



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Chemical synthesis of fragments of streptococcal cell wall polysaccharides

Wang, Z.

Citation

Wang, Z. (2020, October 8). *Chemical synthesis of fragments of streptococcal cell wall polysaccharides*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137445>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137445>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137445> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wang, Z.

Title: Chemical synthesis of fragments of streptococcal cell wall polysaccharides

Issue Date: 2020-10-08

Chinese Summary

中文小结

Chemical Synthesis of Fragments of Streptococcal Cell Wall Polysaccharides

链球菌细胞壁多糖片段的化学合成研究

本论文描述了链球菌细胞壁中各种各样的多糖片段的合成设计, 其中包含 B 组链球菌中枝状的 B 组特异性抗原 (GBC), 磷酸甘油 (GroP) 修饰的 A 组链球菌多糖 (GAC) 以及 *O*-乙酰基修饰的肺炎链球菌 1 型荚膜多糖 (*O*-Ac SP1)。所有合成分子的还原端上都被修饰上了一个连接点, 以方便与蛋白质或者活性小分子结合修饰, 去探讨糖作为疫苗的免疫响应机理以及探究新的疫苗开发。任一多糖的不同长度的寡糖片段被组装出来用以下一步的构效关系研究。

第一章简要介绍糖在生物体内的多样性以及不同结构的糖所表现出来的各式各样的生物作用, 回顾天然产物分离的糖疫苗与化学合成的糖疫苗的发展历史及最新进展。总结了不同类型的糖疫苗与免疫系统作用的机理, 其中包括纯的寡糖, 糖缀合物以及双性离子多糖。列举了一些针对链球菌的合成糖疫苗, 其中包括 A 组链球菌, B 组链球菌以及肺炎链球菌。

第二章描述了利用高度汇聚性的化学路径合成具有代表性的 B 组特异性抗原寡糖片段, 其中包含一个【3+5】的糖苷化反应和一个【5+8】的亚磷酰胺偶联反应。含有支链的三个寡糖被成功合成了几十个毫克量级, 其中包括一个五糖, 一个八糖以及一个十三糖。所有合成的化合物上都安装有一个氨基连接点为实现进一步的结合修饰 (图 1)。来自莱顿大学的 Jacopo Enotarpi 已经完成它们分别与两个不同蛋白质的生物偶联反应, 白喉毒素的无毒突变体 CRM197 和人血清白蛋白 HAS, 为下一步验证这些合成寡糖的免疫活性做好了准备 (图 2)。接下来这些糖缀合物将会被用来与免疫血清和 (单克隆) 抗体进行结合实验研究以及在小鼠体内进行免疫研究。

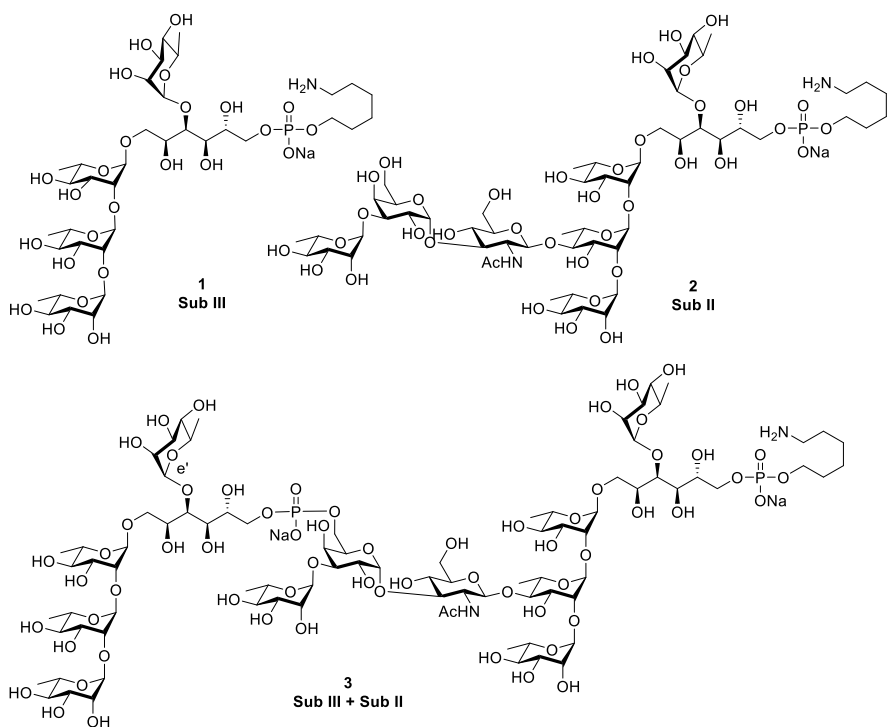


图 1. 三个准结合的 GBC 寡糖目标分子

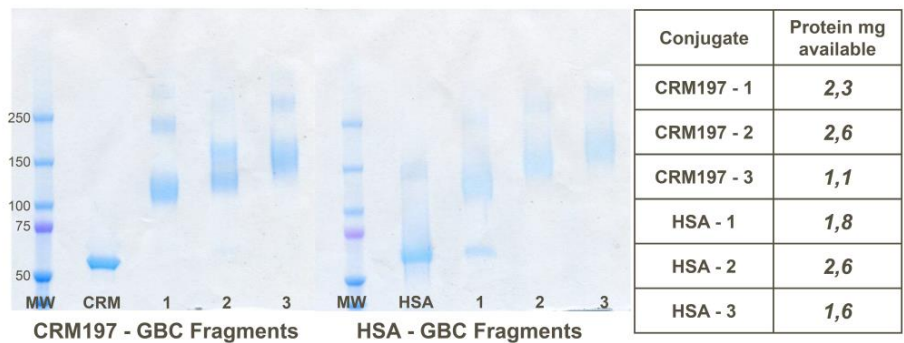


图 2. 合成寡糖与载体蛋白 CRM197 和 HSA 的缀合物

第三章描述了首次合成最近被发现的磷酸甘油 (GroP) 修饰的 A 组链球菌多糖的寡糖片段, 简称 GroPGAC。相对应的不含 GroP 的 GAC 寡糖片段同时也被合成了, 这六个合成的寡糖化合物末端都接有一个氨基连接点为以后的偶联做准备 (图 3)。在合成的过程中, 一个关键的三糖重复单元切块被用去构建六个目标化合物, 其中包括两个三糖, 两个六糖和两个九糖。接下来, 所有的化合物都会与载体蛋白结合形成糖缀合物进行疫苗开发研究。

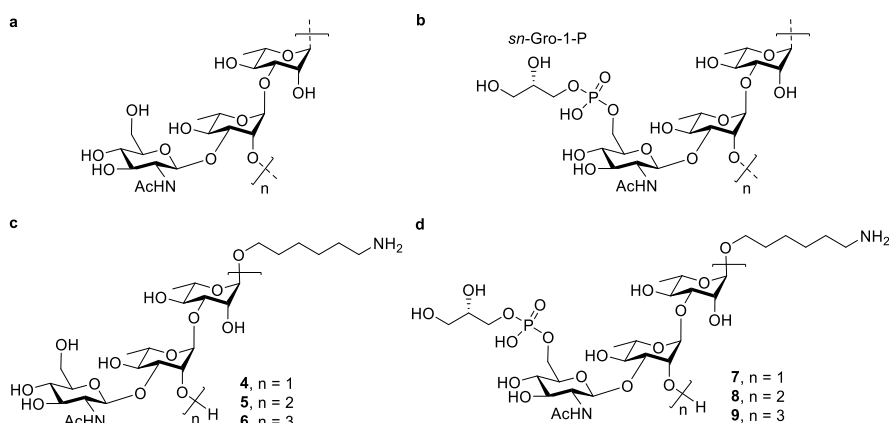


图 4. a, GAC 的重复单元结构。b, 磷酸甘油修饰的 GAC 重复单元结构。c, 设计的 GAC 寡糖目标分子 4 - 6。d, 设计的 GroP GAC 寡糖目标分子 7 - 9。

第四章描述了 *O*-乙酰基修饰的肺炎链球菌 1 型荚膜多糖 (*O*-Ac Sp1) 中寡糖片段的首次合成, 其中三糖、六糖和九糖各一个 (图 4)。Sp1 是双性离子多糖中一员, 是一类罕见的免疫调节剂, 它可以被抗原递呈细胞 (APC) 处理加工后与主要组织相容性复合体 II (MHC II) 结合, 实现 T 细胞介导的免疫反应。考虑到进一步接合修饰需求以及目标分子中已经存在的氨基, 一个新颖的邻二醇连接点被设计安装在寡糖的还原端。接下来会利用分子动力学模拟和核磁共振光谱学去探究乙酰基在寡糖三维结构中所扮演的角色; 利用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和饱和转移差谱 (STD) NMR 实验去揭露乙酰基在寡糖与抗-Sp1 抗体结合研究中所发挥的作用。

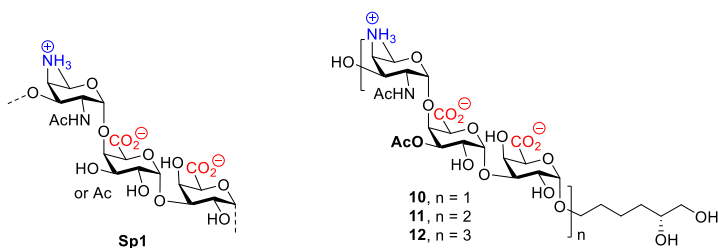


图 5. Sp1 的重复单元结构和设计的 *O*-Ac Sp1 寡糖目标分子 10 - 12。

第五章对本论文进行总结以及对未来要进行的实验进行展望。介绍了已经进行了一些生物活性测试实验结果以及全新设计的一个双性离子寡糖化合物 PS A1。