

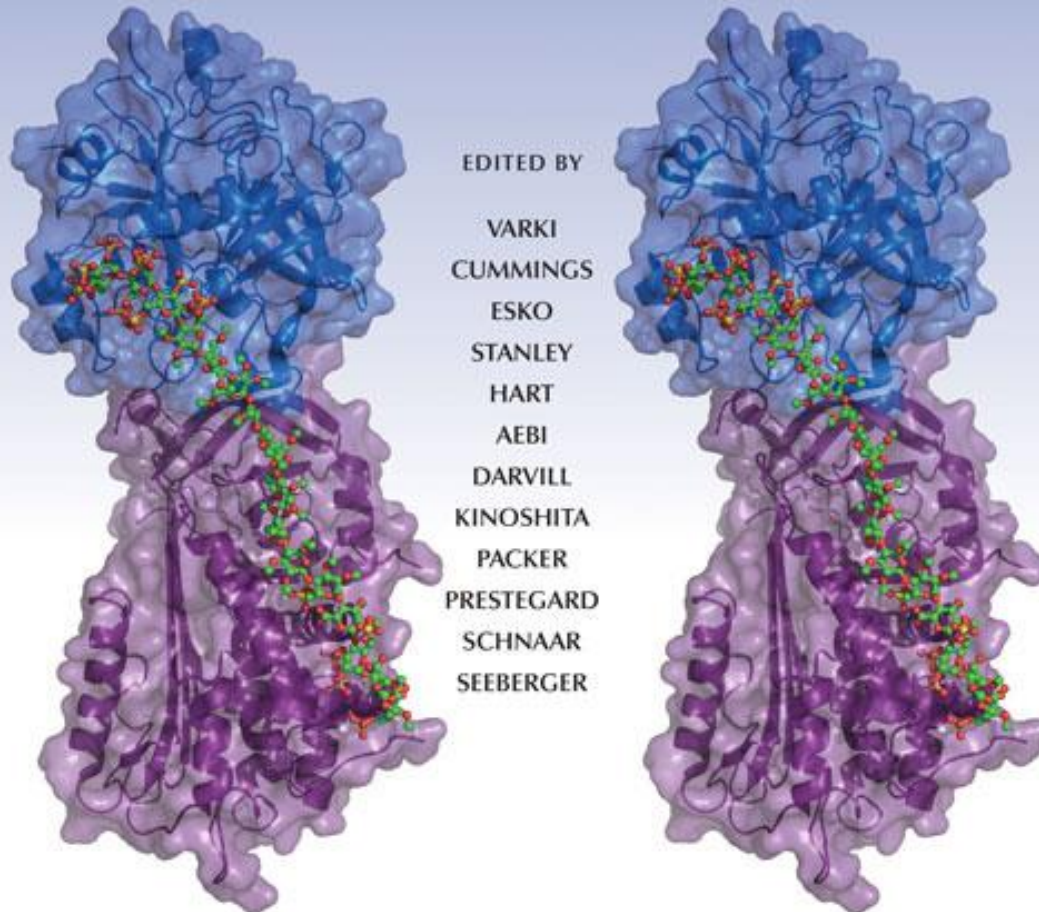
GLIKOBIOLÓGIA

Ajánlott irodalom:

- A. Varki és mtsai: **Essentials of Glycobiology**, 2nd Ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009.
ISBN-13: 9780879697709
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1908/>
- M. Taylor és K. Drickamer: **Introduction to Glycobiology**, 3rd Ed. Oxford University Press, 2011
ISBN-13: 978-0199569113
ISBN-10: 0199569118

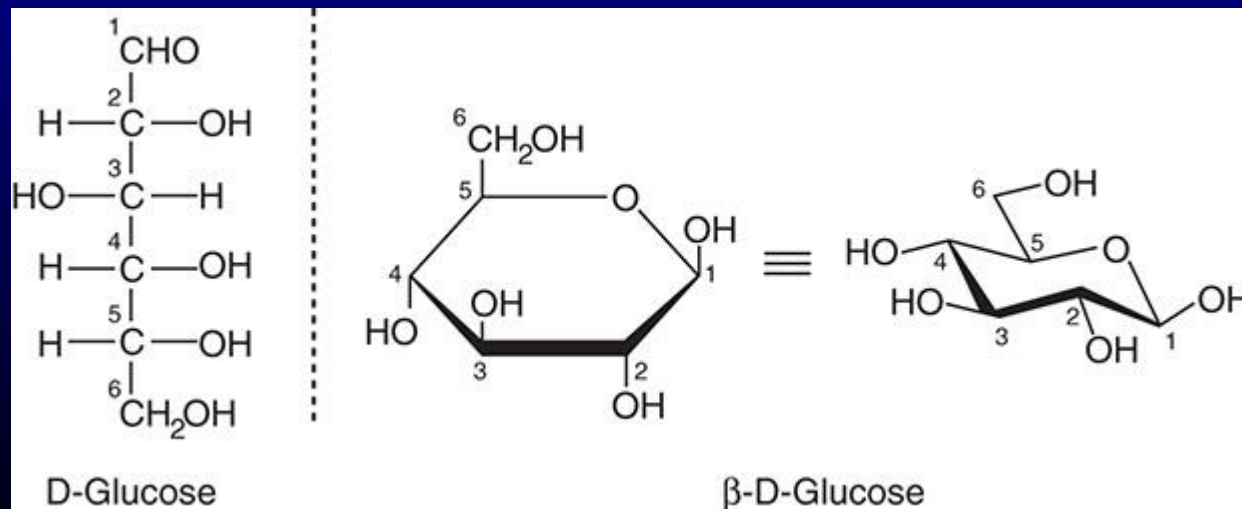
Essentials of Glycobiology

THIRD EDITION



MI A GLIKOBIOLÓGIA?

- A természetben előforduló **cukrok** (= szacharidok, szénhidrátok, **glikánok**) szerkezetével, bioszintézisével, élettani szerepével, evolúciójával, és az **őket felismerő fehérjékkel** foglalkozó tudomány.
- A cukrok biológiai szerepe; „**cukorbiológia**”.
- **Alkalmazás**: orvostudomány, biotechnológia



MI A GLIKOBIOLÓGIA?

SZERVES KÉMIA

MOLEKULÁRIS BIOLÓGIA

SEJTBIOLÓGIA

ENZIMOLÓGIA

IMMUNOLÓGIA

GLIKOBIOLÓGIA

MI A GLIKOBIOLÓGIA?

- **Klasszikus molekuláris biológia:** DNS → RNS → enzim (fehérje).
 - Templát alapú precizitás; megfeleltethetőség; homológia → funkció és evolúció.
- Relatív **kevés** gén → **végtelen** biológiai komplexitás!?
 - Minden sejt tartalmaz kovalensen kötődő **glikánokat** → biológiai komplexitás nő!
- **Mai molekuláris biológia:** nukleinsavak, fehérjék, glikánok, gliko-konjugátumok (glikolipidek, glikoproteinek).
 - Glikánok: „**a biológiai univerzum sötét anyaga**”.

NOBEL-DÍJAS GLIKOBIOLÓGUSOK



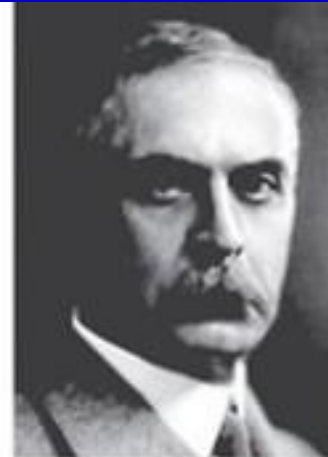
E. Fischer



E. Buchner



O. Meyerhof



K. Landsteiner



N. Haworth



C. Cori



G. Cori



L. Leloir



G. Palade



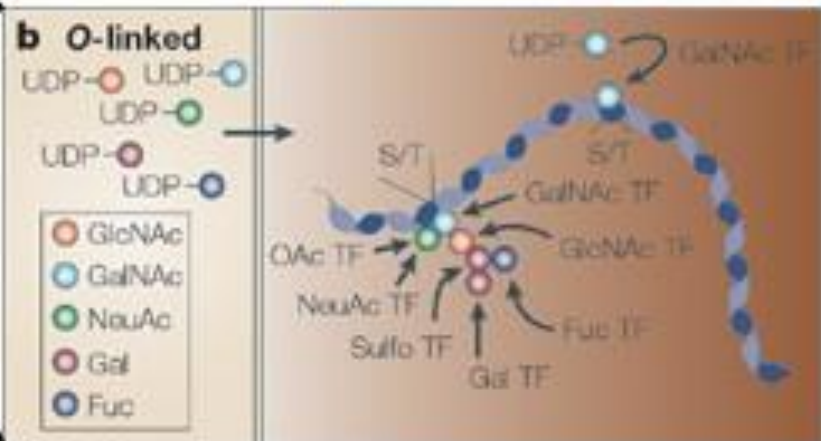
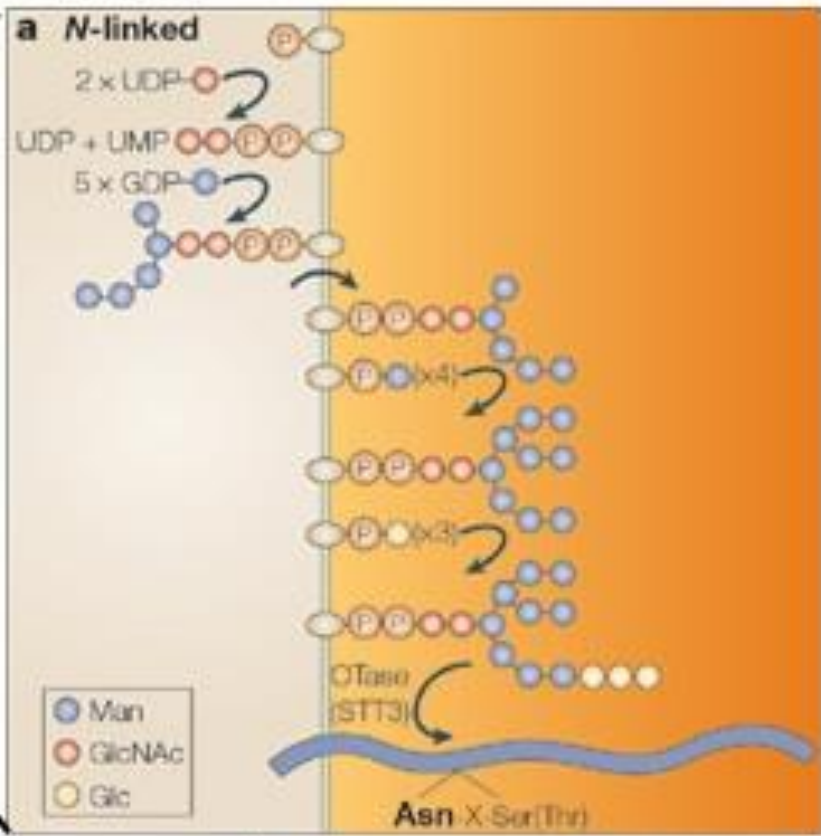
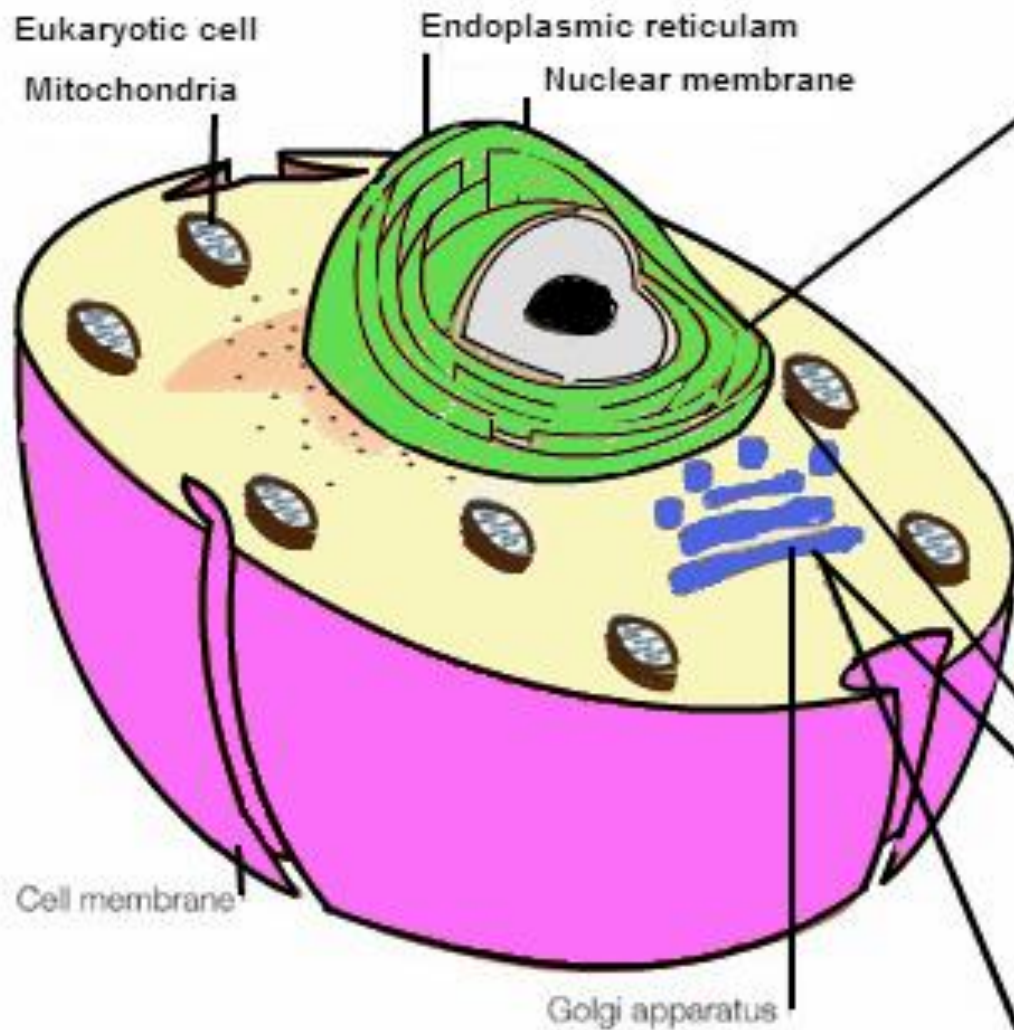
J. Rothman



R. Schekman

ÁLTALÁNOS TEMATIKA

- Mono-, oligo- és poliszacharidok.
- Glikozilációs folyamatok enzimológiája és sejtbiológiája.
- A glikánok struktúrája és bioszintézise.
- A glikánok evolúciója az élővilágban.
- Glikán-kötő fehérjék, glikánfelismerő folyamatok.
- A glikánok élettani szerepe.
- A glikánok szerepe a betegségekben és fertőzésekben.
- **A glikánok biotechnológiai jelentősége.**



GLIKOBIOLÓGIA

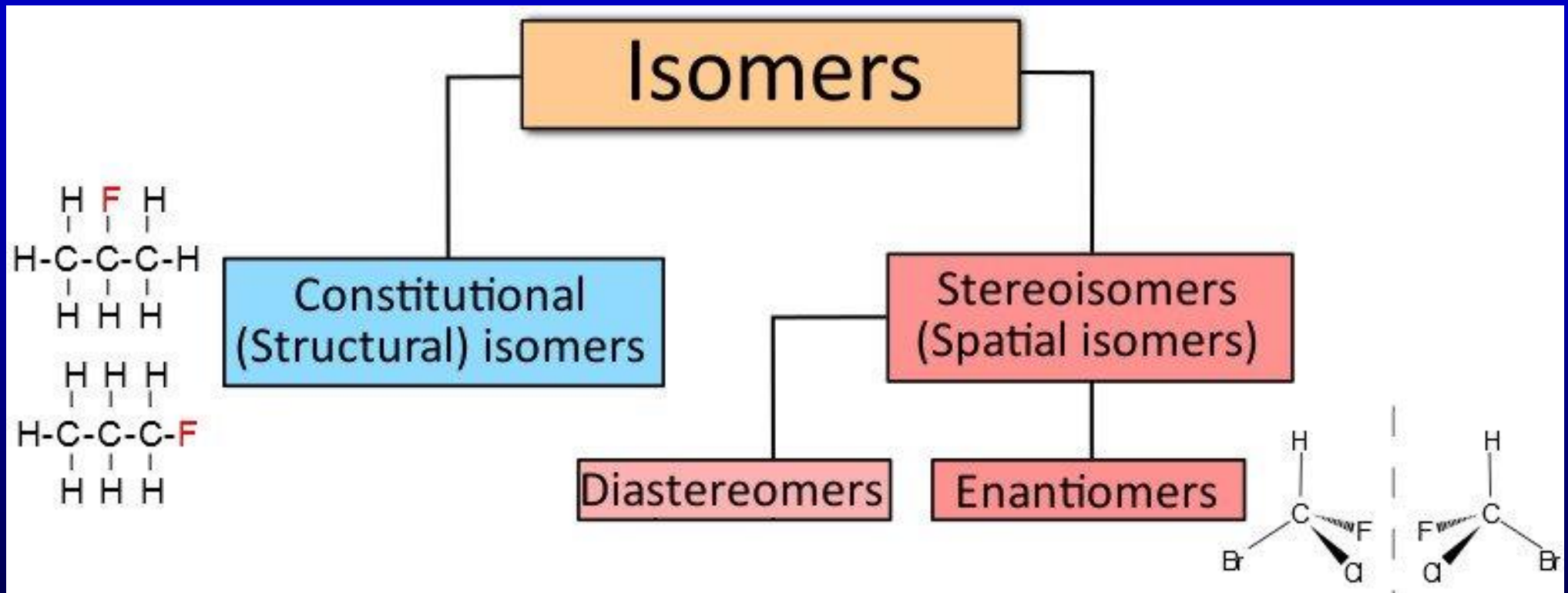
I. előadás

A cukrok szerkezetének és nevezéktanának áttekintése

2020

SZTEREOKÉMIA

Izomerek: egy összegképlet – többféle molekulaszervezet



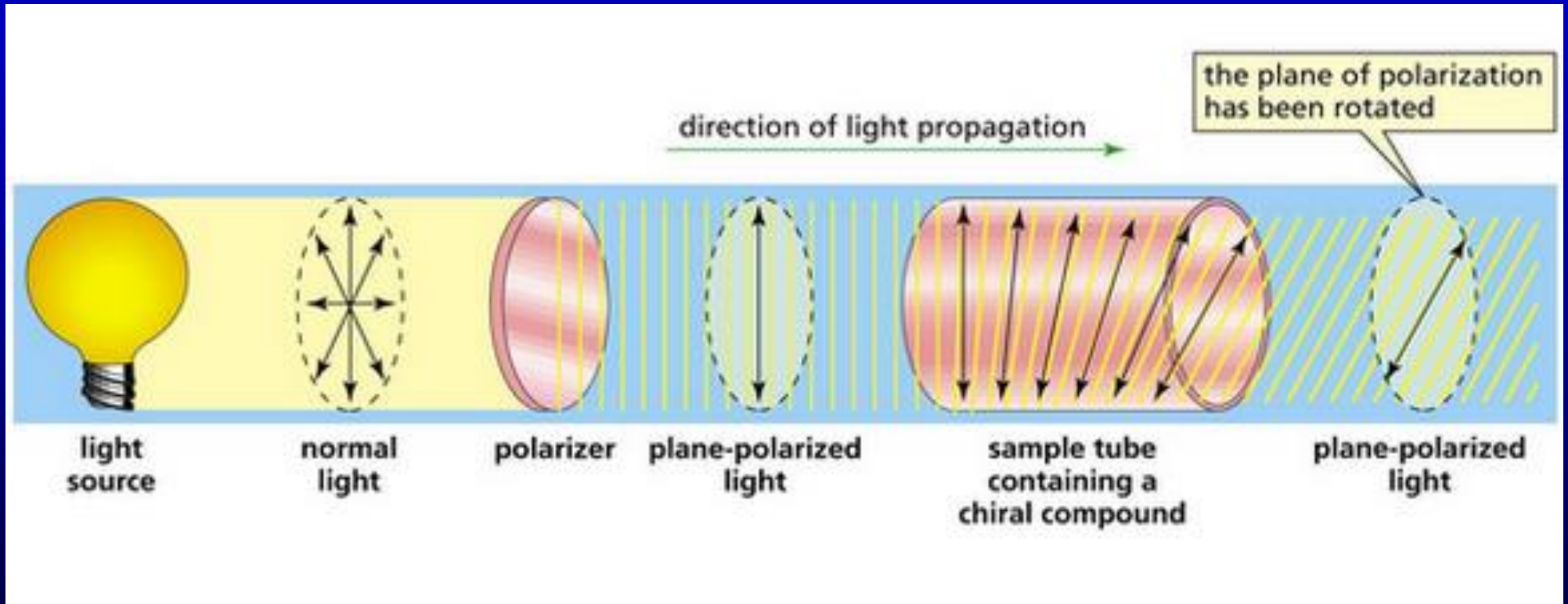
Akirális molekula: tükörképi párjával fedésbe hozható. („Chir” = kéz)

Királis molekula: tükörképi párjával nem hozható fedésbe.

Prokirális molekula: egy lépésben királissá alakítható akirális molekula.

SZTEREOKÉMIA

- Egyes molekulák képesek a lineárisan polarizált fény síkját elforgatni (Pasteur: borkősav (tartarát) vs. szőlősav kristályok)



Dextrorotatory (D vagy +) vs. Levorotatory (L vagy -)

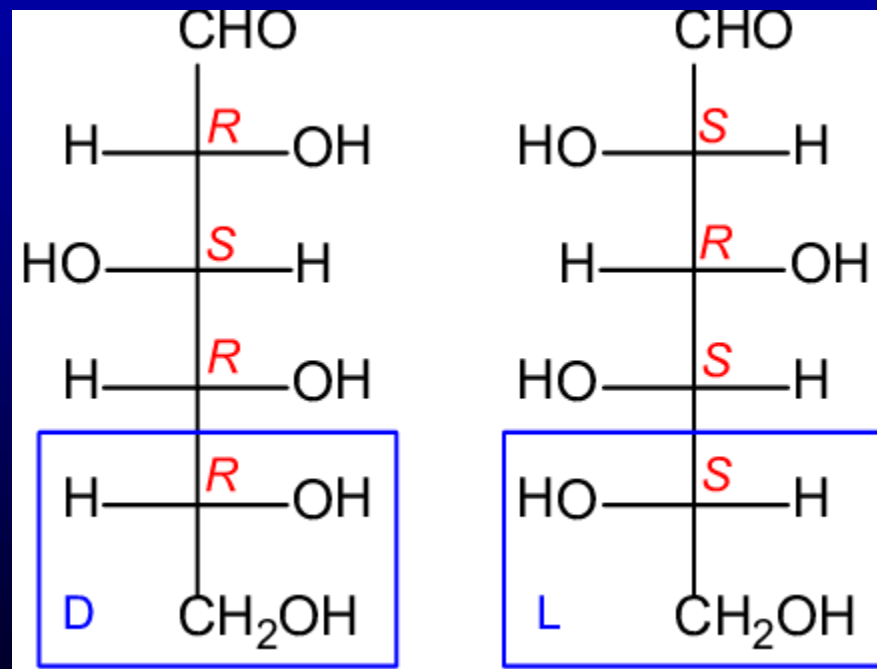


SZTEREOKÉMIA

- **ENANTIOMEREK:** egymással **tükörképi viszonyban álló**, egymással **fedésbe nem hozható** molekulák („*enántios méros, ellentétes részek*”).
- Egy vegyület - egy enantiomer pár. (pl. α -L-amonisavak).
- Az enantiomerek kémiai és fizikai tulajdonságaik megegyeznek, **akirális (szimmetrikus) körülmények között azonosan viselkednek**. Megkülönböztetésük királis körülmények (enzimhatás, cirkulárisan polarizált fény) között lehetséges, szétválasztásuk is ezen alapul.
- 1:1 arányú keverékük: **racém elegy** („*racemus, szőlőfürt*”)

SZTEREOKÉMIA

- ENANTIOMEREK:** egymással **tükörképi viszonyban álló**, egymással **fedésbe nem hozható** molekulák („*enántios méros, ellentétes részek*”).



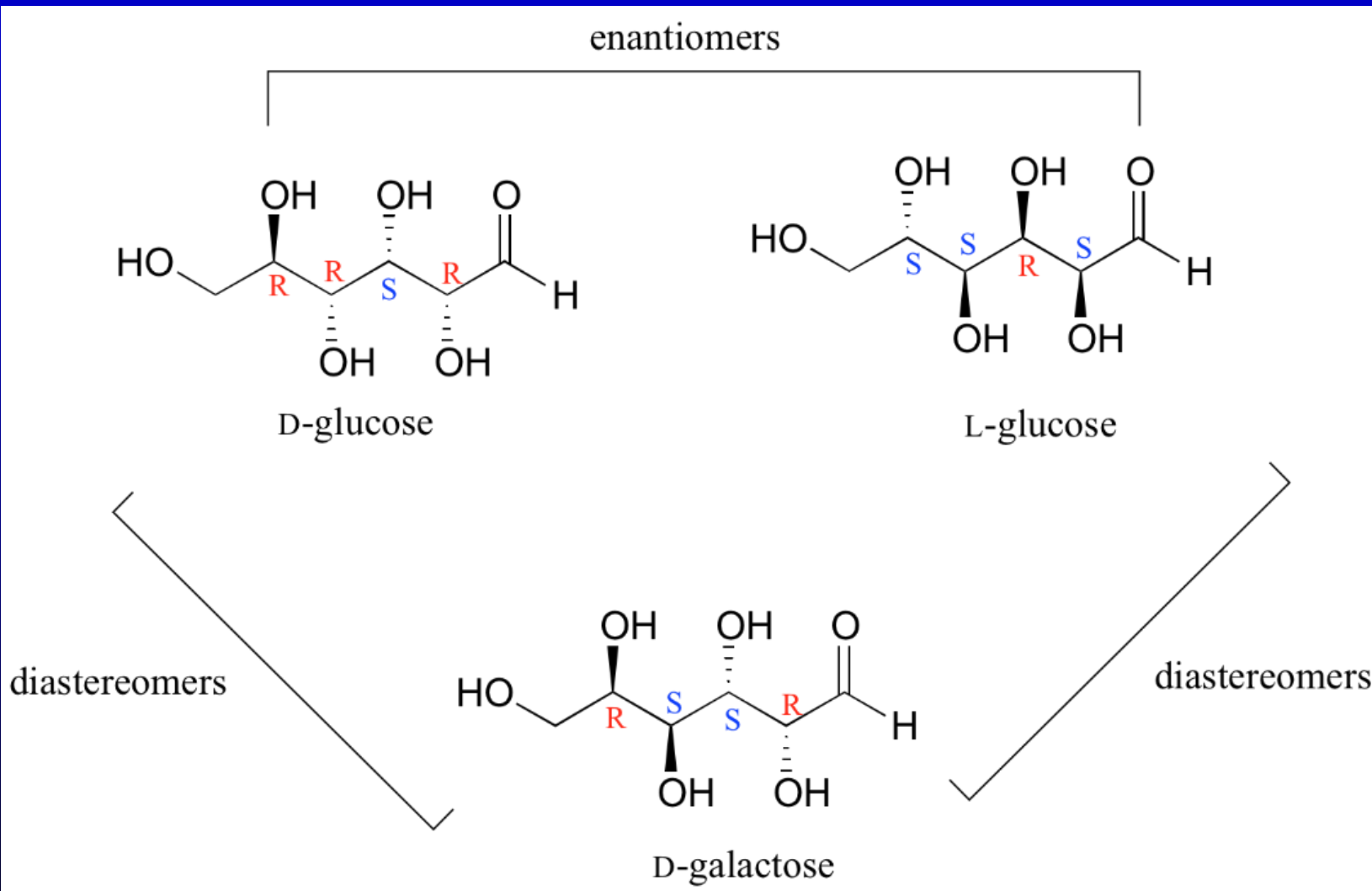
SZTEREOKÉMIA

- **DIASZTEREOMEREK:** egymással nem-tükörképi viszonyban álló, egymással **fedésbe nem hozható** molekulákat.
- Egy vegyület - több diasztereomer.
- A diasztereomerek **kémiai és fizikai tulajdonságaikban eltérnek egymástól** (az alkotórészek egymáshoz viszonyított szögei, távolságai nem egyeznek meg). Elválasztásuk fizikai tulajdonságik különbségének kihasználásával történik.

SZTEREOKÉMIA

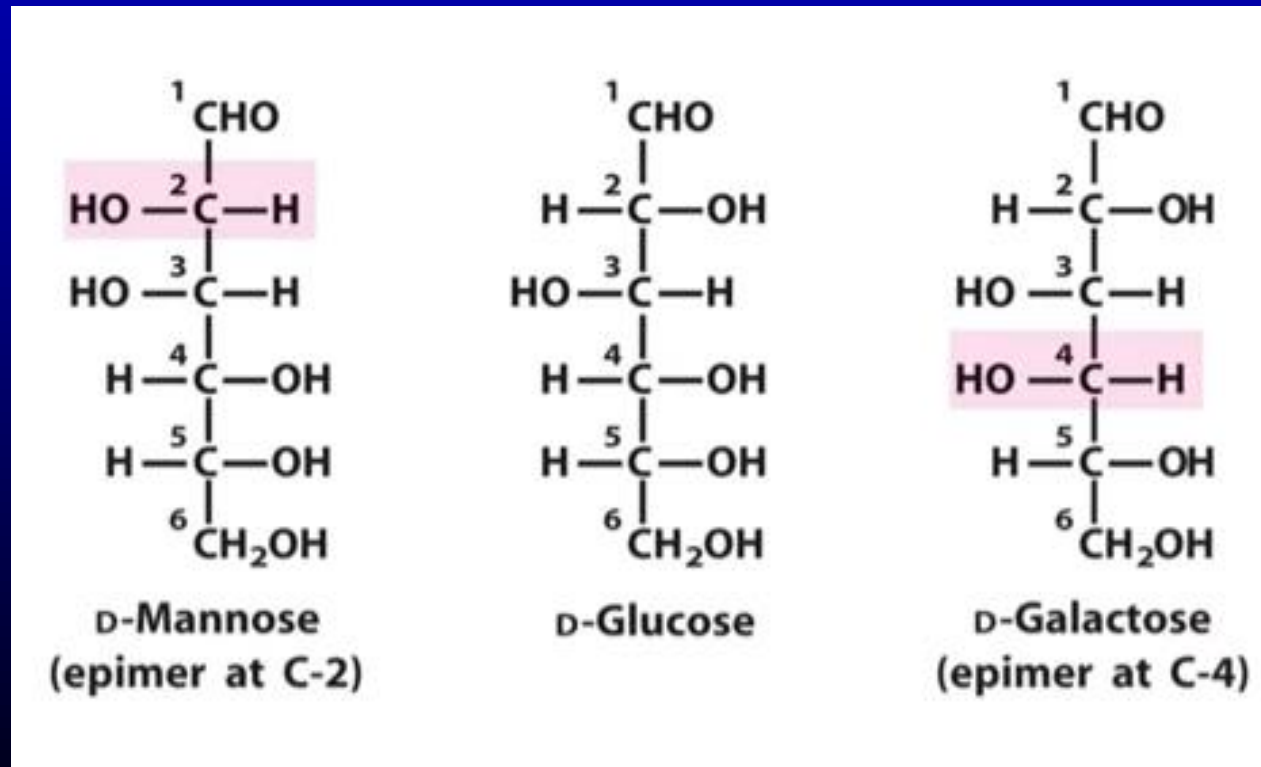
- Minden kiralitáscentrum megkétszerezi a lehetséges izomerek számát (**n kiralitáscentrum - 2n sztereoizomer**)
- Azok a sztereoizomerek, melyek **minden kiralitáscentrumuk körül eltérő konfigurációban** tartalmazzák a ligandumokat: **enantiomerek** (enantiomer pár).
- Azok a sztereoizomerek, melyek **nem minden kiralitáscentrum körül** tartalmazzák eltérő konfigurációban a ligandumokat: **diasztereoizomerek**.

SZTEREOKÉMIA



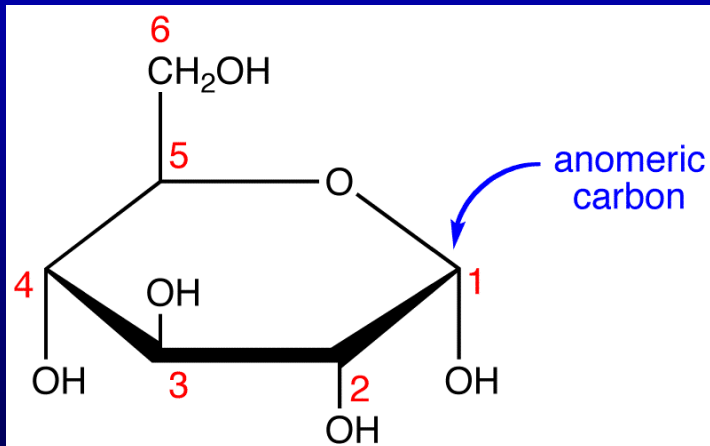
SZTEREOKÉMIA

- EPIMEREK:** olyan **diasztereomerek**, melyek **csak egyetlen** kiralitáscentrum konfigurációjában különböznek (**>3 kiralitáscentrum** esetében használjuk).

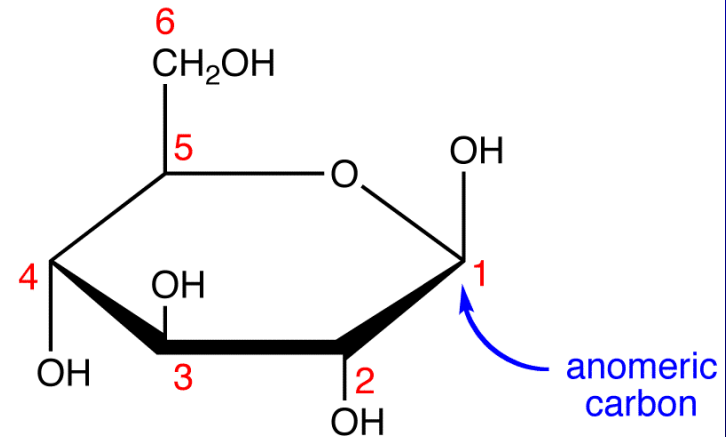


SZTEREOKÉMIA

- ANOMEREK:** olyan epimerek, melyek csak az **anomer szénatomon lévő glikozidos –OH** helyzetében térnek el egymástól.



α -D-glucopyranose



β -D-glucopyranose

SZTEREOKÉMIA

- **DIASZTEREOMEREK:** több kiralitáscentrumot tartalmaznak, de **nem minden** centrum konfigurációja különbözik.
- **EPIMEREK:** olyan **diasztereomerek**, melyek **csak egyetlen** kiralitáscentrum konfigurációjában különböznek (**>3 kiralitáscentrum** esetében használjuk).
- **ANOMEREK:** olyan **epimerek**, melyek csak az **anomer szénatomon lévő glikozidos –OH** helyzetében térnek el egymástól.

ALAPKIFEJEZÉSEK

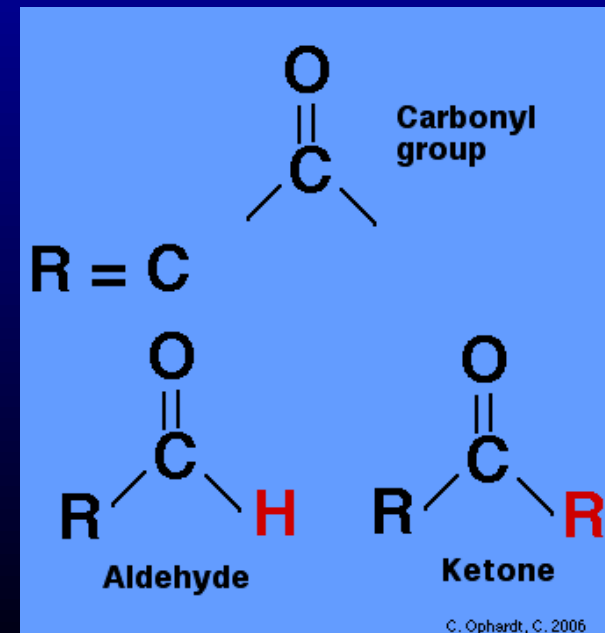
- **Pentóz:** öt szénatomos monoszacharid, pl. D-xilóz
- **Hexóz:** hat szénatomos monoszacharid, pl. D-glükóz
- **Hexózamin:** hexóz + **C-2 pozícióban aminocsoport**, ami acilált is lehet, pl. N-acetil-D-glükózamin.
- **Uronsav:** C-6 pozícióban karboxilcsoport, pl. glükuronsav.
- **Aldonsav:** C-1 pozícióban karboxilcsoport, pl. glükonsav.
- **Aldársav:** C-6 és C-1 pozíciókban karboxilcsoport.
- **Monoszacharid:** egyszerűbb cukrokká nem hidrolizálható glikán.
- **Oligoszacharid:** < 20 db, glikozidos kötéssel kapcsolódó monoszacharidból felépülő, lineáris vagy elágazó glikán.

ALAPKIFEJEZÉSEK

- **Poliszacharid:** lineárisan vagy elágazóan kapcsolódó oligoszacharid egységekből álló makromolekula.
 - **Egyszerű:** egyféle monoszacharid, pl. **cellulóz**.
 - 3D szerkezet kifejezetten bonyolult is lehet!
 - **Komplex:** >1 féle monoszacharid, pl. **galakto-mannán**.
- **Glikokonjugátum:** lipid/fehérje (= aglikon) + kovalensen kapcsolódó glikán (= glikon).
- **N-kötésű glikoprotein:** a glikon egy aszparagin savamid (-CO-NH₂) csoportjához (**N-atom**) kötődik.
- **O-kötésű glikoprotein:** a glikon egy szerin, treonin vagy hidroxilizin -OH csoportjához (**O-atom**) kötődik.
- **Glikokalix:** a sejteket beborító gliko-konjugátumok összessége.
Minden sejttípuson előfordul!

ALAPKIFEJEZÉSEK

- **Glikán: polihidroxi-aldehid, polihidroxi-keton + származékaik és polimerjeik.**
 - **Aldehid:** karbonilcsoport a szénlác végén.
 - **Keton:** karbonilcsoport a szénlác belsejében.
- **Redukáló/nem-redukáló végek: nem a tényleges redukáló képességet jelöli!**
 - Redukáló: ahol a karbonilcsoport van.
 - Nem-redukáló: a lác másik vége.
- **Monoszacharidok összegképlete:**

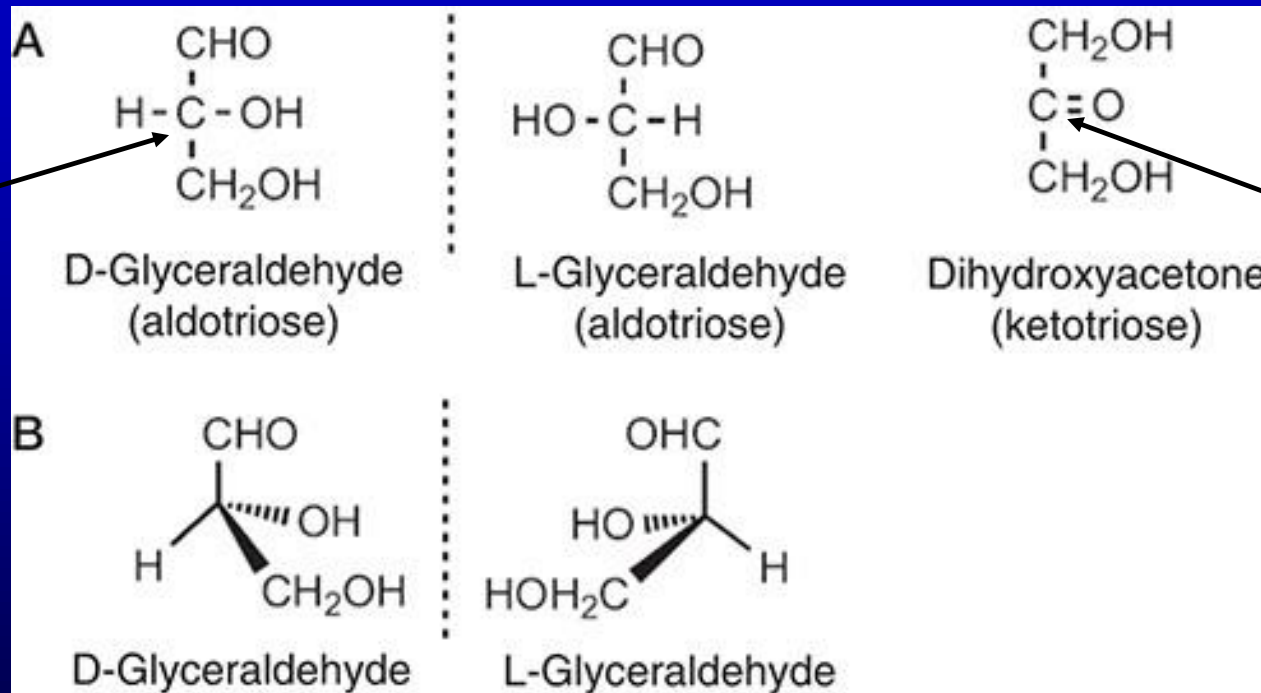


MONOSZACHARIDOK

- **Alapvető felépítés:** hidroximetilén lánc; egyik vég: metilhidroxi csoport, másik vég: aldehid/hidroxi-keto

Királis
(aszimmetrikus)
szénatom!

4 különböző
kapcsolódó
csoport!

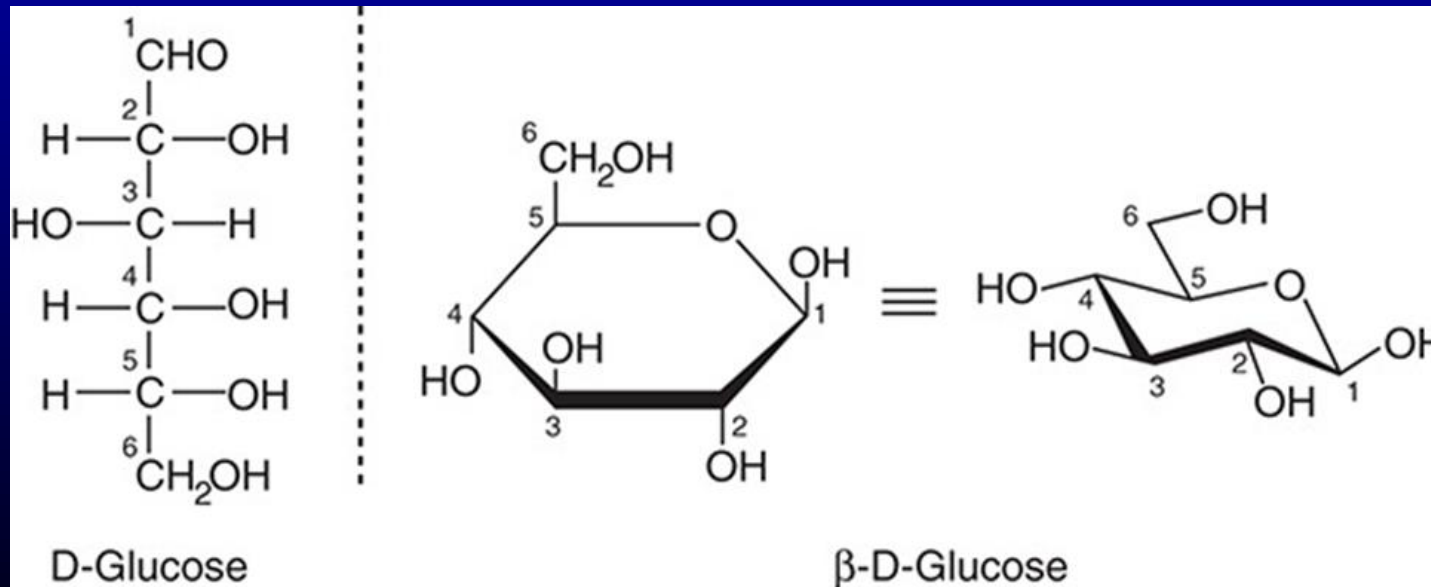


Akirális
szénatom!

- A dihidroxi-aceton kivételével minden glikán **tartalmaz királis szénatomot (k)**; k = a hidroximetilén csoportok (HC-OH) száma; $k_{\text{aldóz}} = n-2$, $k_{\text{ketóz}} = n-3$ (n = szénatomok száma).

MONOSZACHARIDOK

- A glikánok **sztereoizomerjeinek száma: 2^k**
- D-glükóz:
 - Összegképlet: **$C_6H_{12}O_6$**
 - Királis szénatomok száma = HC-OH csoportok száma = **$k = 4$**
 - Sztereoizomerek száma: **$2^4 = 16$**



MONOSZACHARIDOK

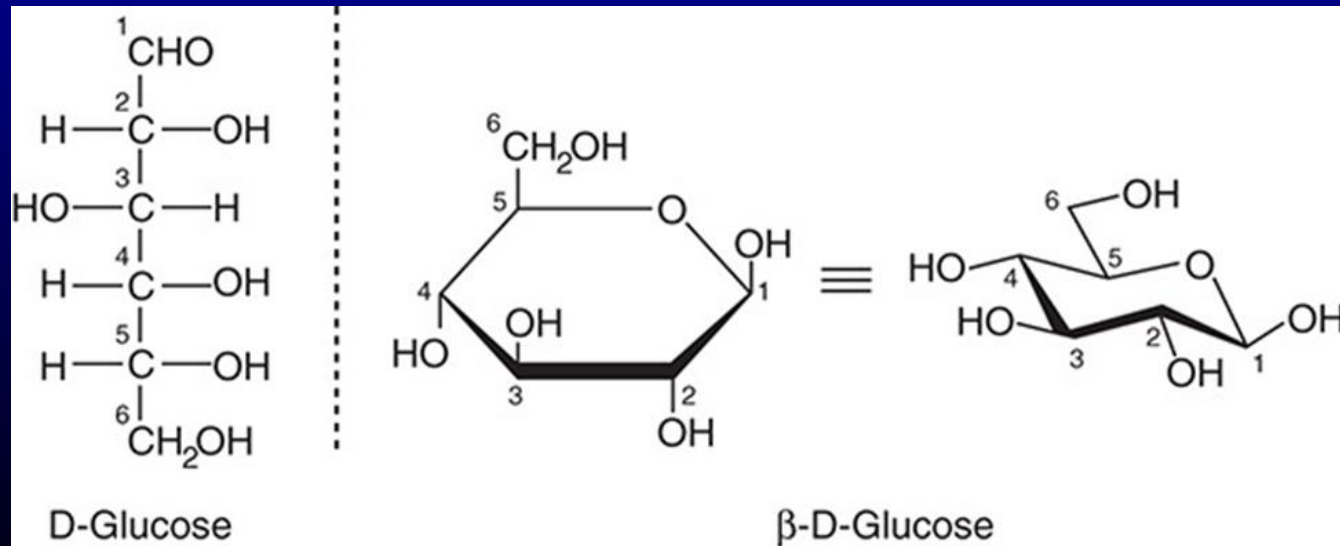
- Az aldehidcsoport szénatomjának sorszáma: **C-1**.
- A karbonilcsoport szénatomja a ketonokban: **C-2**.
- A metil-hidroxi csoport felé a szénatomok sorszáma nő.
- A glikon konfigurációja (**D vs. L**) megegyezik a karbonil csoporttól **legtávolibb királis** szénatom abszolút konfigurációjával.

- **Fischer-projekció:**

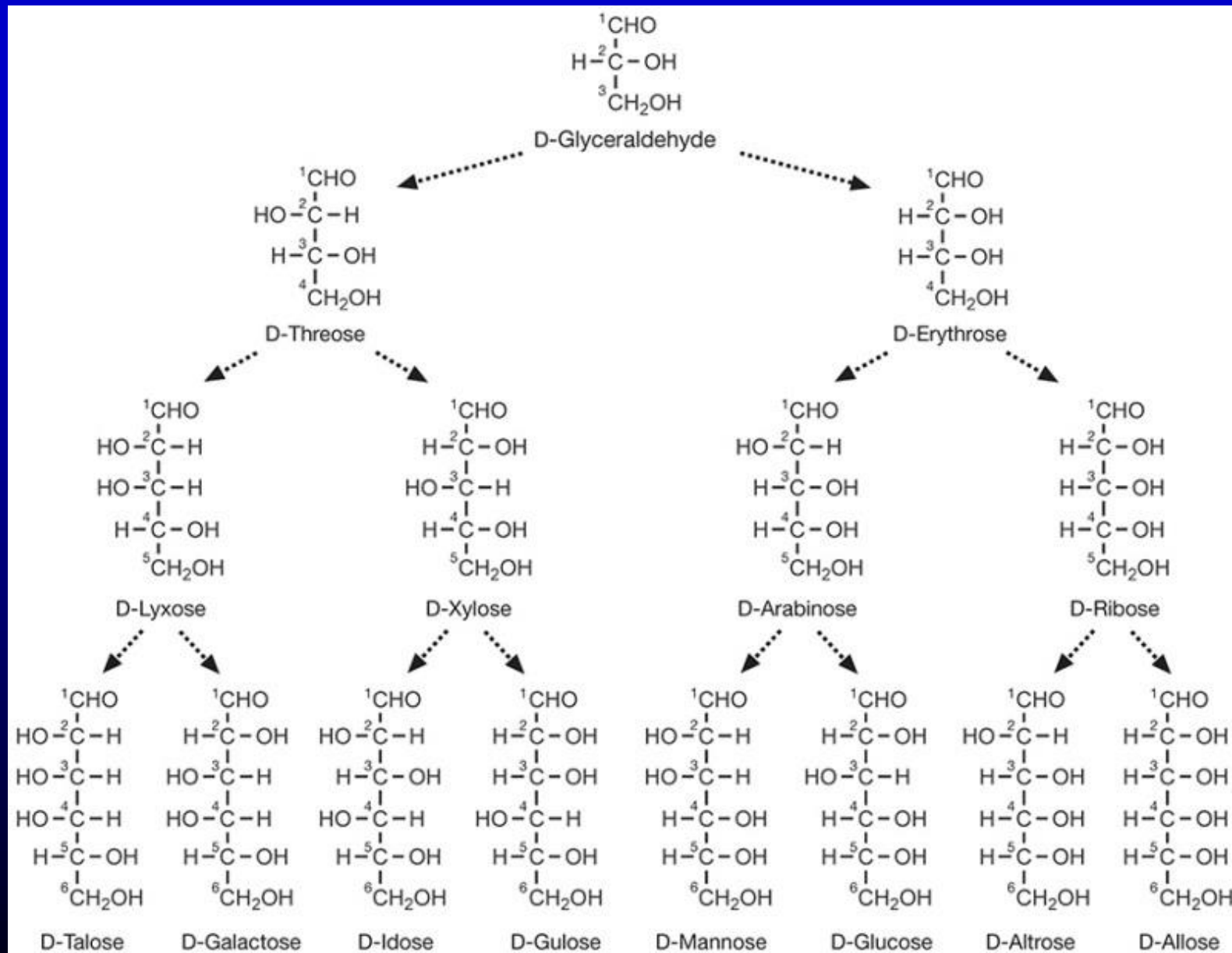
- **-OH jobbra áll: D**

- **-OH balra áll: L**

- **Általában D!!!**



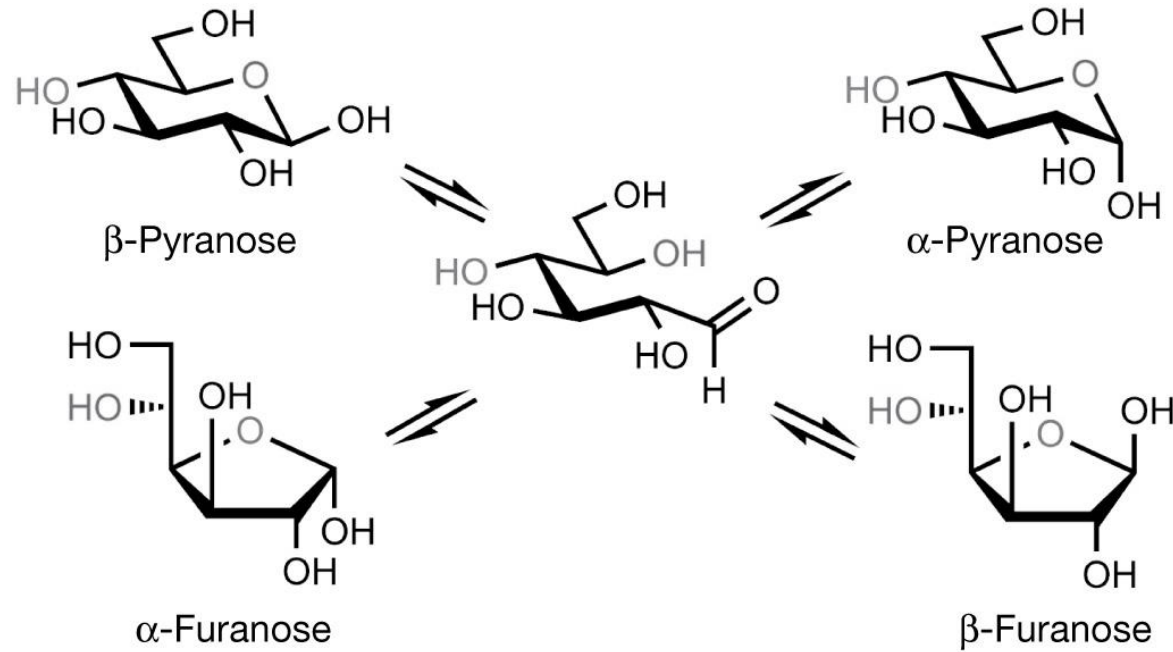
D-ALDÓZOK FISCHER-PROJEKCIÓJA



MONOSZACHARIDOK

- **Epimerek:** cukrok, melyek csak **egy királis szénatom** körüli **konfigurációban** különböznek egymástól; a többi sztereocentrum ugyanolyan. **Epimer vs. enantiomer!**
 - A D-glükóz C-2 epimerje a D-mannóz.
 - A D-glükóz C-4 epimerje a D-galaktóz.
- Oldatban a cukrok **nyílt láncú** illetve **ciklikus** forma keverékeként léteznek.
- Az arány cukor- illetve oldószer függő.
- A **ciklikus** forma jellemzője a **félacetál/félketál** (hemiacetál/hemiketal) szerkezet létrejötte.

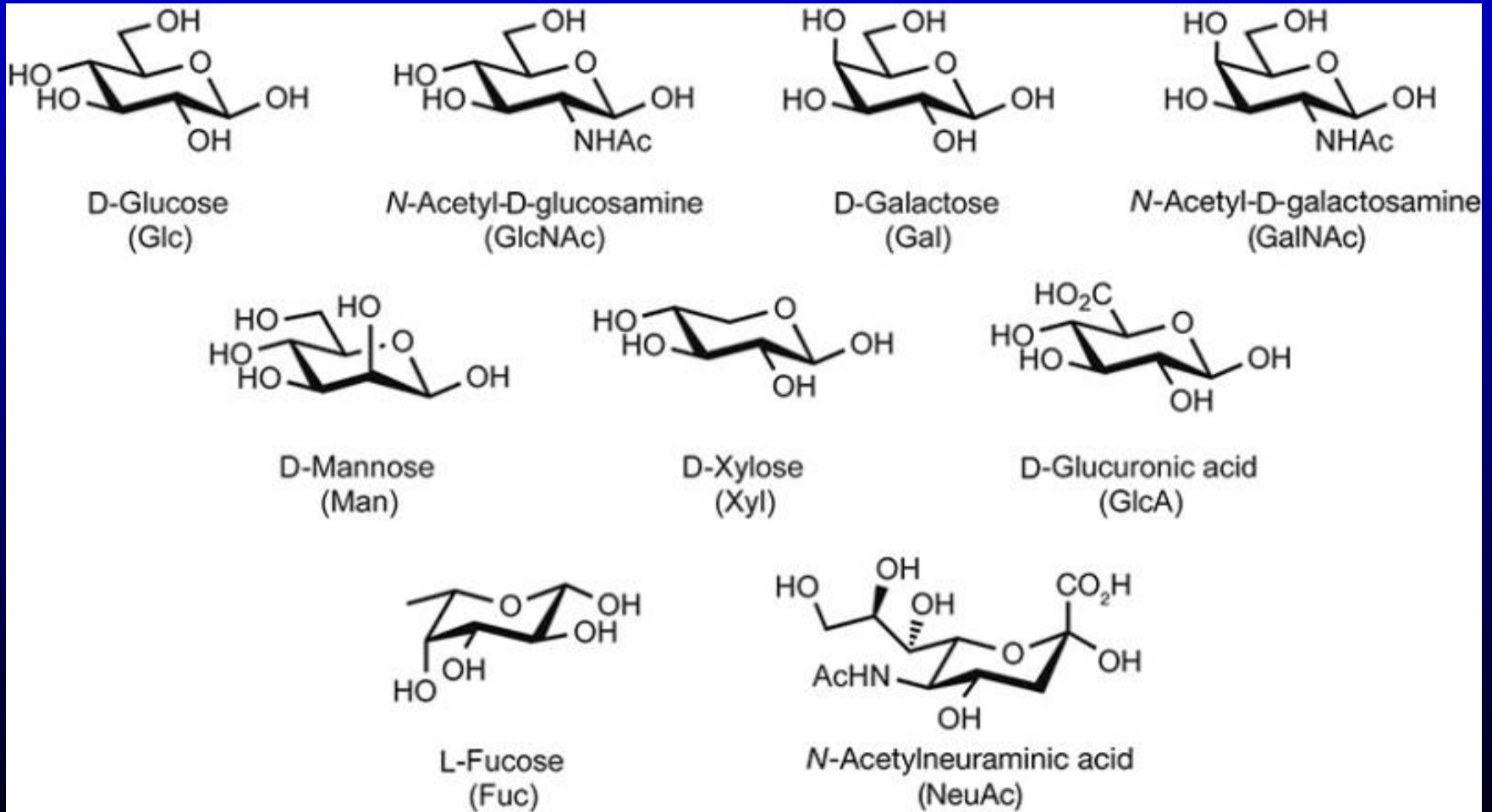
Conversion from Fischer to Haworth Projection



Chapter 2, Figure 6. *Essentials of Glycobiology*, Third Edition

MONOSZACHARIDOK

- Gerincesek gliko-konjugátumaiban döntően **9 féle monoszacharid** fordul elő (3 betűs rövidítések!)



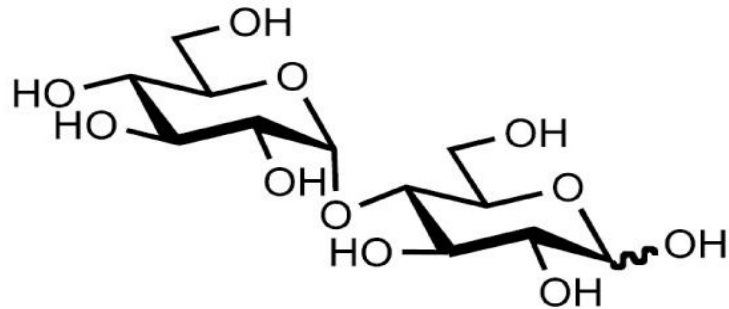
Monoszacharidok/oligoszacharidok funkciós csoportjainak reakciói

- Hidroxilcsoport (-OH)
 - Metiláció (szerkezeti analízis, metiltranszferázok)
 - Észterifikáció: foszfát észtrerek, acil észterek (zsírsavak), szulfát észterek
 - Deoxigenizáció (2-dezoxi-d-ribóz; fukóz: emlős N-glikánokban)
- Aminocsoport (-NH₂)
 - N-acetamid csoport: pl. GlcNAc

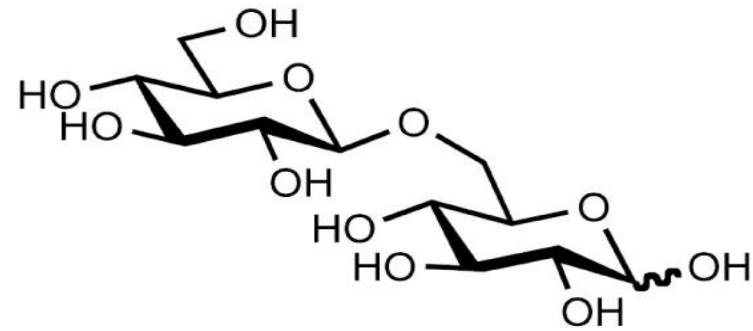
A glikozidos kötés

- Diszacharidok, oligoszacharidok, poliszacharidok monoszacharidja között kialakuló kémiai kötéstípus, amely vízmolekula kilépésével (azaz **kondenzációs reakcióval**) jön létre.
- Normális esetben a kötés az egyik cukor 1. szénatomja és a másik molekula 4. szénatomja között jön létre. (Létrejöhet az egyik cukor 1. szénatomja és a másik cukor 6. szénatomja között is, ekkor a lánc elágazik.)
- Az **α -glikozidos kötés** esetén az 1. szénatom glikozidos kötése a glükóz gyűrű síkja alatt található és **β -glikozidos kötés** esetén sík felett.

Two Isomeric Disaccharides



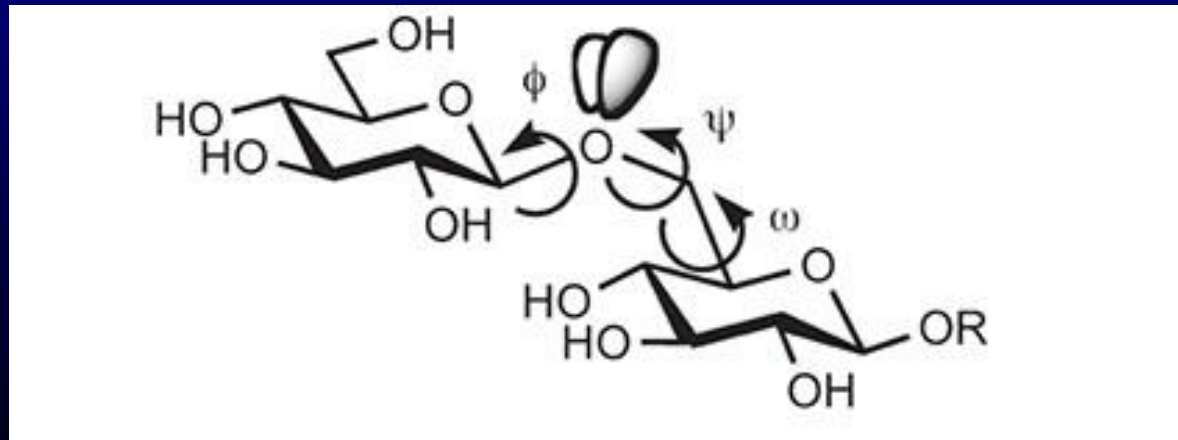
Glc α 1-4Glc
(maltose)



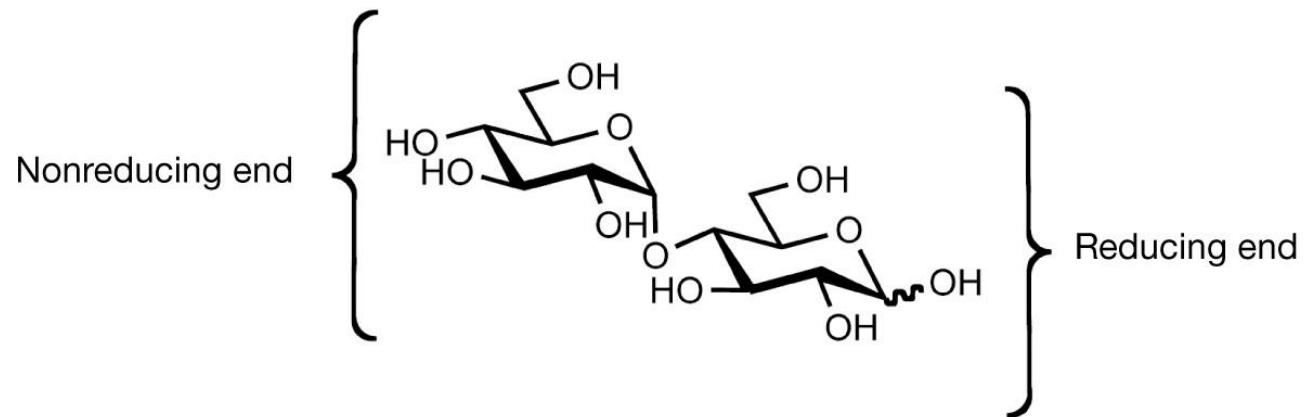
Glc β 1-6Glc
(gentiobiose)

A glikozidos kötés

- eltérő izomerek közötti glikozidos kötés >>>
- Eltérő háromdimenziós térszerkezet >>>
- Eltérő biológiai funkciók, aktivitások: keményítő, cellulóz stb.
- A **legflexibilisebb** része a diszacharidnak

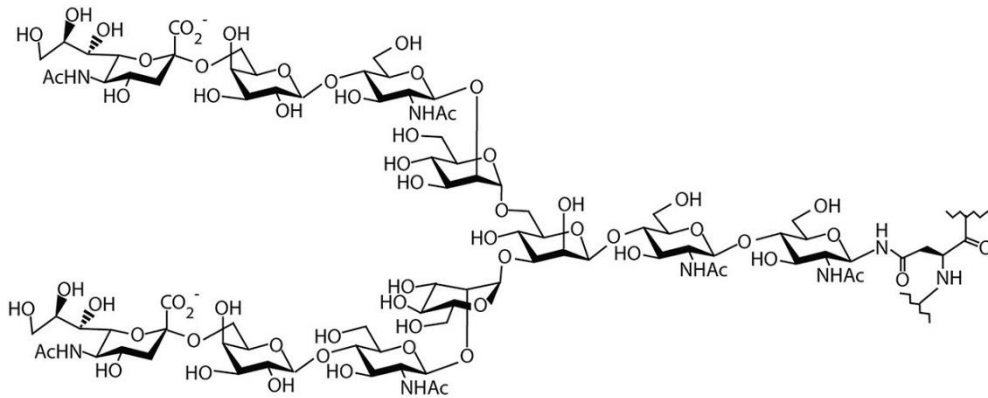


Reducing and Nonreducing Ends of a Disaccharide



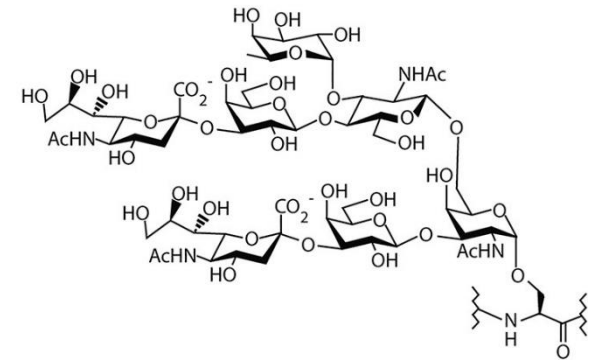
Examples of Branched Structures in N- and O-Linked Glycans

A szénhidrátok (glikánok) nagyon változatosan tudnak fehérjék vagy lipid molekulákhoz (aglikán) kötődni köszönhetően a regio- és sztereoizomereknek.



Neu5Ac α 6Gal β 4GlcNAc β 2Man α ₆
Man β 4GlcNAc β 4GlcNAc β 4-Asn
Neu5Ac α 6Gal β 4GlcNAc β 2Man α ₃

N-Glycan



Fuc α ₃
Neu5Ac α 3Gal β 4GlcNAc β ₆
Neu5Ac α 3Gal β 3GalNAc α -Ser

O-Glycan



Buy the Book



Chapter 3, Figure 1. *Essentials of Glycobiology*, Third Edition

©2017 The Consortium of Glycobiology Editors, La Jolla, California

