

Oligo- és poliszacharidok, proteoglikánok

Jakab Lajos dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az írás a kis leucingazdag proteoglikánok összefoglalása után, amelyben utal a lurnican és a fibromodulin sajátosságaira, az inter- α -tripszin-inhibitorral foglalkozik. Kiderült, hogy a molekula eredetileg is tartalmaz savanyú glikánláncot a neutrális oligoszacharidok mellett. A proteoglikán gazdag kapcsolatrendszerének összefoglalása után kiemeli ezen szerkezet „önfeláldozó” funkcionális viselkedését. Ismeretes „akutfázis-reaktáns” volta mellett érinti az ovárium működését irányító szerepét, és említi antiinflammatorikus tulajdonságát. Ezt követően, a CD44-transzmembrán-szerkezet érintése után, összefoglalja sajátos hialuronánkapcsolatát, további élettani funkcióit és proteoglikán szerveződését. Ezután a hialuronán felépítésbeli sajátosságai, a fehérjementes láncstruktúrák kialakulása, a fragmentumok szerepe kerül tárgyalásra. A tanulmány összefoglalja az inter- α -tripszin-inhibitorral összefüggő, szerteágazó kapcsolódási rendszerben elfoglalt szerepet is. Röviden érintődnek a hialuronán élettani, kórélettani vonatkozásai. Megfogalmazódik a kötőszöveti alapállomány felépítésében, működésében, élettani és kóros viszonyok között betöltött nélkülözhetetlen szerep. Ezután érintődik a főbb, patológiás folyamatokat befolyásoló tevékenység, néhány klinikai vonatkozás. Röviden elmondható, hogy a hialuronsav egyedi fiziopatológiás szerepe az extracelluláris mátrix létrejöttében, működésében rejlik. Összefoglalva elmondható, hogy az inflammatív folyamatok során a nagy, egész molekula antiinflammatív, a rövidebb láncok, fragmentumok sokasága proinflammatív szignalizációs hatást gyakorol. Az inter- α -tripszin-inhibitor struktúraszerveződést irányító molekula „beolvad” az egymással összefüggő, egymást feltételező processzusok sűrűjébe – bár tulajdonképpen eltűnik, hatásában azért tetten érhető. A TSG-6-ban és a C-reaktív fehérjében valódi, pozitív „akutfázis-reaktáns”-ra találhatunk. *Orv Hetil.* 2018; 159(16): 620–627.

Kulcsszavak: kis leucingazdag proteoglikánok, inter- α -tripszin-inhibitor, CD44, hialuronán, szerkezet/funkció

Oligo- and polysacharides, proteoglycans

After clearing up the confusion in the previously used nomenclature, the paper discusses the family of small-leucin-rich glycoproteins. After mentioning the family and its role in the organisation of the ground substance and in the regulation of inflammation, one unique molecule of proteoglycans is presented. This molecule is the inter- α -trypsin inhibitor. It has turned out that this peculiar molecule originally contains glycosaminoglycan beside the neutral carbohydrates. After summarizing the numerous connections of the proteoglycan molecule, the “self-sacrificing” nature of the molecule is presented. It is noted that the functions of the ovaries are also controlled by this molecule. The unique structure and fundamental function of the CD44 is also analysed. The CD44 is a transmembrane proteoglycan receptor with diverse functions and actions. The organisation has intramolecular, transmembrane sections, a stalk and one globular part and contains glycosaminoglycan and oligosacharids, too. The construction contains sialic acid residues at end positions of the molecular chains, which hinder it from joining other sialic acid structures in terminal positions. Therefore, this molecule has to be separated to open up a way for the sequencing neutral molecule (e.g., hyaluronan) to be attached. CD44 is the most important, but not the only receptor of hyaluronan. It can form connections with a lot of constructions, e.g., blood cells, the human endothelial, adventitial and mesenchymal. Human extracellular matrix proteinases can change the receptor’s structures. Both the molecular and the supramolecular complexes boast unique features. The giant hyaluronan chains can connect to hyaluronan-binding proteoglycans – particularly hyaladherins to hyaluronectins – to create supramolecular connections and networks. The molecular mass of the fragments of hyaluronan is in the range of some kDs, while the whole molecule weighs up to several million Ds. The fragments are independent masses and can form attachments by themselves. The fragments have important inflammatory effects. Previously unidentified proteoglycan fragments have also been identified. Five of the ten

identified fragments are secreted after synthesizing and stored in the granula of human cells. These strange characteristics are connected to the features of chromogranins/secretogranins. Nevertheless, this is another system of the organism, the functional, molecular structures of which are synthesized in neuroendocrine cells.

Keywords: small-leucin-rich proteoglycans, inter- α -trypsin inhibitors, CD44, hyaluronan, structure/functions

Jakab L. [Oligo- and polysaccharides, proteoglycans]. *Orv Hetil.* 2018; 159(16): 620–627.

(Beérkezett: 2017. december 7.; elfogadva: 2018. január 23.)

Rövidítések

ECM = extracelluláris mátrix; GF = (growth factor) növekedési faktor; GG = glükózaminoglikán; GP = glükoprotein; HA = hialuronán; HABD = (HA-binding domain) HA-kötő domén; HA-BP-s = HA-kötő proteinek; infl. = inflammatio; I α TI = inter- α -tripszin-inhibitor; PG = proteoglikán; PRELP-PG = prolin-arginin-leucin-gazdag PG; PS = poliszacharid; SLR-PG = (small-leucin-rich proteoglycan) kis leucingazdag proteoglikán; TSG-6 = tumornekrózisfaktor-alfa (TNF α)-stimulált gén-6 termék

Korábban a protein és a neutrális szénhidrát alkotta összetett vegyületeket a glükoprotein (GP) megnevezés illette. Igaz ugyan, hogy szigorúan véve már ez a megjelölés sem volt teljesen pontos, mert a fogalomkörbe a neuraminsavszármazékok is besorolódtak. Proteoglikán (PG) megjelölés a fehérjék és a savanyú poliszacharidok (PS) alkotta szerkezeteket értették. Kiderült azonban, hogy a neutrális és a savanyú szacharidok ugyanazon molekulán belül is előfordulnak elég gyakran. Így a proteoglikán megjelölés látszik a legkorrektebbnek. Igaz, hogy a GP-ek döntő részben a vérben és a testnedvekben lelhetők fel, bár a szövetekben is megtalálhatók, míg a savanyúglikán-szerkezetek döntően, de nem kizárólag, a szövetekben található. Ismertté vált például, hogy az inter- α -tripszin-inhibitor (I α TI) mindig tartalmaz glükózaminoglikán (GG)-láncot is neutrális szénhidrát mellett [1–3]. Korábban a neutrális PG-ok irodalma volt terjedelmesebb, ma már igen bőséges irodalma van a vegyes, összetett PG-oknak, GG-oknak is. Főként a szöveti előfordulású PG-ok irodalma gazdagodott, amelyek vérben, vizeletben és testnedvekben is fellelhetők, élettani és kóros folyamatokban egyaránt. A szérumsav-PG-ok és a szöveti PG-ok gazdag irodalmában az érintett vegyületek – például a gazdag szénhidrát-tartalmú orozomukoid vagy a makroglobulin, haptoglobulin, transzferrin, coeruloplazmin stb. – *sub titulo* „fehérje” szerepelnek [4–6]. A szérumsav-PG-ok között ma már gyakrabban találkozunk például a külön famíliákba sorolt kis leucingazdag PG-okkal (SLR-PG), ezen a csoporton belül pedig a prolin-arginin-leucin gazdag PG-okkal (PRELP-PG), bár szerkezetük kissé eltérő [2]. A savanyú szénhidrátokat tartalmazó molekulák a fehérjemaghoz tapadnak, és mindig tartalmaznak savanyú

szénhidrátokat. SO₄-gyökökkel rendelkezik a kondroitin-4 és -6-SO₄, a dermatán-SO₄, a keratán-SO₄, a heparán-SO₄; SO₄-mentes a hialuronán (HA) és a kondroitin. Az I α TI tartalmaz kondroitin-SO₄-ot [6, 7]. A szénhidrátot hordozó molekulák a proteinmaghoz (core) kapcsolódnak. A magok diverzitása jelentős, számuk 32 körül van. Meg kell jegyezni, hogy a savanyú PG-ok egyik része glükuronsavat, másik része iduronsavat tartalmaz. Az utóbbiak közé tartozik a biglikán, a dekorin, a verzikán, az α 5 β 1-integrin, a szerglicin és a CD44. Ennek pontos következménye még nem tisztázott, de feltűnő, hogy minden említett kompozíció szerepet kap az inflammatio (infl.), a természetes immunválasz lezajlásában.

Az extracelluláris mátrix (ECM)

Az ECM felépítése változatos, inhomogén, szervenként, szövetenként eltérő. Tartalmaz sajátos sejtfeleségeket (szövetspecifikus és egyéb), rostos elemeket (kollagén, elasztin, fibrilláris) és a befogadó, korábban amorfnak vélt úgynevezett alapállományt. A sejten kívüli komponensek együttese az ECM. Sokan a felsoroltak közül a két utóbbi összetevő-feleséget nevezik ECM-nak. A funkcionális elemek sokfélesége az ECM-ban tartózkodik hosszabb-rövidebb ideig. Vannak állandó elemek is. Az ECM az embrionális fejlődés motorja, a sejt differenciálódás bölcsője, a sejtek vándorlásának talaja. A molekuláris elemek mennyisége csak megbecsülhető. Ezek között az egyik legfontosabb a hialuronán (HA), amely minden szervben különböző mennyiségben található, szorosan együttműködve a többi építő, mozgó elem sokaságával. További fontos molekuláris elemek a GP-ek, PG-ok, az enzimek, a cito- és kemokinek, a növekedési faktorok, a receptorszerkezetek és a mediátor és moderátor molekulák. A gazdag mozgó, építő, fibrilláris elemekből állnak össze a hálózatos struktúrák, membrán-szerkezetek. A kollagénrostok összetétele és mennyisége a molekulák egyedi tömege, a szövet típusa és a funkcionális állapot függvényében széles skálán mozog. A HA például 100 és 1000 kD között, az elasztikus rostok 70 kD körül mozognak. Főként a vese, a tüdő és a bőrszövet gazdag elasztinban. A molekuláris építőelemek között a HA emelhető ki. Az óriási, egyszálú szerkezet kiépítését hormonok, citokinek, növekedési faktorok (GF) vezérlik. A HA sok kapcsolódó molekulával kötődik össze.

Első helyen kiemelhetők a HA-kötő proteinek (HA-BP-s), a TNF α -stimulált gén-6 termék (TSG-6), és a PG-ok (béta-glikán, verzikán, neurokán, szindekán stb.). Az I α TI-familia-tagok legfőbb funkciója az infl., sérülés lezajlásában betöltött szerep (akutfázis-reakció), továbbá az ováriumfunkció, és az oocytaevolúció, -funkció irányítása. A kollagén és az elasztin kóros fejlődése és felépítése klinikai következményekkel járhat (osteoporosis, osteoarthritis, aneurysma arteriarum, osteogenesis imperfecta stb.) [6–9].

Kis leucingazdag PG (SLR-PG)-csoport

Az SLR-PG-famíliaba sorolódik a szérum prolin-arginin és a leucingazdag PG-ok is. A megismert tagok száma már meghaladja a tízet. Mind a szerkezet, mind a funkció egyedi sajátosságokkal ruhazza fel az egyes tagokat. Több is (például biglikán, dekorin) tartalmaz kondroitin-SO₄A-t és dermatán-SO₄-ot. Közöttük 50%-os a szekvenenciaazonosság.

A fibromodulinban tirozin-SO₄ található, hasonlóan a neurokánhoz [6, 7]. Széles körű a komplementrendszer funkcióval való összefüggés. A fibromodulinkomplement aktiváló, mediátorok a fibromodulin, a prolargin és a biglikán. A gerjesztett hatás nem egyirányú, nem azonos; többségében gátló effektus érvényesül. Domináns a szénhidrátszerkezet-kötés. A komplementrendszer aktivációs útjai ismertek. Az elsődleges aktivációs út beindításában az immunglobulin G és M (IgG, IgM), a C-reaktív protein, a lipopoliszacharid (LPS) és a DNS-rendszer jeleskedik. Az alternatív aktivációs utat az instabil C3-as komponens autoaktivációja indítja meg. A harmadik, úgynevezett lektinút esetében a mannozkötő lektinek és a szénhidrátban gazdag molekulák kötése a determináns. A C1q köt dekorint, továbbá fibronektint, laminint, fibromodulint. De csak az utolsó komponens, az SLR-PG aktivitásfokozó kapacitása. Az oszteoadherin faktor H-hoz kapcsolódva inhibitoroként munkál, így válva fontos regulátorrá. Az említendő, vonatkozó klinikai folyamatok a lupus erythematosus disseminatus, a haemolyticus uraemiás szindróma és a glomerulonephritis. Kongenitális klinikai szindrómák hátterében is fellelhetők SLR-PG-anomáliák, például Hutchinson–Gilford-szindróma (progeria), osteogenesis imperfecta, Ehlers–Danlos-szindróma [6, 10–13]. Érdemes a lumikánt néhány szóval külön is megemlíteni: SLR-PG-tag, a csoportba sorolható többi taggal együtt egy-egy maghoz (core) csatolódnak a molekuláris elemek. A lumikán körülbelül 40 kD tömegű alakzat. A lumikán (önállósult magprotein) szinte minden szerv ECM-ában, sejtek felszínén fellelhető. Szulfatált tirozint tartalmaz, tehát egy szulfatált GP. A cornea keratokánt, keratán-SO₄-ot tartalmaz, tehát neutrális GP + keratán-SO₄-tartalmú PG-molekula egyszerre. Mint a matrikinek általában, regulálja a sejtproliferációt és a sebgyógyulást (dekorin, biglikán stb.) [14, 15]. A csoportidegen agrin, perlekán és szindekán más tulajdonságokkal rendelkezik. A csoporttagok szinte

mindegyike osztozik a kollagénrost-szerkezeti hatás tekintetében. Az ECM-ban különböző mennyiségben, diffúzan helyezkednek el [5, 7].

A famíliatagok legfőbb funkciójaként a kötőszöveti mátrix struktúrájának megformálása, működésének irányítása, épségben tartása, szükség esetén, például sérülés esetén vagy infl.-s folyamatokban a restitúció, szanáció regulációja említhető. A komplementrendszerrel való kapcsolat kiegészítendő azzal, hogy infl.-ban, annak lezajlásában a konnatális és adaptációs immunválasz mozgásba hozása és befolyásolása is kiemelt szerepei közé tartozik. Ki kell emelni a kollagénrostképzést is [16].

A cartilagoszövetben található többek között a kifejezetten negatív elektromos töltésű aggregán nagy mennyiségben. Ugyanitt található a fibromodulin, a fibronektin, valamint a laminin. Ezek mind részesekek a folyamatokban (például infl.). Az oszteoadherin a TGF β -t (transzformáló növekedési faktort) is bevonva köti az α V β 3-integrin. A TGF β gátló hatása a szöveti fibrosis mértékének, az infl.-nak csökkenésével jár. Szöveti sérülés, károsodás után a restitúció csak összehangolt, együttes tevékenység eredménye lehet. Itt megemlítendő több klinikai vonatkozás, kóros folyamat. Ilyenek a polyarthrit chronic progressiva, az inflammatio chronica és a különböző osteoarthritis folyamatok. Különös figyelmet érdemel az atherosclerosis patogenezisében betöltött szerepkör [17–19] (1. táblázat).

1. táblázat | Az ismertebb kis leucingazdag proteoglikánok

	Extracelluláris mátrix	Rostszövet	Komplementrendszerrel kapcsolat
Asporin	+	+	–
Biglikán°	+	+	+
Kondroadherin	+	–	+
Devorin°	+	–	+
Epifikán	+	+	–
Fibromodulin°	+	+	+
Keratokán	+	+	–
Lumikán	+	+	+
Oszteoadherin	+	+	+
Osteoglicin	+	+	–
Opticin	+	–	–
Prolargin	+	+	+

Jelmagyarázat: °kapcsolat a TGF β -val

Inter- α -tripszin-inhibitor (inter- α -inhibitor)

A humán szérumban fellelhető I α TI fehérje + szénhidrát molekula [20]. Szérumbeli koncentrációja 50 mg/dl körül mozog (tisztasági fok fontossága). Cerebralis liquor-

ban, synovialis fluidumban, vizeletben egyaránt jelen van. A korábbi megnevezés változóban van: ma már egyre inkább inter- α -inhibitorként említődik. Az utóbbi időben lényegesen bővültek az ismeretek a molekuláról, így az összetételbeli és a funkcionális jellegzetességek egyaránt jelentősen kiegészültek. Régebben GP-ként tartották számon, és ismert volt antiplazminkapacitása. Az összetétele a korábban fehérjének tartott bikunin (mag), a kis bikunin poliszacharidok (körülbelül 40 kD), a hozzá kötődő nehézlánc (körülbelül 75 kD), valamint az oligoszacharid-könnyűláncok. A maghoz rögzül a kondroitin-SO₄-lánc, amelyhez a többi kapcsolódó molekula, a von Willebrand-molekula egy doménje és mások is kötődnek. Az oligoszacharidcsoportok fukóz- és szialinsavmolekulákat is tartalmaznak. Az úgynevezett nehézláncok fontos alkatrészek. Összesen négyféle nehézlánc típus ismert (H1–4) [21–23]. Képződhetnek a tumornekrózisfaktor-stimulált gén-6 (TSG-6) hatására. Ezeknek két doménje van, amelyek közül az egyik az úgynevezett Link-modul, mely egyúttal szuperfamiliatagnak is tekintendő. A nehézláncok a molekulában szorosán egymás mellett helyezkednek el. A Link-modul és a nehézláncfragmentumok önálló funkcionális kapacitással rendelkeznek. A bikunintermelődést citokinek (IL6, IL1, TNF α) szabályozzák, a TSG-6-ot hasonlóképpen – ez magyarázza a korábban kapott besorolást. Az I α TI „akutfázis-protein”. Aktív infl.-s folyamatokban a szérumban és a synovialis fluidumban a koncentráció emelkedik. A bikunin + TSG-6 + egy nehézlánc már kb. 120 kD tömeget jelent, az egymáshoz viszonyított molekularitás akvivalens. A bikunin és a mag együtt összetett szerkezet (fehérje-, fukóz- és szialinsavtartalmú oligoszacharidlánc és kondroitin-SO₄). Májból, fibroblastokból származhatnak, de más sejtekből is eredhetnek. A TSG-6 legelőször a bikunin nehézlánchoz kötődik verso similitér. A leírásból is kiviláglik, hogy az I α TI nem stabil, állandó molekula. A sok kötődési lehetőség szinte állandóan változó molekuláris struktúrát eredményez. Funkcionális szerkezetű molekuláris struktúráról van szó [23–26]. Az I α TI-ben leginkább az 1-es és a 4-es nehézlánc tartható állandónak. Az I α TI embrionális organizátor, a későbbiekben a multiplex kapcsolódási lehetőségei teszik az ECM egyik/a nélkülözhetetlen tagjává. A mátrixhoz tartozó molekuláris tömeg és celluláris alkatrész szövetenként változik. A cartilago szövetében a celluláris frakció körülbelül 10%-ot tesz ki.

A vizsgálatok tanúsága szerint a TSG-6, az I α TI különösen nem tartható pusztán GP-nek. Ehhez az is hozzátehető, hogy a bikuninhez az oligoszacharidok mellett kapcsolódik egy kondroitin-SO₄-lánc is. A kondroitin-SO₄-lánc 3–6 SO₄-gyököt tartalmaz tetraszacharidonként. A monoszacharidláncok 27–34 szénhidrátmolekulát hordoznak [27]. Az I α TI antiplazmin-, valamint komplementrendszer-aktivációs hatása, infl.-t reguláló szerepe alapján fontos klinikai vonatkozásokkal találkozhatunk. Citrullinált I α TI-nehézlánc-ellenes autoantites-

teket mutattak ki polyarthritiss chronica progressívában, diagnosztikus és differenciális diagnosztikus felhasználhatóságot remélve [28]. Ismertté váltak I α TI-nehézláncokkal kapcsolatban végzett vizsgálatok pszichotikus betegek esetében a szérumban, valamint diabetes mellitusban (2-es típus). Ez utóbbi esetben nehézlánc típus-4 fragmentumait mutatták ki a vizeletben, vesekárosodás eseteiben [13, 29–31].

A CD44-receptor (R)

A CD44 egy nagy transzmembránfelszíni R, amely az N-terminálistól a C-terminálisig több részre tagolható. Mint lymphoid sejtmembrán R régóta ismert. Beszélhetünk rövid citoplazmatikus transzmembránszakaszról, rövid törzsről és a nagy HA-kötő doménről (HABD). A törzs és a globuláris szakasz tartalmaz szénhidrátokat, ezek tehát PG-molekulát alkotnak, valamint GP-eket. A törzsen kondroitin-SO₄ és heparán-SO₄ kötődik, így minősülnek PG-ná, míg a döntően globuláris rész birtokolta OS-csoportok és glikozilált szakaszok miatt beszélhetünk GP-ekről. A törzsen és a HABD-en N- és O-glikozilációs helyek egyaránt fellelhetők. A transzmembránszakaszhoz lipidmolekulák csatlakoznak poszttranszplantációs modifikáció révén [32–35]. A globuláris domén és az aglobuláris domén specifikus HA-kötőhelyek lévén adekvát struktúrák birtokosai. A HABD körülbelül 150 aminosavat inkorporál. Fontos megfigyelés, hogy az N- és O-glikán-kötő-helyek OS-csoportjai láncvégi pozícióban szialinsavat tartalmaznak. Ezek gátolják az OS felismerését és a kötődést. Ezeknek tehát le kell választódnium a láncvégekről, így válik reálissá az OS-felismerés és -kötés. A láncvégi szialinsav tehát blokkolhatja a HA-kötést. A CD44 így hát nem szilárd, merev alakzat, alkalmazkodásra, funkcióváltásra képes [36–38]. A mátrixproteinek a CD44R finom szerkezetmódosítására képesek, például F-aktin közbejöttével. Az F-aktin-kötődés létrejöttében ezrin-radixin-moezin molekuláris szerkezet szerepe feltételezhető. E jelenség munkál a tumoros sejtek inváziójában. A radixinmolekula egyaránt képes kapcsolódni mátrixproteinázokkal és CD44-gyel. A mátrixban található egy metalloprotein, amely egy katalitikus és egy haemopexinszerű domént hordoz, és így szubsztátumfelismerésre és degradációra egyaránt képes. Az ezrin-radixin-moezin komplexus egyik doménjének szerepe széles körben vizsgálat tárgya. A CD43, CD44, P-szelektin ligandum-1, neutrális endopeptidáz, ICAM2 szerepével kapcsolatban is folynak vizsgálódások [39, 40]. Így az említettekén túl a CD44 képes kapcsolódni radixinnal, sajátos következményekkel. A CD44R-funkció kiemelhető bizonyos patológiás folyamatokkal kapcsolatban. Ilyenek az infl.-s folyamatok, a cardiovascularis betegségek, valamint egyes tumoros betegségek (carcinomák) [38, 41, 42].

Hialuronán. Tumornekrózisfaktor-stimulált gén-6 termék (TSG-6)

A HA olyan hosszúlancokat képző glikánszerkezet, amely kivételként fehérje magot/komponenst nem tartalmaz. N-acetil-glükózaminból és glükuronsavból felépülő, oligoszacharidegységekből álló óriási poliszacharidmolekula. Molekuláris tömege széles skálán mozog, elérheti a milliós, akár többmilliós nagyságrendet. Hamar HABP-vel, hialuronectinnel társul. Ez egy óriási GP molekula a többi HA-kötő szerkezet között. Ezek közreműködésével, a SLR-PG-ok elengedhetetlen aktivitásával alakul ki az ECM-ban a szabályozott elrendeződés. A humán agyszövetben a kötődő HA-láncok nagy mennyiségben találhatóak hialadherinnel együtt [43–46]. A HA más szerkezetekhez való kapcsolódásának különböző lehetőségei vannak. A hialadherinfamília-tagok a HA kötőhelyeihez csatolódnak Link-modul közbejöttével. Ez a TSG-6 100 aminosavból álló darabja. Más közvetítő molekulák is ismeretesek. Ilyenek az aggregán, a brevikán, a neurokán és a verzikán).

A HA-láncok hossza nagyon változó. Ennek megfelelően a leghosszabb láncok molekuláris tömege elérheti a 7–11 kD-t. Embrióban a mesodermában nagy volumenben van jelen. Szerepe elengedhetetlen a mesenchyma, az ECM fejlődésében, kiépülésében, a finom szerkezet megformálásában, az érrendszer kialakulásában, épsége folyamatos megőrzésében (adventitia, intima). A már érintett kapcsolódási képessége figyelemre méltó [47, 48].

A mennyiség, az elhelyezkedés, a strukturalitás szabályai elengedhetetlenek az ECM-funkció realizálódásában, a molekulákkal való folyamatos „szóváltás” révén. Ezekben hatásos közreműködő a TSG-6 egyik doménje, a Link-modul. Lehetőség nyílik a HA-kötő domén és a Link-modul találkozására. Ezt a folyamatot a nyirokerekek endothelialis membránja, a macrophag sejtfelszín termékei előrelendítik. Lehetséges, hogy a HA-kötő domének együttesen tapadnak meg a Link-modulon. Ezen mechanizmusok módosíthatják egyes tumorsejtek mobilitását, szaporodását. A folyamatokban a lektikánok (aggregán, brevikán, neurokán és verzikán) is közreműködhetnek, különösen a verzikán gazdag GG-tartalmú molekulákban. A HA-depolimerizáció függ a környezeti pH-tól. A HABD-ek nem módosítják a depolimerizációt. A nagy tömegű HA szupramolekuláris hálózatot vagy membránszerű szerkezetet épít ki. A degradált vagy fragmentált HA kettős arculatot hordoz. A hialuronidázok sok fajtája ismert. A peroxinitrit kizárólagosan az infl. szövetben degradálja a HA-t, de a heparint, heparán-SO₄-ot nem. A HA összes mennyisége a humán szövetben körülbelül 20 gr. A korábban inertnek tartott alanyanyagban a folyamatos turnover 1,5 g/nap. HA-ban igen gazdag a köldökzsín, a cumulus oophoricus és az ízületi synovialis fluidum. A HA-TSG-6 keresztkötések felnőttkorban reverzibilisek, a láncok flexibilisek, a szükségletekhez alkalmazkodva. A Link-modul-família-tagok hasonlóan

azok. Ezen tulajdonságoknak klinikai vonatkozásaik is vannak. Megtalálhatók a kondroprotektióban, cirrhotikus hepatitisben, infarctus myocardii esetén, mindenfajta, de leginkább bőrsérülésben [40, 44, 45].

A CD44, a nagy sejtmembránkomplexus a HA legfontosabb, specifikusnak mondható R-a. A polimer- és lánfragmentumok megkötésére egyaránt alkalmas. A CD44 különféle sejtek membránján lelhető fel, így lymphoid sejteken, macrophagokon, monocytákon, endothelium- és epitheliumsejteken, thrombocytákon, különösen infl. esetén. HA-stimulátorok a TNF α , IL2, kemokinek. A monocytákat inkább az IL1, TNF α , LPS stimulálja. Néhány citokin gátolja a HA-CD44 kötődést (például IL9, IL13). A specifikus antitestek hasonló hatásúak, és csökkentik az infl.-t. Az ECM-lebontási termékek, a fragmentumokat felismerő szerkezetek hasonlóan védelemre szolgálnak például infl., sérülés esetén, tehát a természetes és adaptációs immunválasz egyaránt aktiválódik. Az ECM-ban, az endotheliumon a HA + CD44 + I α TI együttesen hasonló védelmi szerepet játszanak. A HA-fragmentumok sokasága körülbelül 5 kD molekuláris tömegtől kezdődően kerül felismerésre. A HA-fragmentum felszaporodása az egyik legkorábbi hírnök polyarthritiss chronica progressivában experimentálisan. A komplexus nagyfokú adhezivitást mutat a leukocytákkal. A HA-komplexusok, amelyek TSG-6 mellett szükségszerűen tartalmaznak I α TI-alkatrészt is, nagymérvű felszaporodással járnak az infl.-s szövetekben, CD44-mediált fehérvérsejtgörgést (rolling) segítve [49, 50]. Hasonlóan segítik a TSG-6 molekula egyik doménjén keletkező tapadó felület kialakulását. Ez a Link-modul szuperfamília-tag, amely domináns funkcionális szereppel rendelkezik, mint már volt róla szó. A TSG-6 gyors oligomerizációt mutat, és így találkozik az oligomer HA-molekulákkal és -fragmentumokkal. Ezt gyors kötés követi I α TI-val. Hamar TSG-6 + HA keresztkötések képződnek. Az I α TI-nehézláncok leválva szabadon is találhatóak a szövetekben, szérumban. A levált nehézláncok saját funkcióval bírnak, mint már említettünk. A reakció vagy Mg⁺⁺ vagy Mn⁺⁺ ionok jelenlétében zajlik. A TSG-6-molekulák egymáshoz tapadva is lehetnek keresztkötések létrehozói [51, 52].

A TSG-6-nak tehát az I α TI-val összekapcsolódva széles körű összeköttetései keletkeznek. Az említetteken túl HA mellett kapcsolódhat GG-láncokkal (kondroitin-SO₄, dermatán-SO₄, keratán-SO₄, heparán-SO₄, heparin), más PG-okkal (mint aggregán, verzikán) vagy pentraxin-3-mal. Idesorolható még a tromboszpondin is. Igen fontos megemlíteni, hogy a TSG-6 egymagában is képes HA-keresztkötések kialakítására. Elősegíti a tromboszpondin-4- és a fibronectin-összeköttetést. A TSG-6 maga is PG-kompozíció. A Link-modul-lánc 95–100 aminosavból építkezik. Az I α TI + TSG-6 komplexus a különböző patológiás folyamatokban keletkező synovialis fluidumban éppúgy jelen van, mint arthritisek esetén [53–55]. Az I α TI organizátori kapacitását megosztva, különösen kóros viszonyok között, a PG TSG-6-tal szó-

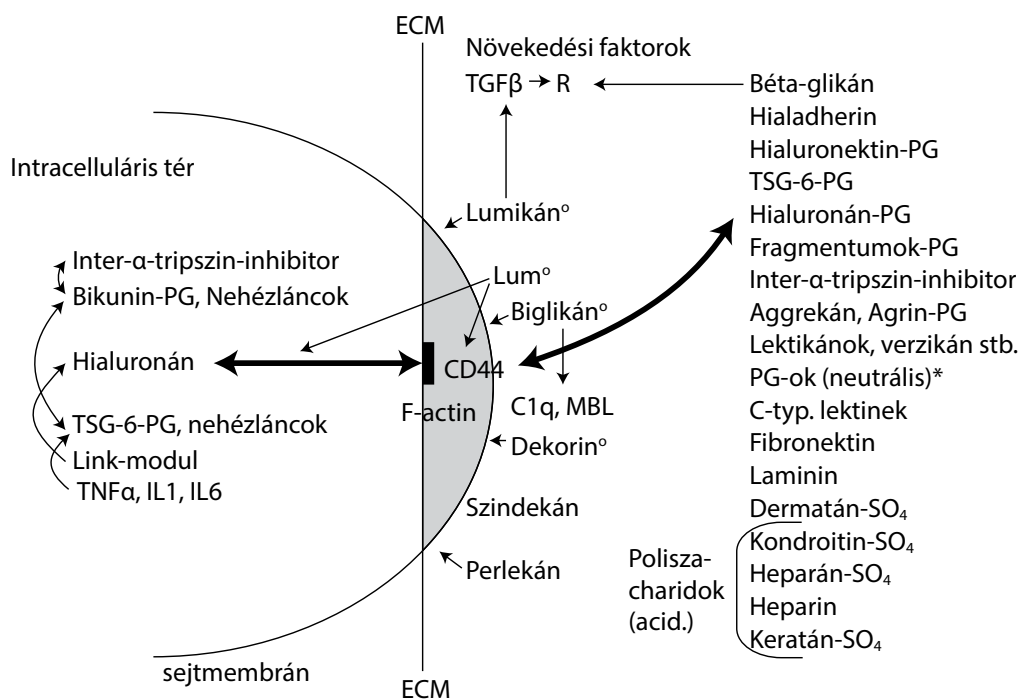
vődve behálózza az ECM-ot, a HA-val összefonódva bevonja a rostos szöveteket (kollagén, elasztin, fibrilláris) és a sejt elemeket egyaránt. Az utóbbiak a kötőszöveti alapanyag tömegének körülbelül 10%-át teszik ki [56, 57] (1. ábra).

Következtetés

A rövidségre törekvő, tárgyalásra került anyag feldolgozása rádöbentett, hogy nehéz helyzetbe kerültünk. Az SLR-PG-ok összesítése azt kívánja, hogy a kérdések megválaszolását előről kezdjük. Hamar kiderült ugyanis, hogy az IαTI nem illik az eddigi megismerések rendszerébe, ugyanis arról van szó, hogy az IαTI eredendően tartalmaz savanyú glikánt a neutrálisok mellett. Ez a létező, változó szerkezet ellenére biztosan rögzíthető – a korábbi elképzelésekkel szemben. Nem adekvát tehát az eddigi megjelölés. A funkció ismerete sem elégséges az eddigi adatok tükrében: sokkal komplexebb, változékonyabb struktúrával, funkcionálisan sajátosabb szerkezettel állunk szemben. Ezt a kevésbé ismeretes SLR-PG-ok is alátámasztják. A korábban is ismert „akut-fázis-reaktáns” és antiplazmin mivolt, amelyek helytállóak, támogatták a szerkezet és a funkció elengedhetetlen újragondolását az SLR-PG-ok vonatkozásában. Az IαTI tehát olyan szerkezet, mely részben kettős arculatú, részben sokkal bonyolultabb, mobilisabb. Nem egyszerű GP-ről van tehát szó, mert a „GP-mag” mellett savanyú poliszacharidmolekula is megtalálható a molekulában.

De még így is leegyszerűsített a megfogalmazás, mert a bikunin- és a „kibikunin”-mag is inkább PG. Nem egyszerű GP-ről van tehát szó, az eddigi megjelölés nem adekvát [57, 58]. A szerkezetben minden szövetben, testnedvben fellelhetők az SLR-PG-ok, valamint az IαTI [59].

Ezen molekulák fehérjéből és szénhidrátból állnak. Mindkét molekulaféle funkcionális tulajdonságokat hordoz, amelyek összeadódnak, kibővülnek. Ezen általános jellemvonás alól a HA kivétel, mert kizárólag poliszacharidkompozíció. Ezek a molekulák gyakorlatilag a humán szervezet minden szövetében fellelhetők. A HA tehát tiszta PS-alapmolekula, de első kapcsolódási partikuluma, a HA-kötőmolekula már PG [59–61]. Tiszta fehérjének minősíthető az albumin. Ha egy fehérjemolekula kizárólag neutrális glikáncsoportot hordoz, akkor beszélhetünk GP-ről. Egy kivétel azonban itt is található: a neutrális szénhidrátstruktúrák elég gyakran tartalmaznak szíálsavat, ami mannózamin és pirooszólósav kondenzációs terméke. Ilyen megengedés mellett beszél a nomenklatúra GP-ről. Ezek a szerkezetek tehát csak neutrális oligoszacharidokat tartalmaznak és gyakran az oligoszacharidlánc végén szíálsavakat. A lánc perifériás pozíciója fontos mind a szerkezet, mind a funkció szempontjából – ennek klinikai fontossága kézenfekvő. Ha a fehérjéhez kapcsolt oligoszacharidlánc(ok) és poliszacharidlánc(ok) terminális pozícióban hordozott szíálsava lehasad, az lehetővé teszi a felismerési és kapcsolatbeli képesség megváltozását. Változik a felismerés, lehetővé válik a moleku-



1. ábra Extracelluláris mátrix. CD44–hialuronán–inter- α -tripszin-inhibitor kapcsolódási rendszer

Jelmagyarázat: *szíálsavtartalom; °matrikin hatás

ECM = extracelluláris mátrix; F-aktin = ezrin-radixin-moezin

la-R kapcsolódás, vagy például a szérum asialo-GP és a májbeli asialo-GP-receptorális kapcsolódás, elimináció. Ezen szerkezet típus nagyon gyakori a szerkezeti „akutfázis-reakció” kompozíciói esetében. Infl. esetén széles határok között, de megváltoznak, pozitív vagy negatív irányba mozdulnak az úgynevezett „akutfázis-reakció” komponensei. Hepatocytamembrán károsodása egyúttal az asialo-GP-ek eliminációját hátráltatja [61, 62]. Ha a fehérje savanyú glikánokkal társul, savanyú PG-ről szólnunk. Ezek amellett, hogy meghatározó strukturális elemei az ECM-nak, funkcionális kapacitást birtokolnak. Csodálatos tarkaságban találkozunk velük az organizmus minden szövettípusában. Az ECM felépítésében kiemelkedő fontosságú a HA mennyisége, sokrétű funkcionális szerepe. Ez vonatkozik az embrionális fejlődésre, a szerkezeti, szervi differenciálódásra az élettani feladatokban szövetenként változó módon, mennyiségben és minőségben. A savanyú PG-okról azt lehet és kell kiemelni, hogy a láncok különböző hosszúságú hexózamin + uronsav vagy iduronsav diszacharidok láncolata. A kondroitin kivételével SO₄-gyököt mindannyian tartalmaznak, míg a keratin-SO₄ uronsavval nem rendelkezik. A CD44 kapcsolódási rendje, funkciója páratlanul gazdag. Az IαTI szinte állandóan, folyamatosan alkatrész donorként épít és épül, szinte soha nem „kész” struktúrában.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Fries E, Kaczmarczyk A. Inter-alpha-inhibitor, hyaluronan and inflammation. *Acta Biochim Pol.* 2003; 50: 735–742.
- [2] Garantziotis S, Hollingsworth JW, Ghanayem RB, et al. Inter- α -trypsin inhibitor attenuates complement activation and complement-induced lung injury. *J Immunol.* 2007; 179: 4187–4192.
- [3] Jakab L. The way of self-defence of the organism: inflammation. [A szerkezeti önvédelem módja: a gyulladás.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1247–1255. [Hungarian]
- [4] Cecilian F, Pocacqua V. The acute phase protein α 1-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases. *Curr Protein Pept Sci.* 2007; 8: 91–108.
- [5] Langford-Smith A, Day AJ, Bishop PN, et al. Complementing the sugar code: role of GAGs and sialic acid in complement regulation. *Front Immunol.* 2015; 6: 25.
- [6] Sjöberg P, Manderson GA, Mörgelin M, et al. Short leucine-rich glycoproteins of the extracellular matrix display diverse patterns of complement interaction and activation. *Mol Immunol.* 2009; 46: 830–839.
- [7] Johnson JM, Young TL, Rada JA. Small leucine rich repeat proteoglycans (SLRPs) in the human sclera: identification of abundant levels of PRELP. *Mol Vis.* 2006; 12: 1057–1066.
- [8] McEwan PA, Scott PG, Bishop PN, et al. Structural correlations in the family of small leucine-rich repeat proteins and proteoglycans. *J Struct Biol.* 2006; 155: 294–305.
- [9] Matsushima N, Ohyanagi T, Tanaka T, et al. Super-motifs and evolution of tandem leucine-rich repeats within the small proteoglycans – biglycan, decorin, lumican, fibromodulin, PRELP, keratan, osteoadherin, epiphygan, and osteoglycin. *Proteins* 2000; 38: 210–225.
- [10] Groeneveld TW, Oroszlán M, Owens RT, et al. Interactions of the extracellular matrix proteoglycans decorin and biglycan with C1q and collectins. *J Immunol.* 2005; 175: 4715–4723.
- [11] Poon IK, Hulett MD, Parish CR. Molecular mechanisms of late apoptotic/necrotic cell clearance. *Cell Death Differ.* 2010; 17: 381–397.
- [12] Dube DH, Bertozzi CR. Glycans in cancer and inflammation – potential for therapeutics and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4: 477–488.
- [13] Seidler DG. The galactosaminoglycan-containing decorin and its impact on diseases. *Curr Opin Struct Biol.* 2012; 22: 578–582.
- [14] Yamanaka O, Yuan Y, Coulson-Thomas VJ, et al. Lumican binds ALK5 to promote epithelium wound healing. *PLoS ONE* 2013; 8: e82730.
- [15] Jones AL, Hulett MD, Parish CR. Histidine-rich glycoprotein: A novel adaptor protein in plasma that modulates the immune, vascular and coagulation systems. *Immunol Cell Biol.* 2005; 83: 106–118.
- [16] Kalamajski S, Oldberg A. The role of small leucine-rich proteoglycans in collagen fibrillogenesis. *Matrix Biol.* 2010; 29: 248–253.
- [17] Wells JM, Gaggar A, Blalock JE. MMP generated matrikines. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 122–129.
- [18] López-Casillas F, Payne HM, Andres JL, et al. Betaglycan can act as a dual modulator of TGF- β access to signaling receptors: mapping of ligand binding and GAG attachment sites. *J Cell Biol.* 1994; 124: 557–568.
- [19] Rodriguez A, Friman T, Kowanetz M, et al. Phenotypical differences in connective tissue cells emerging from microvascular pericytes in response to overexpression of PDGF-B and TGF- β 1 in normal skin in vivo. *Am J Pathol.* 2013; 182: 2132–2146.
- [20] Bost F, Diarra-Mehrpour M, Martin JP. Inter- α -trypsin inhibitor proteoglycan family – a group of proteins binding and stabilizing the extracellular matrix. *Eur J Biochem.* 1998; 252: 339–346.
- [21] Ly M, Leach FE, Laremore TN, et al. The proteoglycan bikunin has a defined sequence. *Nat Chem Biol.* 2011; 7: 827–833.
- [22] Gomez-Toledo A, Nilsson J, Noborn F, et al. Positive mode LC-MS/MS analysis of chondroitin sulfate modified glycopeptides derived from light and heavy chains of the human inter- α -trypsin inhibitor complex. *Mol Cell Proteomics* 2015; 14: 3118–3131.
- [23] Lamkin E, Cheng G, Calabro A, et al. Heavy chain transfer by tumor necrosis factor-stimulated gene 6 to the bikunin proteoglycan. *J Biol Chem.* 2015; 290: 5156–5166.
- [24] Higman VA, Briggs DC, Mahoney DJ, et al. A refined model for the TSG-6 link module in complex with hyaluronan: use of defined oligosaccharides to probe structure and function. *J Biol Chem.* 2014; 289: 5619–5634.
- [25] Jakab L. Connective tissue and inflammation. [Kötőszövet és inflammatio.] *Orv Hetil.* 2014; 155: 453–460. [Hungarian]
- [26] Alessandri C, Conti F, Pendolino M, et al. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011; 10: 609–616.
- [27] Wisniewski HG, Colón E, Liublińska V, et al. TSG-6 activity as a novel biomarker of progression in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 235–241.
- [28] Liao CC, Chou PL, Cheng CW, et al. Comparative analysis of novel autoantibody isotypes against citrullinated-inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3 (ITI3)⁵⁴²⁻⁵⁵⁶ peptide in serum from Taiwanese females with rheumatoid arthritis, primary

- Sjögren's syndrome and secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Proteomics* 2016; 141: 1–11.
- [29] Fu G, Du Y, Chu L, et al. Discovery and verification of urinary peptides in type 2 diabetes mellitus with kidney injury. *Exp Biol Med.* 2016; 241: 1186–1194.
- [30] Skliris A, Happonen KE, Terpos E, et al. Serglycin inhibits the classical and lectin pathways of complement via its glycosaminoglycan chains: Implications for multiple myeloma. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 437–449.
- [31] Brandl EJ, Lett TA, Chowdhury NI, et al. The role of the *ITIH3* rs2535629 variant in antipsychotic response. *Schizophr Res.* 2016; 176: 131–135.
- [32] Liu LK, Finzel, BC. Fragment-based identification of an inducible binding site on cell surface receptor CD44 for the design of protein-carbohydrate interaction inhibitors. *J Med Chem.* 2014; 57: 2714–2725.
- [33] Patel S, Shaikh F, Devaraji V, et al. Insights into the structural perturbations of spliced variants of CD44: a modeling and simulation approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2017; 35: 354–367.
- [34] Yoo N, Lee HR, Son JM, et al. Genkwadaphnin promotes leukocyte migration by increasing CD44 expression via PKD1/NF- κ B signaling pathway. *Immunol Lett.* 2016; 173: 69–76.
- [35] Artenjak A, Locatelli I, Brelji H, et al. Immunoreactivity and avidity of IgG anti- β 2-glycoprotein I antibodies from patients with autoimmune diseases to different peptide clusters of β 2-glycoprotein I. *Immunol Res.* 2015; 61: 35–44.
- [36] Richard Y, Huang C, Hudgens JW. Effects of desialylation on human α 1-acid glycoprotein-ligand interactions. *Biochemistry* 2013; 52: 7127–7136.
- [37] Li L, Chaikof EL. Mechanical stress regulates syndecan-4 expression and redistribution in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 61–68.
- [38] Varki A. Sialic acids in human health and disease. *Trends Mol Med.* 2008; 14: 351–360.
- [39] Terawaki S, Kitano K, Aoyama M, et al. MT1-MMP recognition by ERM proteins and its implication in CD44 shedding. *Genes Cells* 2015; 20: 847–859.
- [40] Thelin MA, Bartolini B, Axelsson J, et al. Biological functions of iduronic acid in chondroitin/dermatan sulfate. *FEBS J.* 2013; 280: 2431–2446.
- [41] Shimizukawa M, Ebina M, Narumi K, et al. Intratracheal gene transfer of decorin reduces subpleural fibroproliferation induced by bleomycin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 284: L526–L532.
- [42] Varkoly G, Bencze J, Hortobágyi T, et al. The corneal wound healing and the extracellular matrix. [A cornealis sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 995–999. [Hungarian]
- [43] Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol.* 2014; 5: 101.
- [44] Rugg MS, Willis AC, Mukhopadhyay D, et al. Characterization of complexes formed between TSG-6 and inter- α -inhibitor that act as intermediates in the covalent transfer of heavy chains onto hyaluronan. *J Biol Chem.* 2005; 280: 25674–25686.
- [45] Banerji S, Wright AJ, Noble M, et al. Structures of the CD44-hyaluronan complex provide insight into a fundamental carbohydrate-protein interaction. *Nat Struct Mol Biol.* 2007; 14: 234–239.
- [46] Almond A. Visions and reflections (Minireview). *Hyaluronan. Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 1591–1596.
- [47] Petrey AC, de la Motte, CA. Thrombin cleavage of inter- α -inhibitor heavy chain 1 regulates leukocyte binding to an inflammatory hyaluronan matrix. *J Biol Chem.* 2016; 291: 24324–24334.
- [48] Baranova NS, Inforzato A, Briggs DC, et al. Incorporation of pentraxin 3 into hyaluronan matrices is tightly regulated and promotes matrix cross-linking. *J Biol Chem.* 2014; 289: 30481–30498.
- [49] de la Motte CA, Hascall VC, Drazba J, et al. Mononuclear leukocytes bind to specific hyaluronan structures on colon mucosal smooth muscle cells treated with polyinosinic acid:polycytidylic acid: inter-alpha-trypsin inhibitor is crucial to structure and function. *Am J Pathol.* 2003; 163: 121–133.
- [50] Guvench O. Revealing the mechanisms of protein disorder and N-glycosylation in CD44-hyaluronan binding using molecular simulation. *Front Immunol.* 2015; 6: 305.
- [51] Thaysen-Andersen M, Packer NH. Advances in LC-MS/MS-based glycoproteomics: getting closer to system-wide site-specific mapping of the N- and O-glycoproteome. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1844: 1437–1452.
- [52] Hirooka T, Yoshida E, Eto K, et al. Methylmercury induces hyaluronan synthesis in cultured human brain microvascular endothelial cells and pericytes via different mechanisms. *J Toxicol Sci.* 2017; 42: 329–333.
- [53] Park Y, Jowitt TA, Day AJ, et al. Nuclear magnetic resonance insight into the multiple glycosaminoglycan binding modes of the link module from human TSG-6. *Biochemistry* 2016; 55: 262–276.
- [54] Baranova NS, Nilebäck E, Haller FM, et al. The inflammation-associated protein TSG-6 cross-links hyaluronan via hyaluronan-induced TSG-6 oligomers. *J Biol Chem.* 2011; 286: 25675–25686.
- [55] Lauer ME, Cheng G, Swaidani S, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) amplifies hyaluronan synthesis by airway smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2013; 288: 423–431.
- [56] Sanggaard KW, Hansen L, Scavenius C, et al. Evolutionary conservation of heavy chain protein transfer between glycosaminoglycans. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 1011–1019.
- [57] Wick G, Grundtman C, Mayerl C, et al. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 107–135.
- [58] Loh YP, Cheng Y, Mahata SK, et al. Chromogranin A and derived peptides in health and disease. *J Mol Neurosci.* 2012; 48: 347–356.
- [59] Noborn F, Gomez Toledo A, Sihlbom C, et al. Identification of chondroitin sulfate linkage region glycopeptides reveals prohormones as a novel class of proteoglycans. *Mol Cell Proteomics* 2015; 14: 41–49.
- [60] Lévesque H, Girard N, Maingonnet C, et al. Localization and solubilization of hyaluronan and of the hyaluronan-binding protein hyaluronectin in human normal and arteriosclerotic arterial walls. *Atherosclerosis* 1994; 105: 51–62.
- [61] Jakab L. Glycosaminoglycans, proteoglycans, atherosclerosis. [Glikozaminoglikánok, proteoglikánok, atherosclerosis.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 795–803. [Hungarian]
- [62] Jakab L. Physiological, pathophysiological and clinical significance of chromogranins/secretogranins. [A kromograninok, szekretograninok élettani, kóreltani, klinikai szerepéről.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1092–1099. [Hungarian]

(Jakab Lajos dr.,
Budapest, Kútvolgyi út 4., 1125
e-mail: nyulikinga@gmail.com)