

Abstrakt

Galektiny jsou proteiny patřící do skupiny lektinů, které jsou schopné vázat sacharidové jednotky a dokážou specificky rozeznat glykany vystavené na povrchu buněk. Galektiny se *in vivo* účastní např. kancerogeneze, angiogeneze či fibrózy. Jejich výskyt signifikantně stoupá v souvislosti s řadou patogenních procesů, a proto je lze využít jako markery u některých typů rakovin nebo kardiopatologií a též pro cílenou vazbu terapeutik a/ nebo zobrazovacích činidel v diagnostice a terapii. Galektin-3 má specifickou strukturu označovanou jako chimerická a je schopný tvořit multivalentní oligomery.

Přirozenými ligandy galektinů jsou glykany obsahující terminální β -galaktosidy, zvláště *N*-acetylglukosamin, avšak vazba monovalentních glykanů je velmi slabá. Glykokonjugáty s vysokou afinitou ke galektinovým receptorům jsou optimálně multivalentní, biokompatibilní a stabilní *in vivo*. Tato kritéria splňují sacharidové ligandy konjugované na rozpustné a strukturně flexibilní *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidové (HPMA) kopolymery.

V rámci této práce byly pomocí enzymové syntézy připraveny dva druhy funkcionalizovaných disacharidů, založené na *N*-acetylglukosaminu ($\text{Gal}\beta\text{4GlcNAc}$) a jeho strukturním analogu *N,N'*-diacetylglukosaminu ($\text{GalNAc}\beta\text{4GlcNAc}$). Pro syntézu byl použit komerční enzym β -galaktosidasa z *Bacillus circulans* a mutantní β -*N*-acetylglukosaminidasa Tyr470Phe rekombinantně exprimovaná v *Pichia pastoris*. Tyto disacharidy byly ve spolupráci s Ústavem makromolekulární chemie připojeny na HPMA kopolymery. Nakonec byl stanoven inhibiční potenciál připravených multivalentních ligandů ke galektinu-3 *in vitro*. Galektin-3 byl rekombinantně exprimován v *E. coli*.

Připravený glykopolymer prezentující *N*-acetylglukosamin se jevil jako účinnější inhibitor než glykopolymer o stejném obsahu *N,N'*-diacetylglukosaminu.

Klíčová slova:

Galektiny, β -*N*-acetylglukosaminidasy, multivalentní ligandy, HPMA kopolymery, rekombinantní exprese, enzymová syntéza, inhibiční potenciál