

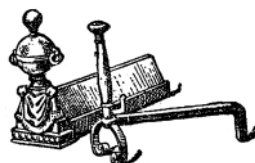
Martinek Tamás A. – Hetényi, A. – Fülöp, L. – Mándity, I. M. – Tóth, G. K. – Dékány, I. – Fülöp, F. (2006): **Secondary Structure Dependent Self-Assembly of β -Peptides into Nanosized Fibrils and Membranes.** *Angewandte Chemie International Edition*. 45, 2396–2400.

Mándity István M. – Wéber E. – Martinek T. A. – Olajos G. – Tóth G.K. – Vass E. – Fülöp F. (2009): **Design of Peptidic Foldamer Helices: A Stereochemical Patterning Approach.** *Angewandte Chemie International Edition*. 48, 2171–2175.

Meierhenrich, Uwe (2008): *Amino Acids and the Asymmetry of Life, Caught in the Act of Formation.* Springer

Pályi Gyula – Zucchi C. – Caglioti L. (eds.) (1999): *Advances in BioChirality.* Elsevier Science, Amsterdam

Rana, Soumendra – Kundub, B. – Durani, S. (2005): **A Small Peptide Stereochemically Customized as a Globular Fold with a Molecular Cleft.** *Chemical Communications*. 207–209. (például) <http://www.rsc.org/Publishing/Journals/CC/article.asp?doi=b413802c>

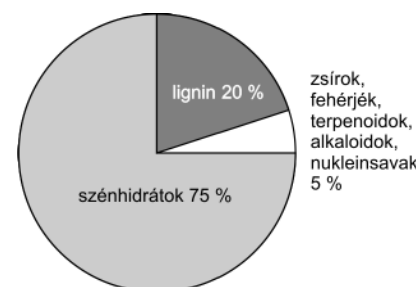


A Földön évente újratermelődő biomassza mintegy 200 milliárd tonna/év tömegűnek becsülhető (Lichtenthaler, 2004). Ennek az anyagmennyiségnek közel 75 %-át szénhidrátok: szénből, hidrogénből és oxigénből felépülő cukorszármazékok teszik ki (1. ábra).

A legnagyobb arányban a cellulóz és a hozzá hasonló, a növények vázanyagát alkotó óriásmolekulák vannak jelen, de számottevő a növényi tápanyag-raktározást szolgáló keményítő is. Ezek a makromolekulák (poliszacharidok) az egyszerű cukrok (monoszacharidok) legelterjedtebb képviselője, a D-glükóz (szőlőcukor) molekuláinak egymáshoz kapcsolódásával épülnek föl. A D-glükóz a fotoszintézis elsődleges terméke, az élő szervezetek többségében pedig az egyik közvetlen energiaforrás, de ha koncentrációja a vérünkben túllépi a szokásos szintet, az cukorbetegséghez vezet. Az egyéb poliszacha-

ridok az élővilág legnagyobb részében (baktériumok, gombák, növények, ízeltlábúak) a sejtfalak alapvető alkotórészei. A szénhidrátok legismertebb, „közkezen forgó” képviselője a (kristály)cukorként megszokott mindennapi édesítőszer, a szacharóz nevű összetett cukor (D-glükózból és D-fruktózból [gyümölcs-cukor] álló diszacharid), melyet a mérsékelt égövön cukorrépből, a (szub)tropusokon pedig cukornádból nyernek ki igen nagy tisztasággal. Mintegy négyötöd részben szénhidrátok keveréke (D-fruktóz ~38 %, D-glükóz ~31 %, maltóz ~7 %, szacharóz ~1–2 %) az ősidők óta ismert és használt méz, amely a fő alkotókon kívül közel 180 egyéb komponenset tartalmaz. A szénhidrátok közvetlen felhasználása, illetve átalakításaik több évszázados, gyakran évezredek múlta tekinthetnek vissza, hogy csak a nagyszámú élelmiszerkészítési eljárást, sörfőzést és borkészítést, papírgyártást, viszkózműselyem-előállítást, szerkezeti- és tüzelőanyagként való felhasználást említsük példaként. Ez a néhány példa mutatja, hogy a különböző szénhidrátszármazékok környezetünkben és az élő szervezetekben milyen elterjedtek, és milyen alapvető szerepet töltenek be.

Gazdag ismereteink vannak a szénhidrátok élő szervezeten belüli átalakulásairól (metabolizmusáról), például a glükóz és más cukrok felépítéséről, lebontásáról, részvételtük-



1. ábra • A biomassza összetétele

ról az energiatermelő és -átalakító folyamatokban, a poliszacharidok szintéziséről és degradációjáról, számos szervezettípusban betöltött kulcsszerepükről (Nelson – Cox, 2005). A szénhidrátok változatos vegyületekké kapcsolódnak össze más molekulatípusokkal is, így alkotva a glikokonjugátumok igen népes csoportját:

- a glikoproteinek fehérjék polipeptidláncához kapcsolódó néhány monoszacharidból álló szénhidrát egysége(ke)t (oligoszacharido(ka)t) tartalmaznak (a hasonló szerkezetű glikopeptidek között értékes antibiotikumokat találunk);
- a peptidoglikánok, melyekben poliszacharid láncokat oligopeptidek kapcsolnak össze, a baktériumok sejtfalának alkotói;
- a proteoglikánok igen nagyszámú glikozaminoglikán típusú poliszacharidot tartalmazó fehérjék, melyek a sejten kívüli tér és a kötőszövetek fő alkotói számos élő szervezetben;
- a glikolipidek egyszerű cukrok és zsírok, a lipopoliszacharidok zsírok és poliszacharidok kapcsolódásával épülnek fel, és a sejtmembránok alkotórészei.

A szénhidrátok, elsősorban a glikokonjugátumok biológiai szerepével, bioszintézisével és átalakulásaival foglalkozó tudományterület, a glikobiológia a cukorszármazékokra vonatkozó sokrétű ismeretanyag fényében akár meglehetősen tradicionális diszciplínának is tekinthető (Roseman, 2001). Maga a megnevezés az 1980-as évek végén keletkezett, és kezdett elterjedni, amikor az elválasztástechnikai és szerkezetvizsgálati módszerek fejlődése lehetővé tette az élő sejtekből igen kis mennyiségben izolált glikokonjugátumok szerkezetének pontos megállapítását. Ez megnyitotta az utat a biológiai molekulák működésének és szerepének részletes feltárása előtt.

Hasonlóan más „omika” (például: genomika, proteomika) területekhez, ma már egy sejt vagy szervezet teljes szénhidrát- (glikán) állományának (a glikomnak) szisztematikus tanulmányozása a glikomika tárgyköre (Turnbull – Field, 2007).

A glikobiológia számos alapvető biológiai folyamatban (így például a megtermékenyítésben (az ivarsejtek egymásra találásában), az embrionális sejt differenciálódásban és szövetszövetfejlődésben, a sejtadhézióban, a sejtösszetartás kontakt gátlásában, az immunválasz kialakulásában, a vírusreplikációban, a parazitafertőzésekben, a gyulladáshoz vezető folyamatokban, hormonok, toxinok sejteken történő megkötődésében) mutatta ki a szénhidrát-származékok, mindenekelőtt a glikoproteinek és a glikolipidek kulcsszerepét (Varki, 1993; Dwek, 1996). Ezekben a jelenségekben közös, hogy lényegüket tekintve felismerési folyamatok és olyan kölcsönhatások révén jönnek létre, melyekben a sejtek felszínén található, akár 140 nm vastagságot is elérő, szénhidrátokat tartalmazó (takaró)réteg (a glikokalix) cukormolekulái vesznek részt. A glikokalix egyed-, sőt sejtszinten jellegzetesen eltérő kémiai szerkezetű cukorszármazékokat tartalmaz, és ezáltal – mintegy azonosítóként – lehetővé teszi a szervezet számára a különbségtételt a saját, egészséges és az idegen vagy beteg sejtek között.

A glikokonjugátumokban a szénhidrát-részek kovalens kötéssel (nagy energiájú, elsődleges kémiai kötőerők révén) kapcsolódnak a fehérjéhez, zsírhoz, stb. Az említett felismerési folyamatokban a szénhidrát-molekulák, illetve a glikokonjugátumok cukorrészei a kovalens kötéseknél lényegesen gyengébb, másodlagos kötőerők segítségével alakítanak ki kapcsolatokat fehérjékkel. A felismerés során az egyik partner, például a sejt szénhid-

rát-azonosítója kerül kölcsönhatásba a másik résztvevő, például sejt, vírus, baktérium szénhidrát-felismerésre szakosodott receptorával (lektinjével), ahol a szénhidrát-rész hordozza az információt, jelenti a kódot, míg a fehérje a kód megfejtésére, kiolvasására szolgáló eszköz (2. ábra). Széles körben alkalmazzák ezekre a kölcsönhatásokra az Emil Fischer által javasolt kulcs (szénhidrát) és zár (lektin) analógiát is, ami a kapcsolatba kerülő molekularészek alakjának kiegészítő jellegére, egymásba illeszkedésére (komplementaritására) utal (Gabius et al., 2004). Ha a kölcsönhatásban résztvevő fehérje a felismerés után kémiaiilag át is alakítja a cukorkomponenst (enzimaktivitása van), megváltozik vagy megszűnik az adott szénhidráthoz kapcsolható információ. Ezek a kémiai átalakítások alapvetőek a glikokonjugátumok és a glikánok felépítésében és lebontásában. Az antiszénhidrát-antitestek cukrot (is) tartalmazó antigének felismerésére, és a megfelelő immunválasz kiváltására specializálódtak (Pazur, 1998).

Az élő szervezetekben a biológiai funkciók megvalósulása a fehérjék működéséhez kötődik. A fehérjék elsődleges szerkezete, az aminosavak sorrendje egyértelműen rögzítve van a dezoxiribonukleinsav (DNS) kettős hélixében. Ennek a tervrajznak szigorú szabályok szerint kivitelezett megvalósítása a fehérjeszintézis. Az így elkészült fehérjék túlnyomó

többsége azonban még nem képes biológiai szerep betöltésére. Többféle utólagos módosítás szükséges a biológiai működőképesség eléréséhez, melyek közül a foszforiláció mellett az egyik leggyakoribb a fehérjék mintegy 90 %-át érintő glikozilezés, azaz szénhidrát egység(ek) hozzákapcsolása. A glikozilezés azonban nincs a DNS-ben kódolva, ezért eltérő körülmények között ez eltérő módon valósulhat meg, ami azonos fehérje eltérő működését is eredményezheti. A glikozilezéssel az adott fehérjékészlet (proteom) kémiai és funkcionális diverzitása nagyságrendekkel növekszik anélkül, hogy ez újabb lényeges mennyiségű genetikai információ tárolását és felhasználását igényelné (csak a glikoenzimek szerkezete van kódolva a DNS-ben). Mindez a szénhidrátkészlet (a glikom) kémiai és szerkezeti sokféleségének köszönhető (Turnbull – Field, 2007).

Vizsgáljuk meg, mi teszi alkalmassá a szénhidrátokat ennek a diverzitásnak a létrehozására, miért váltak ezek a molekulák a sejtspecifikus információk hordozóivá. A peptidok/fehérjék kialakulása során tetszőleges számú aminosav (monomer) két funkcionális csoportja (NH_2 és COOH , stilizáltan A és B) kapcsolódhat össze, és alkothat CONH- (A–B) kötést (3. ábra). Nem lehetséges A–A és B–B kapcsolat, és A–B = B–A. A szerkezetet kizárólagosan a monomerek kapcsoló-

szénhidrátszármazékok	fehérjék		a kölcsönhatás funkciója
glikokonjugátumok (pl. peptidokhoz, proteinekhez lipidekhez kapcsolt oligoszacharidok)	receptorok (lektinek) (gliko)enzimek	→	felismerés, információátadás felismerés, kémiai szerkezet, biológiai szerep megváltoztatása (szacharidok és konjugátumok felépítése és lebontása)
mono- és poliszacharidok	antitestek	→	felismerés, immunválasz

2. ábra • Szénhidrátok és fehérjék kölcsönhatásai

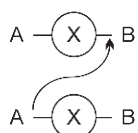
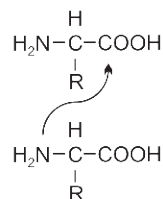
dási sorrendje szabja meg. Az oligoszacharidok képződésekor az egyik monoszacharid kitüntetett hidroxilcsoportja, az ún. glikozidos OH (E) kapcsolódhat a másik monomer bármely csoportjához (E–A, E–B, stb), ráadásul E kétféle szerkezetben, ún. anomer konfigurációban teheti mindezt. Ennek következtében már két azonos monoszacharid is tizenegyféle diszacharidot alkothat. A monomerek számának növekedésével az elágazások lehetősége tovább növeli a diverzitást, ami az OH-csoportok biológiai környezetben igen gyakori kémiai módosításával további nagyságrendekkel fokozható (Laine, 1997).

A 4. ábra a fontos biológiai makromolekulák monomerjeiből (a nukleinsavakat felépítő négyféle nukleotid, húszféle fehérjealkotó aminosav, illetve tízféle gyakori monoszacharid kétféle anomer konfigurációban) felépíthető oligomerek számát foglalja össze

(Werz et al., 2007). A szénhidrátok az OH-csoportok kémiai módosítása nélkül is nagyságrendekkel többféle szerkezet kialakítására képesek, mint a nukleotidok és a peptidok. Ez akkora kódolási kapacitást rejt, amely mindenképpen alkalmas lehet a sejtspecifikus információk tárolására és megjelenítésére.

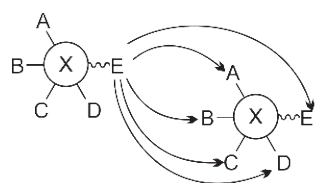
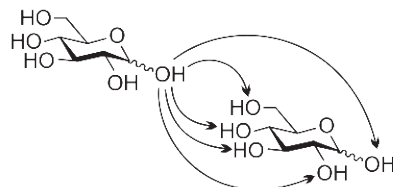
monomer összetétel	termék	eltérő szerkezetek (izomerek) száma	
		peptidek	szénhidrátok
X ₂	dimer	1	11
X ₃	trimer	1	176
XYZ	trimer	6	1056

aminosavak összekapcsolódása peptidekké

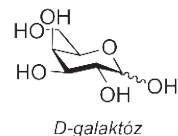
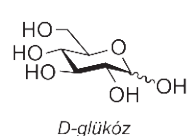


eltérés lehetséges az R szerkezetében, pl.
X: R=H (glicin)
Y: R=CH₃ (alanin)

monoszacharidok összekapcsolódása diszacharidokká



eltérés lehetséges a monoszacharid szerkezetében, pl.



a szerkezetet meghatározza:

a kapcsolódás sorrendje (XYZ szekvencia)

a kapcsolódás sorrendje (XYZ szekvencia)
a kapcsolódás helye (E–A, E–B, E–C, E–D stb.)
az anomer konfiguráció
(E kétféle térhelyzetben fordul elő)
elágazások (legalább két, E-től különböző helyre kötődik másik cukor)
további módosítások (az OH-csoportok kémiai átalakításai)

3. ábra • Aminosavak és szénhidrátok kapcsolódási lehetőségei

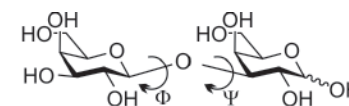
Oligomer mérete	Eltérő szerkezetek (izomerek) száma		
	Nukleotid	Peptid	Szacharid
1	4	20	20
2	16	400	1360
3	64	8000	126 080
4	256	160 000	13 495 040
5	1024	3 200 000	1 569 745 920
6	4096	64 000 000	192 780 943 360

4. ábra • A biológiai fontos oligomerek sokfélesége

(Werz et al., 2007). A szénhidrátok az OH-csoportok kémiai módosítása nélkül is nagyságrendekkel többféle szerkezet kialakítására képesek, mint a nukleotidok és a peptidok. Ez akkora kódolási kapacitást rejt, amely mindenképpen alkalmas lehet a sejtspecifikus információk tárolására és megjelenítésére.

Az információhordozó kapacitás tovább növekszik a harmadik dimenzióban (5. ábra). A monoszacharidokat összekapcsoló Φ és Ψ kötések mentén a cukoregységek elfordulhatnak (szabatosan a Φ és Ψ az elfordulás során változó diéderes vagy torziós szögeket jelöli). Az így létrejövő téralkatok (konformerek) között azonban több, kb. azonos energiatartalmú kitüntetett elrendeződés is található, amelyek eltérő alakját más és más lektin képes felismerni. Ily módon ugyanaz a szénhidrátkulcs több zárat is nyithat (Gabiuss et al., 2004).

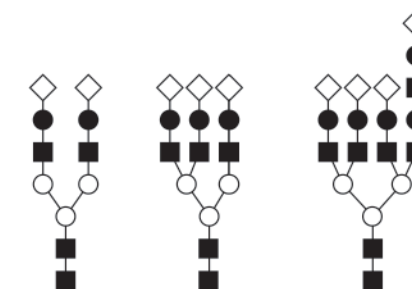
Az ismert információhordozó oligoszacharidok jelentős hányada tartalmaz legalább egy elágazást, de nem ritka a 2–4 elágazási pont sem (Werz et al. 2007). Ennek eredményeként ezek a vegyületek a sejt felszínén mintegy



5. ábra • A téralkat (konformáció) változása a glikozidos kötés mentén

„antenna” formájában jelennek meg (6. ábra). Mivel a lektinreceptorokhoz való kötődésben elsősorban a láncok végén helyet foglaló cukoregységek vesznek részt, ennek a többértékűségnek (multivalenciának) a következménye a kölcsönhatás 10–100 000-szeres erősödése az önmagában kötődő monoszacharidhoz képest (glikozid klaszter vagy kelát effektus) (Lundquist – Toone, 2002).

Gyakran felmerülő kérdés, hogy a genom és a proteom – mint az élő szervezetek alapvető információs és funkcionális molekuláinak összessége – tanulmányozásában elért impozáns áttörések mellett miért szerényebbek a glikom kutatásának eredményei. „Az egyszerű válasz az, hogy a glikokonjugátumok sokkal bonyolultabbak és változatosabbak a fehérjéknél és nukleinsavaknál, és vizsgálatuk



6. ábra • Az oligoszacharid-antennák (az egyes alakzatok különböző monoszacharid egységeket jelképeznek)

jóval nehezebb.”¹ (Roseman, 2001) A szerkezeti és funkcionális sokféleség felderítésére számos vizsgálati módszer összehangolt alkalmazása szükséges. A természetes forrásokból való elkülönítés és szerkezetmeghatározás legfontosabb eszközei a nagyhatékonyságú folyadékromatográfia, illetve ennek tömegspektrometriával kapcsolt változatai (HPLC/MS), mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR), szénhidrátokat kötő fehérje-array-k, szénhidrát-array-k, a molekulamodellezés (Pilobello – Mahal, 2007). Szükséges a megismert szerkezetek sejt- és szövettömbökbe/ adatbázisokba rendezése és informatikai kezelése (Turnbull – Field, 2007). Mindezek mellett és után – mivel az izolálható anyagmennyiségek általában nem elegendők a funkció tanulmányozására – a szintetikus szénhidrátkémia feladata

- a természetes vegyülettípusok (pl. oligoszacharidok, glikoproteinek, glikolipidek), és/vagy lényegi alkotóelemeik (például *N*- és *O*-glikozilezett aminosavak, peptidok) előállítása célszerűen automatizált módszerekkel, amelyek fejlettsége jelenleg jóval elmarad a fehérjék és nukleinsavak esetében rutinszerűen alkalmazottaktól;
- mimetikumok (a természetben található anyagokkal szerkezetükben és/vagy hatásukban analóg vegyületek: pl. *C*-glikozil származékok) készítése (Bernardi – Cheshev, 2008);
- inhibitorok tervezése és szintézise, melyek a természetes folyamatokba való beavatkozás lehetőségét adhatják.

A szénhidrátkód megismerésének része a glikán-fehérje kölcsönhatások funkcionális feltérképezése, melynek során a fehérje-krisz-

¹ „The simple answer is that glycoconjugates are much more complex, variegated, and difficult to study than proteins or nucleic acids.”

tallográfia, NMR-spektroszkópia, felületi plazmonrezonancia, kalorimetria, változatos számítási kémiai módszerek szinergisztikus alkalmazása szükséges (DeMarco – Woods, 2008). A funkcionális glikomika és lektinmika ezek után szénhidrát-alapú vakcinák (Seeberger – Werz, 2007), diagnosztikumok és gyógyszerek előállítását alapozhatja meg (Turnbull – Field, 2007); lehetővé teheti szinte mellékhatások nélküli sejt- vagy szövetspecifikus terápiás módszereket (Davis, 2000); igen pontos hatóanyag-célbajuttatást (Gabius, 2000); hozzájárulhat az antibiotikum-rezisztencia leküzdéséhez (Ritter and Wong 2001). A gyógyszerkémiai szemlélet változását is eredményezhetik a glikomika meggyőző eredményei: manapság a szénhidrátok jószerivel kívül esnek e terület érdeklődési körén a vegyületek bonyolultsága, a várható technológiai nehézségek és a hidrofil jelleg miatt korlátozott biológiai hozzáférhetőség okán.

A vázolt nehézségek és komplexitás dacára már ma is léteznek szénhidrát-alapú, vagy szénhidrátokat utánzó szerkezetű gyógyszerek, melyek megalkotásában (legalábbis részben) már a glikobiológia és glikomika eredményei is fontos szerepet játszottak. Így a cukorbetegség kezelésében alkalmazott Glucobay[™] (Acarbose) pseudo-tetraszacharid szerkezetű, míg a Glyset[™] (Miglitol) és a Basen[®] (Voglibose) glikomimetikumnak tekinthető enzimgátlók. Szintén glikoenzim (neuraminidáz) gátlók az influenza ellen alkalmazható Relenza[®] (Zanamivir; módosított monoszacharid) és Tamiflu[®] (Oseltamivir; glikomimetikum) is. A véralvadást gátló heparin szintetikus helyettesítője az Arixtra[®] (Fondaparinux; pentaszacharid), melyet nagyipari módszerekkel készítenek.

A szénhidrátkód megfejtése és működésének megértése a nukleinsavak és fehérjék

funkcióinak ismerete mellett, illetve azokkal együtt adhatja kezünkbe azokat az eszközöket, melyekkel az életjelenségeket a mainál magasabb szinten magyarázhatjuk, és szükség esetén értően és tudatosan befolyásolhatjuk. Ezek az információk új irányokat szabhatnak

IRODALOM

- Bernardi, Anna – Cheshev, Pavel (2008): Interfering with the Sugar Code: Design and Synthesis of Oligosaccharide Mimics. *Chemistry-A European Journal*. **14**, 25, 7434–7441.
- Davis, Benjamin G. (2000): Hand in Glove. *Chemistry & Industry*. **4**, 134–138.
- Demarco, Mari L. – Woods, Robert J. (2008): Structural Glycobiology: A Game of Snakes and Ladders. *Glycobiology*. **18**, 6, 426–440.
- Dwek, Raymond A. (1996): Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars. *Chemical Reviews*. **96**, 683–720.
- Gabius, Hans-Joachim (2000): Biological Information Transfer beyond the Genetic Code: The Sugar Code. *Naturwissenschaften*. **87**, 3, 108–121.
- Gabius, Hans-Joachim – Siebert, H. C. – André, S. – Jiménez-Barbero, J. – Rüdiger, H. (2004): Chemical Biology of the Sugar Code. *ChemBiochem*. **5**, 6, 741–764.
- Laine, Roger A. (1997): Information Capacity of the Carbohydrate Code. *Pure and Applied Chemistry*. **69**, 1867–1873.
- Lichtenthaler, Frieder W. (2004): *Carbohydrates As Raw Materials for Chemical Industry. Collection of Lectures of the Summer Schools on Green Chemistry. Green Chemistry Series*. (Tundo, Pietro ed.) Venice, 105–27.
- Lundquist, Joseph J. – Toone, Eric J. (2002): The Cluster Glycoside Effect. *Chemical Reviews*. **102**, 555–578.
- Nelson, David L. – Cox, Michael M. (2005): *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman and Company, New York

számos betegség terápiás megközelítésében és a gyógyszerfejlesztésben is (Wong, 2003).

Kulcsszavak: *cukrok, glikokonjugátumok; glikobiológia, glikomika, sejtspecifikus felismerés, szénhidrát gyógyszerek*

- Pazur, John H. (1998): Anti-Carbohydrate Antibodies with Specificity for Monosaccharide and Oligosaccharide Units of Antigens. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Academic Press, **53**, 201–261.
- Pilobello, Kanoelani T. – Mahal, Lara K. (2007): Deciphering the Glycocode: The Complexity and Analytical Challenge of Glycomics. *Current Opinion in Chemical Biology*. **11**, 3, 300–305.
- Ritter, Thomas K. – Wong, Chi-Huey H. (2001): Carbohydrate-Based Antibiotics: A New Approach to Tackling the Problem of Resistance. *Angewandte Chemie-International Edition*. **40**, 19, 3509–3533.
- Roseman, Saul (2001): Reflections on Glycobiology. *Journal of Biological Chemistry*. **276**, 45, 41527–42.
- Seeberger, Peter H. – Werz, Daniel B. (2007): Synthesis and Medical Applications of Oligosaccharides. *Nature*. **446**, 7139, 1046–1051.
- Turnbull, Jeremy E. – Field, Robert A. (2007): Emerging Glycomics Technologies. *Nature Chemical Biology*. **3**, 2, 74–77.
- Varki, Ajit (1993): Biological Roles of Oligosaccharides: All of the Theories Are Correct. *Glycobiology*. **3**, 97–130.
- Werz, Daniel B. – Ranzinger, R. – Herget, S. – Adibekian, A. – von der Lieth, C. W. – Seeberger, P. H. (2007): Exploring the Structural Diversity of Mammalian Carbohydrates („Glycospace”) by Statistical Databank Analysis. *ACS Chemical Biology*. **2**, 10, 685–691.
- Wong, Chi-Huey (2003): *Carbohydrate-Based Drug Discovery*. Wiley-VCH, Weinheim, <http://books.google.hu/books?id=hxYCMWAV9CsC&hl=en>