

# POSZTTANZLÁCIÓS MÓDOSÍTÁSOK: GLIKOZILÁLÁSOK

Dr. Pécs Miklós



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,  
Alkalmazott Biotecnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



BME Alkalmazott Biotecnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Glikozilálás

A rekombináns fehérjék gyártásánál kulcskérdés, hogy a biológiai aktivitáshoz szükséges szénhidrát részek is megfelelően kialakuljanak. Ez alapvetően meghatározza az alkalmazható organizmus típusát is. Prokariótákat (pl. *E. coli*), amelyek nem képesek glikozilálni, csak olyan egyszerű rekombináns fehérjék gyártásánál használhatunk fel, amelyek nem tartalmaznak szacharidokat (pl. inzulin). Az élesztők képesek ugyan a termelt fehérjék glikozilálására, de túlnyomórészt mannanokat kapcsolnak rájuk, ami eltér a humán fehérjék mintázatától. Ahol a szénhidrát mintázat pontos reprodukciójára van szükség, ott emlős sejtvonalakat kell alkalmazni, még ha ezek a technológiák nehezebbek és költségesebbek is, mint a mikroorganizmusok tenyésztése.



BME Alkalmazott Biotecnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

---

---

---

---

---

---

---

---

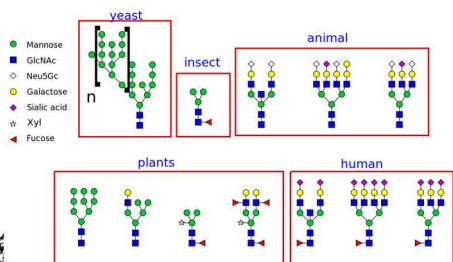
---

---

## Glikozilálás

Az eukarióta szervezetek különböző szénhidrátmintázatokat hoznak létre:

- Baktériumok: nincs
- Élesztők: sok mannóz egység
- Rovarok: fukozilált
- Emlős sejtek: komplex „kétágú”
- Növényi sejtek: fukozilált és xilozilált



3

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A glikozilálás típusai

A cukorrészek az aminosav lánc elkészülte után kerülnek rá a molekulára. Ez csak bizonyos funkciós csoporttal rendelkező aminosavakon lehetséges:

- N-glikozilálás → az Asn-X-Ser/Thr/Cys aminosav-hármas nitrogénjén, ahol X bármely aminosav lehet.
- O-glikozilálás → Ser vagy Thr-on.

A két glikozilálás más biokémiai mechanizmussal történik, más helyen a sejtben belül.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

4

---

---

---

---

---

---

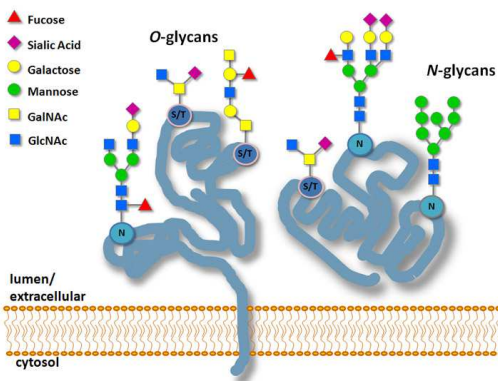
---

---

---

---

## N- és O-glikoziláció




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Glikozilálás és glikáció

A glikozilálás folyamata nem azonos a glikációval, ami szintén cukor molekula kapcsolódása a fehérjékhez. Az előbbi a fehérje érésének része és a sejt membránszerveiben enzimkatalízissel végbemenő viszonylag gyors folyamat.

A glikáció viszont egy spontán, nem-enzimes folyamat, ami utólag, a fehérje működése során, lassan, napok, hetek, hónapok alatt megy végbe. A redukáló cukrok (glükóz, fruktóz, galaktóz) aldehid csoportja Schiff-bázist képezve reagál a fehérjék valamely  $-NH_2$  csoportjával. Ez később lassan átalakul Amadori terméké. Példa: a hemoglobin A láncának N-terminális valinjára a glükóz kapcsolódik – a HgA1c szint arányos a háromhavi átlagos vércukor szinttel.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

---

---

---

---

---

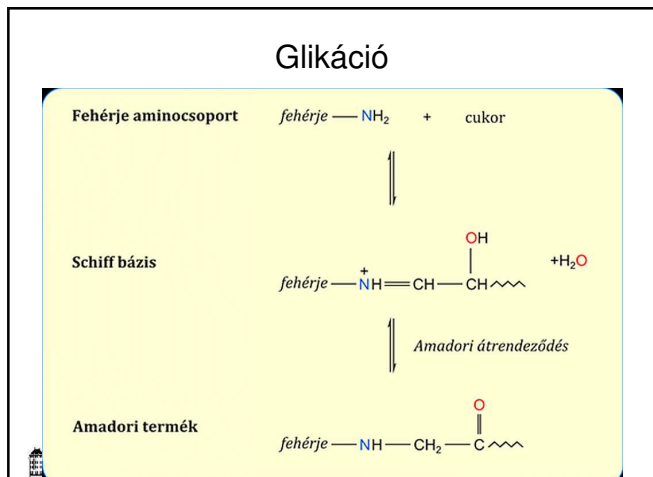
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### N-glikozilálás

A fehérjékben előforduló Asn-X-Ser/Thr egységeknek mintegy kétharmad részéhez kapcsolódik cukorrész. A továbbiak sztérikus okok vagy az X aminosav savas jellege miatt fedetlenek maradnak.

A fehérjék szénhidrát részeik kialakulása során hosszú utat tesznek meg a sejten belül. A riboszómáról az ER lumenjébe kerülnek, onnan transzport vezikulákban végig haladnak a Golgi komplex cisz-, médium- és transz rétegein és csak ezután kerülnek a felhasználási helyükre.

Az útvonal minden állomásán lokalizált enzimek végeznek egy-egy átalakítást az oligoszacharidokon.

---

---

---

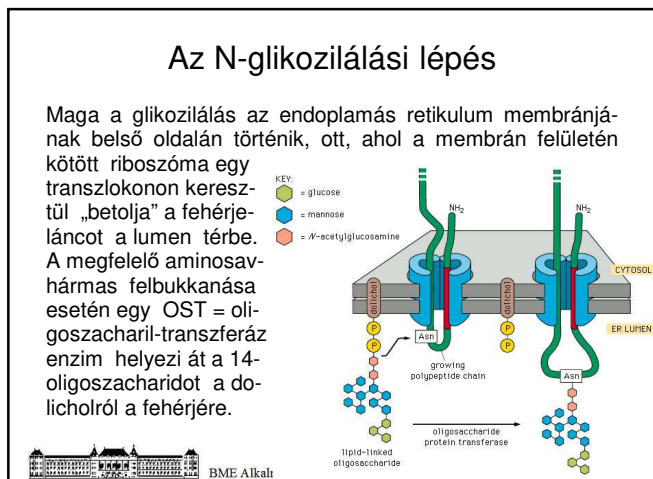
---

---

---

---

---




---

---

---

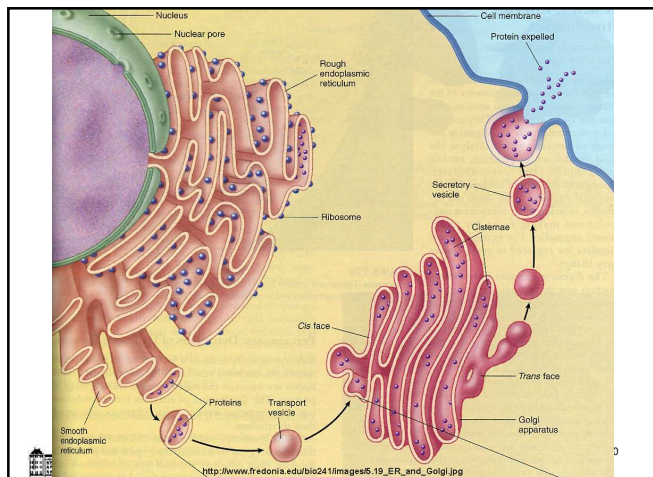
---

---

---

---

---




---

---

---

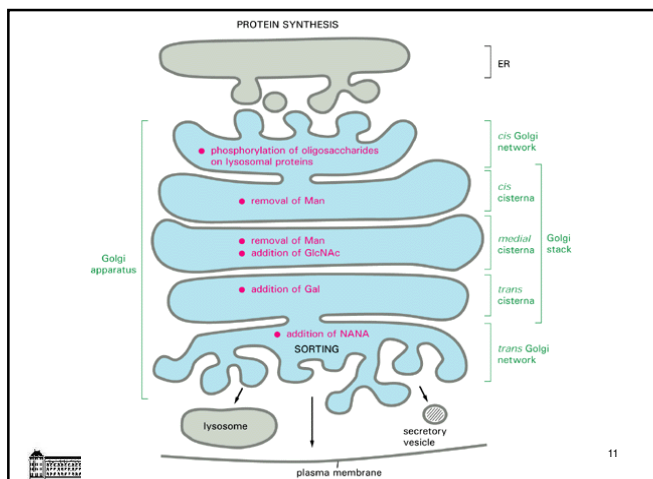
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

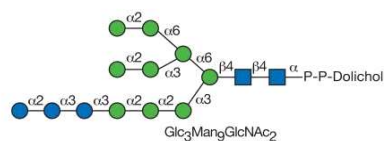
---

---

## N-glikozilálás

Az N-glikozilálás során először egy 14 cukoregységből álló szerkezet alakul ki, az ER membránjába horgonyozott dolichol (19 tagú poli-izoprénil pirofoszfát) templáton. Ez tevődik át a fehérjére és soklépéses érési folyamat eredményeképpen jön létre a végső, komplex forma.

- Galactose (Gal)
- N-Acetylgalactosamine (GalNAc)
- Galactosamine (GalN)
- Glucose (Glc)
- N-Acetylglucosamine (GlcNAc)
- ▲ Fucose (Fuc)
- Mannose (Man)
- N-Acetylmannosamine (ManNAc)
- ◆ N-Acetylneuraminic acid (Neu5Ac)




---

---

---

---

---

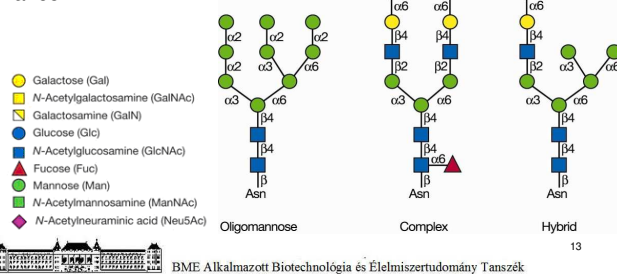
---

---

---

### N-glikozilálás

Oligomannóz (köztes) forma: a teljes szerkezet bioszintézise során kétszer is előforduló köztitermék.  
 Komplex és hibrid formák: a fehérjéken kialakuló végső láncok.




---

---

---

---

---

---

---

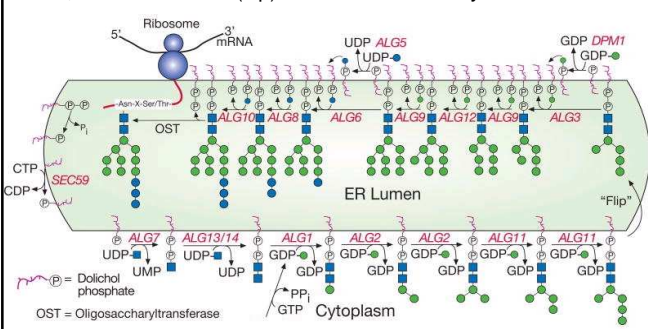
---

---

---

### A 14-oligoszacharid bioszintézise

Az első hét egység beépülése az ER külső felületén történik, aztán „befordul” (flip) a lumenbe és ott folytatódik.




---

---

---

---

---

---

---

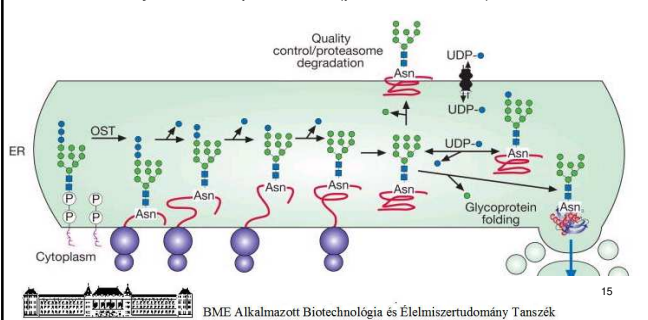
---

---

---

### További reakciók az ER lumenben

Leválnak a glükóz egységek és visszaalakul oligomannóz-zá. A fehérjéresz chaperonhoz (pl. calnexinhez) kötődik.




---

---

---

---

---

---

---

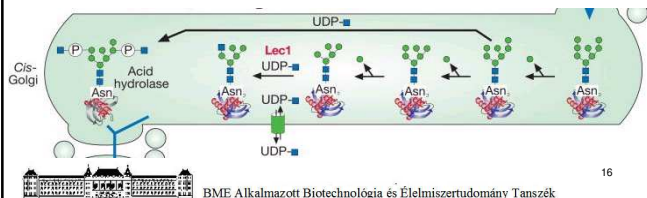
---

---

---

### Reakciók a Golgi komplexben

A cisz-Golgi rétegben a további bioszintézis eltérő az élesztőkben és az emlős sejtekben. Az élesztők további mannóz egységeket építenek hozzá, miáltal nagy, immunogén oligomannánok jönnek létre. Az emlős sejtekben viszont mannóz egységek hasadnak le a „komplex” és „hibrid” egységek kialakulása során.




---

---

---

---

---

---

---

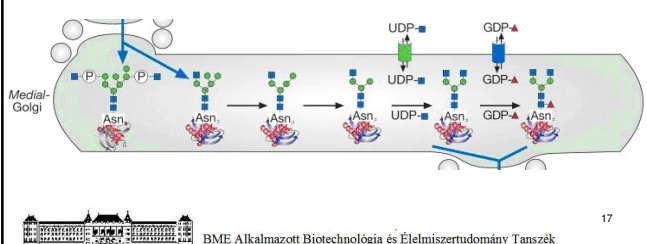
---

---

---

### Reakciók a Golgi komplexben

A Golgi komplex középső ciszternáiban a mannóz egységek száma tovább csökken (3) és megkezdődik az új egységek (N-acetil-glükózamin és fukóz) beépítése.




---

---

---

---

---

---

---

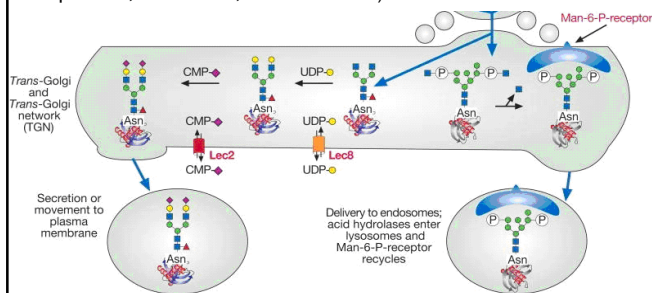
---

---

---

### Reakciók a Golgi komplexben

A transz-Golgi komplex fejezi be a szénhidrátláncok kialakítását galaktóz és N-acetil-neurámsav egységek rákapcsolásával. Innen a kész fehérjék többfelé távozhatnak (citoplazma, lizoszóma, extracelluláris)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Reakciók a Golgi komplexben

A bemutatott fő szintézisút végén a galaktóz láncvégű oligoszacharidok sokféleképpen „dekorálhatók” tovább:

19

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

### O-glikozilálás

Az O-glikozilálások egész más mechanizmussal mennek végbe. A kész fehérjelánc megfelelő OH csoportjára egyenként kapcsolódnak a cukrok UDP-aktivált formában. Az alap ez esetben az N-acetil-galaktózamin kötése és ehhez kapcsolódik egy galaktóz és/vagy egy N-acetil-glükózamin. Erre az elágazó triszacharidra épülhet még sokféle, változatos felépítésű cukor.

BME Alkalmazott Biotechl

---

---

---

---

---

---

---

---

### Vércsoportok

O-glikozilálások hordozzák a vércsoport tulajdonságokat is (glikoforinon).

BME Alkalmaz

---

---

---

---

---

---

---

---