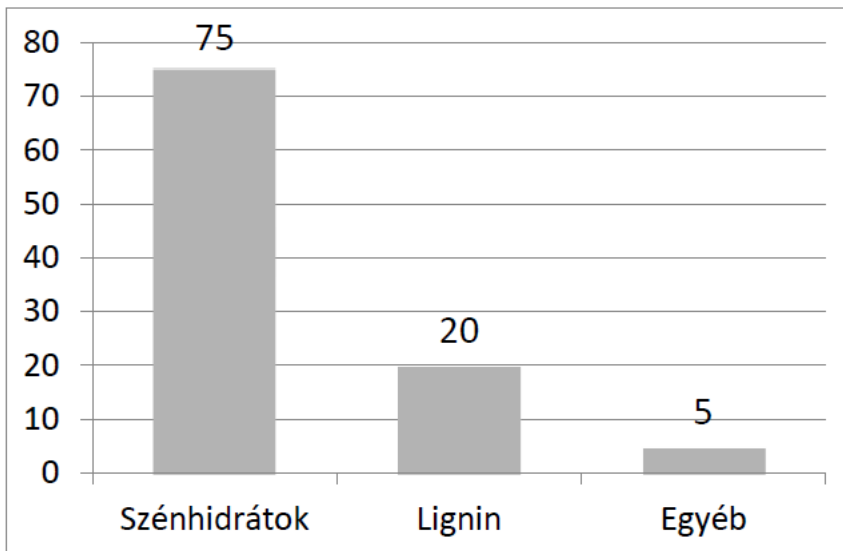


## 3. Előadás

### Oligo- és poliszacharidok

# Szénhidrátok

Legnagyobb mennyiségben előforduló szerves anyagok:  
szénhidrátok, 100 milliárd tonna, évente újratermelődő biomassza.



Egyéb:  
fehérje,  
nukleinsav,  
zsírok stb. de  
glikokonjugátumokban

A biomassza összetétele (%)

## Életjelenségek:

pl. megtermékenyítés, metasztázis  
mikrobiális fertőzések, toxinok,  
sejtadhézió, sejtfelvétel.

Glikokalix, lektinek, glikoenzimek



Pang et al. Science 333,1761,2011

Somsák L.: Szénhidrát gyógyszerek 2016 (2): 136-144

C. Doherty: A Roadmap for Glycoscience in Europe (2014)

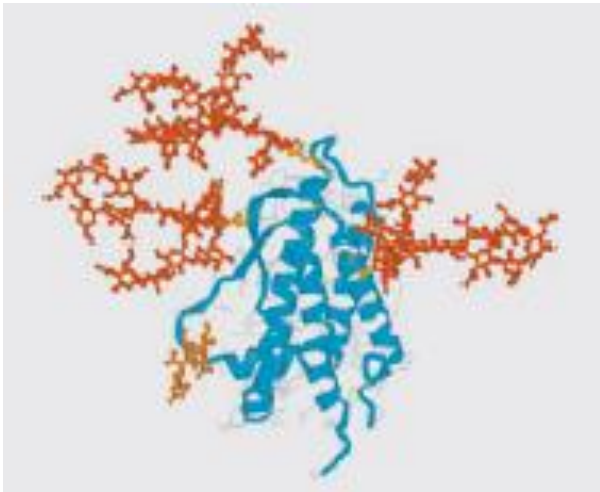
<http://www.egsf.org/2014/a-roadmap-for-glycoscience-in-europe-now-available/>



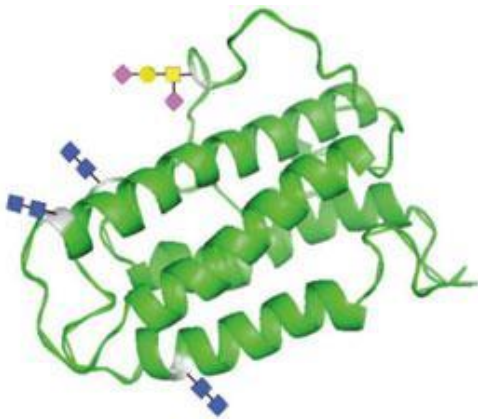
Web of Science, 2010-2015 „glyco“ + genom, glycom, glyco +protein - 1 557 961 cikk

C. Doherty: A Roadmap for Glycoscience in Europe (2014) <http://www.egsf.org/2014/a-roadmap-for-glycoscience-in-europe-now-available/>

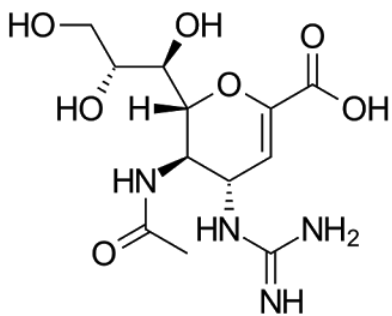
# Human erythropoietin (EPO)



P. Rudd et al.  
Mol. Pharmaceutics (2010)

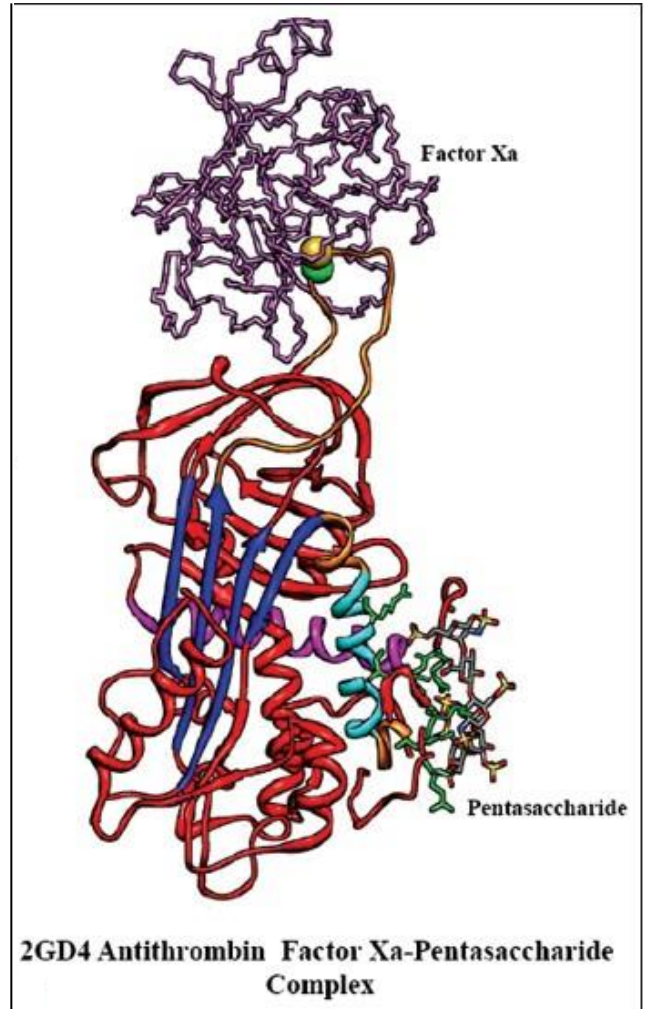


P Wang et al, Angew. Chem. (2012)

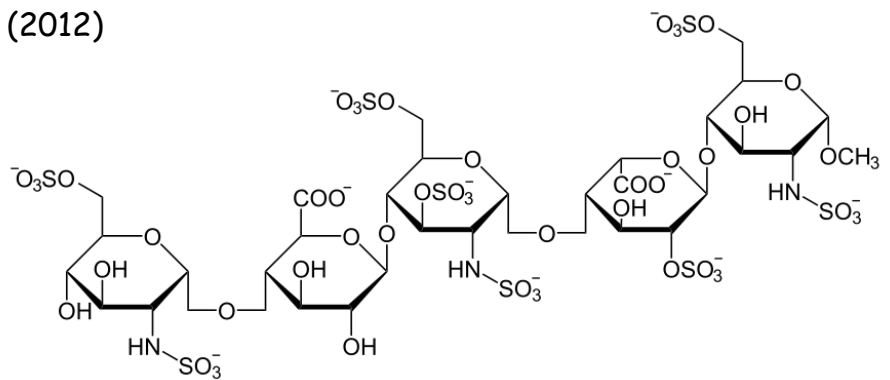


Zanamvir (Relenza)

# Antithrombin - factor Xa - pentasaccharide complex



Q. Rashid et al. (2014)



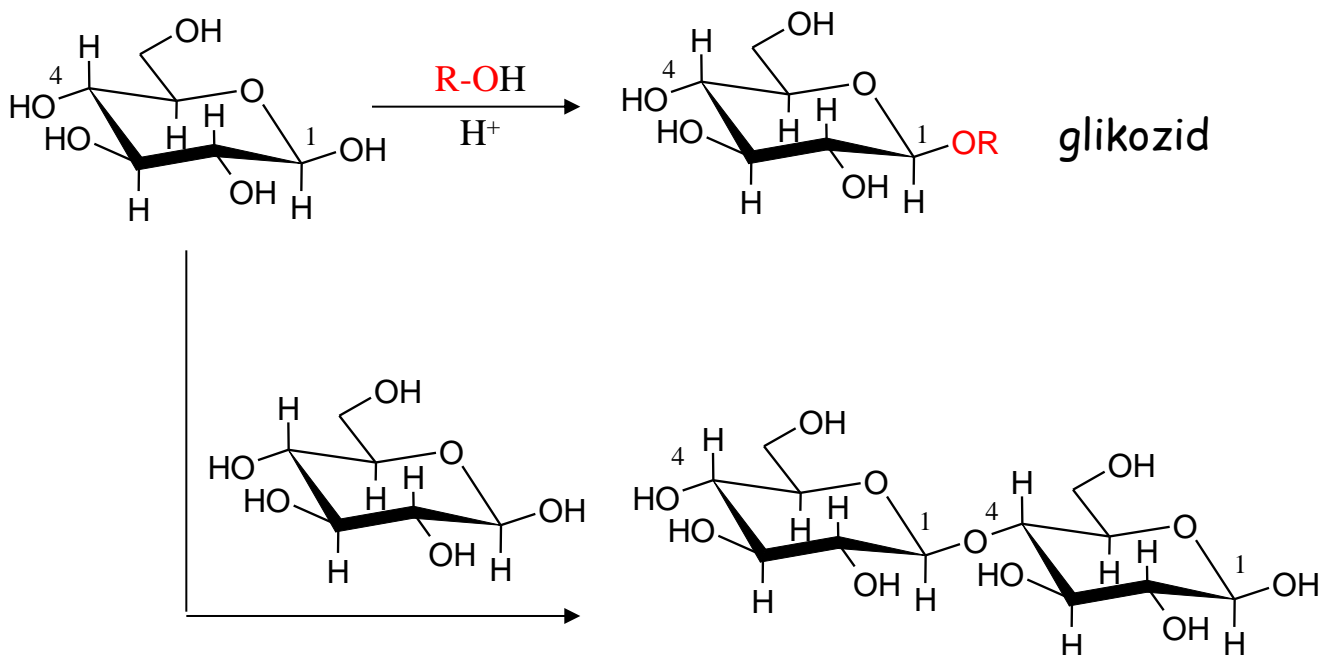
Fondaparinux (Arixtra)

Idraparinux

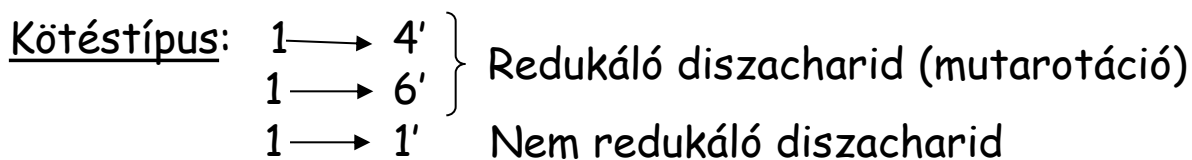
# Diszacharidok

Definíció: Két monoszacharid kapcsolódása **éter** kötéssel

Leírás: Összetevők, kötéstípus, térállás



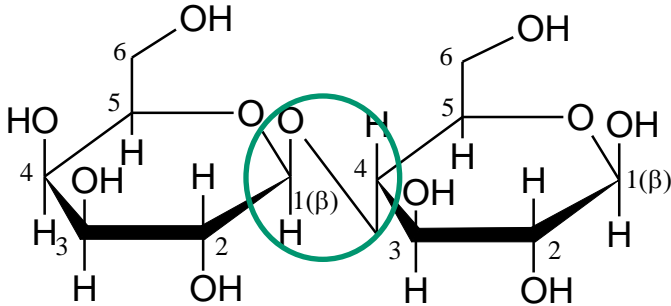
Csoportosítás a kötésben résztvevő C-atomok pozíciója szerint:



## A) 1 → 4' redukáló diszacharidok

LAKTÓZ (kristályos): (tej - lac, lactis. latin)

O-β-D-galaktopiranozil-(1-4)-β-D-glükopiranóz

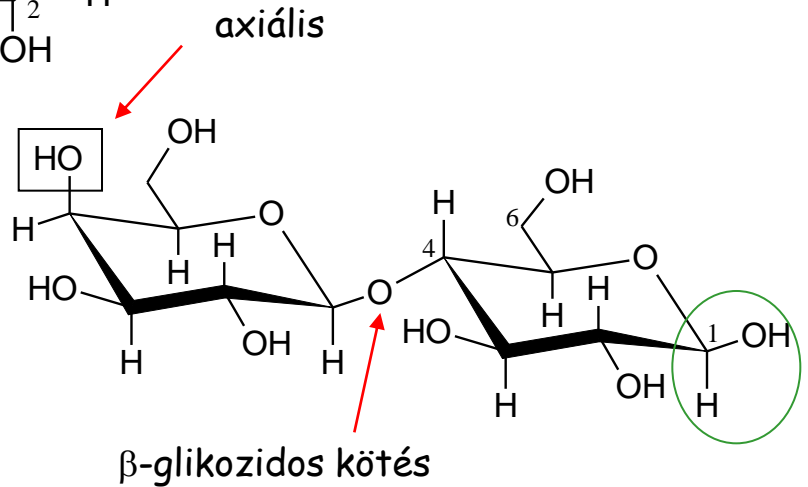


Hidrolízis ( $H^+/H_2O$ ):  
β-galaktozidáz („laktáz“)

D-galaktóz

D-glükóz

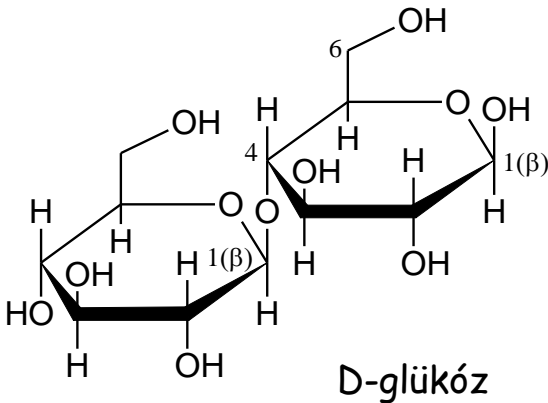
Előfordulás:  
anyatej (emlősök),  
szárazanyag 2-8 %-a



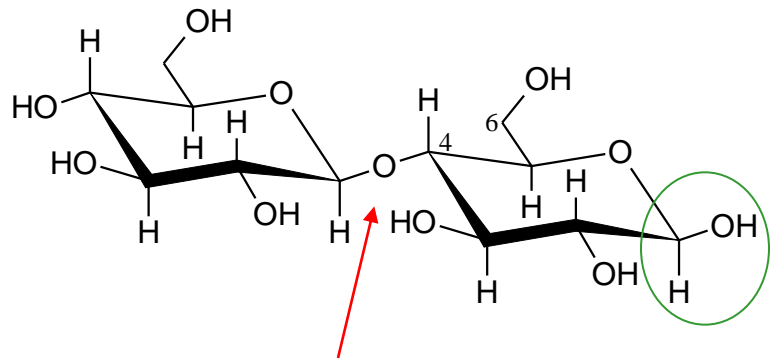
A laktóz felszívódásakor szőlőcukorra (glükóz) és galaktózra bomlik, ezt a máj azonnal felveszi és glükózzá alakítja.

CELLOBIÓZ (kristályos):

O-β-D-glükopiranozil-(1-4)-β-D-glükopiranóz



D-glükóz



D-glükóz

β-glikozidos kötés

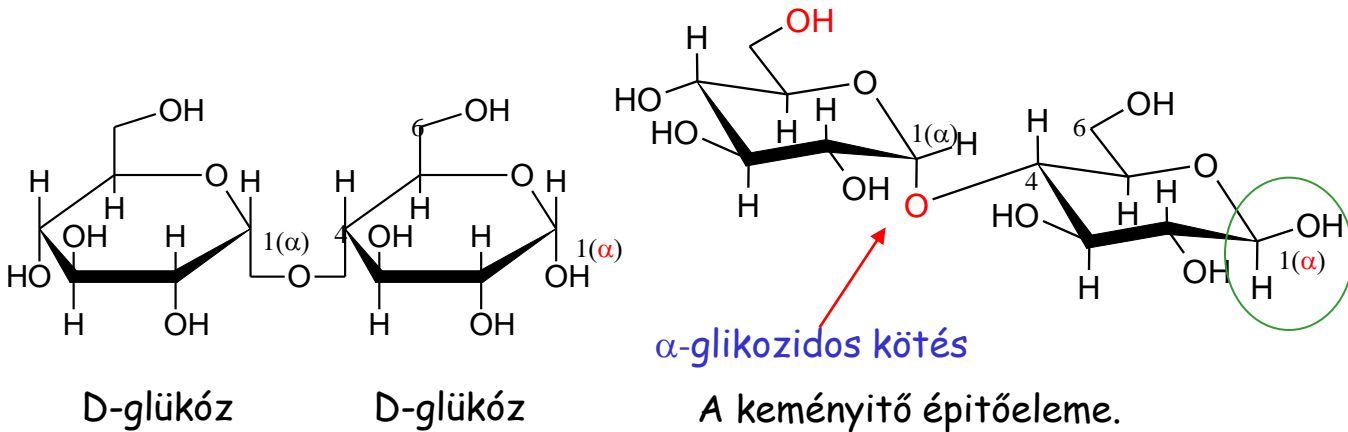
Természetben nem fordul elő, cellulóz építőeleme.

## MALTÓZ (kristályos), „malátacukor“:

O- $\alpha$ -D-glükopiranozil-(1-4)- $\alpha$ -D-glükopiranóz

Hidrolízis:  $\alpha$ -glikozidáz (állatok nagy része, ember)

$\beta$ -glikozidáz (baktériumok)

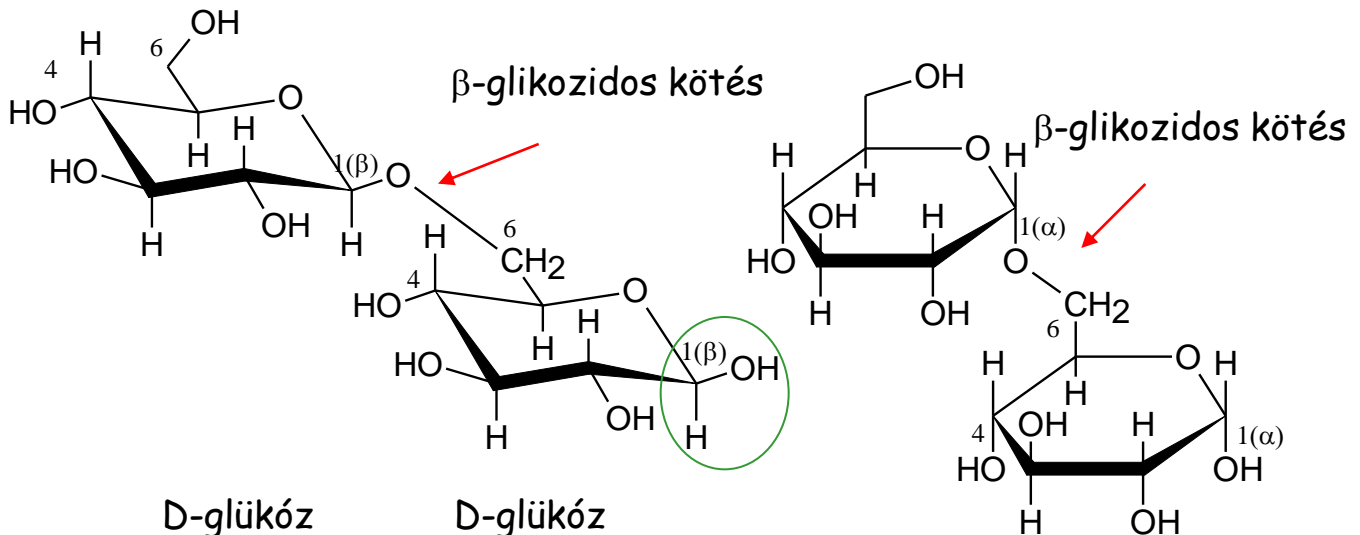


## B) 1 $\longrightarrow$ 6' redukáló diszacharid

### GENTOBIÓZ (kristályos):

O- $\beta$ -D-glükopiranozil-(1-6)- $\beta$ -D-glükopiranóz

(első diszacharid, amelyet szintetikusán állítottak elő)



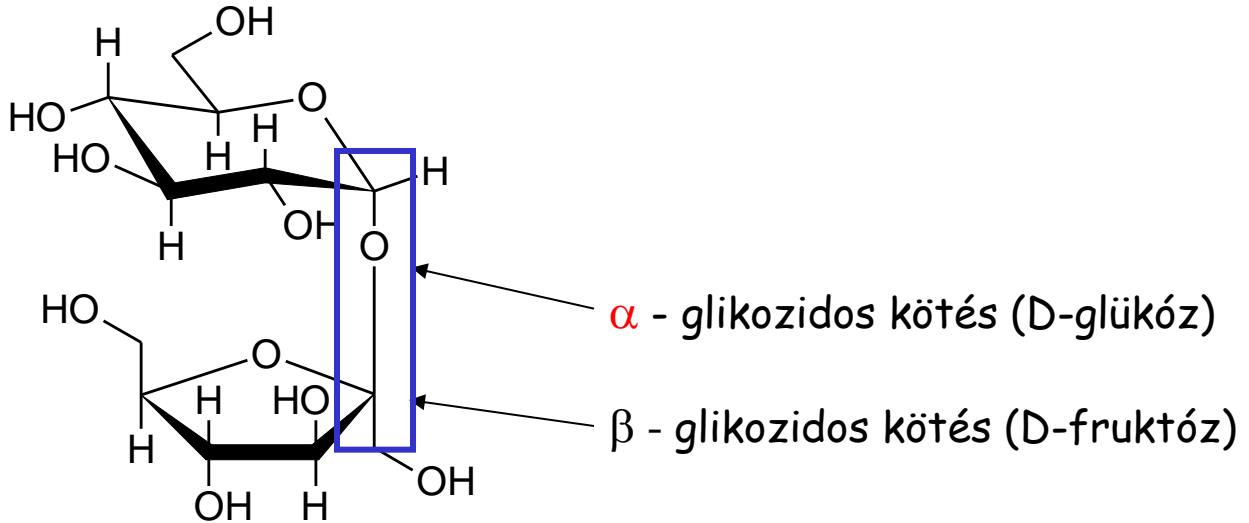
Lásd: amigdalín

C) 1 → 1' (nem-redukáló diszacharid)

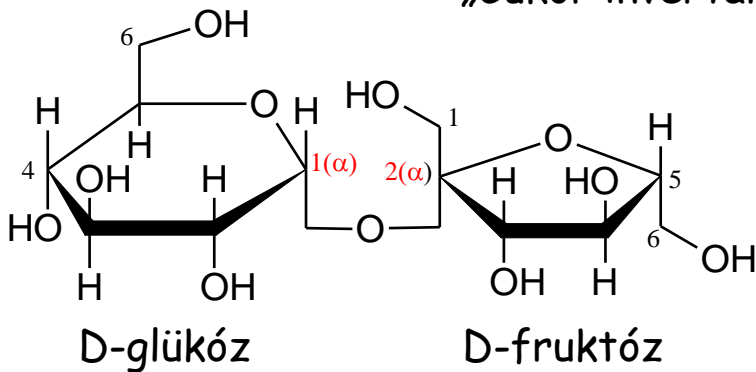
SZACHARÓZ: (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>)

O-α-D-glükopiranozil-(1-2)- β-D-fruktofuranozid

Előfordulás: nádcukor, répacukor, juharcukor



„Cukor invertálás”



$\alpha_0 = +66,5^\circ$   
(jobbra forgat)

H<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>O (invertáz)

D-glükóz + D-fruktóz

méz

$\alpha_0 = +52,75^\circ$  (jobbra forgat)       $\alpha_0 = -92,4$  (balra)

-39,7°



# Poliszacharidok

Monoszacharidok és/vagy azok származékai alkotják.

Glikozidos kötést tartalmaznak.

H-híd kötés(eke)t tartalmaznak.

## Csoportosítás:

- architektura (**egyenes** vagy **elágazó** lánc)
- összetétel (homoglikán vagy heteroglikán)

## Jellemzés:

- polimerizáció fok (egységek száma)
- összetétel
- kötéstípus

# Homoglikánok

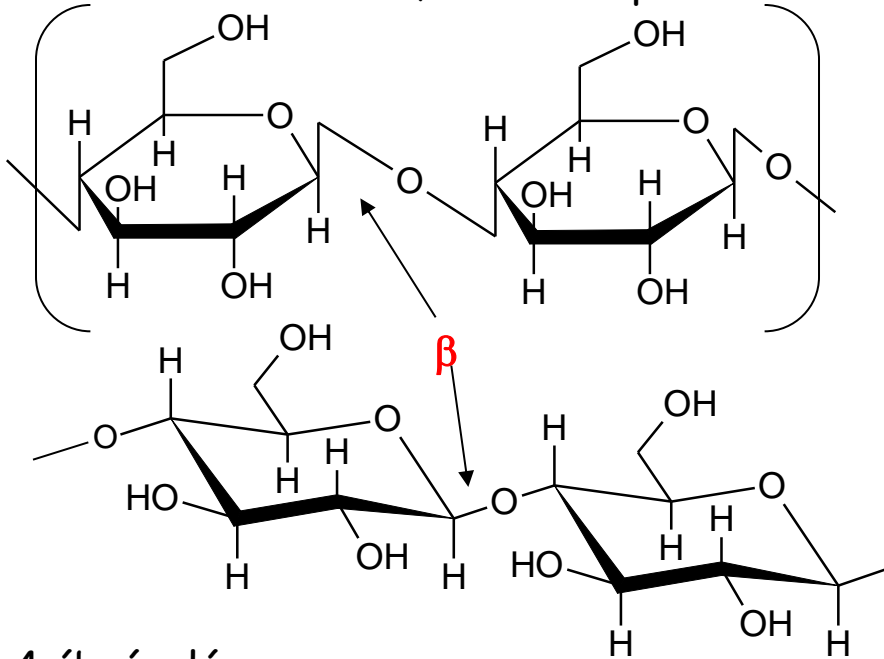
CELLULÓZ: homoglikán, egyenes lánc,

$\beta$ -glikozid kötés, (1-4') kötés

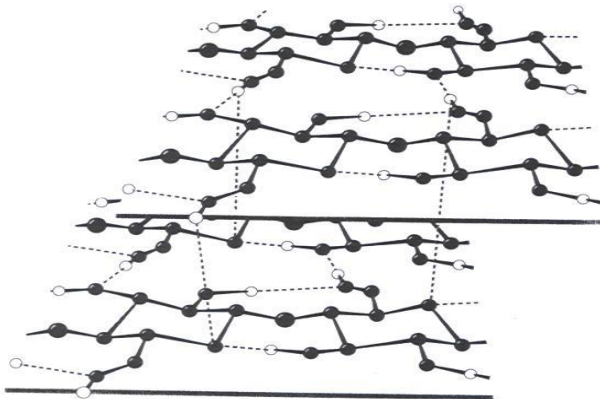
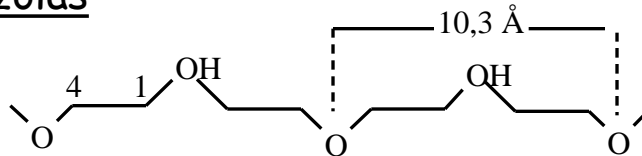
dimer: 4-O-( $\beta$ -glükopiranozil)-D-glükopiranoz

cellobióz

amiláz rezisztens, emberi táplálkozásra alkalmatlan.



1-4 ábrázolás



Alge *Chaetomorpha* sejthall  
részt, elektronmikroszkóp  
[Biophoto Associates]

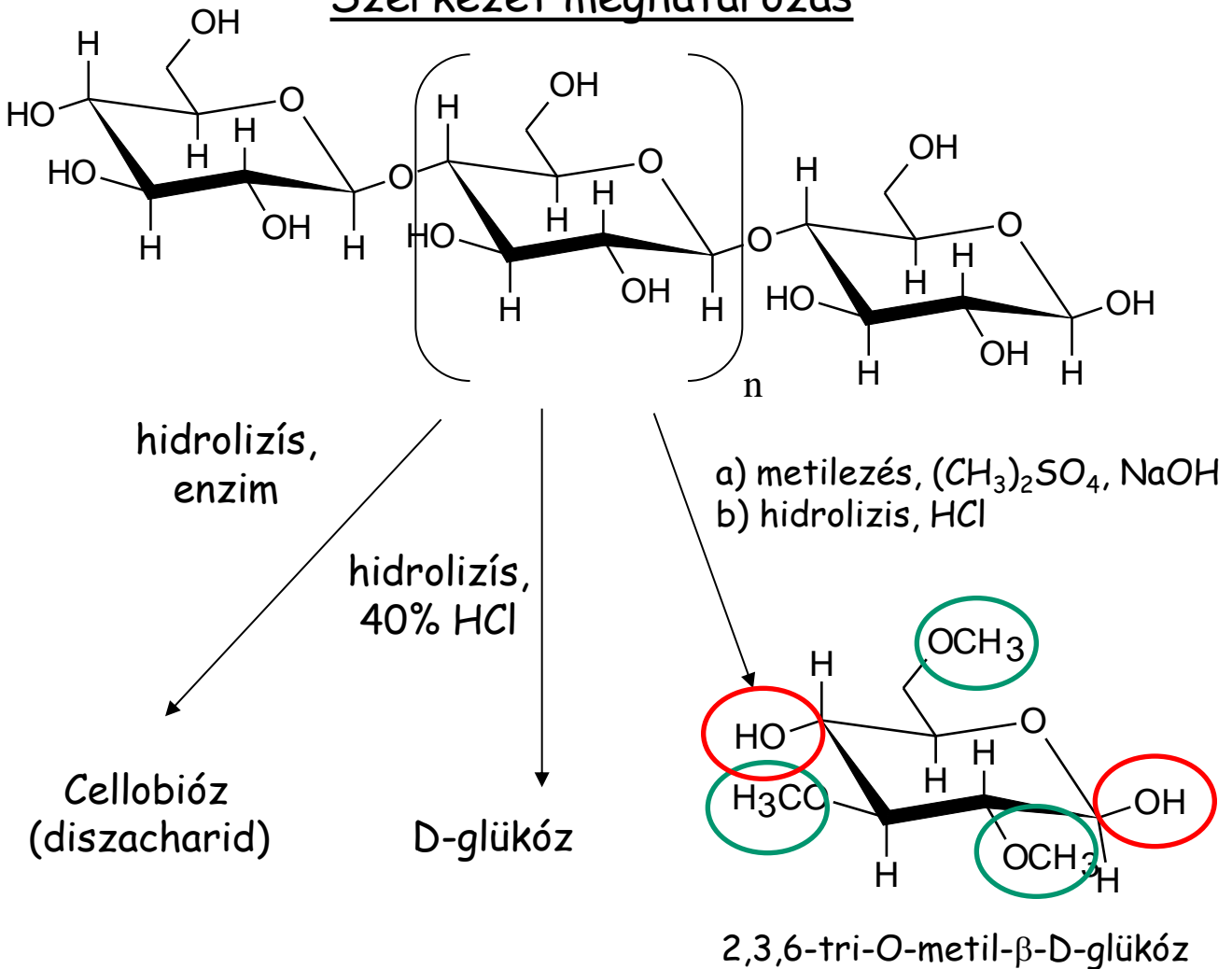
Előfordulás: növényekben  $1,3 \times 10^9$  t/év,

nyersanyag	polimerizáció fok
nyers gyapot	14 000
len	8 000
jegesfenyő	2 500
tisztított gyapot	300 - 1 500

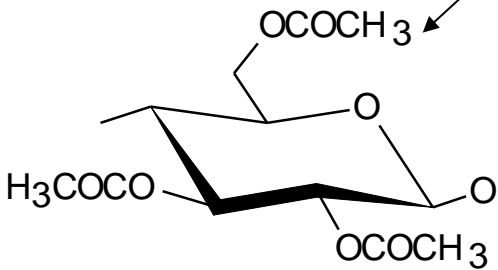
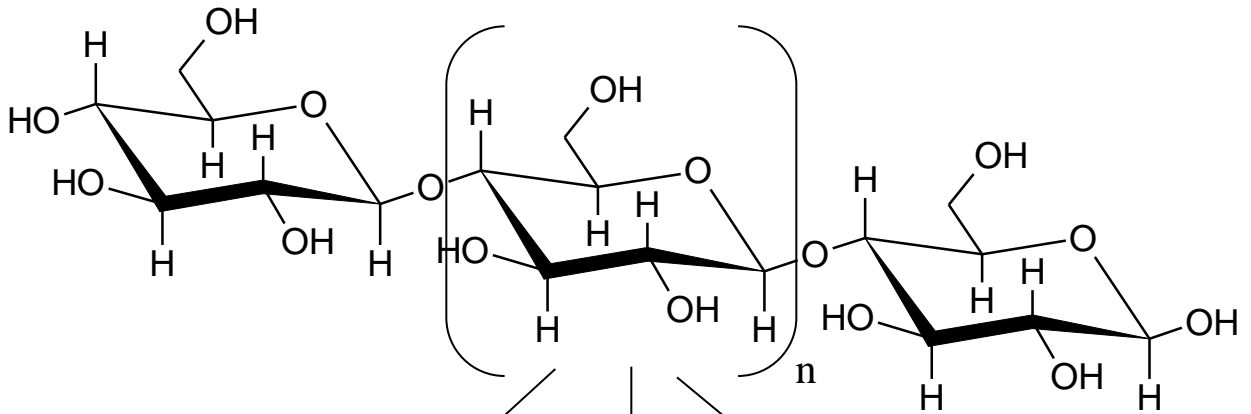
Jellemzés: higroszkópos,  
180 °C: bomlás, 290 °C: égés,  
Oldószer:  $\text{Cu}^{2+}$  dietiléndiamin,  
 $\text{Cu}^{2+}(\text{NH}_3)_4\text{OH}$



### Szerkezet meghatározás



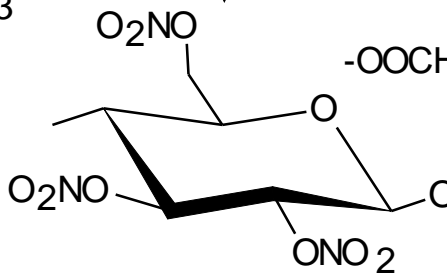
# Cellulóz származékok



2.3.6-tri-acetil-cellulóz  
(cellulóz acetát)\*

kevésbé éghető,  
pl. film, fólia

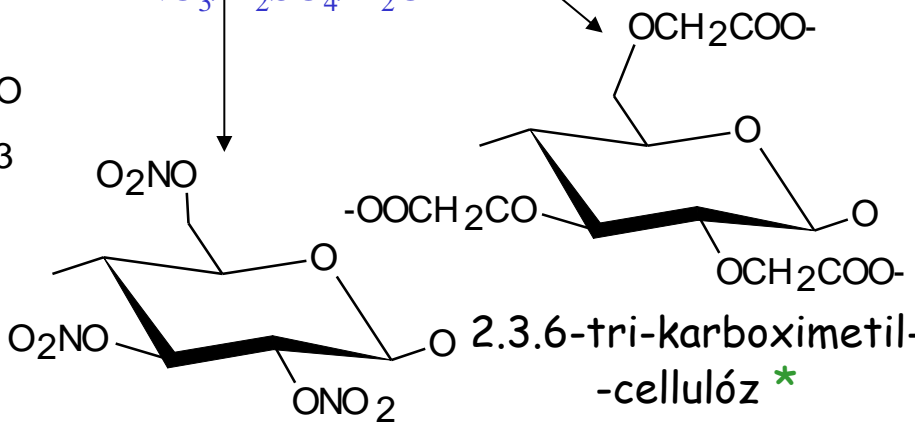
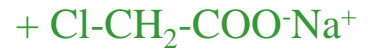
észter kötés



2.3.6-tri-nitro-cellulóz \*

ég, robban  
pl. lőgyapot, füstnélküli lőpor,  
film

észter kötés



2.3.6-tri-karboximetil-cellulóz \*

duzzad, gél  
pl. szappanadalék,  
kromatográfia

éter kötés



\* részleges módosítás

HO-CH<sub>2</sub>-COOH, glikolsav

KEMÉNYÍTŐ : poliszacharid keverék

összetétel :

hidrolízis

H<sup>+</sup>



- AMILÓZ : 20% vízben oldódó, jóddal mélykék

- AMILOPEKTIN : 80% jóddal vörös

DEXTRIN : kis molekulatömegű poliszacharid keverék

AMILOPEKTIN\* : homoglikán, elágazó lánc,

α-glikozid (1-4) és (1-6) kötések

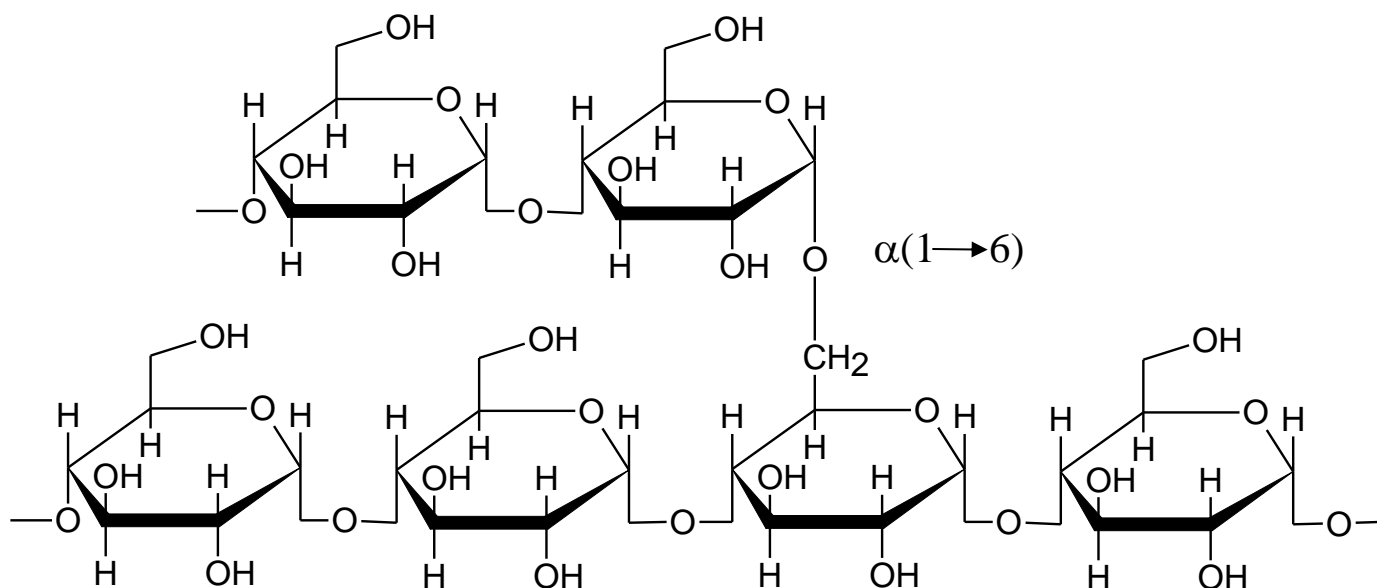
4-O-(α-D- glükopiranozil)-D-glükopiranoz

6-O-(α-D- glükopiranozil)-D-glükopiranoz

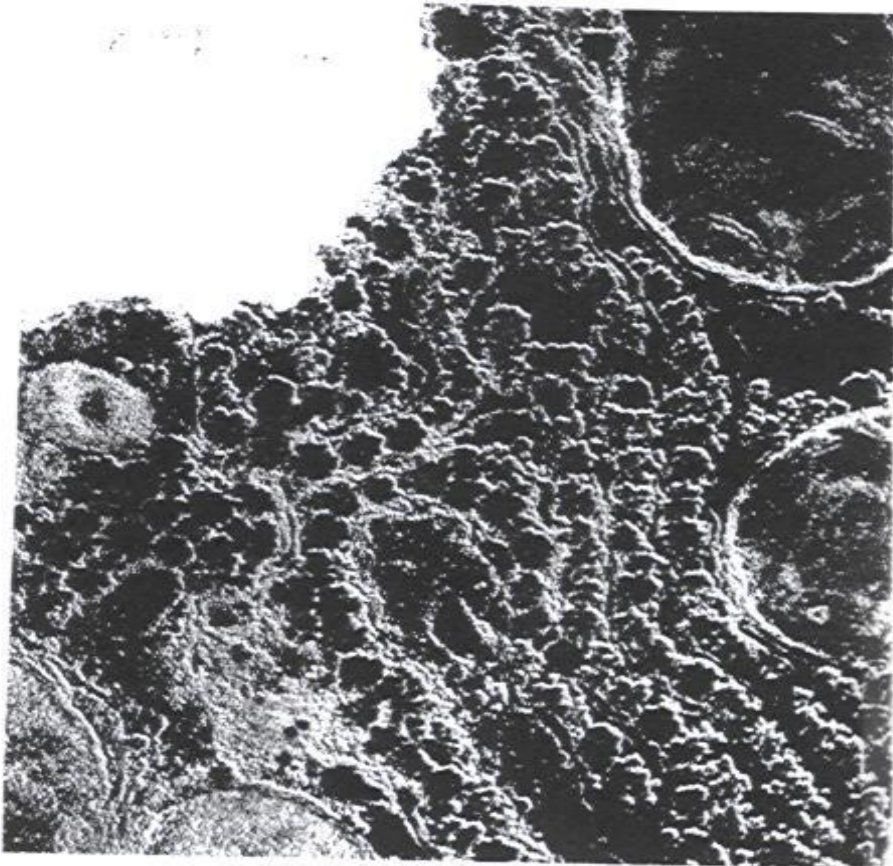
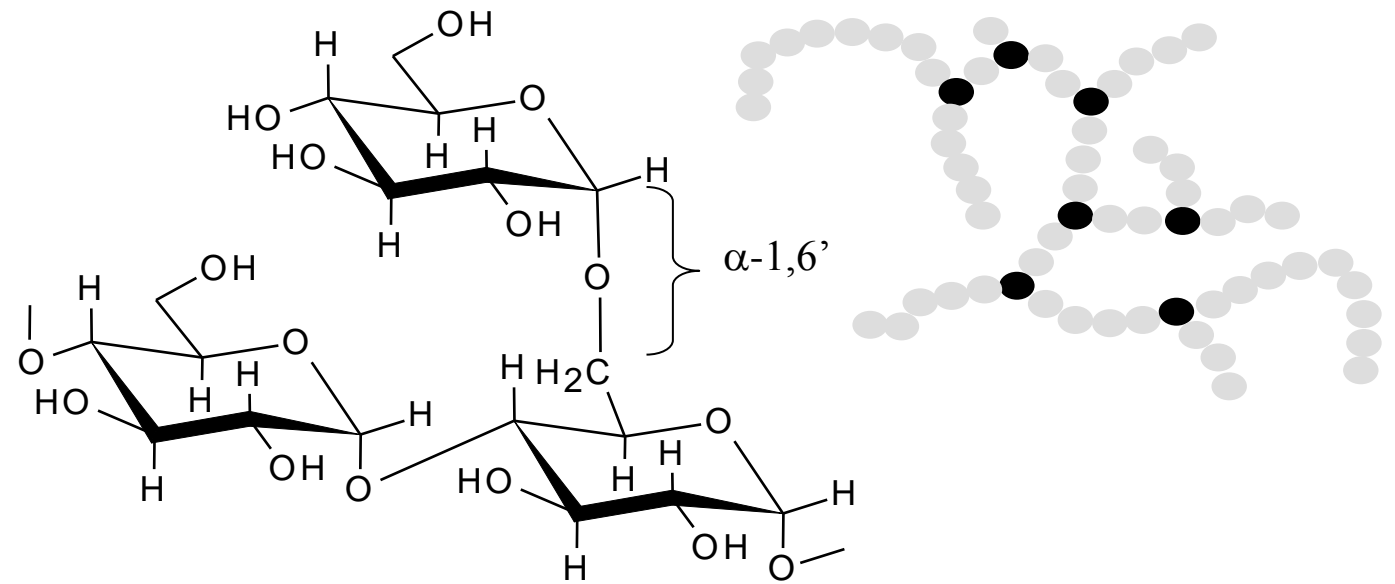
vízben nem oldódik, csiriz

3 - 4000 egység

amilopektin: 24-30 egység jut egy 1-6 elágazásra

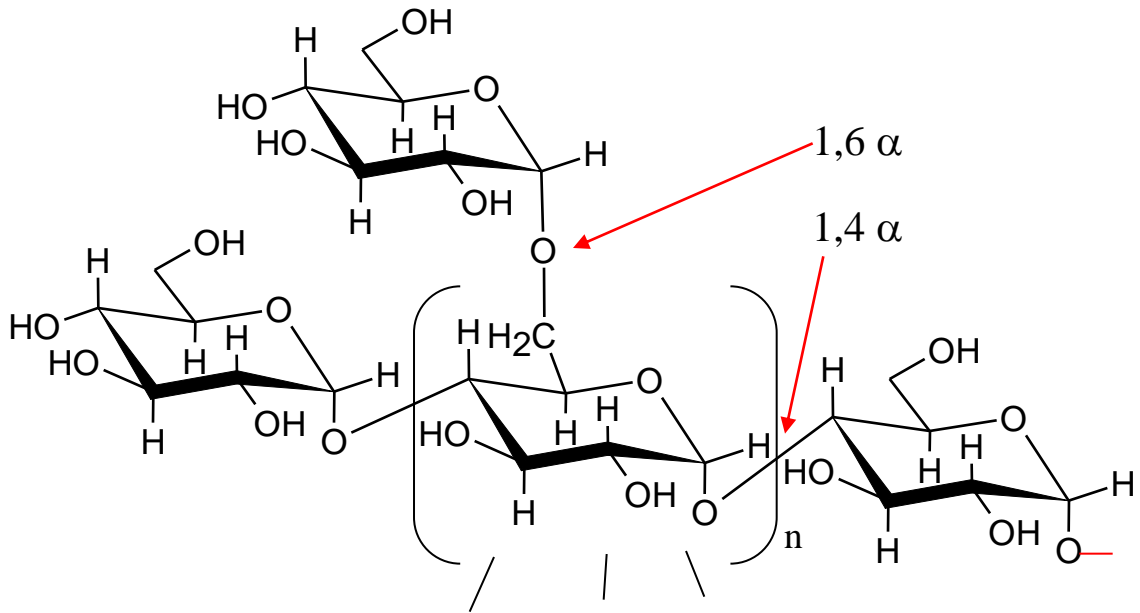


\* Glikogén (állati sejtek): 8-12 egység jut egy 1-6 elágazásra (több elágazás, nagy mt, 4-12 millió)



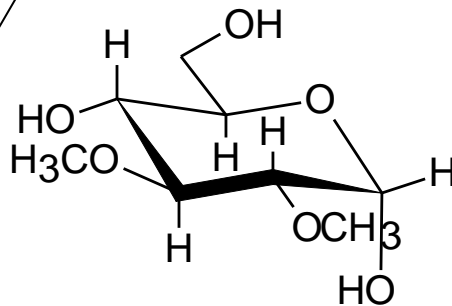
Májsejtekben glikogén granulák  
[CNRI] Mikroszkópos felvétel.

# Szerkezet meghatározás

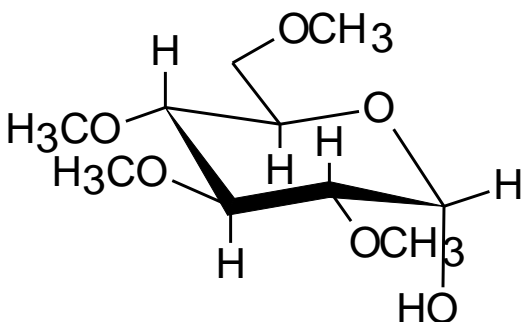


a. metilezés  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4, \text{NaOH}$

b. hidrolízis,  $\text{HCl}$

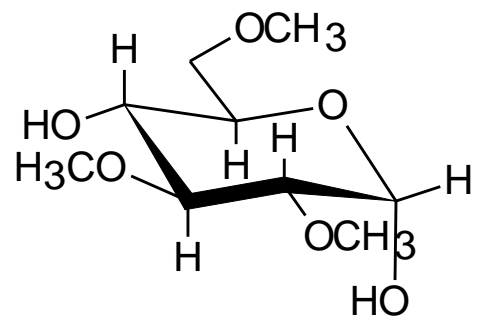


2,3-di-O-metil- $\alpha$ -D-glükóz (5%)



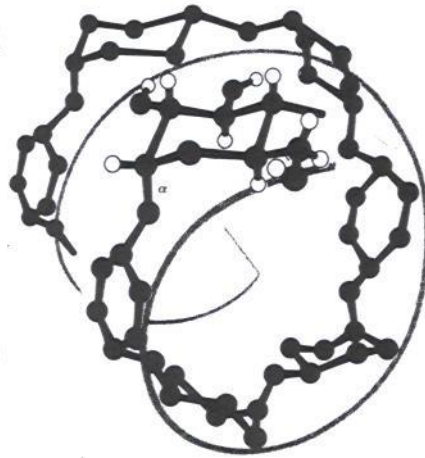
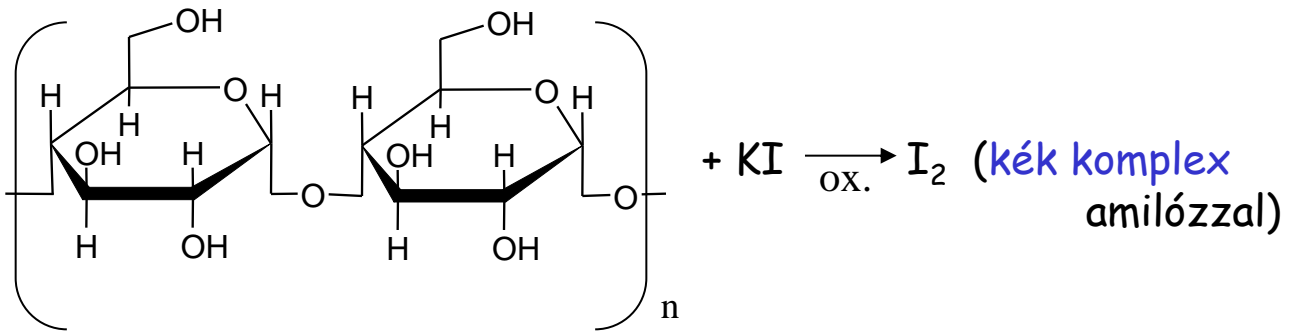
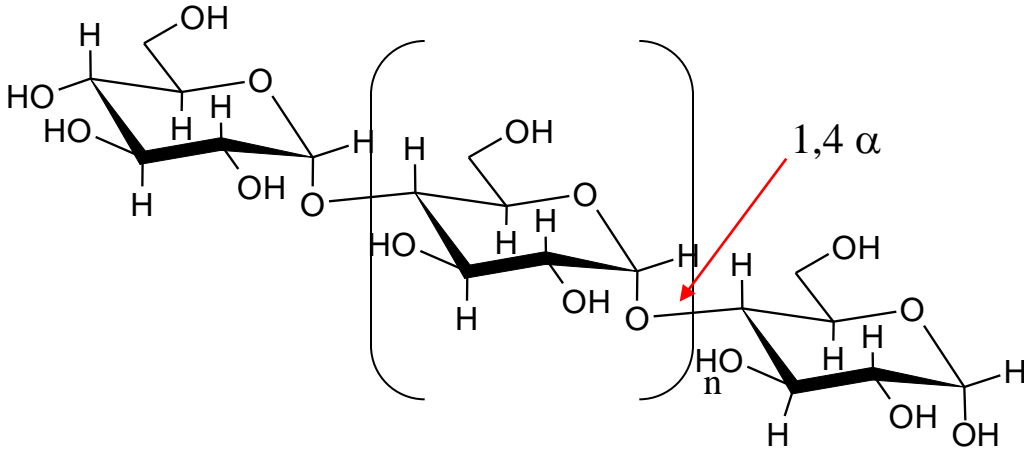
2,3,4,6-tetra-O-metil- $\alpha$ -D-glükóz (5%)

+



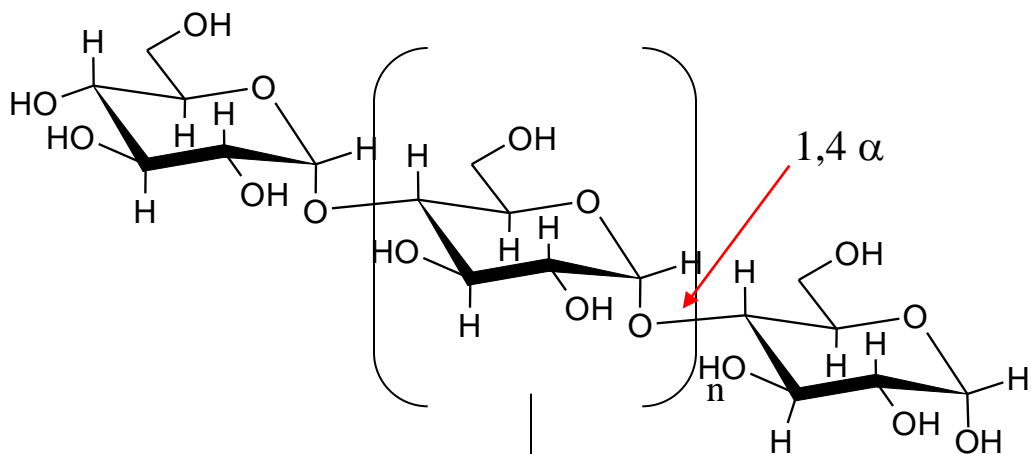
2,3,6-tri-O-metil- $\alpha$ -D-glükóz (90%)

**AMILÓZ** : homoglikán, egyenes lánc,  
 $\alpha$ -glikozid (1-4) kötések  
 4-O-( $\alpha$ -D- glükopiranozil)-D-glüköpiranoz  
 vízben oldódik  
 300 - 1000 egység

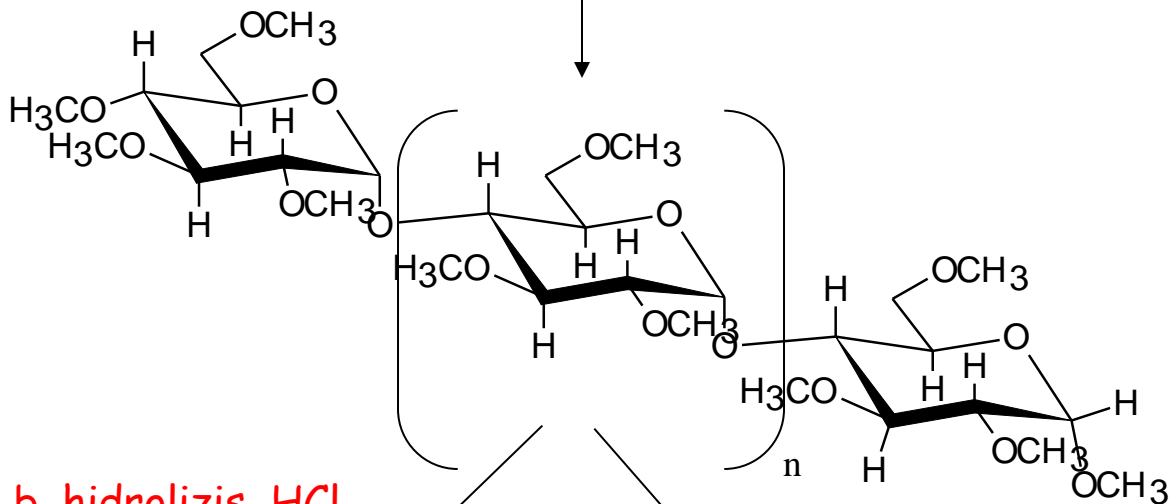




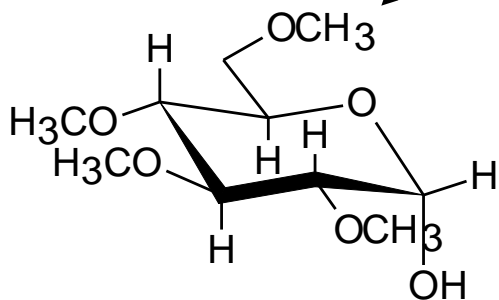
## Szerkezet meghatározás



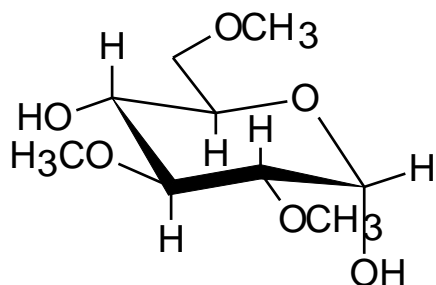
a. metilezés  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ , NaOH



b. hidrolizis, HCl



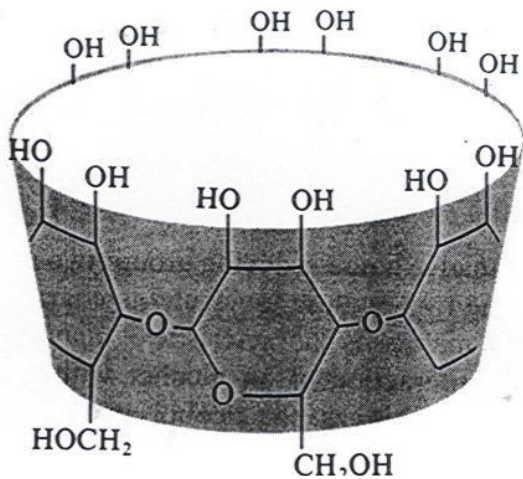
2,3,4,6-tetra-O-metil- $\alpha$ -D-glükóz  
(0,2%, 500 monomer)



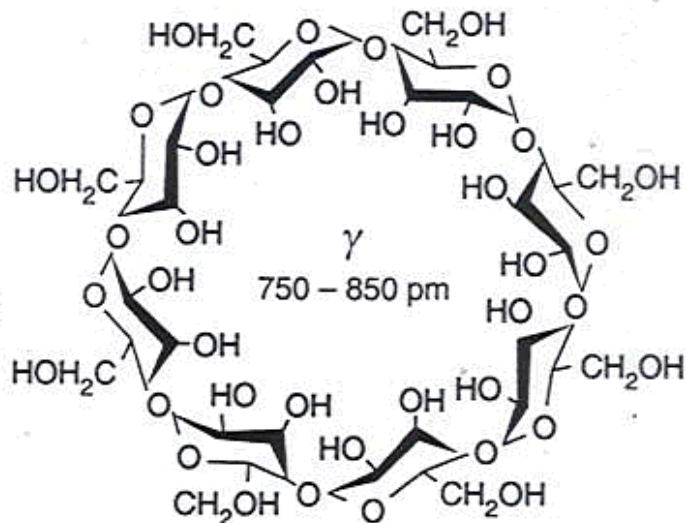
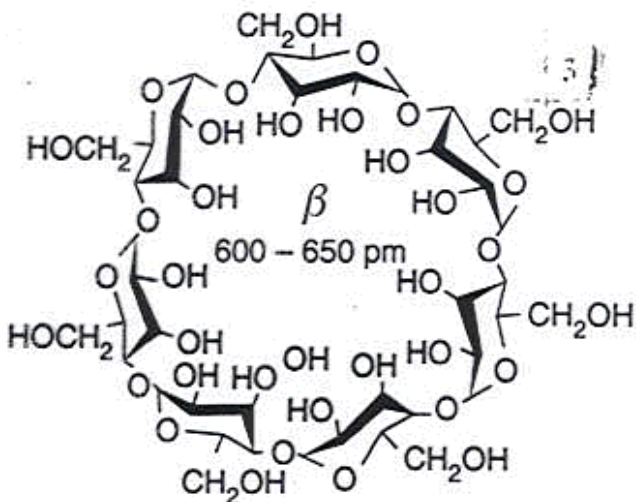
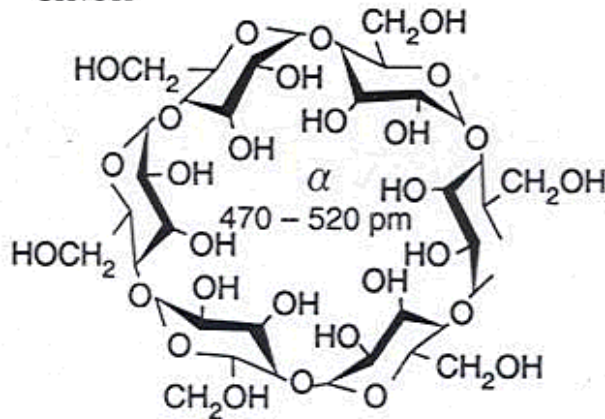
2,3,6-tri-O-metil- $\alpha$ -D-glükóz  
(főtermék)

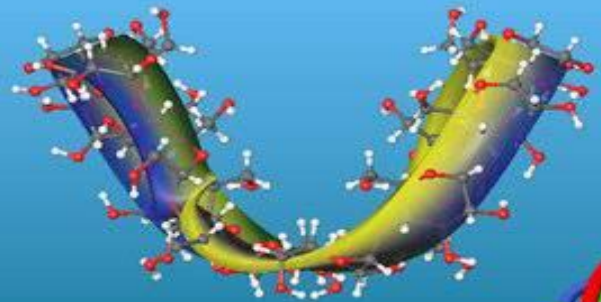
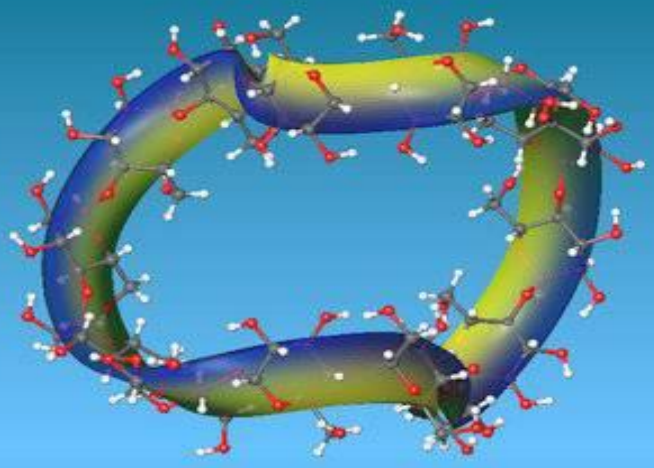
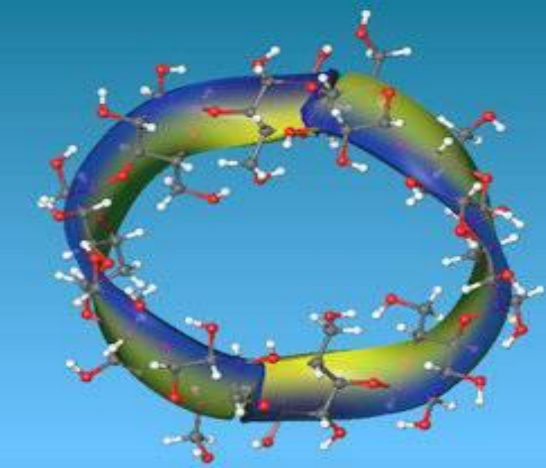
CIKLODEXTRINEK: homoglikán, makrociklus  
 min. 6 D-(+)-GLÜKÓZ egység  
 1,4- $\alpha$ -kötés

KEMÉNYÍTŐ  $\xrightarrow[\text{Bacillus macerans}]{\text{amiláz}}$  CIKLODEXTRINEK



$\alpha$ -Ciklodextrin:  $\varnothing$  4,5 Å  
 $\beta$ -Ciklodextrin:  $\varnothing$  6,25 Å  
 $\gamma$ -Ciklodextrin:  $\varnothing$  7,0 Å





(S. Immel et al., 1999)

# Nanotechnology

1 Nanometer =  $10^{-9}$  meter = 10 Angstroms

**Red Blood Cells**  
(7500 nm - 75,000 Å)



**β-Cyclodextrin**  
(1.5 nm - 15 Å)

**Insulin**  
(3.5 nm - 35 Å)



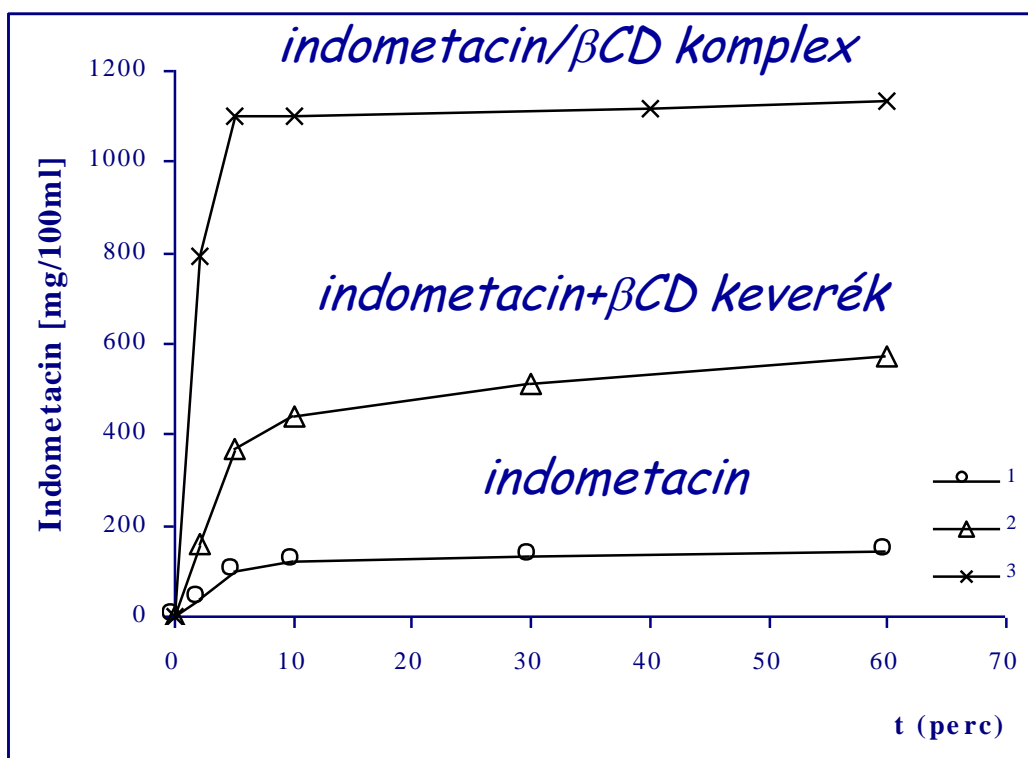
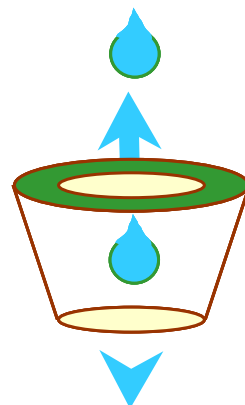
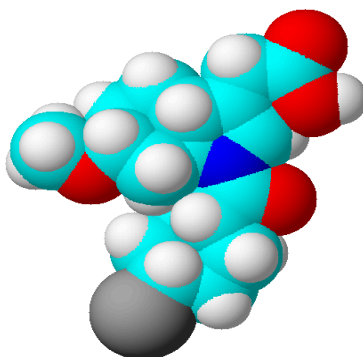
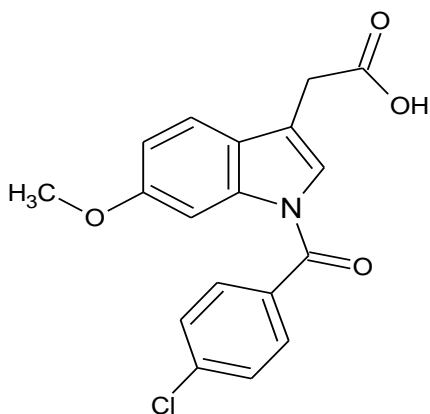
**Lipoproteins**  
(7.5 nm - 75 Å)

# Ciklodextrin komplexek

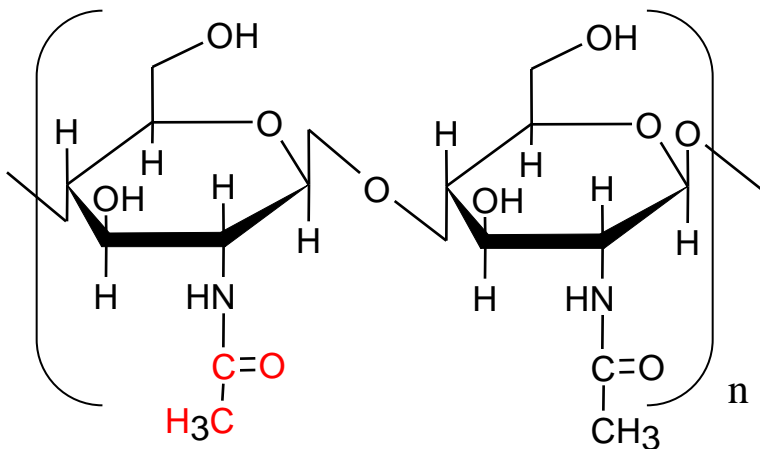
1. Aromavegyületek-ciklodextrin: narancs-/citromolaj porcukor.
2. Gyógyszeripar: pl. fokhagymaolaj-ciklodextrin komplex → koleszterinszint csökkentő.

## Az indometacin oldódása pH 7 pufferben „Corpora non agunt nisi soluta” (Paracelsus)

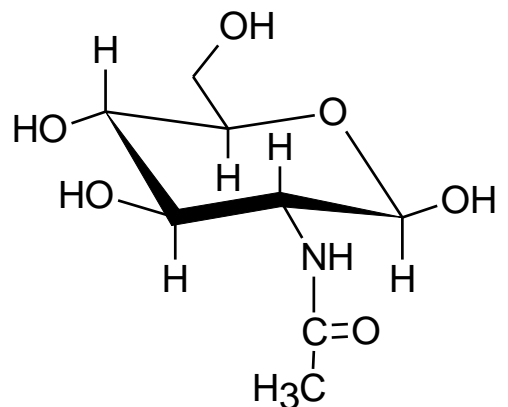
„a gyógyszerésznek oldatba kell vinni a sokszor oldhatatlannak látszó szilárd anyagot”



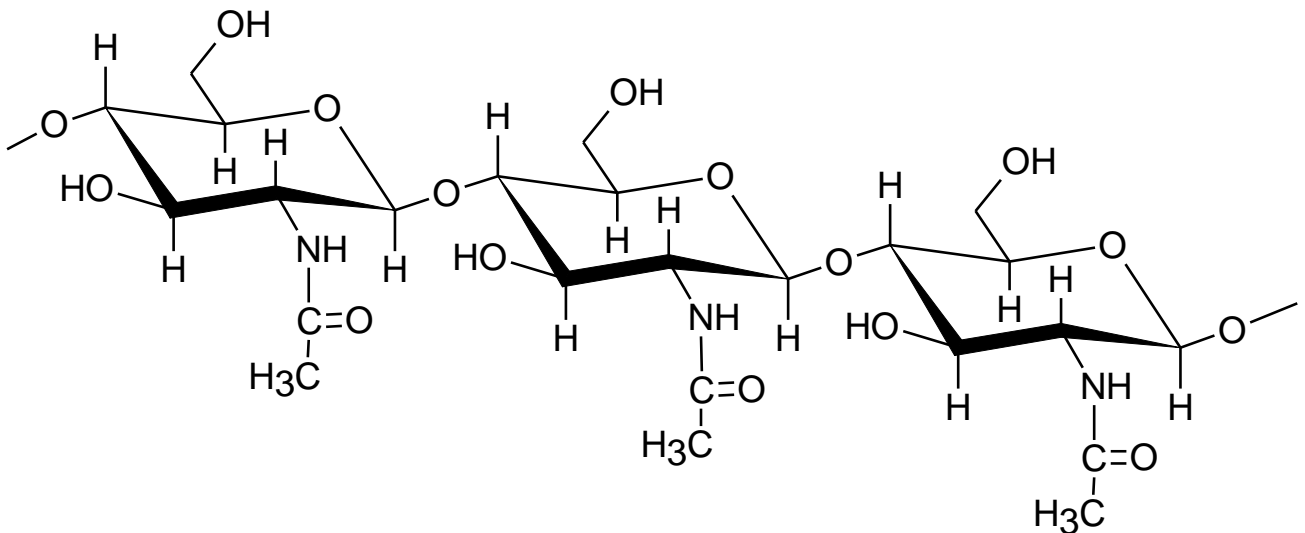
**KITIN:** homoglikán, egyenes lánc,  
 $\beta$ -glikozid (1-4)  $\beta$ -kötés  
 4'-O- $\beta$ -2-acetamido-2-dezoxi-D-glükopiranozid  
 Funkció:  $\text{CaCO}_3$  kristályok „befogadása”



N-acetil-glükózamin  
 (1  $\rightarrow$  4  $\beta$ -kötés)



2-acetamido-2-dezoxi-  
 -D-glükóz (monomer)



poli(1,4'-O- $\beta$ -2-acetamido-2-dezoxi-D-glükopiranozid)

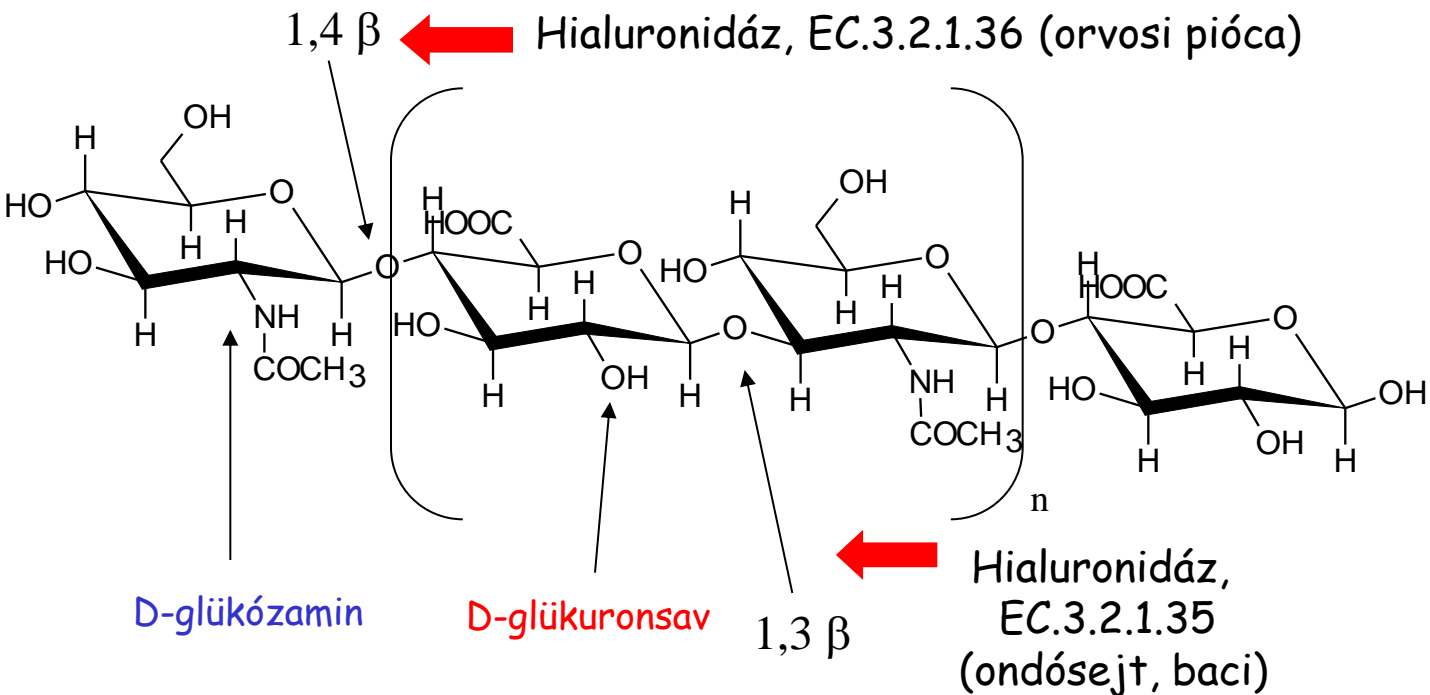
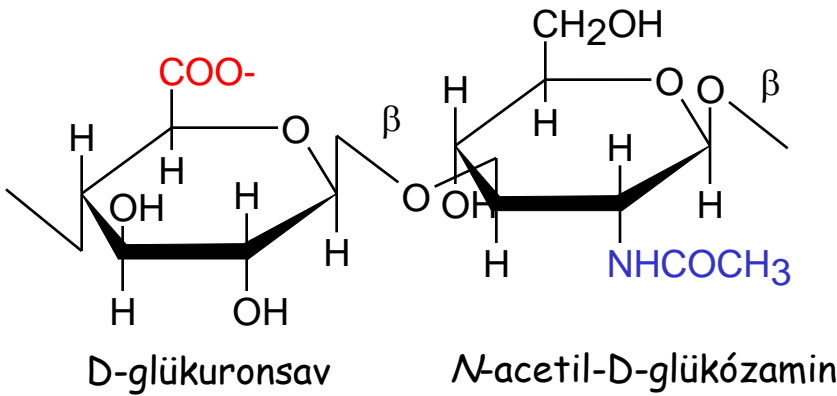
# Heteroglikánok

HIALURONSAV egyenes lánc, heteroglikán.

Mt = 200 000 - 2 000 000

Összetétel: D-glükuronsav, N-acetil-D-glükózamin

Kötésrendszer: 1,4  $\beta$  és 1,3  $\beta$  glikozidos kötés,  
karbonsavamid kötés

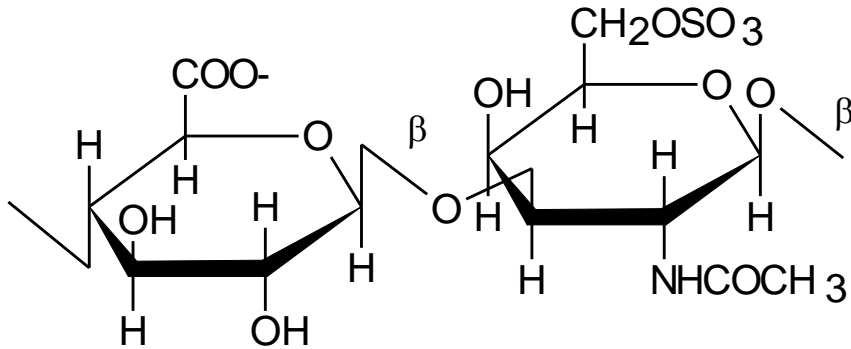


# KONDROITIN (-SZULFÁT) (Chondros, porc, rög, görög)

Egyenes lánc, heteroglikán.

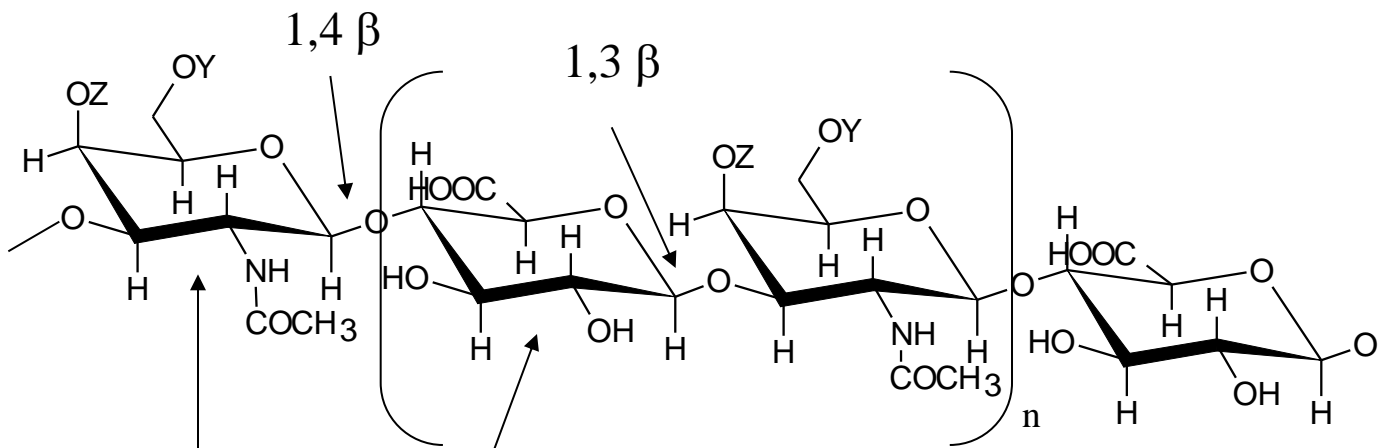
Összetétel: D-glükuronsav, N-acetil-D-galaktózamin, kénsav

Kötésrendszer: 1,4  $\beta$  és 1,3  $\beta$  glikozidos kötés,  
savamid és szulfonsavészter kötés



D-glükuronsav

N-acetil-D-galaktózamin-6-szulfát

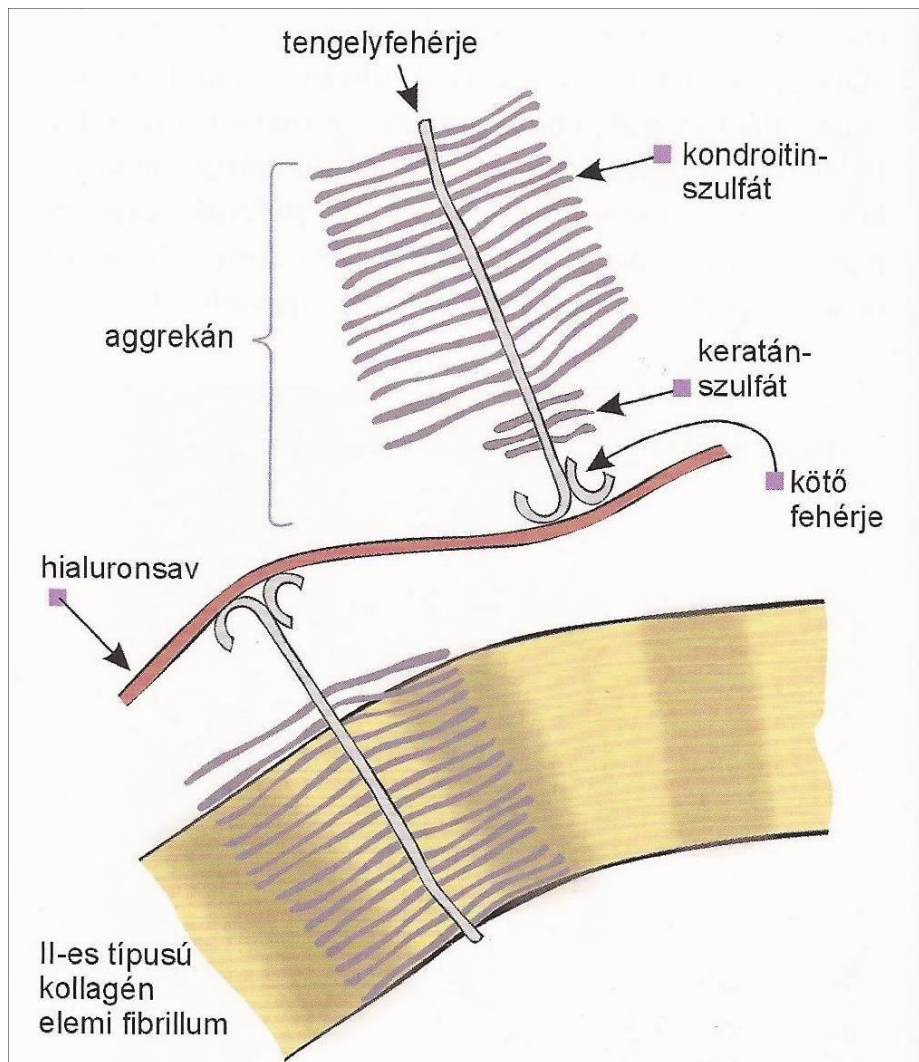


D-galaktózamin

D-glükuronsav

	Y	Z
Kondroitin	H	H
Kondroitin szulfát A	H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Kondroitin szulfát C	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H

Proteinglikánok egyik fő komponense, nagy vízmegekötő képesség, gyulladásgátló



**6-6. ábra**

**Proteoglikán-aggregátum és viszonya a kollagén elemi fibrillumhoz** (II-es típusú kollagén). Az aggrekánmolekulák tengelyfehérjéjük révén hialuronsavlánchoz tapadnak (egy járulékos kötőfehérje közreműködésével), az aggrekán párhuzamos GAG láncai a kollagén fibrillumhoz társulnak, annak hossz tengelyének irányában.

forrás: Röhlich Pál-Szövettan, Semmelweis kiadó



# HEPARIN ógörögből: ηπαρ (hepar),

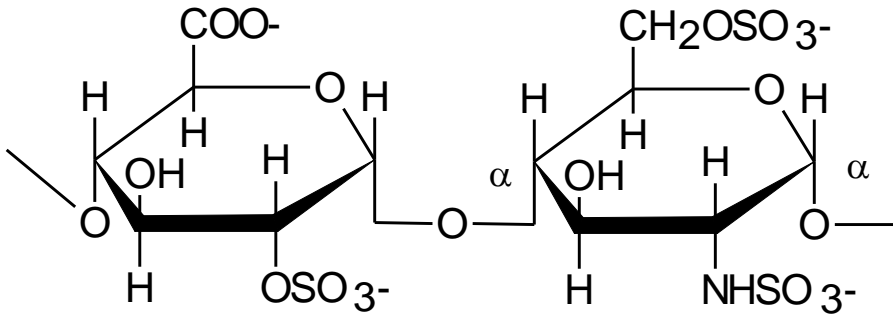
egyenes lánc, heteroglikán. Mt = 12- 16 000

Összetétel: D-glükuronsav, D-glükózamin, kénsav

Kötésrendszer: 1, 4  $\alpha$  és 1, 3  $\alpha$  glikozidos kötés,

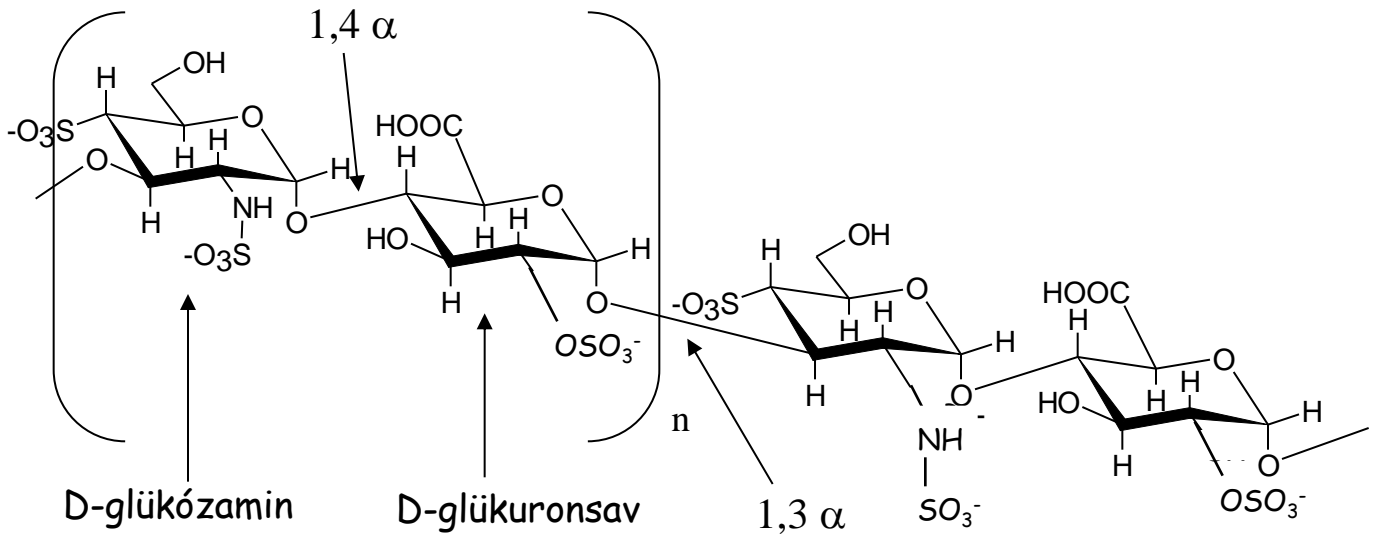
szulfonsavamid és szulfonsavészter kötés

Funkció: véralvadásgátló (trombin inaktiválása, 1916)



D-glükuronsav-  
-2-szulfát

N-szulfo-D-glügózamin-  
-6-szulfát



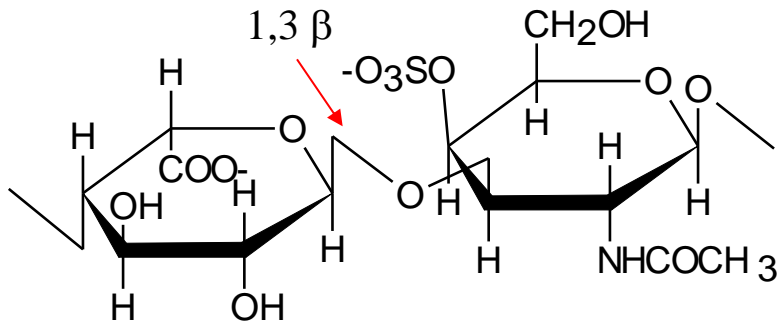
Heparináz I, II és III

## DERMATÁN (SZULFÁT)

Egyenes lánc, heteroglikán.

Összetétel: L-lauronsav, N-acetil-D-galaktózamin, kénsav

Kötésrendszer: 1, 4  $\beta$  és 1, 3  $\beta$  glikozidos kötés,  
szulfonsavamid és szulfonsavészter kötés



## AGAR

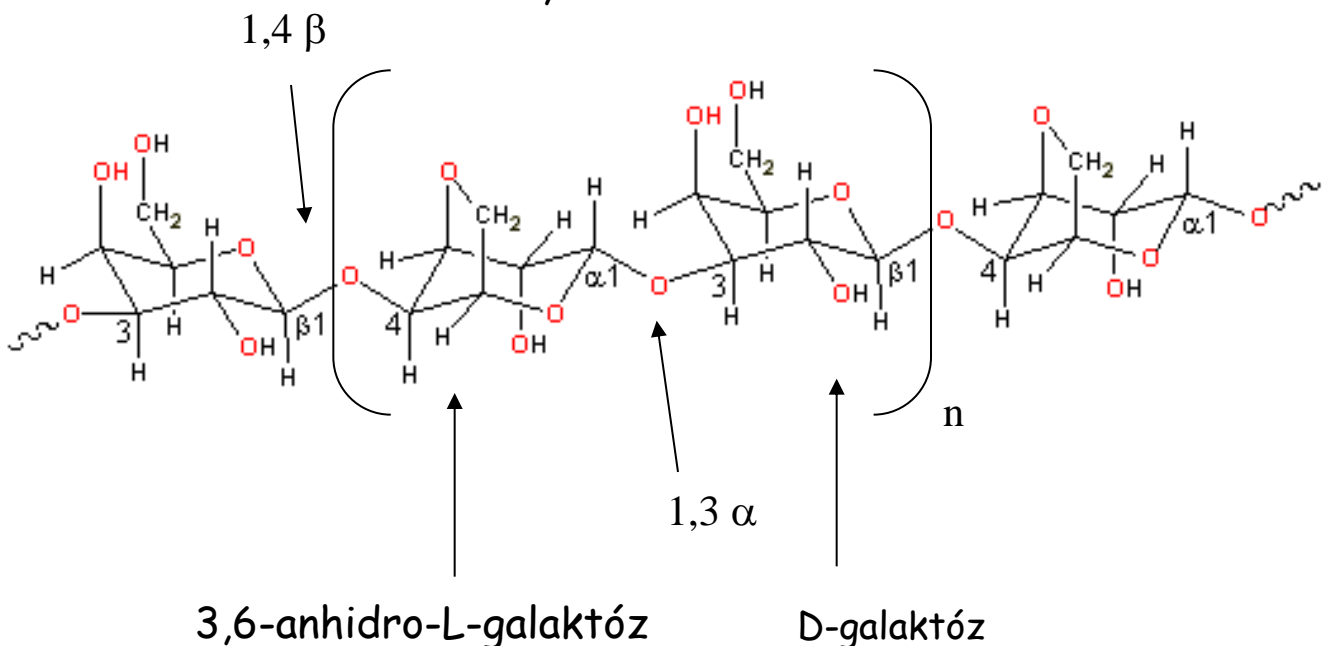
Vörösmoszatok, *Rhodophyta*

Poliszacharid keverék: agaróz (70%), agropéktin (30%).

egyenes lánc, heteroglikán, semleges.

AGARÓZ: D-galaktóz, 3,6-anhidro-L-galaktóz

Kötésrendszer: 1, 4  $\beta$  és 1, 3  $\alpha$  glikozidos kötés,  
3,6 éter kötés

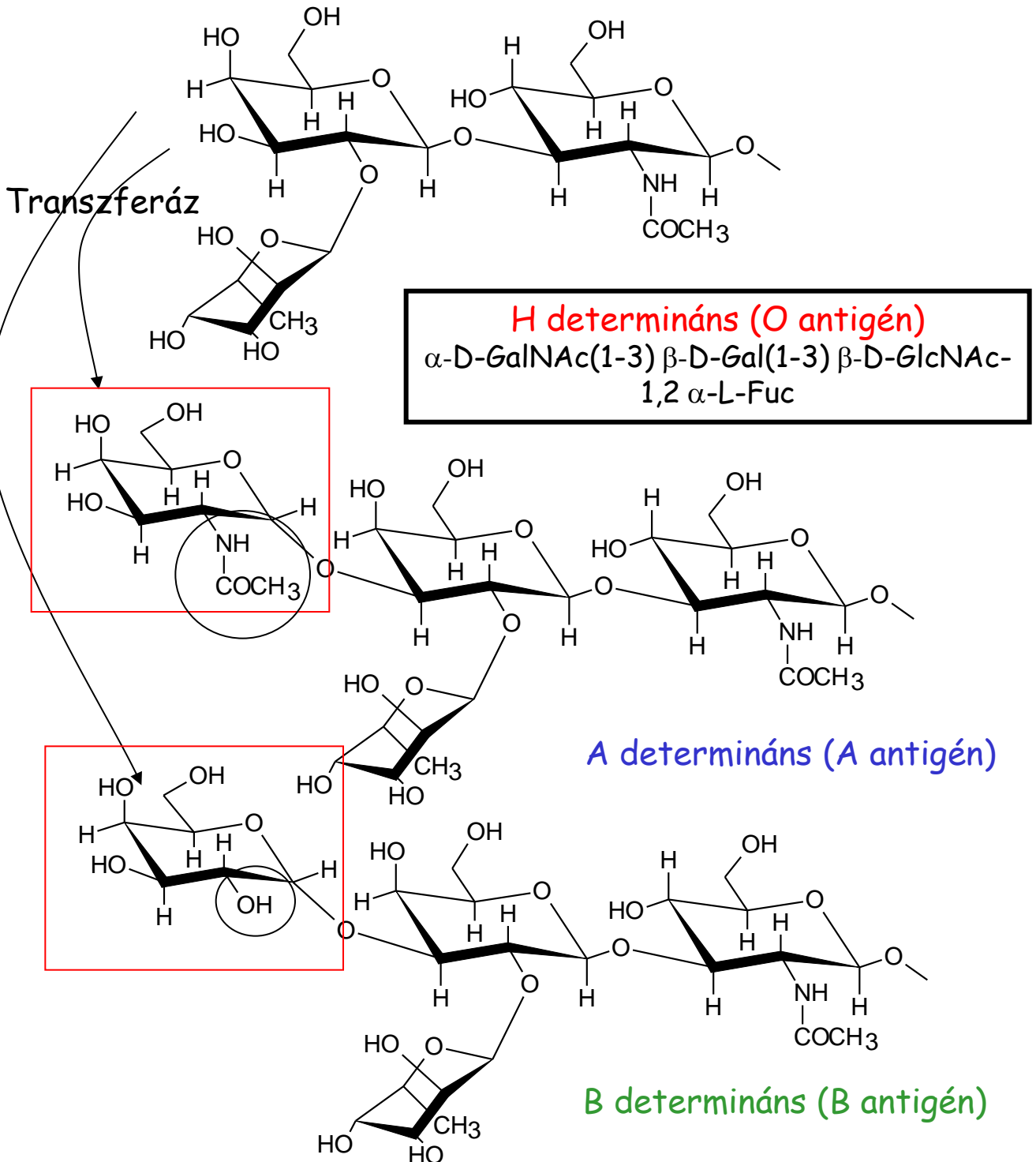


# ABO antigének

Vörösvértetek felszínén, fehérjéhez, lipidhez kapcsolódó oligoszacharidok.  
Elágazó lánc, heteroglikán, semleges.

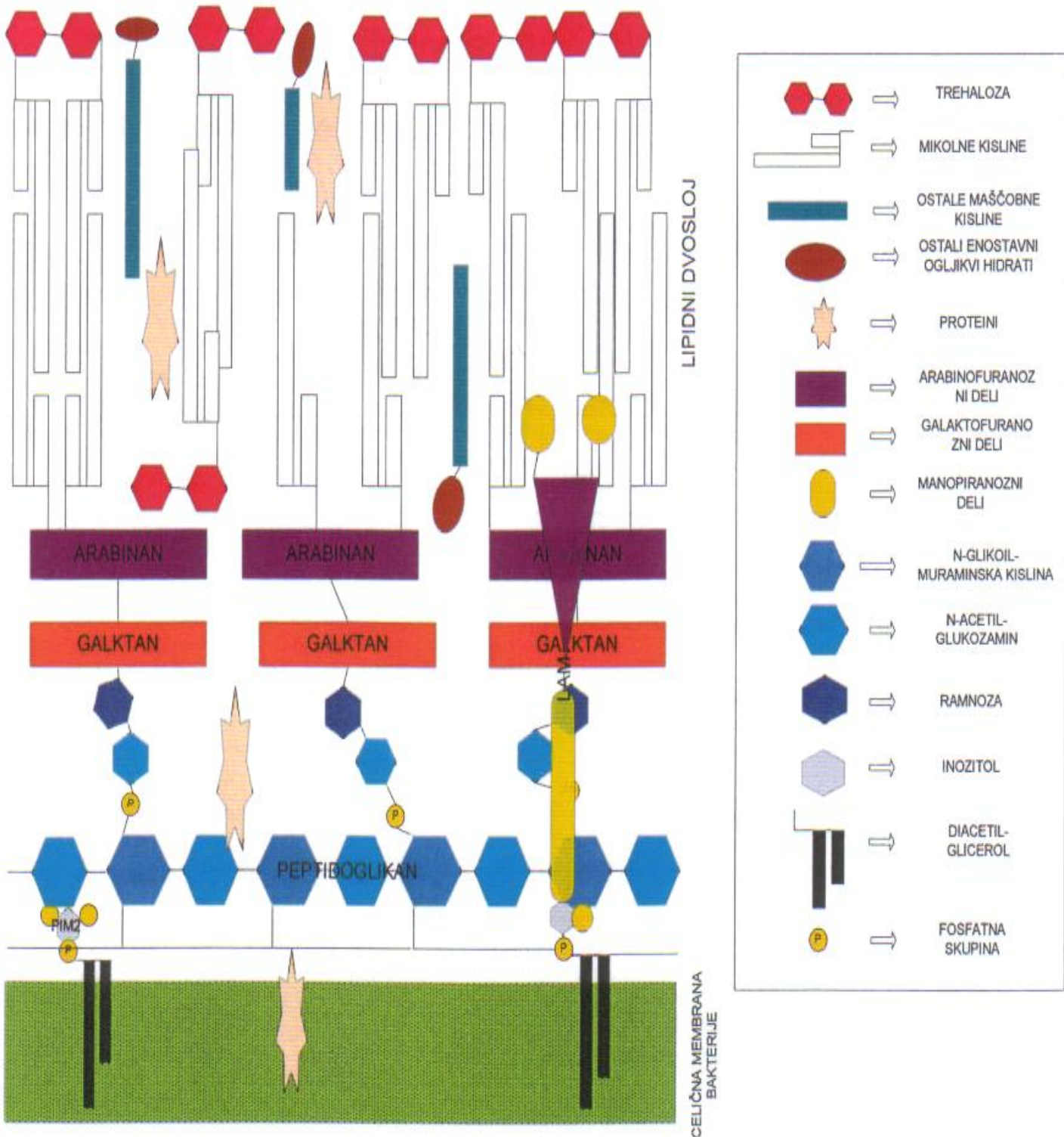
Összetétel: D-galaktóz (Gal), N-Ac-D-galaktózamin (GalNAc),  
N-Ac-D-glükózamin (GlcNAc), L-fukóz (Fuc).

Kötésrendszer: 1, 3  $\alpha$  és 1, 3  $\beta$  glikozidos kötés, savamid kötés

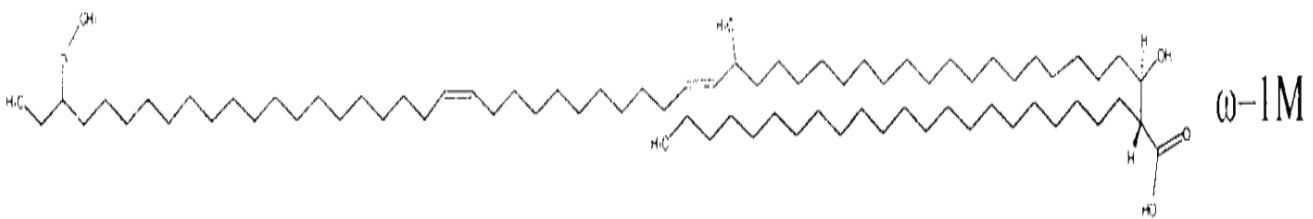
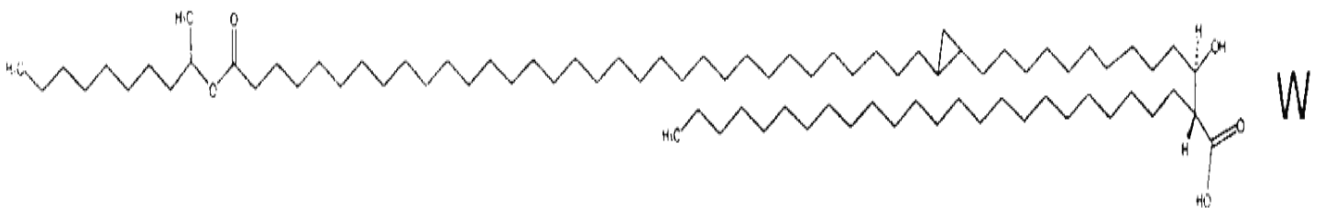
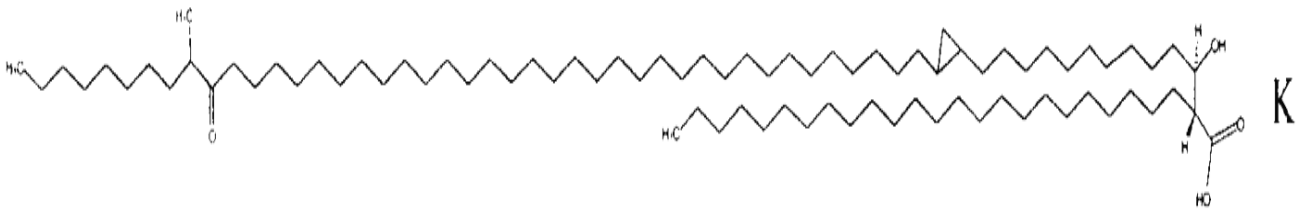
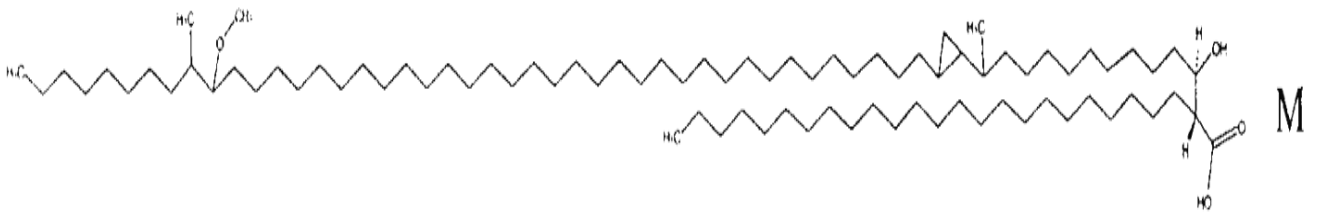
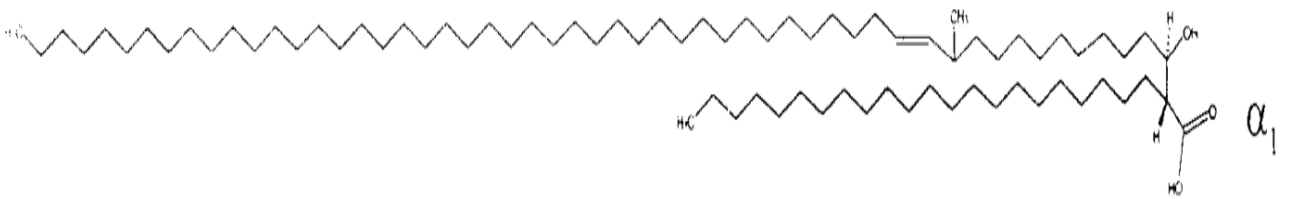
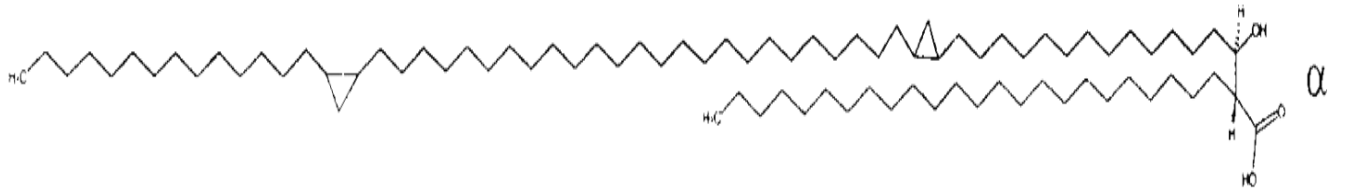


**Egy példa**

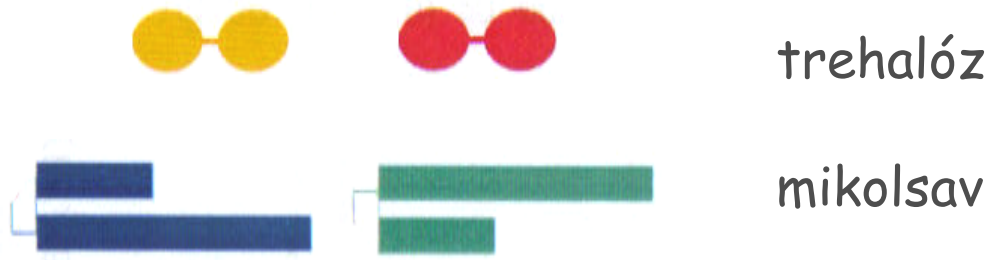
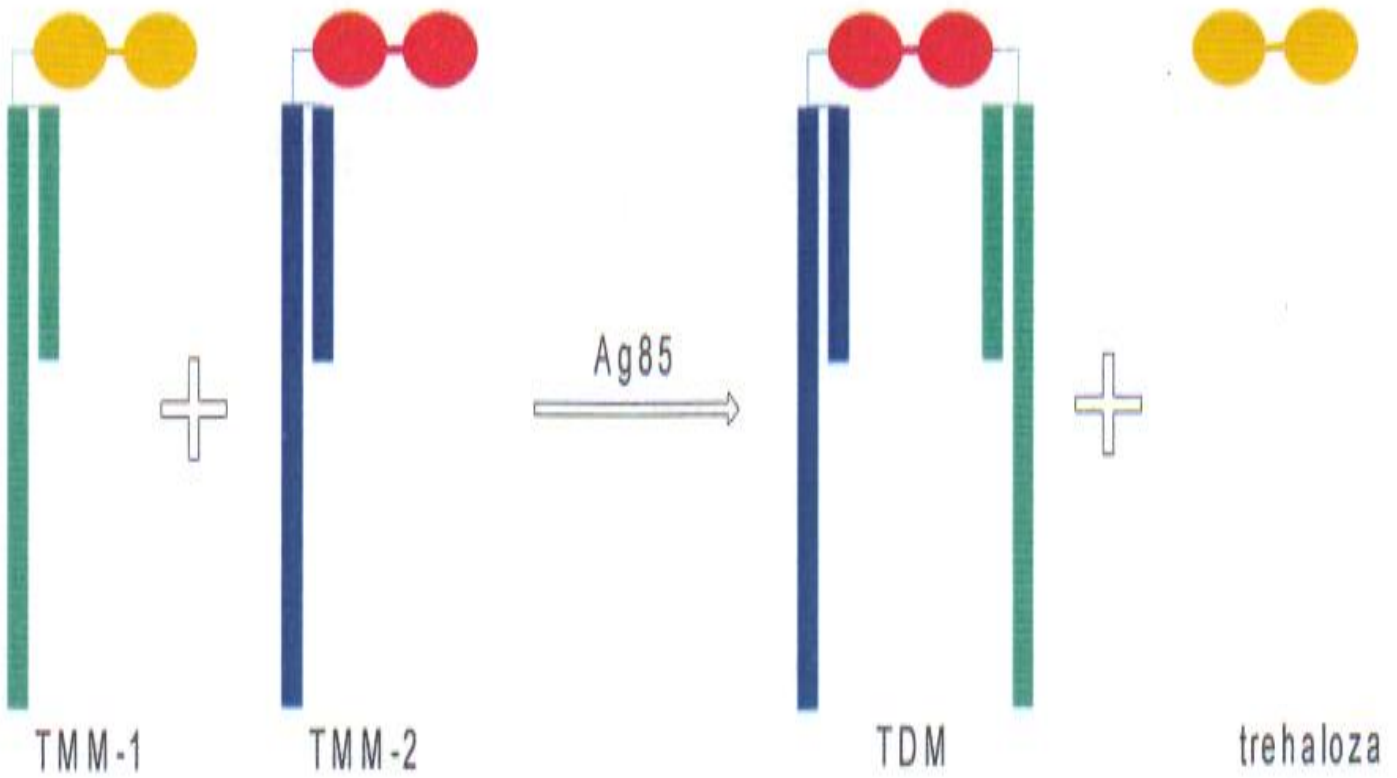
# Mycobacterium sejtfal - vázlat



# Mikolsavak

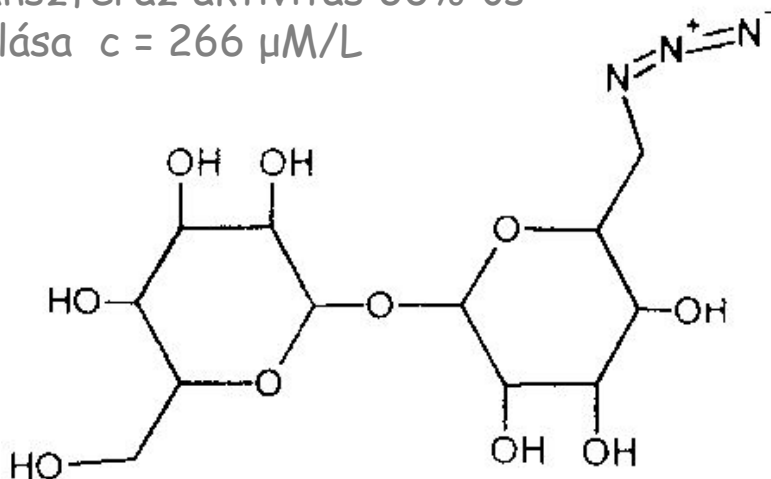


# Dimikolsav trehalóz (TDM) észter enzimatis (Ag85) bioszintézise



# Trehalóz alapú enzim (Ag85) inhibitorok

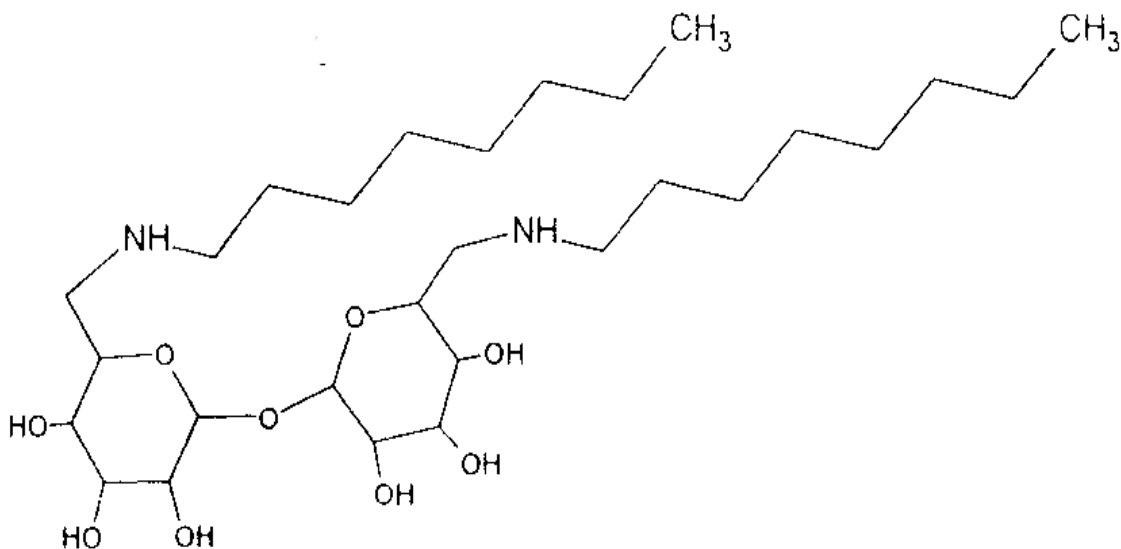
A mikoliltranszferáz aktivitás 60%-os gátlása  $c = 266 \mu\text{M/L}$



J.T. Belisle *et al.*, *Science* **276**, 1420 (1997)

ADT

(6-azido-6'-deoxy- $\alpha$ - $\alpha'$ -trehalóz)



J.D. Rose *et al.*, *Carbohydrate Res.* **337**, 105 (2001)