. 268, 5783-5789.
- YEH J. C., CUMMINGS R. D. 1997. *Differential recognition of glycoprotein acceptors by terminal glycosyltransferases*. Glycobiology 7, 241-251.
- ŻAK I., 1990. *Glikoproteiny ssaków*. PWN, Warszawa.