



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, biofilmképzés gátlása.

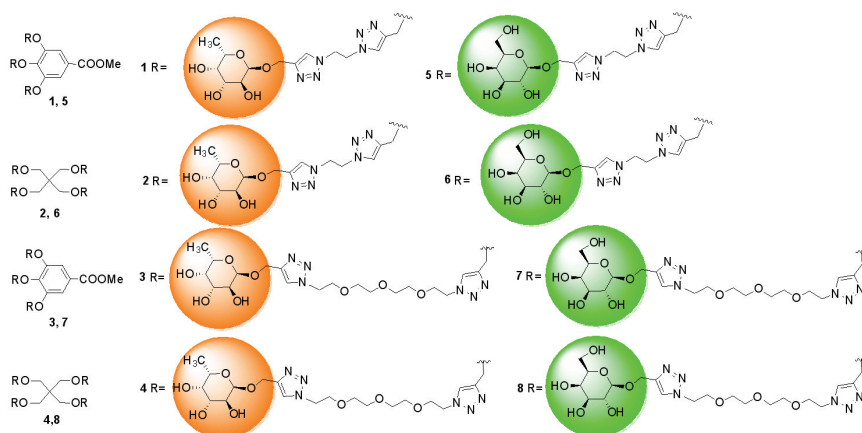
### Multivalens fukozidok és galaktozidok szintézise és kölcsönhatásuk lektinokkal

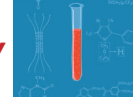
A multivalens glikoklasztereket metil-gallát- és pentaeritrit-vázra építettük fel, etilén- és tetraetilén-glikol oldalláncokat alkalmazva hídmolekulaként. A szintézist azid-alkin click-reakcióval valósítottuk meg, a hordozókra az  $\alpha$ -L-fukopiranoz és  $\beta$ -D-galaktopiranoz propargil glikozidját 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 fukoz- 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 vezervegyület számos fukoz-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-fukoz. 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





ginosából izolált galaktofil lektin legjobb ligandumának.

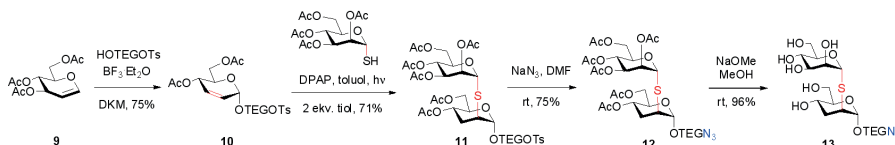
### Multivalens D-mannozid-tartalmú glikoklaszterek

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

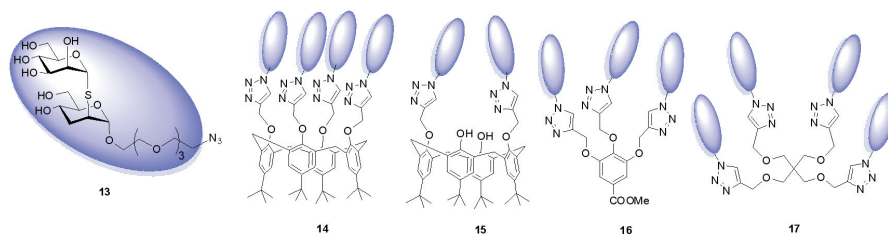
A **13**-as vegyületet azid-alkin click-reakcióval kalixarénekre, metil-gallát- és pentaeritrit-hordozókra kötöttük, nyerve egy bivalens (**15**), egy trivalens (**16**) és két tetra-valens (**14** és **17**) mannozidtartalmú vegyületet [4].

### Önszerveződő glikokonjugátumok

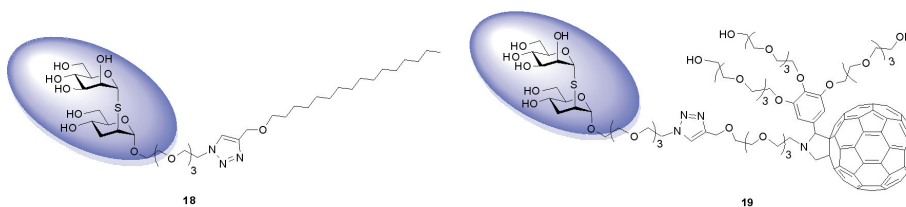
A multivalens hatás elérésének másik lehetséges módja lipofil láncokkal módosított glikokonjugátumok előállítása. A **13** mannotiobiozidot hexadecil-, (**18**) illetve fullerénopirrolidin (**19**) oldalláncokkal módosítva olyan önszerveződő, terminális mannozidokat tartalmazó klaszterekhez



2. ábra.  $\alpha$ -(1-2)-Kötésű pseudomannotiobiozid (**13**) szintézise tiol-én addícióval



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



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-FUKÓZ	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-MANNÓZ	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-III	18	ÖNSZERVEZŐDŐ	8	BC2L-A
11.	4	4	16	BC2L-C	19	ÖNSZERVEZŐDŐ	4	BC2L-A

1. táblázat. Lektin-szénhidrát kölcsönhatások vizsgálata, a ligandumok potenciálja a lektinek természetes ligandumaihoz hasonlítva (lektinek: PHL a *Photorhabdus asymbiotica*, AFL az *Aspergillus fumigatus*, RSL a *Ralstonia solanacearum*, AAL az *Aleuria aurantia*, AOL az *Aspergillus oryzae*, PA-III a *Pseudomonas aeruginosa* fukolektinjé, BC2L-C a *Burkholderia cenocepacia* szuperlektinjé; PA-IL a *Pseudomonas aeruginosa* galaktofil lektinjé; BC2L-A *Burkholderia cenocepacia* mannoz-specifikus lektinjé)

### 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 bakteriumok szénhidrátkötő fehérjeinek, így

antiadhéziós terápia révén blokkolják a bakteriumok 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 Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-2019-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült.

IRODALOM  
[1] Carbohydrate Recognition: Biological Problems, Methods, and Applications (ed.: B. Wang, G. Boons), Wiley, 2011.

[2] G. Jančáříková, M. Herczeg, E. Fudjdiarová, 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. Malinovská, E. Perret, M. Gyurkó, Z. T. Ilylyés, 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), 55, 6983–6986.