



Összefoglalva elmondható, hogy a proteoglikánok az élő szervezet fontos építőelemei, de egyelőre csak kevésé ismertek. Szerkeztvizsgálatuk, műszeres analitikájuk elsősorban tömegspektrometrián alapul. Analízisük speciális mintaelőkészítést és komplex mérési technikát igényel, melyek még ma is fejlesztés alatt állnak. A most kidolgozás alatt álló analitikai módszerek ígéretesek, reményeink szerint akár néhány éven belül sokkal többet tudhatunk meg erről a fontos vegyületcsoportról. A cikk témáját képező ismeretanyag néhány jelentős közleményét az irodalomban jegyzékben listáztuk.



IRODALOM

- [1] J. D. Esko, K. Kimata, U. Lindahl, Proteoglycans and Sulfated Glycosaminoglycans, Essentials of Glycobiology (2. kiadás), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2009.
- [2] L. Hu, M. Ye, X. Jiang, S. Feng, H. Zou, Anal. Chim. Acta. (2007) 598, 193.
- [3] N. Perrimon, M. Bernfield, Nature (2000) 404, 725.
- [4] J. Zaia, Mass Spectrom. Rev. (2004) 3, 161.
- [5] J. Zaia, OMICS, (2010) 14, 401.
- [6] V.L. Gill, U. Aich, S. Rao, C. Pohl, J. Zaia, Anal. Chem. (2013) 85, 1138.
- [7] L. Turiák, G. Tóth, O. Ozohanics, A. Révész, A. Ács, K. Vékey, J. Zaia, L. Drahos, J. Chrom. A. (2018) 1544, 41.
- [8] L. Turiák, O. Ozohanics, G. Tóth, A. Ács, A. Révész, K. Vékey, A. Telekes, L. Drahos, J. Prot. (2019) 197, 82.

Bruckner-termi előadás

Csávás Magdolna

■ DE Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék

Multivalens szénhidrátok szintézise és bakteriális lektinokkal való kölcsönhatásának vizsgálata

A lektinek szénhidrátkötő fehérjék, amelyek számos immunfolyamatban részt vesznek, szerepük van a sejtek agglutinációjában, továbbá fontos virulencia-faktorok [1]. Oligovalens, reverzibilis kötődésű szénhidrát-specifikus, kulcsszerepük van a bakteriális fertőzések kritikus lépésében, amely a gazdasejt felületéhez való adhéziós folyamatban fejeződik ki. Az antibiotikumok kezelése alternatívjaként a bakteriális lektinok célzó antiadhéziós terápia az első frontvonal lehet a patogénnel szemben, hiszen a mikroorganizmus multivalens glikoklaszterekhez kötődve nem képes a szervezetben lehorgonyozni. Kutatásaink során többértékű glikoklaszterek szintézisét valósítottuk meg, vizsgáltuk a fehérje-szénhidrát kölcsönhatás tulajdonságait, a multivalencia szerepét, az antiadhéziós terápia alkalmazásának lehetőségét. A baktérium és a gazdasejt közötti kommunikációért, az adhézió kialakulásáért felelős sejtfelszíni lektinek szénhidrátkötő helyeit a lektin specificitásának megfelelő szénhidrátokkal kívánjuk telíteni, a kölcsönhatás mértékének megsokszorozódását multivalens hatástól reméljük. Célunk Gram-negatív bakteriális lektinek dendron-típusú, multivalens szénhidrát-ligandumainak szintézise antiadhéziós terápia céljából, lektin-szénhidrát kölcsönhatások vizsgálata, biofilm-képzés gátlása.

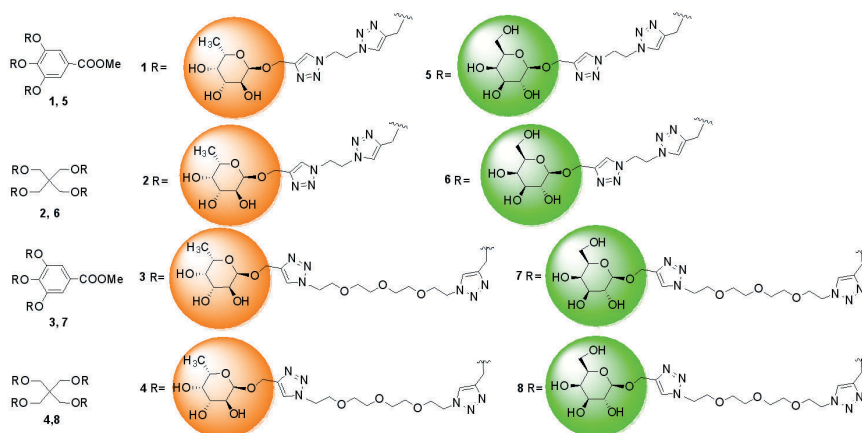
Multivalens fukozidok és galaktozidok szintézise és kölcsönhatásuk lektinokkal

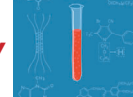
A multivalens glikoklasztereket metil-gallát- és pentaeritrit-vázra építettük fel, etilén- és tetraetilén-glikol oldalláncokat alkalmazva hídmolekulaként. A szintézist azid-alkin click-reakcióval valósítottuk meg, a hordozókra az α -L-fukópíranóz és β -D-galaktopíranóz propargil glikozidját kapcsolva. A tri- és tetraavalens fukozidok [2] (1, 3 és 2, 4), valamint tri- és tetraavalens galaktozidok (5, 7 és 6, 8) potenciális több-

értékű ligandumai fukóz- és galaktóz-specifikus bakteriális lektinoknak (1. ábra).

Az agglutináció inhibíciójának mérésével jellemezhető a lektin-szénhidrát kölcsönhatás (1. táblázat), amelyből kiderült, hogy a tetraetilén-glikol láncot tartalmazó trivalens fukozid (4) ígéretes vezérvagyület számos fukóz-specifikus lektin esetén (1. táblázat, 3., 4., 5. és 7. sora), hiszen akár három nagyságrenddel jobb potenciált mutat, mint a lektinek természetes liganduma, az L-fukóz. Galaktozidok esetén is az analóg szerkezetű 8-as tetraavalens származék bizonyult a *P. aeur-*

1. ábra. Multivalens fukozidok (1, 2, 3, 4) és galaktozidok (5, 6, 7, 8) szerkezete



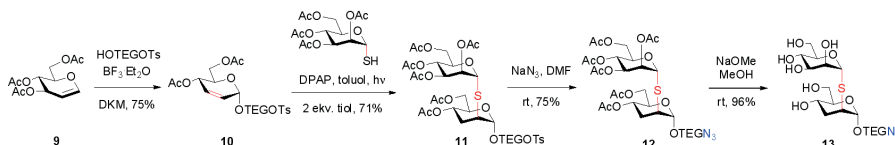


gínosából izolált galaktofil lektin legjobb ligandumának.

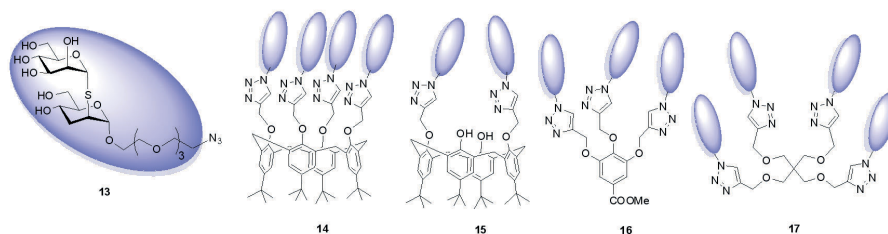
Multivalens D-mannozid-tartalmú glikoklaszterek

Az előállított multivalens mannozidok a (1-2)-S-kötésű pseudomannobiozidot tartalmaznak, amelynek szintézise regio- és sztereoselektív, fotoiniciált tiol-alkén addícióval [3] történt a 10-es telítettlen endoglikálra.

A 13-as vegyületet azid-alkin click-reakcióval kalixarénekre, metil-gallát- és pentaeritrit-hordozókra kötöttük, nyerve egy bivalens (15), egy trivalens (16) és két tetra-valens (14 és 17) mannozidtartalmú vegyületet [4].



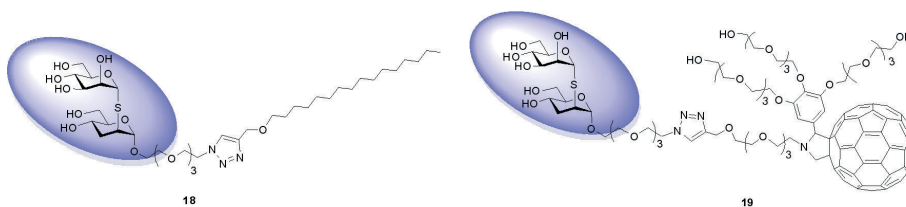
2. ábra. α-(1-2)-Kötésű pseudomannobiozid (13) szintézise tiol-én addícióval



3. ábra. Multivalens mannozidok (14, 15, 16, 17) szerkezete

Önszerveződő glikokonjugátumok

A multivalens hatás elérésének másik lehetséges módja lipofil láncokkal módosított glikokonjugátumok előállítása. A 13 mannotiobiozidot hexadecil-, (18) illetve fullerénopirrolidin (19) oldalláncokkal módosítva olyan önszerveződő, terminális mannozidokat tartalmazó klaszterekhez



4. ábra. Önszerveződő mannozidok szerkezete

jutottunk [5], amelyek bizonyítottan nanométeres aggregátumokat hoznak létre.

A mannozidok (16, 17, 18 és 19) kölcsön-

hatásait a *Burkholderia cenocepacia* mannoz-specifikus BC2L-A lektinjével vizsgáltuk (1. táblázat, jobb oldal).

Lektin-szénhidrát kölcsönhatások

| | LIGANDUM | ÉRTÉKŰSÉG | POTENCIÁL | LEKTIN | LIGANDUM | ÉRTÉKŰSÉG | POTENCIÁL | LEKTIN |
|-----|----------|-----------|-----------|--------|------------|--------------|-----------|--------|
| 1. | L-FUKOZ | 1 | 1 | PHL | D-GALAKTÓZ | 1 | 1 | PA-IL |
| 2. | 1 | 3 | 979 | PHL | 5 | 3 | 64 | PA-IL |
| 3. | 2 | 4 | 1806 | PHL | 6 | 4 | 128 | PA-IL |
| 4. | 3 | 3 | 1030 | PHL | 7 | 3 | 128 | PA-IL |
| 5. | 4 | 4 | 3784 | PHL | 8 | 4 | 256 | PA-IL |
| 6. | 4 | 4 | 128 | AFL | | | | |
| 7. | 4 | 4 | 1024 | RSL | D-MANNOZ | 1 | 1 | BC2L-A |
| 8. | 4 | 4 | 128 | AAL | 16 | 3 | 1.3 | BC2L-A |
| 9. | 4 | 4 | 256 | AOL | 17 | 4 | 2.2 | BC2L-A |
| 10. | 4 | 4 | 32 | PA-IIL | 18 | ÖNSZERVEZŐDŐ | 8 | BC2L-A |
| 11. | 4 | 4 | 16 | BC2L-C | 19 | ÖNSZERVEZŐDŐ | 4 | BC2L-A |

Összefoglalás

A bakteriális lektinek potenciális multivalens ligandumainak szintézise és a multivalencia elvén alapuló fehérje-szénhidrát kölcsönhatás vizsgálata az antiadhéziós terápia területén nyerhet alkalmazást. Különböző szénhidrátokkal (D-mannóz, L-fukóz, D-galaktóz) borított multivalens szénhidrátok ígéretes ligandumai lehetnek bak-

tériumok szénhidrátkötő fehérjeinek, így antiadhéziós terápia révén blokkolják a baktériumok kötőhelyeit, ezáltal megakadályozva súlyos betegségek kialakulását.

Köszönetnyilvánítás. A kutatás az NKFIH (K119509), a MTA Bolyai János Posztdoktori Ösztöndíj, az Európai Unió és Európai Regionális Fejlesztési Alap (GINOP-2.3.2-15-2016-00008) és az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-4, Bolyai +), az Emberi Erőforrások Minisztériuma támogatásával készült.

1. táblázat. Lektin-szénhidrát kölcsönhatások vizsgálata, a ligandumok potenciálja a lektinek természetes ligandumaihoz hasonlítva

(lektinek: PHL a *Photobacterium alyabium*, AFL az *Aspergillus fumigatus*, RSL a *Ralstonia solanacearum*, AAL az *Aleuria aurantia*, AOL az *Aspergillus oryzae*, PA-IIL a *Pseudomonas aeruginosa* fukolektinjé, BC2L-C a *Burkholderia cenocepacia* szuperlektinjé; PA-IL a *Pseudomonas aeruginosa* galaktofil lektinjé; BC2L-A *Burkholderia cenocepacia* mannoz-specifikus lektinjé)

IRODALOM

[1] Carbohydrate Recognition: Biological Problems, Methods, and Applications (ed.: B. Wang, G. Boons), Wiley, 2011.
 [2] G. Jančaříková, M. Herczeg, E. Fudjardarová, J. Houser, K. E. Kövér, A. Borbás, M. Wimmerová, M. Csávás: Chem. Eur. J. (2018) 24, 4055–4068.
 [3] L. Lázár, M. Csávás, M. Herczeg, P. Herczegh, A. Borbás: Org. Lett. (2012) 14, 17, 4650–4653.
 [4] M. Csávás, L. Malinová, F. Perret, M. Gyurkó, Z. T. Illyés, M. Wimmerová, A. Borbás: Carbohydr. Res. (2017) 437, 1–8.
 [5] M. Csávás, T. Demeter, M. Herczeg, I. Timári, K. Kövér, P. Herczegh, A. Borbás: Tetrahedron Lett. (2014) 556983–6986.