

FUKOSIDASY A OLIGOSACHARIDY OBSAHUJÍCÍ FUKOSU

EVA BENEŠOVÁ, MICHAELA MARKOVÁ,
PETRA LIPOVOVÁ a BLANKA KRÁLOVÁ

Ústav biochemie a mikrobiologie, VŠCHT, Technická 5,
166 28, Praha 6
urbankoe@vscht.cz

Došlo 9.11.04, přijato 20.12.04.

Klíčová slova: fukosidasa, fukosa, fukosidosa, cystická
fibrosa

Obsah

1. Úvod
2. Fukosidasy
3. Fukosa a glykokonjugáty obsahující fukosu
4. Fukoidan
5. Inhibitory fukosidas
6. Onemocnění související s fukosou a α -L-fukosidasou
 - 6.1. Fukosidosa
 - 6.2. Cystická fibrosa
 - 6.3. Revmatická artritida
 - 6.4. Rakovinová onemocnění
 - 6.5. Záněty
 - 6.6. Syndrom LAD
7. Závěr

1. Úvod

Alfa-L-fukosidasy jsou enzymy, které se vyskytují ve velkém množství organismů a odštěpují fukosylový zbytek z postranních řetězců oligosacharidů, glykoproteinů a glykolipidů. Účastní se mnoha důležitých metabolických procesů a jejich nedostatek je příčinou vzniku některých závažných onemocnění^{1,2}. Glykokonjugáty obsahující fukosu mají mnoho zajímavých biologických vlastností. Vyskytují se v úloze receptorů buněčného povrchu nebo růstových regulátorů, účastní se mezibuněčných interakcí, hraje důležitou roli jako antigenní determinanty a jsou nezbytné pro správnou funkci imunitního systému. Jejich chemická syntéza je velmi náročná, a proto se intenzivně studuje možnost jejich přípravy pomocí enzymů schopných katalyzovat transglykosylační reakce. Úspěch v této oblasti by umožnil lepší dostupnost mnoha látek potenciálně využitelných v medicíně³.

2. Fukosidasy

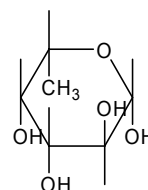
α -L-Fukosidasy (EC 3.2.1.51) jsou obecně rozšířené enzymy řazené do třídy hydrolas. Jedná se o exoglykosidasy, které odštěpují z neredukujících konců postranních řetězců oligosacharidů, glykoproteinů a glykolipidů fukosylový zbytek za vzniku fukosy a alkoholu^{1,4}. Glykosidasy se obecně dělí do 97 rodin na základě podobnosti primární struktury v okolí aktivního místa. α -L-Fukosidasy byly zařazeny pouze do dvou rodin, a to 29 a 95. Enzymy řazené do rodiny 29 katalyzují reakci způsobem, při kterém si produkt zachovává stejnou konfiguraci vazby, jako měl substrát, zatímco u enzymů z rodiny 95 tato konfigurace zachována nezůstává^{5,6}.

Výskyt α -L-fukosidas byl potvrzen u mnoha různých organismů včetně bakterií, plísní, měkkýšů, řas, rostlin a savců⁴ a bylo zjištěno, že substrátová specifita závisí na zdroji, ze kterého jednotlivé enzymy pocházejí. Obvykle platí, že fukosidasy savčích tkání mají širší substrátovou specifitu než jejich mikrobiální protějšky³.

Význam těchto enzymů spočívá v účasti na metabolismu mnoha biologicky aktivních molekul obsahujících L-fukosu a jejich nedostatek může být příčinou některých závažných onemocnění. Kromě toho jsou fukosidasy využívány při studiu struktury a funkce různých glykokonjugátů⁷. Vzhledem k tomu je s podivem, jak málo pozornosti jim bylo dosud věnováno, zvláště pak mechanismu jejich působení.

3. L-Fukosa a glykokonjugáty obsahující L-fukosu

L-Fukosa neboli 6-deoxy-L-galaktosa (obr. 1) je jeden z monosacharidů obvykle přítomných v glykokonjugátech jako jsou glykoproteiny a glykolipidy^{2,8,9}. Vyskytuje se převážně v α -anomerické konfiguraci a bývá připojena různými typy vazeb, např. α -(1,2) vazbou na D-galaktosu, nebo α -(1,3), α -(1,4), α -(1,6) vazbou na acetyl-D-glukosamin^{10,11}. Takto připojené zbytky se nejčastěji vyskytují na koncích sacharidových řetězců, což umožňuje jejich odštěpování fukosidasami⁴.



Obr. 1. Haworthův vzorec α -L-fukosy⁸

L-Fukosa patří mezi obtížně dostupné sacharidy, a proto jsou ověřovány různé metody, které by umožnily její jednoduché získávání. Jednou z těchto metod je např. hydrolýza fukoidanu neboli komplexní struktury sestávající ze sulfatovaných L-fukosových jednotek produkované některými řasami. Pro produkci L-fukosy touto hydrolýzou byly použity fukoidany produkované řasami *Pelvetia canaliculata*, *Fucus vesiculosus* nebo *Ascophyllum nodosum*. Další možností produkce L-fukosy je přímá chemická syntéza, při které se využívá různých běžně se vyskytujících sacharidů, jako je L-arabinosa, D-glukosa, methyl-L-rhamnosa, D-mannosa nebo D-galaktosa. Byla testována i enzymová syntéza L-fukosy, při které jako výchozí sloučeniny sloužily dihydroxyacetonfosfát a lactaldehyd. Jako zdroj fukosy je také možno využít přímo fukosu obsahující polysacharidy a lipopolysacharidy některých bakterií. Chemická syntéza je velmi obtížná a drahá, stejně tak i extrakce z rostlinných a živočišných tkání, kde je situace ještě komplikována dostupností zdrojových materiálů².

Vyvinutí snadné a levné metody produkce fukosy je v současné době důležitým cílem, neboť její vlastnosti ji předurčují k aplikaci v různých medicínských odvětvích. Např. bylo zjištěno, že pokud by bylo tělo uměle zásobováno tímto sacharidem, mohlo by dojít k zamezení vazby lektinů na bakteriálním povrchu na sacharidové receptory hostitelských buněk, a tím k zeslabení nebo úplnému potlačení infekce¹⁰. L-Fukosa našla uplatnění i v kosmetice. Byl objeven extracelulární bakteriální polysacharid sestávající z L-fukosy, D-galaktosy a galakturonové kyseliny, který je schopen vytvořit ochranný film ochraňující pokožku před vstupem látek způsobujících podráždění¹². V současné době je distribuován pod názvem Fucogel 1000. Dále bylo potvrzeno, že L-fukosa má schopnost potlačovat kožní alergickou reakci^{2,9,10}.

Glykoproteiny a glykolipidy obsahující L-fukosylový zbytek na neredukujícím konci jsou známy jako důležité složky mezibuněčné komunikace, jako receptory buněčného povrchu nebo jako růstové regulátory^{3,9,13}. Mimo to obecně platí, že cukerná složka glykoproteinu ovlivňuje jeho stabilitu, kinetické vlastnosti, svinování, intracelulární transport i sekreci¹.

V lidském organismu se glykokonjugáty obsahující L-fukosu vyskytují velmi hojně. Byly detegovány např. v mozku a na synaptických spojích, což naznačuje roli v přenosu signálu, v proximálních tubulech ledvin, ve fotoreceptorové vrstvě oční sítnice, v epidermálních buňkách kůže, v endotelu žláz a cév, v makrofázích a v antigenech červených krvinek, čehož je využíváno při rozlišování krevních skupin. Důležitou roli nepochybně hrají i v reprodukčním procesu^{4,9,10}. Dále byly L-fukosylované glykokonjugáty detegovány v mateřském mléce, kde byla prokázána jejich schopnost inhibovat vazbu patogenů v trávicím traktu kojenců na specifické receptory, a tím zamezovat infekci buňky. Příkladem takto inhibovaných patogenů mohou být některé kmeny bakterie *Escherichia coli* nebo *Campylobacter jejuni*¹⁴. Také přítomnost glykokonjugátů na povrchu bakteriálních buněk hraje důležitou roli v rozpoznávání a imunitní odpovědi vyšších organis-

mů na infekci.

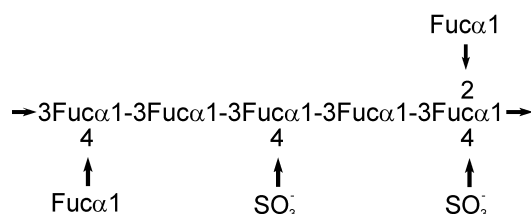
L-Fukopyranosylové jednotky se také vyskytují v rostlinných polysacharidech, kde mohou být v některých případech methylované. Dále jsou součástí již dříve zmiňovaného polysacharidu chaluhy (fukoidanu) a extracelulárních polysacharidů bakterií, hub a mikrořas².

Vzhledem k významu glykokonjugátů obsahujících fukosu bylo provedeno mnoho chemických syntéz, které měly napomoci objasnění jejich biologické funkce. Vedle studia mnoha struktur vyskytujících se v přírodě byla testována i syntéza konjugátů nových^{4,15}. Chemický způsob syntézy glykokonjugátů je ovšem velmi komplikovaný, a proto se využívá i možnosti aplikace fukosidas, schopných katalyzovat transglykosylační reakce. Výhodou použití těchto enzymů je jejich vysoká stereo- a regioselektivita a také fakt, že pro reakci nejsou potřebné drahé kofaktory ani donory přenášeného L-fukosylového zbytku. Schopnost katalyzovat transglykosylační reakce byla detegována například u fukosidas pocházejících z prasečích jater, hovězích ledvin, z tkání šneka *Ampullaria*, z plísní *Aspergillus niger* a *Penicillium multicolor* a bakterií *Alcaligenes* sp a *Corynebacterium* sp. Jako donor L-fukosylového zbytku byl používán *p*-nitrofenyl- α -L-fukopyranosid nebo α -L-fukopyranosyl fluorid, jako akceptory sloužily D-galaktosa, D-glukosa a acetyl-D-glukosamin^{3,11,15,16}.

4. Fukoidan

Některé chaluhy jsou schopné syntetizovat komplexní polysacharidové struktury, složené ze sulfatovaných L-fukosových polymerů, zvané fukoidany. V těchto strukturách byly detegovány různé typy glykosidických vazeb a cílené studie prokázaly, že struktura fukoidanů může být velmi komplikovaná¹⁷ (obr. 2). Pro extrakci fukoidanu jsou používány například chaluhy *Ecklonia kuro-me*, *Laminaria angustata* var *longissima*, *Fucus vesiculosus*, *Kjellmaniella crassifolia*, *Pelvetia canaliculata* a *Fucus serratus* L (cit.²).

Po zjištění, že fukoidan má mnohé medicínsky významné vlastnosti a zároveň nepůsobí toxicky ani dráždivě na lidský organismus, začala být této sloučenině věnována výrazná pozornost. Byl prokázán inhibiční účinek na adhezi bakteriálních buněk na buňky hostitelské¹⁸, antivirální



Obr. 2. Příklad struktury fukoidanu z *Fucus vesiculosus*¹⁷

působení proti herpes simplex viru a lidskému cytomegaloviru, potvrzeny byly i antikoagulační a antitrombotické schopnosti¹⁹ a protinádorové působení vyvolávající samodestrukci nádorových buněk bez poškozování buněk zdravých²⁰. V současné době je snaha o detailní pochopení struktury a mechanismu působení fukoidanu, neboť to by mohlo vést k novým možnostem léčby některých onemocnění.

5. Inhibitory fukosidas

Fukosidasy se spolu s dalšími enzymy účastní metabolismu glykokonjugátů obsahujících fukosu, a proto jsou inhibitory těchto enzymů důležitým nástrojem při studiu biologických procesů zahrnujících fukosylované glykokonjugáty^{21,22}. Aplikace inhibitorů ke kontrole a modulaci buněčných procesů ovšem není jejich jediné možné využití. Jsou důležité i pro studium reakčního centra enzymu nebo mechanismu, kterým enzymy katalyzují příslušné reakce²³. Neméně významná je i jejich role jako potenciálních látek při léčbě různých nemocí, jako jsou cukrovka, rakovina, virální infekce včetně AIDS nebo fukosidosa²³⁻²⁵. Inhibitory reálně využitelné v medicíně však musí splňovat mnoho zásadních požadavků, mj. netoxický vliv na lidský organismus a enzymovou specifitu²¹. Proto v současné době roste snaha o získání jednoduchého způsobu přípravy velkého množství různých inhibitorů, jejichž vlastnosti by následně mohly být testovány v lékařské praxi.

6. Nemoci související s fukosou a α -L-fukosidasou

S α -L-fukosidasami a L-fukosou souvisí mnohá závažná onemocnění. Některá z nich jsou způsobena defektní nebo úplně chybějící α -L-fukosidasou, u jiných jsou změny fukosylace pouze doprovodným jevem. Je ovšem nutné si uvědomit, že změny v glykosylacích byly detegovány i např. v těhotenství a nemusí tedy být v každém případě indikátorem některého z níže uvedených onemocnění¹⁰.

6.1. F u k o s i d o s a

Fukosidosa je velmi vzácné dědičné lysosomální onemocnění, které je způsobeno nedostatkem α -L-fukosidasy a jedná se tedy o vrozenou vadu metabolismu, která specificky ovlivňuje lysosomální trávení. Dochází k abnormálnímu ukládání glykokonjugátů obsahujících L-fukosu v mnoha tělních orgánech, jako jsou játra, slezina, srdce, brzlík, štítná žláza, ledviny nebo mozek^{23,26-28}.

Nedostatek α -L-fukosidasy je způsoben mutacemi v genu FUCA 1, lokalizovaném na chromosomu 1. V současné době bylo popsáno přibližně dvacet různých mutací tohoto genu^{28,29}.

Nemoc se dělí na dva nebo tři typy. Při dvoutypovém dělení je pro klasifikaci rozhodující síla projevu jednotli-

vých symptomů. Typem 1 je nazýván těžší průběh nemoci a první projevy se objevují přibližně v 6 měsících života. Smrt pacienta pak nastává během prvních deseti let života. Průběh nemoci je provázen neurologickou degenerací, retardací růstu a deformacemi kostí, zvětšením útrobních orgánů, ztrátou dříve získaných intelektuálních vlastností a chybou funkcí některých orgánů²⁶⁻²⁸. Typem 2 je označována lehčí forma nemoci a vyskytuje se u většiny pacientů. Průběh degenerace je zde výrazně pomalejší, je provázen tvorbou angiokeratomu a pacienti se v některých případech dožívají až čtvrté dekády života²⁶⁻²⁸.

Při klasifikaci nemoci do tří typů je rozhodujícím faktorem věk, ve kterém se příznaky nemoci objeví. U typů 1 a 2 dochází k vypuknutí nemoci v 10 resp. 18 měsících života. Typem 3 je i zde označována mírnější forma nemoci^{26,28}.

Nemoc je diagnostikována stanovením enzymové aktivity α -L-fukosidasy v moči, leukocytech, fibroblastech a případně dalších tkáních. V současné době je možná i prenatální diagnostika. Dosud však neexistuje žádná specifická terapie³⁰.

6.2. C y s t i c k á f i b r o s a

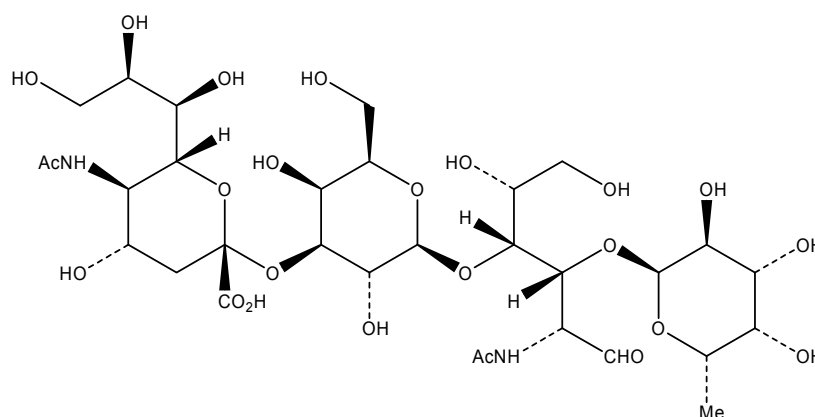
Cystická fibrosa je nejčastější smrtelné genetické onemocnění mezi bělochy. Příčinou tohoto onemocnění je poškození genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), který kóduje transmembránový protein sloužící jako kanál pro přechod iontů Cl⁻ (cit.³⁰). Bylo identifikováno více než 900 možných mutací, které byly rozděleny do několika tříd podle efektu na expresi, následnou modifikaci a funkci proteinu^{31,32}.

Při poškození genu CFTR dochází k narušení výměny chloridových iontů, sodných iontů a molekul vody a v poškozených orgánech vzniká abnormálně hustý hlen³³. V plicích je znemožněno dokonalé a rychlé odstraňování nečistot a mikroorganismů a dochází ke kolonizaci bakteriemi. Nejčastěji se jedná o bakterii *Pseudomonas aeruginosa*. Kolonizace je podporována i zvýšenou koncentrací sodíku a chloru v tekutině na povrchu dýchacích cest, neboť dochází k inaktivaci některých peptidů, u nichž byly prokázány antimikrobiální vlastnosti³⁰.

Při cystické fibrose jsou ovšem zasaženy i orgány trávicího traktu. Dochází k omezení průchodnosti slinivky břišní, čímž je znemožněn přístup některých trávicích enzymů do střev. Živiny proto zůstávají nevyužity, dochází k negativnímu ovlivnění růstu pacientů, k úbytku na hmotnosti a k postupnému zhoršování celkového stavu. Různé komplikace se ovšem mohou vyskytnout téměř ve všech tělních systémech a průběh nemoci je u jednotlivých pacientů odlišný³³.

U pacientů s cystickou fibrosou byly zjištěny změny v glykosylaci některých glykokonjugátů. Zaznamenána byla zvýšená fukosylace a/nebo snížená sialylace^{31,32}. Zvýšený výskyt L-fukosylových zbytků může být následkem snížené aktivity enzymu α -L-fukosidasy^{9,32}.

Cystická fibrosa patří v současné době mezi neléčitelné choroby, existují však inhalační a rehabilitační terapie, které napomáhají zlepšení kvality života pacientů. I přes



Obr. 3. Struktura tetrasachridu Sialyl Lewis X

několikrát denně opakovanou terapii se však onemocnění s věkem zhoršuje. Proto je v současné době prováděno několik studií genové terapie, která by měla umožnit vložení nepoškozené DNA genu CFTR do buněk respiračního traktu. Jiným přístupem k léčbě této nemoci by mohla být aplikace metod plicní transplantace^{30,33}.

6.3. Revmatická artritida

Revmatická artritida je jedna z nejběžnějších forem artritidy. Jedná se o poměrně běžné onemocnění, které napadá celé tělo a při kterém dochází k zánětům vnitřní vrstvy kloubního pouzdra. Příčina této nemoci nebyla ještě přesně zjištěna, ale je známo, že jde o autoimunitní onemocnění, kdy chybná funkce imunitního systému vyústí v napadení vlastních zdravých kloubních tkání, vzniká zánět a může dojít až k úplnému zničení chrupavky kosti případně okolních tkání. Průvodními znaky této nemoci jsou bolesti a ztuhlost kloubů, zarudnutí a otoky^{34,35}.

Analýzou vzorků pacientů trpících revmatickou artritidou byl zjištěn vztah mezi snižujícím se obsahem L-fukosy v séru a dobou trvání nemoci, počtem napadených kloubů a narušením kostí. Obsah L-fukosy v séru může tedy být indikátorem postupu nemoci².

6.4. Nádorová onemocnění

Změny ve fukosylaci molekul, jako jsou oligosacharidy, glykoproteiny a glykolipidy, byly zjištěny ve tkáních pacientů trpících rakovinovými onemocněními^{5,9}. Tento jev souvisí s aktivitou fukosyltransferasy, jejíž několikanásobně zvýšená aktivita byla detegována v séru pacientů s maligním či metastatickým nádorovým onemocněním. Mimo to bylo ověřeno, že v moči pacientů s diagnostikovanou rakovinou je výrazně vyšší hladina volné L-fukosy než u kontrolních vzorků². Tím se naskytá možnost využívat stanovení fukosyltransferasové aktivity k predikci a včasné diagnostice nádorových onemocnění¹³.

Během studia nádorových onemocnění bylo zjištěno, že ne všechny nádorové buňky jsou schopné metastatického šíření tělem. Za toto šíření je ve skutečnosti zodpovědná jen malá skupina buněk a významnou roli v tomto pro-

cesu hrají glykokonjugáty na povrchu buněk, neboť se účastní adhesních procesů. Např. byl na povrchu plicních buněk identifikován protein vážící α -L-fukosu, u kterého se předpokládá účast na adhesi buněk šířících se z místa vzniku primárního nádoru, neboť na povrchu některých nádorových buněk byl prokázán vysoký obsah fukosy. Intenzivně je nyní studována možnost zamezení metastatického šíření aplikací specifických cukrů a glykokonjugátů. V úvahu přichází mimo jiné i L-fukosa nebo fukoidan. Jejich účinkem by mělo dojít k zablokování proteinů vážících fukosu pro interakci s nádorovými buňkami⁹. Celou situaci ovšem opět komplikuje finanční stránka věci. L-Fukosa patří v současné době mezi poměrně drahé chemikálie a stejně tak výroba různých derivátů obsahujících fukosu není zatím dokonale vyřešena. Tím se opět potvrzuje význam testování různých způsobů získávání fukosy a jejich sloučenin².

6.5. Záněty

V zánětlivých procesech hraje důležitou roli tetrasacharid Sialyl Lewis X (SLeX). Jde o komplexní molekulu vyskytující se na povrchu leukocytů, složenou ze čtyř specificky k sobě vázaných sacharidů – sialové kyseliny, D-galaktosy, N-acetyl-D-glukosaminu a L-fukosy (obr. 3). Na tento antigen se váže specifický protein selektin, který je při porušení tkáně produkován na povrchu cév jako signál o poškození. Dochází k expanzi cév a k přechodu bílých krvinek do místa porušení tkáně. Stejný mechanismus komplikuje například operace zahrnující transplantace orgánů, neboť velké množství bílých krvinek je schopno zničit i nově implantovaný zdravý orgán. Řešením by mohla být aplikace SLeX do krevního řečiště, čímž by se zablokovala možnost vazby selektinu na SLeX bílých krvinek a tedy se skryl signál o porušení tkáně. Stejně tak se předpokládá, že aplikace struktur podobných SLeX by mohla být užitečná při léčbě nádorů šířících se metastaticky. Chemická syntéza této sloučeniny je velmi nákladná, v současnosti již ale byly vyvinuty i méně finančně náročné enzymové způsoby přípravy².

6.6. Syndrom LAD

Jako syndrom LAD (leukocyte adhesion deficiency) je označována vzácná metabolická choroba, při které dochází k poruchám produkce proteinu CD18, který je nezbytný pro migraci bílých krvinek do místa poranění či infekce. Porucha produkce se může projevit buď jako nedostatečné množství aktivního proteinu nebo jako vznik proteinu defektního. I u této choroby byla zjištěna snížená fukosylace některých glykokonjugátů^{9,36}.

7. Závěr

Fukosidasy i samotná L-fukosa mají v živých organismech svou nezastupitelnou roli. Účastní se mnoha důležitých procesů nezbytných pro správnou funkci organismu a jejich nedostatek může být příčinou některých závažných onemocnění. Mnoho otázek týkajících se fukosidas a glykokonjugátů obsahujících L-fukosu zůstává ještě stále nezodpovězených. Není vyřešen přesný mechanismus působení jednotlivých enzymů a nejsou většinou známy aminokyseliny účastníci se katalytické reakce v aktivním centru. Z toho důvodu je důležitý i vývoj potenciálních substrátů a inhibitorů fukosidas. Ani vliv jednotlivých glykokonjugátů na lidský organismus není podrobně prozkoumán, nehledě na to, že chemická i enzymová syntéza nových strukturních typů nabízí nepřeborné množství sloučenin potenciálně využitelných v léčebných terapiích. Snaha o poznání by ovšem neměla být zaměřována pouze na lidskou α -L-fukosidasu a na glykokonjugáty obsahující L-fukosu, ale i na enzymy a sloučeniny prokaryotní, kvassinkové a rostlinné. Jejich specifické vlastnosti by totiž mohly být užitečné při syntéze různých sacharidových struktur a při vývoji nových léčebných postupů.

LITERATURA

- De Carlos A., Montenegro D., Alonso-Rodríguez A., de la Cadena M. P., Rodríguez-Berrocal F. J., Martínez-Zorzano V. S.: *J. Chromatogr.*, B 786, 7 (2003).
- Vanhooren P. T., Vandamme E. J.: *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 74, 479 (1999).
- Farkas E., Thiem J., Ajisaka K.: *Carbohydr. Res.* 328, 293 (2000).
- Berteau O., Bielicki J., Kilonda A., Machy D., Anson D. S., Kenne L.: *Biochemistry* 43, 7881 (2004).
- Tarling Ch. A., He S., Sulzenbacher G., Bignon Ch., Bourne Y., Henrissat B., Withers S. G.: *J. Biol. Chem.* 278, 47394 (2003).
- <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>, staženo 11. listopadu 2004.
- Tsujii Y., Yamamoto K., Tochikur T.: *Appl. Environ. Microbiol.* 56, 928 (1990).
- <http://www.biorama.ch/biblio/b20gfach/b35bchem/b10kh/kh020.htm>, staženo 12. listopadu 2004.
- http://www.glycoscience.com/glycoscience/document_viewer.wm?FILENAME=F002, staženo 18. listopadu 2004.
- <http://www.innvista.com/health/nutrition/essensug/fucose.htm>, staženo 19. října 2004.
- Ajisaka K., Fujimoto H., Miyasato M.: *Carbohydr. Res.* 309, 125 (1998).
- http://www.eucerin.co.uk/product_info/actives.html, staženo 16. listopadu 2004.
- Cobucci-Ponzano B., Trincone A., Giordano A., Rossi M., Moracci M.: *J. Biol. Chem.* 17, 14622 (2003).
- Ruiz-Palacios G. M., Cervantes L. E., Ramos P., Chavez-Munguia B., Newburg D. S.: *J. Biol. Chem.* 278, 14112 (2003).
- Murata T., Usui T.: *Trends in Glycosci. Glycotechnol.* 12, 161 (2000).
- Koeller K. M., Wong CH.-H.: *Chem. Rev.* 100, 4465 (2000).
- <http://www.bentham.org/sample-issues/cmcaiaa1-1/flier/fig5.gif>, staženo 16. listopadu 2004.
- Matsumoto S., Nagaoka M., Hara T., Kimura-Takagi I., Mistuyama K., Ueyama S.: *Clin. Exp. Immunol.* 136, 432 (2004).
- Lee J. B., Hayashi K., Hashimoto M., Nakano T., Hayashi T.: *Chem. Pharm. Bull.* 52, 1091 (2004).
- <http://www.naturodoc.com/library/detox/U-Fucoidan.htm>, staženo 12. listopadu 2004.
- Gerber-Lemaire S., Popowycz F., Rodriguez-García E., Schütz C., Carmona Asenjo A. T., Robina I., Vogel P.: *Arkivoc.* 2002, 23.
- Gu G., Du Y., Hu H., Jin Ch.: *Carbohydr. Res.* 338, 1603 (2003).
- Asano N., Yasuda K., Kizu H., Kato A., Fan J. Q., Nash R. J., Fleet G. W. J., Molyneux R. J.: *Eur. J. Biochem.* 268, 35 (2001).
- Tite T., Lallemant M. Ch., Poupon E., Kunesch N., Tillequin F., Gravier-Pelletier Ch., Le Merrer Y., Husson H. P.: *Bioorg. Med. Chem.* 12, 5091 (2004).
- Ogawa S., Maruyama A., Odagiri T., Yuasa H., Hashimoto H.: *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 967.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list_uids=230000, staženo 18. září 2004.
- http://my.webmd.com/hw/health_guide_atoz/nord1095.asp, staženo 18. září 2004.
- Galluzzi P., Rufa A., Balestri P., Cerase A., Federico A.: *Am. J. Neuroradiol.* 22, 777 (2001).
- Önenli-Mungan N., Özer G., Altunbaşak Ş., Besley G., Yüksel B., Topaloğlu A. K., Soyupak S.: *Turk. J. Pediatr.* 46, 170 (2004).
- http://nova.medicina.cz/verejne/clanek.dss?s_id=2079&s_rub=0&s_sv=91&s_ts=38279,3774768518, staženo 19. října 2004.
- Glick M. C., Kothari V. A., Liu A., Stoykova L. I., Scanlin T. F.: *Biochimie* 83, 743 (2001).
- Maler T., Duthie M., Riordan J. R.: *FEBS Lett.* 121, 153 (1980).
- <http://www.cfklub.cz/?pageid=1&nid=2>, staženo 19. října 2004.
- <http://www.arthritis.org/conditions/DiseaseCenter/>

ra.asp, staženo 21. října 2004.

35. <http://www.healthnowny.com/kbase/topic/special/hw86269/sec1.htm>, staženo 21. října 2004.
36. <http://www.ladinfo.org/>, staženo 27. října 2004

E. Benešová, M. Marková, P. Lipovová, and B. Králová (*Department of Biochemistry and Microbiology, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Fucosidase and Fucose-Containing Glycoconjugates**

α -L-fucosidase, an important exoglycosidase, is involved in the metabolism of fucose-containing glycoconju-

gates. The deficiency of the enzyme causes some incurable diseases, such as fucosidosis. Fucose-containing glycoconjugates are essential, as they are involved in several processes such as inflammation, reproduction, cell-cell interaction, signal transduction, growth regulation, and ligand-receptor interaction. The knowledge of fucosidase (its active site and catalytic mechanisms) and of fucose-containing glycoconjugates is not yet complete. At present, some uncomplicated methods for synthesis of fucose and fucose-containing glycoconjugates are sought, as the compounds can find some applications in therapy of severe diseases, such as cancer. For the synthesis of fucose-containing glycoconjugates, fucosidases with the ability to catalyze transglycosylation reaction can be used.



VÚFB a.s.

U kabelovny 130, 102 01 Praha 10

si Vás dovoluje pozvat na 5. odbornou konferenci s mezinárodní účastí

„Moderní metody v syntéze a analýze aktivních farmaceutických substancí“

Konference se koná ve dnech 23. a 24. listopadu 2005 v kongresovém sále Obchodního centra firmy Zentiva, U kabelovny 130, Praha 10.

Tématické okruhy letošní konference jsou:

- asymetrické reakce, enantioselektivní katalýza,
- enzymatické metody v přípravě opticky aktivních látek,
- pokroky v syntéze ve vybraných skupinách léčiv,
- moderní analytické metody v hodnocení aktivních farmaceutických substancí.

Program bude upřesněn v červenci 2005 na stránkách www.vufb.cz.

Přihlášky či své dotazy prosím zasílejte na schneiderova@zentiva.cz (tel. 267 243 705).

Za organizační výbor konference
Ing. Miroslav Kuchař, DrSc.