

ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΑ ΣΑΚΧΑΡΑ

-
- Γλυκοπρωτεΐνες
- Γλυκολιπίδια
- Πρωτεογλυκάνες



- Αγαπητοί φοιτητές,
- Θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε ότι η αντιγραφή, καταγραφή, αναπαραγωγή, μετάδοση ή διανομή με οποιοδήποτε τρόπο, του συνόλου ή μέρους των ηλεκτρονικών μαθημάτων, χωρίς προηγούμενη ρητή γραπτή συγκατάθεση του διδάσκοντος δεν επιτρέπεται βάσει νόμου.
- Το ίδιο ισχύει και για τις διαφάνειες/παρουσιάσεις που αναρτώνται στην ηλεκτρονική τάξη του μαθήματος, οι οποίες είναι στη διάθεσή σας για προσωπική χρήση και εκπαιδευτικούς σκοπούς.
-

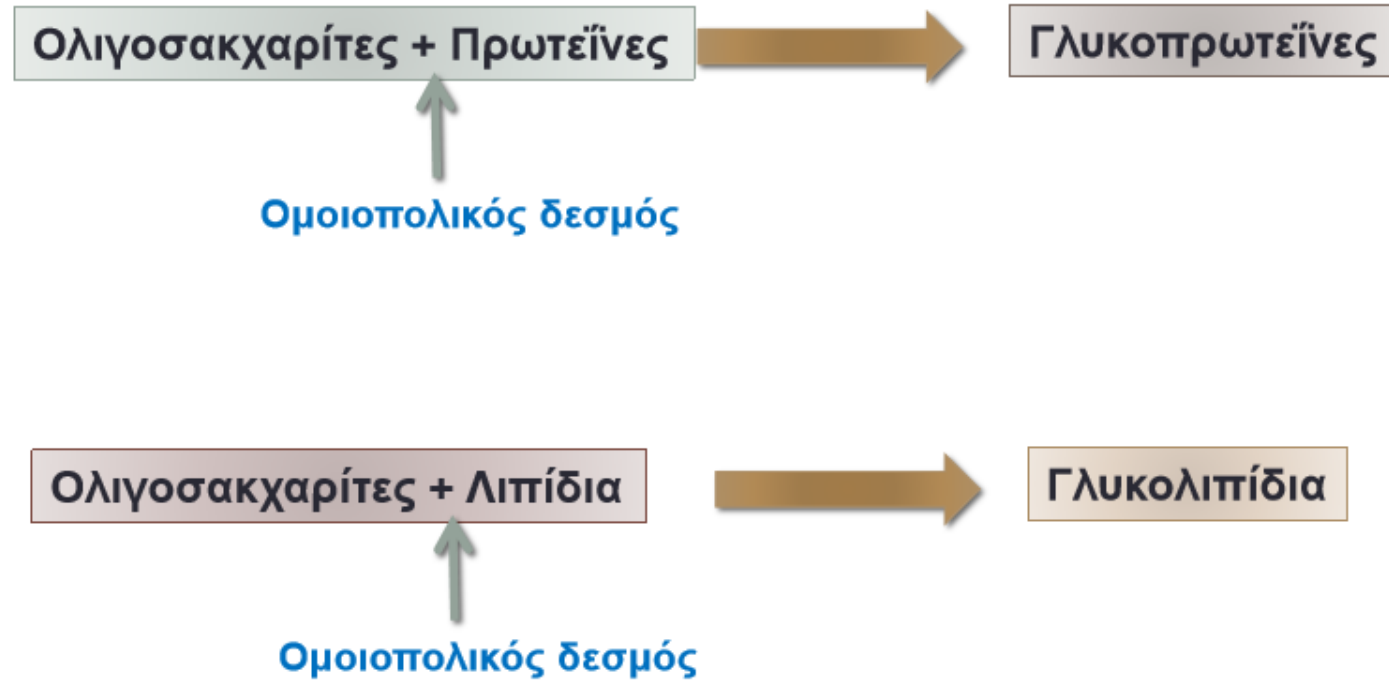
ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ

Ειδικές ολιγοσακχαρικές αλυσίδες συνδέονται σε συστατικά της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και σχηματίζουν ένα υδατανθρακικό στρώμα (γλυκοκάλυκα) που λειτουργεί ως επιφάνεια πλούσια σε πληροφορίες που επιδεικνύει το κύτταρο στο περιβάλλον

Παίζουν ρόλο στην διακυτταρική αναγνώριση, προσκόλληση και μετανάστευση κυττάρων κατά την ανάπτυξη, πήξη του αίματος, ανοσολογική απόκριση, επούλωση τραύματος κλπ

Ο πληροφοριακός υδατάνθρακας συνδέεται ομοιοπολικά με μια πρωτεΐνη ή λιπίδιο (συζευγμένο σάκχαρο)

Γλυκοπρωτεΐνες-Γλυκολιπίδια



ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

- Συνήθως απαντώνται στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης (μέρος του γλυκοκάλυκα) , στο εξωκυττάριο στρώμα, στο αίμα. Στο εσωτερικό των κυττάρων βρίσκονται στο σύμπλεγμα Golgi, τα λυσοσώματα, και στα εκκριτικά κοκκία.
- Το ολιγοσακχαριτικό τμήμα είναι ετερογενές και περιέχει πολλές πληροφορίες και ειδικές θέσεις σύνδεσης για ειδικές πρωτεΐνες (λεκτίνες).
- Η διαδικασία προσθήκης σακχάρων σε πρωτεΐνες και λιπίδια ονομάζεται γλυκοζυλίωση

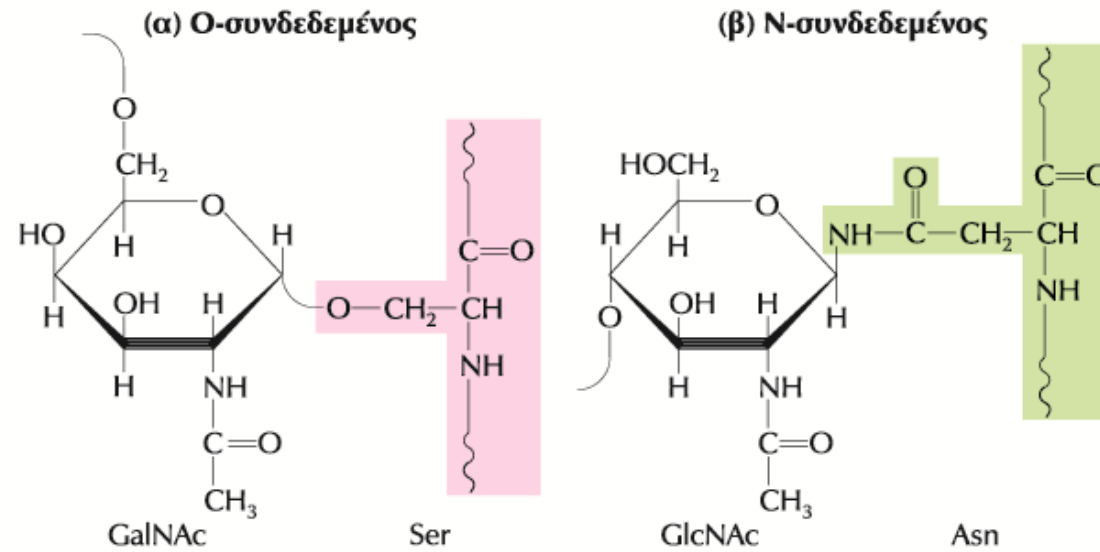
ΓΛΥΚΟΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΑ

Λιπίδια, συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης, που φέρουν ομοιοπολικά συνδεδεμένους ολιγοσακχαρίτες. Οι γαγγλιοζίτες είναι μεμβρανικά λιπίδια των ευκαρυωτικών κυττάρων όπου η πολική ομάδα της κεφαλής (έξω από την μεμβράνη) είναι ένας περίπλοκος ολιγοσακχαρίτης που φέρει σιαλικό οξύ και άλλους μονοσακχαρίτες

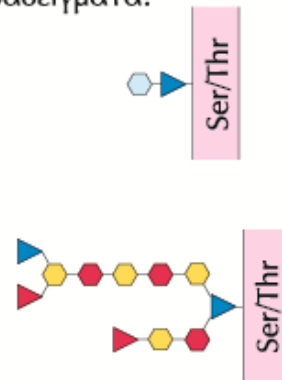
ΓΛΥΚΟΣΦΙΓΓΟΛΙΠΙΔΙΑ

- Μερικές ρίζες αυτών καθορίζουν την ομάδα αίματος και είναι ταυτόσημες με τις ρίζες γλυκοπρωτεϊνών που επίσης συνεισφέρουν στον καθορισμό του τύπου της ομάδας αίματος
- Υπάρχουν σε αφθονία στους νευρώνες και βοηθούν στην νευρική μετάδοση και στο σχηματισμό μυελίνης
- Παίζουν ρόλο στην μεταγωγή σήματος στα κύτταρα

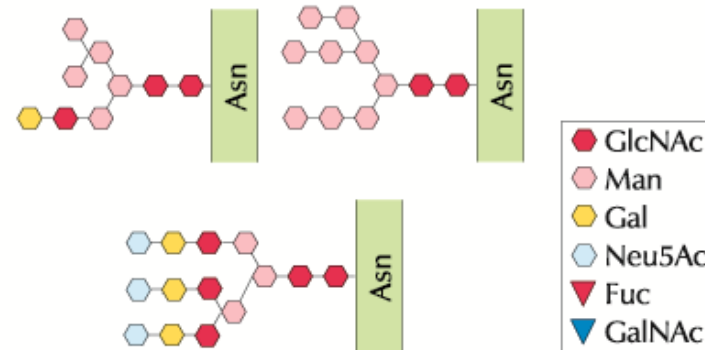
ΔΟΜΗ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ (Ο-,Ν-,ΓΛΥΚΟΖΙΤΙΚΟΣ ΔΕΣΜΟΣ) ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΟΝΟΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ ΜΕ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΣΕ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ



Παραδείγματα:



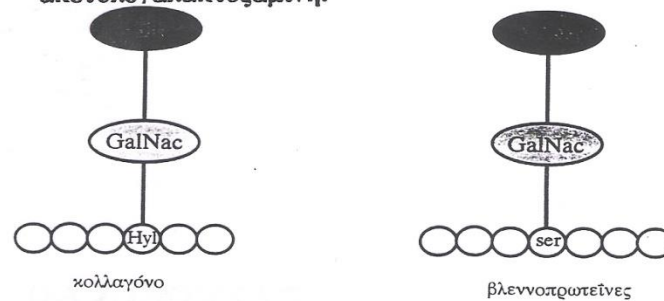
Παραδείγματα:



ΔΟΜΗ Ο ΚΑΙ Ν ΣΥΝΔΕΜΕΝΩΝ ΟΛΙΓΟΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ

• Ο συνδεμένοι ολιγοσακχαρίτες:

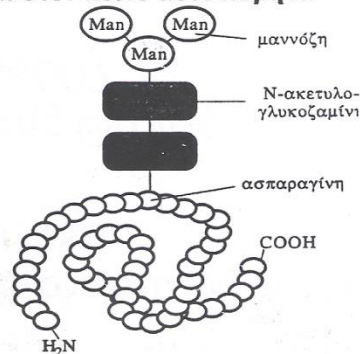
Είναι μικροί σε μήκος και παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία. Περιέχουν 1-3 μόρια σακχάρων. Το κοινό σάκχαρο που έχουν είναι η N-ακετυλογαλακτοζαμίνη.



Η δομή ορισμένων χαρακτηριστικών Ο-συνδεμένων ολιγοσακχαριτών στις πρωτεΐνες: Glc=γλυκόζη, Gal=γαλακτόζη, Hy1=υδροξύλυση, NANA=N-ακετυλονευραμικό οξύ, GalNAc=N-ακετυλογαλακτοζαμίνη, Ser=σερίνη.

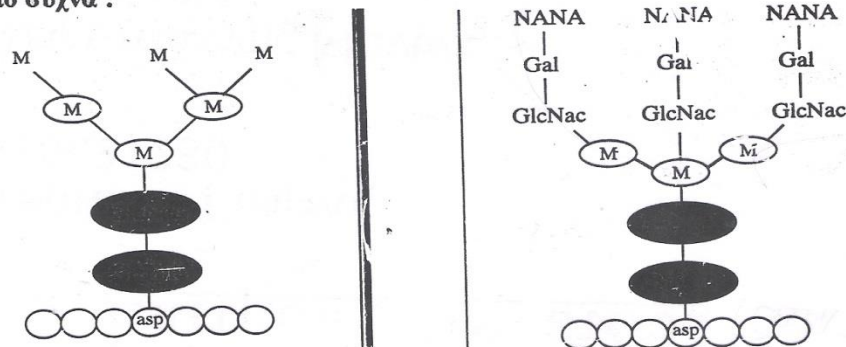
• Ν συνδεμένοι ολιγοσακχαρίτες:

Περιέχουν έναν κοινό πεντασακχαρίτη. Πρόσθετα μόρια σακχάρων προστίθενται στον κοινό αυτό πυρήνα



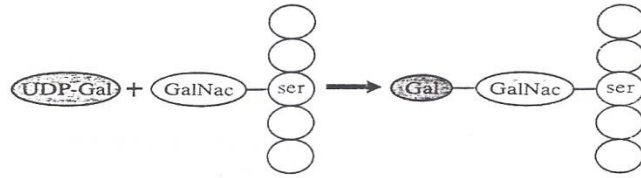
Η βασική δομή των Ν-συνδεμένων ολιγοσακχαριτών που προσθέτονται στις περισσότερες πρωτεΐνες στο εσωτερικό του ER. Οι ολιγοσακχαρίτες αυτοί αποτελούν τον πυρήνα στον οποίον ενώνονται διάφορα άλλα σάκχαρα και έτσι δημιουργούν μια μεγάλη ποικιλία γλυκοπρωτεϊνών.

Δύο είναι οι τύποι Ν συνδεμένων ολιγοσακχαριτών που συναντώνται πιο συχνά :



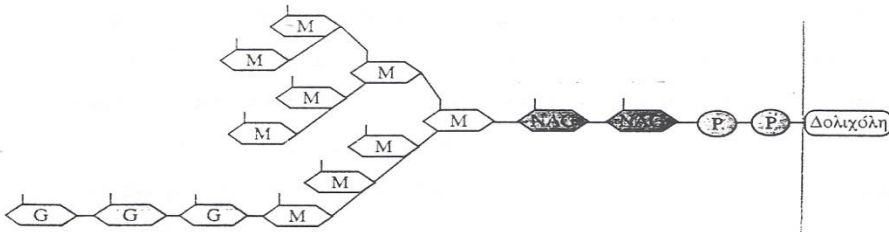
Οι κατηγορίες Ν-συνδεμένων ολιγοσακχαριτών. Στην πρώτη κατηγορία (αριστερά) ανήκουν πολλές γλυκοπρωτεΐνες των ιών καθώς και εκκριτικές. Στη δεύτερη κατηγορία (δεξιά) υπαγονται πολλές πρωτεΐνες του ορού των θηλαστικών όπως π.χ. οι ανοσοσφαιρίνες. Man=μαννόζη, Gal=γαλακτόζη, GlcNAc=N-ακετυλογλυκοζαμίνη, NANA=N-ακετυλονευραμικό οξύ.

Ο ολιγασακχαρίτες: το ολιγασακχαρικό τμήμα αυξάνει με συνεχείς προσθήκες μονοσακχαριτών (αντιδράσεις που καταλύονται από γλυκοζυλοτρανσφεράσεις).

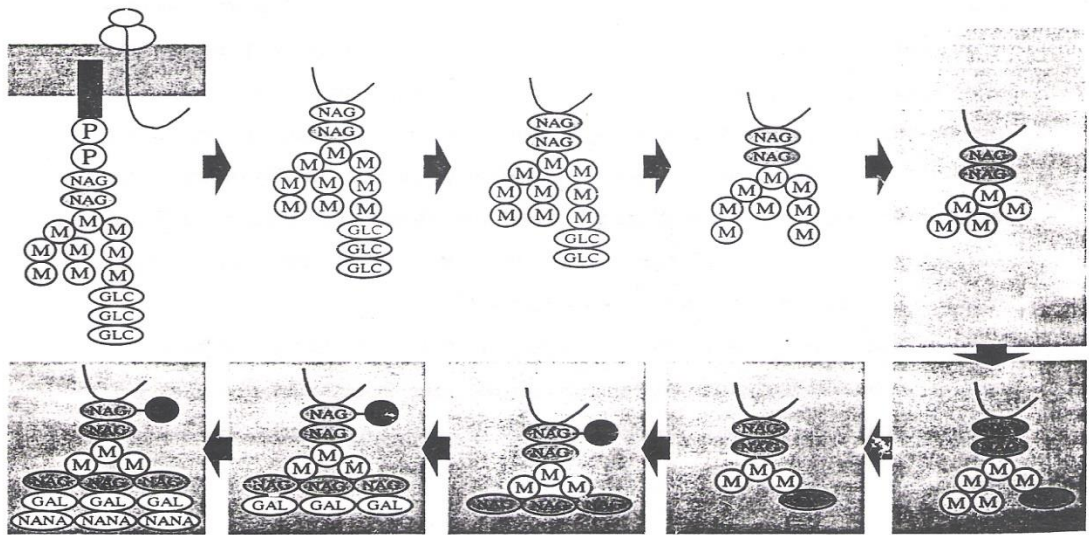


Η προσθήκη γαλακτόζης (Gal) στο 3' -άνθρακα της N-ακετυλογαλακτοζαμίνης (GalNac) που είναι προσδεμένη σε μια πρωτεΐνη. Αυτό είναι ένα τυπικό βήμα επιμήκυνσης ενός O-συνδεδεμένου ολιγασακχαρίτη.

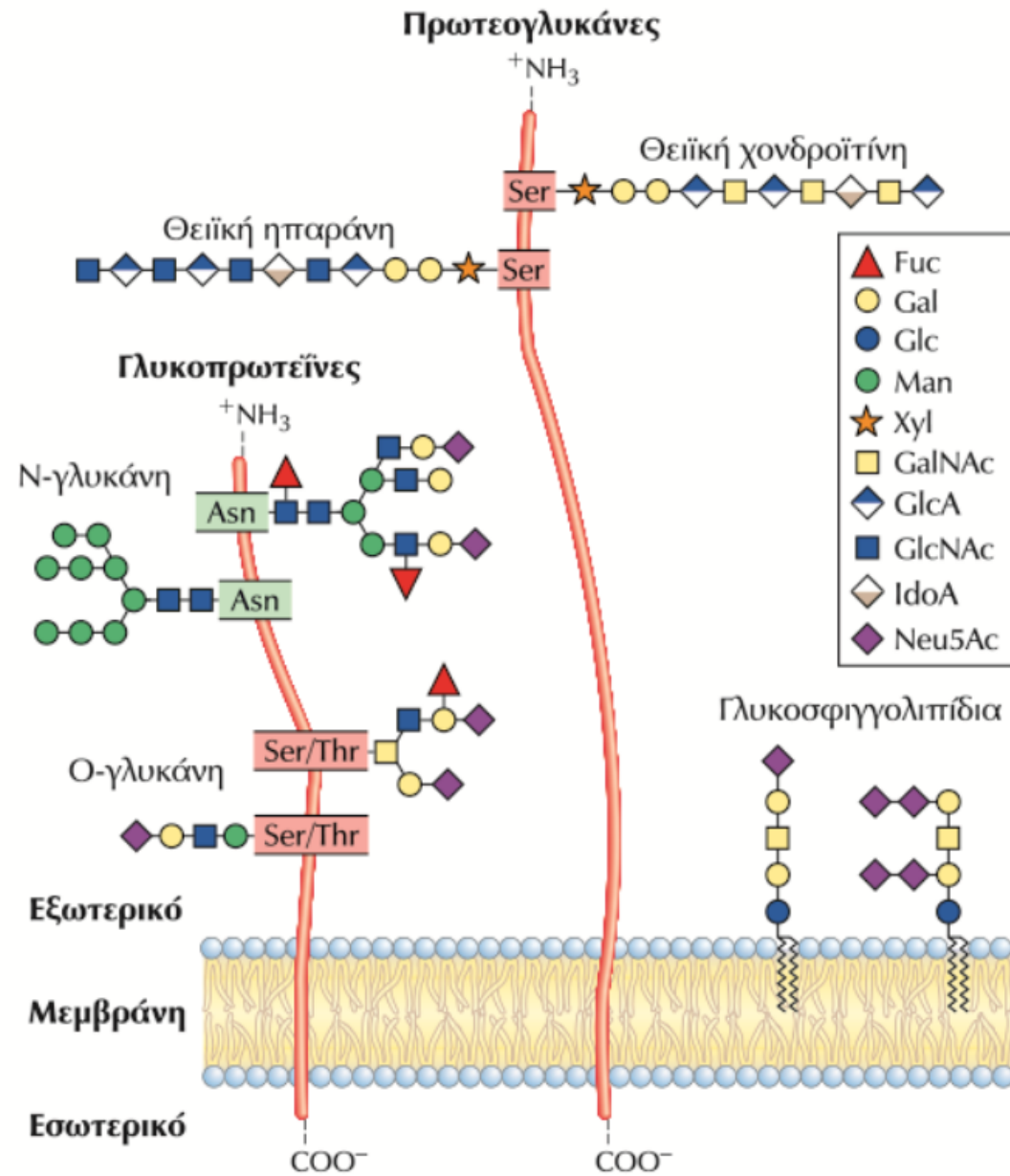
N ολιγασακχαρίτες: ο ολιγασακχαρίτης συντίθεται ξεχωριστά και κατόπιν συνδέεται με την ασπαραγίνη της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.



Η δομή της προραβμίδας των N-συνδεδεμένων ολιγασακχαριτών. Συνιστάται από το λιπίδιο δολιχόλη που είναι ενωμένο διαμέσου του πυροφωσφορικού με μια ολιγασακχαρική αλυσίδα.



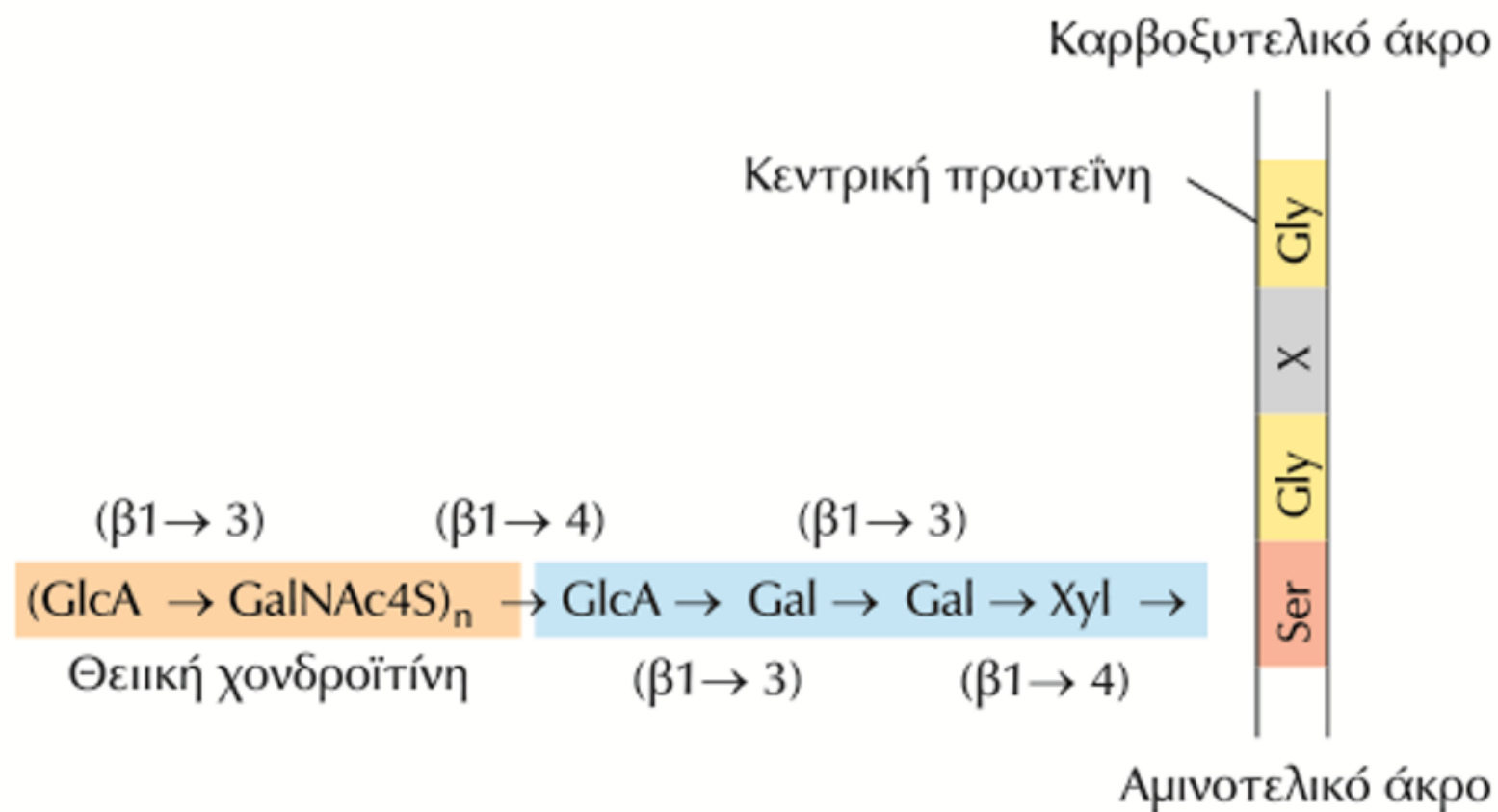
Σχ. 7 - 29: Η ωρίμανση των N-συνδεδεμένων ολιγασακχαριτών. Τουλάχιστον 11 ένζυμα, μεταξύ αδρού ER και trans - περιοχής του συμπλέγματος Golgi, δρουν αλληλοδιαδόχως για την ωρίμανση μιας πρωτεΐνης. Παρατηρείστε ότι, ενώ στην αρχή αφαιρούνται τα σάκχαρα, στη συνέχεια προσθέτονται νέα. Τα ανοικτόχρωμα πλαίσια υποδηλώνουν το ER, ενώ τα σκουτερόχρωμα το σύμπλεγμα Golgi.



ΕΙΚΟΝΑ 7-23 Συζευγμένα σάκχαρα. Οι δομές ορισμένων τυπικών πρωτεογλυκάνων, γλυκοπρωτεϊνών και γλυκοσφιγγολιπιδίων που περιγράφονται στο κείμενο.

ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΕΣ

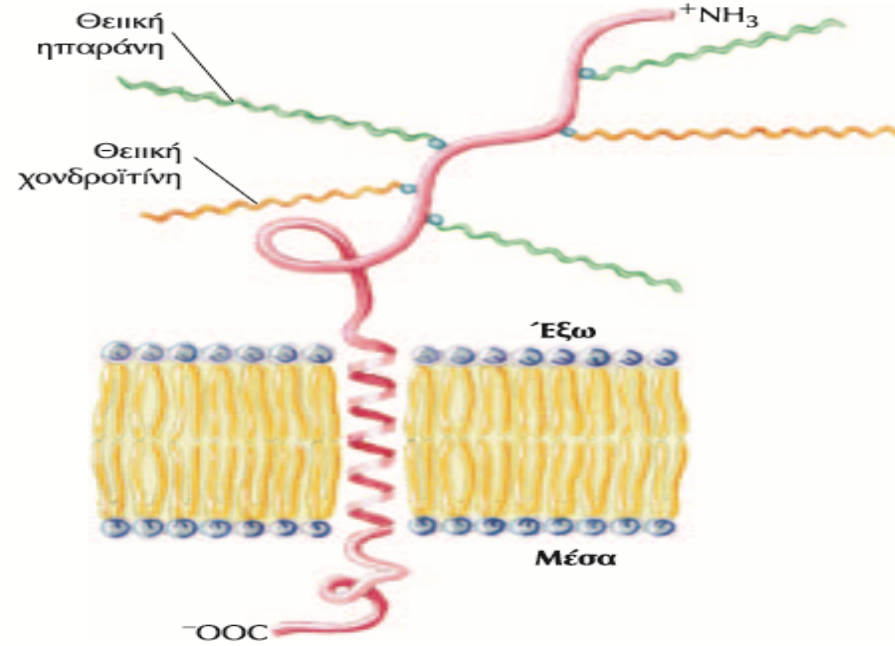
Μακρομόρια της κυτταρικής μεμβράνης ή του εξωκυττάριου στρώματος όπου μια ή περισσότερες αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκάνων με θειϊκές ομάδες συνδέονται ομοιοπολικά με μια μεμβρανική ή εκκρινόμενη πρωτεΐνη. Η αλυσίδα γλυκοζαμινογλυκανών μπορεί να συνδεθεί και σε εξωκυττάρια πρωτεΐνες μέσω των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της πρωτεΐνης και των αρνητικά φορτισμένων περιοχών των σακχάρων



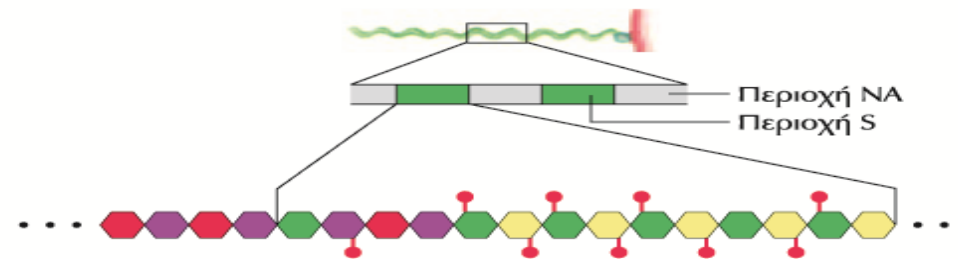
ΕΙΚΟΝΑ 7-24 Δομή των πρωτεογλυκανών με την τετρασακχαριτική γέφυρα. Ένας τυπικός τετρασακχαριτικός σύνδεσμος (μπλε) συνδέει μια γλυκοζαμινογλυκάνη (εδώ, η θειική χονδροϊτίνη – πορτοκαλί) μ' ένα κατάλοιπο Ser της κεντρικής πρωτεΐνης. Το κατάλοιπο ξυλόζης στο αναγωγικό άκρο του συνδέτη συνδέεται μέσω του ανωμερούς ατόμου άνθρακα με το υδροξύλιο του καταλοίπου Ser.

ΔΟΜΗ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΗΣ

(α) Συνδεκάνη



(β) Θειική ηπαράνη



- GlcNAc
- GlcA
- GlcNS
- IdoA
- ↓ 2-O-θειική
- ↑ 6-O-θειική

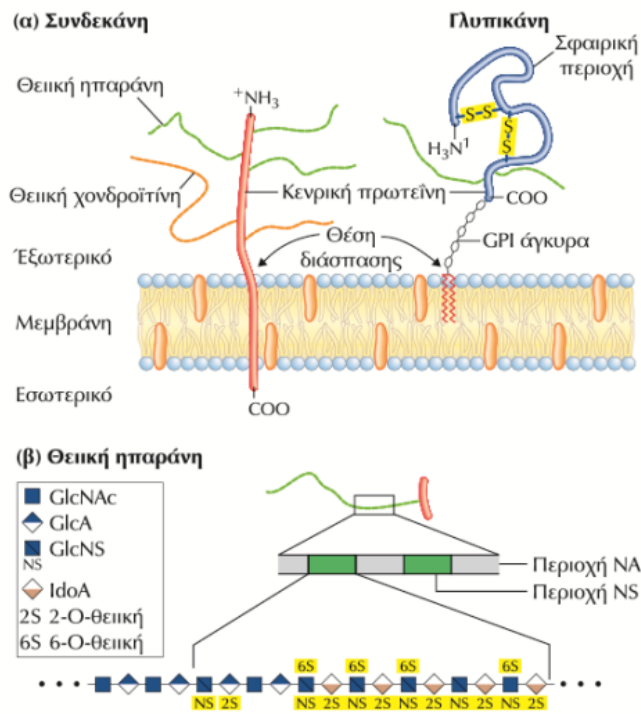
ECM συνδετικού ιστού (Βασικός υμένας)

Δύο οικογένειες διαμεμβρανικών πρωτεογλυκανών θειϊκής ηπαράνης

A) Συνδεκάνες B) Γλυπικάνες

Οργανώνουν ιστούς και επηρεάζουν κυτταρικές διεργασίες όπως η ενεργοποίηση και προσκόλληση αυξητικών παραγόντων.

Επίσης σε διεργασίες όπως διακυτταρική αναγνώριση και προσκόλληση, κυτταρικό πολ/μο και διαφοροποίηση

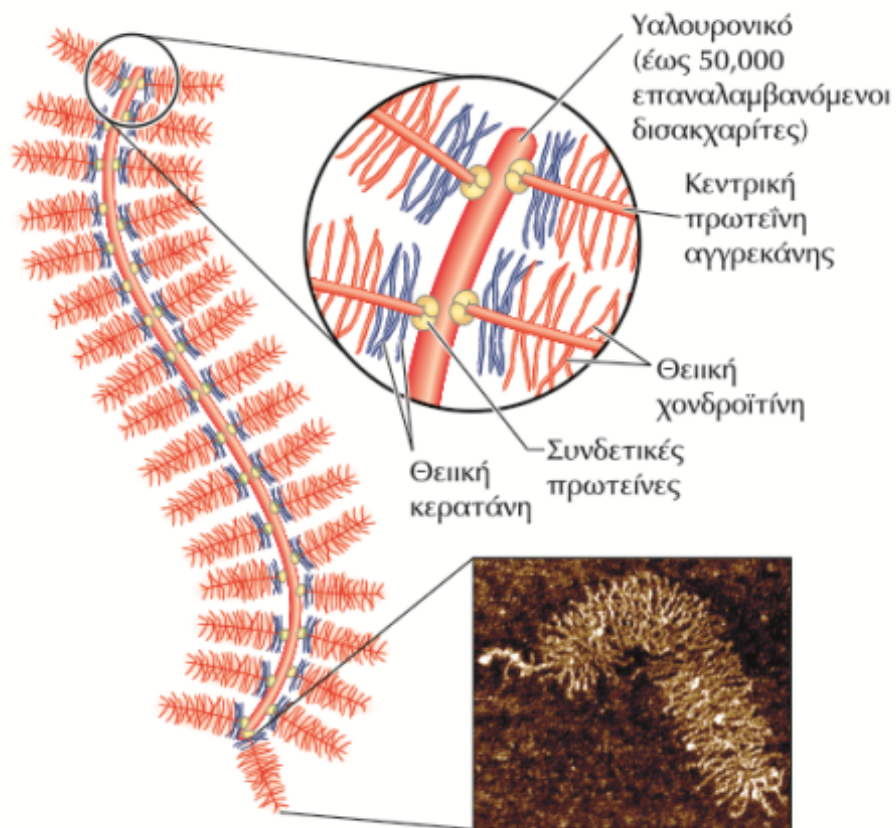


ΕΙΚΟΝΑ 7-25 Δύο οικογένειες μεμβρανικών πρωτεογλυκανών. (α) Σχηματικά διαγράμματα της συνδεκάνης και μιας γλυπικάνης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Οι συνδεκάνες συγκρατούνται στη μεμβράνη μέσω του φαινομένου υδροφοβικότητας με αλληλεπιδράσεις μεταξύ μιας αλληλουχίας μη-πολικών αμινοξέων και λιπιδίων της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Μπορεί να αποκοπούν μέσω μιας μοναδικής πρωτεολυτικής τομής κοντά στην επιφάνεια της μεμβράνης. Σε μια τυπική συνδεκάνη, η εξωκυττάρια αμινοτελική περιοχή συνδέεται ομοιοπολικά (με δισακχαρτικούς συνδέσμους όπως εκείνοι της Εικόνας 7-24) σε τρεις αλυσίδες θειικής ηπαράνης και δύο αλυσίδες θειικής χονδροϊτίνης. Οι γλυπικάνες συγκρατούνται στη μεμβράνη με τη μεσολάβηση ενός μεμβρανικού λιπιδίου με το οποίο συνδέονται ομοιοπολικά (άγκυρα GPI, Εικόνα 11-13), αλλά αποβάλλονται εάν ο δεσμός μεταξύ του λιπιδικού τμήματος της άγκυρας GPI (φωσφατιδυλοϊνσιτόλη) και του ολιγοσακχαρίτη που συνδέεται με την πρωτεΐνη, διασπαστεί από μια φωσφολιπάση. Όλες οι γλυπικάνες έχουν 14 συντηρημένα κατάλοιπα Cys, τα οποία σχηματίζουν δισουλφιδρυλικούς δεσμούς για τη σταθεροποίηση του πρωτεϊνικού τμήματος, και είτε δύο είτε τρεις συνδεδεμένες αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκάνης κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο, κοντά στην επιφάνεια της μεμβράνης. (β) Κατά μήκος μιας αλυσίδας θειικής ηπαράνης, περιοχές πλούσιες σε θειικά σάκχαρα (περιοχές NS πράσινο) εναλλάσσονται με περιοχές οι οποίες κυρίως περιέχουν μη τροποποιημένα κατάλοιπα GlcNAc και GlcA (περιοχές NA, γκρι). Μια από τις περιοχές NS παρουσιάζεται με περισσότερες λεπτομέρειες, αποκαλύπτοντας άφθονα τροποποιημένα κατάλοιπα: GlcNS (N-θειογλυκοζαμίνη) με θειικό εστέρα στο C-6 και, GlcA και IdOA με θειικό εστέρα, στο C-2. Το ακριβές πρότυπο κατανομής θειικών ομάδων στην περιοχή NS ποικίλλει μεταξύ των πρωτεογλυκανών. [Πηγές: (α) U. Hacker et al., *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 6:530, 2005, (β) J. Turnbull et al., *Trends Cell Biol.* 11:75, 2001].

ΣΥΝΑΘΡΟΙΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΩΝ

Τεράστια υπερμοριακά συγκροτήματα πολλών 'κεντρικών' πρωτεϊνών, οι οποίες προσδένονται στο ίδιο μόριο υαλουρονικού

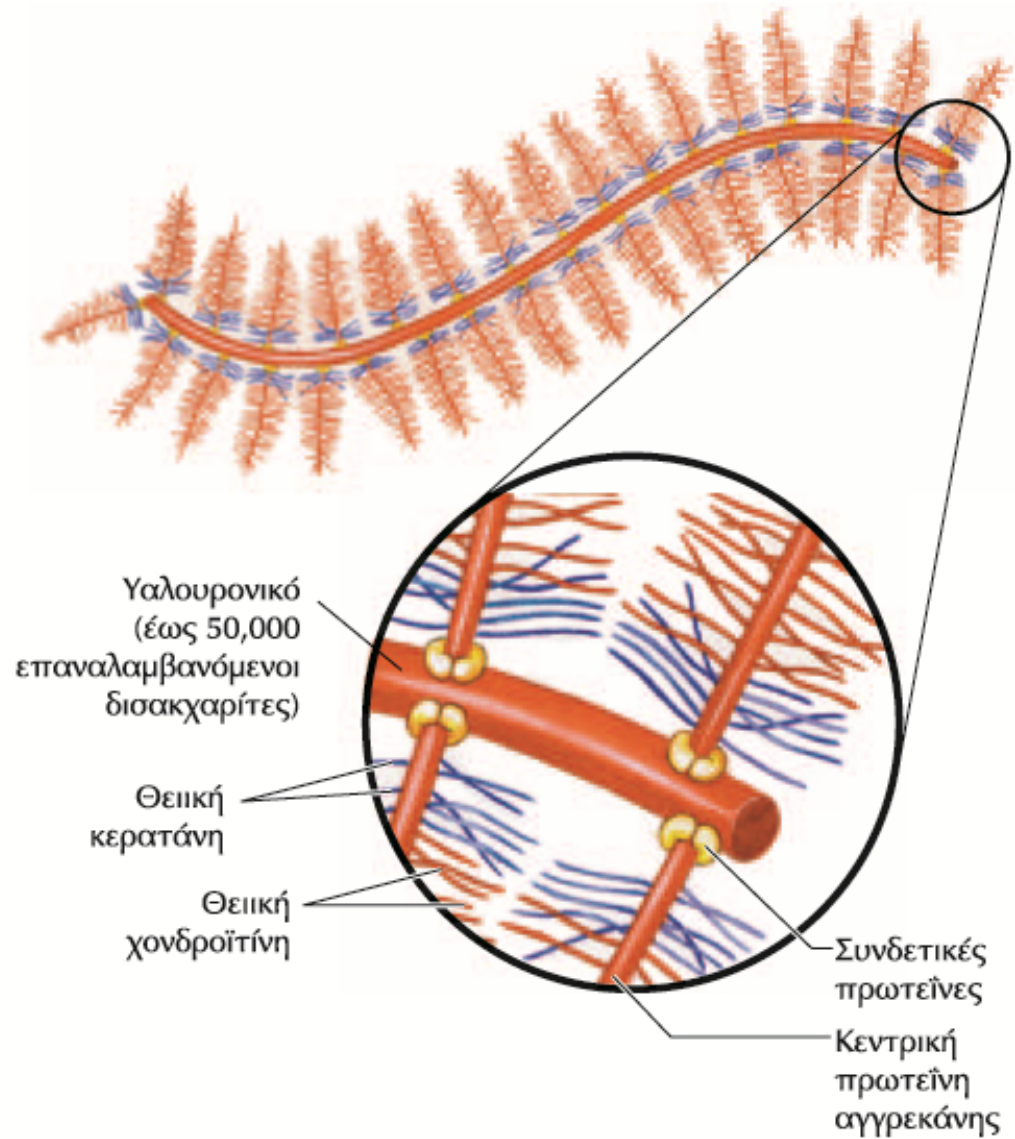
Η κεντρική πρωτεΐνη της αγγρεκάνης συνδέεται με θειϊκή χονδροϊτίνη και θειϊκή κερατάνη. Περισσότερες από 100 κεντρικές πρωτεΐνες συνδέονται με ένα μόριο υαλουρονικού και δεσμεύουν και νερό (καταλαμβάνουν όγκο ίσο με ένα βακτηριακό κύτταρο)



κυτταρικών κι εξωκυττάρων μορίων στο στρώμα (**Εικόνα 7-29**). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις όχι μόνο αγκυροδετούν τα κύτταρα στο ECM και προσφέρουν ανθεκτικότητα και ελαστικότητα στο δέρμα και στις αρθρώσεις αλλά επίσης προσφέρουν οδούς που κατευθύνουν τη μετανάστευση των κυττάρων στους αναπτυσσόμενους ιστούς. Επίσης, αναμεταδίδουν πληροφορίες προς ή από το κύτταρο, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης.

ΕΙΚΟΝΑ 7-28 Συνάθροισμα πρωτεογλυκανών στο εξωκυττάριο στρώμα. Σχηματική αναπαράσταση μιας πρωτεογλυκάνης με πολλά μόρια αγγρεκάνης. Ένα πολύ μακρύ μόριο υαλουρονικού αλληλεπιδρά μη-ομοιοπολικά με περίπου 100 μόρια της κεντρικής πρωτεΐνης αγγρεκάνης. Κάθε μόριο της πρωτεΐνης συνδέεται ομοιοπολικά με πολλές αλυσίδες θειικής χονδροϊτίνης και θειικής κερατάνης. Συνδετικές πρωτεΐνες στη συμβολή μεταξύ κάθε κεντρικής πρωτεΐνης και του σκελετού από υαλουρονικό μεσολαβούν στην αλληλεπιδραση πρωτεΐνης-υαλουρονικού. Η μικρογραφία παρουσιάζει ένα μοναδικό μόριο αγγρεκάνης, που παρατηρείται με μικροσκοπία ατομικών δυνάμεων. [Πηγή: Η μικρογραφία είναι ευγενική χορηγία του Laurel Ng. Με την άδεια των Ng, L., Grodinsky, A., Patwari, P., Sandy, J., Plaas, A. H. K., & Ortiz, C. (2003) Individual cartilage aggrecan macromolecules and their constituent glycosaminoglycans visualized via atomic force microscopy. *J. Struct. Biol.* 143:242–257, Fig. 7α αριστερά © Elsevier].

ΣΥΝΑΘΡΟΙΣΜΑ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΩΝ

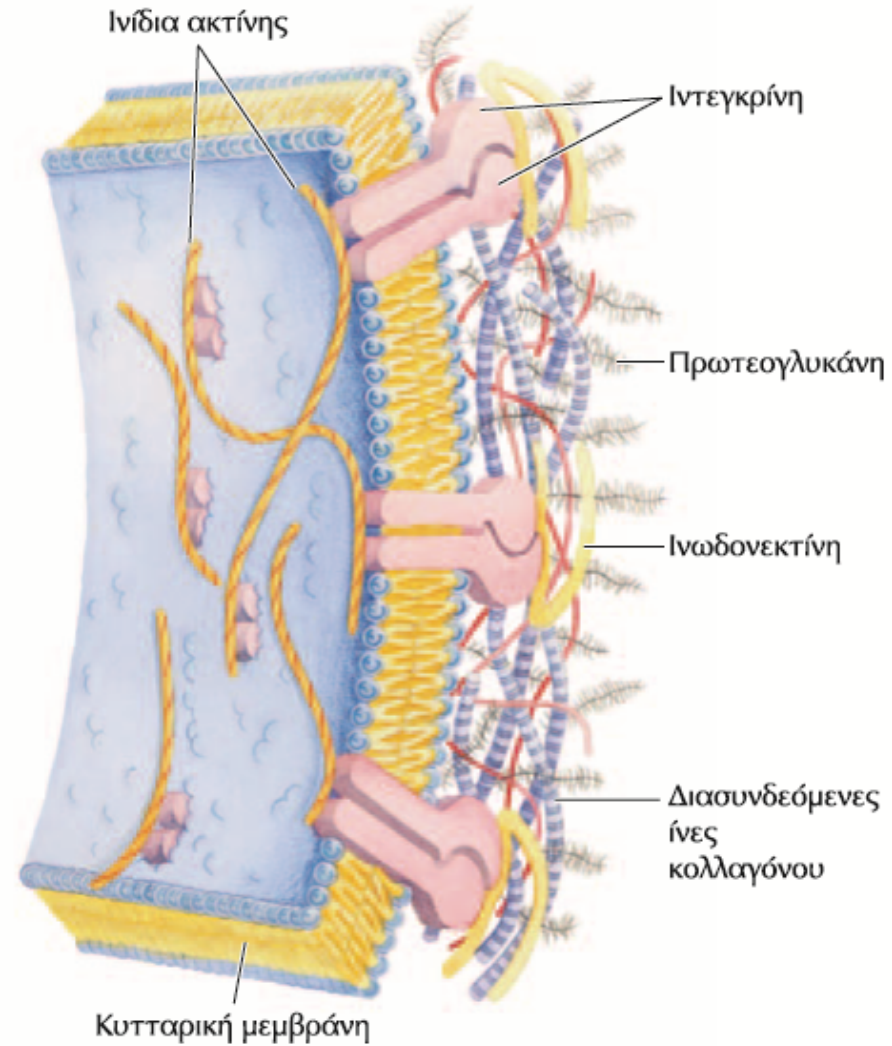


ΣΥΝΑΘΡΟΙΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΩΝ

Οι πρωτεογλυκάνες διαπλέκονται με ινώδεις πρωτεΐνες του στρώματος όπως κολλαγόνο, ελαστίνη, φιβρονεκτίνη και σχηματίζουν πλέγμα που δίνει ανθεκτικότητα και ελαστικότητα στο ECM

Ιντεγκρίνες: μεμβρανικές πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με φιβρονεκτίνη και μεσολαβούν στην επικοινωνία και στη σηματοδότηση μεταξύ εξωκυττάριου στρώματος και του εσωτερικού του κυττάρου

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ



ΛΙΠΟΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ

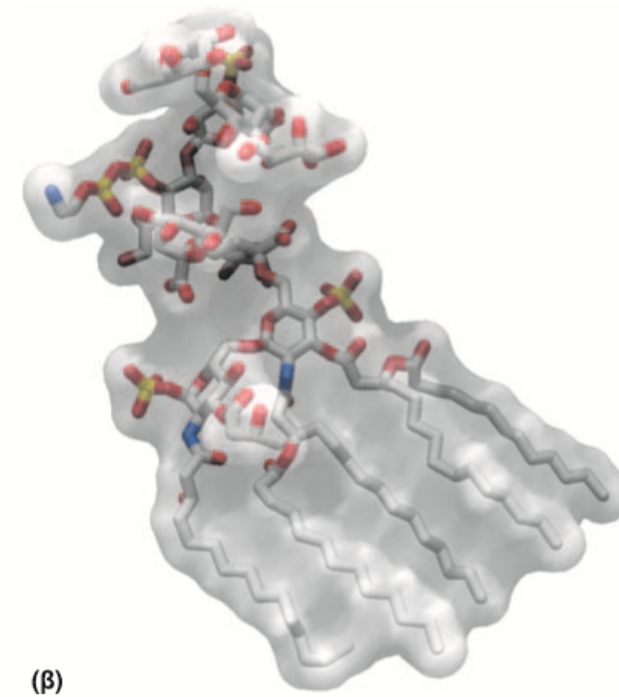
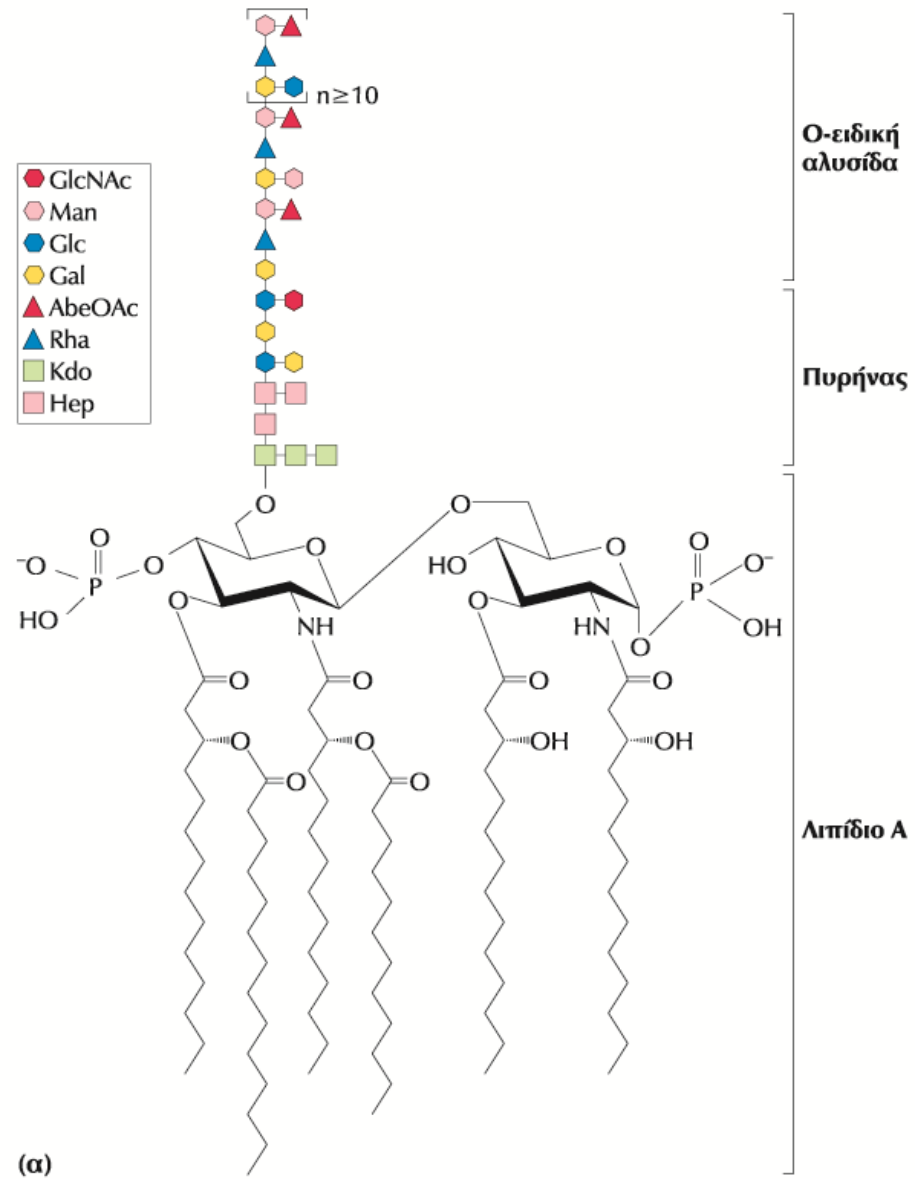
Χαρακτηριστικό της εξωτερικής μεμβράνης των gram αρνητικών βακτηρίων
(*Escherichia Coli* και *Salmonella typhimurium*)

Το ανοσολογικό σύστημα των σπονδυλωτών παράγει αντισώματα έναντι αυτών

Περιέχουν λιπαρά οξέα συνδεδεμένα με ολιγοσακχαρίτες

Το λιπιδικό τμήμα Α καλείται ενδοτοξίνη που προκαλεί επικίνδυνη πτώση της
αρτηριακής πίεσης

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟΙ ΛΙΠΟΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ



ΛΕΚΤΙΝΕΣ

- Πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και προσδένονται με υψηλή ειδικότητα και μέτρια έως υψηλή συγγένεια με συγκεκριμένους ολιγοσακχαρίτες των γλυκοπρωτεϊνών
- Συμμετέχουν στη διακυτταρική αναγνώριση, σηματοδότηση, προσκόλληση και ενδοκυττάρια στόχευση νεοσυντιθέμενων πρωτεϊνών, ομαδοποιώντας τις πρωτεΐνες για μεταφορά σε ειδικά κυτταρικά διαμερίσματα

ΛΕΚΤΙΝΕΣ

Η πρόσδεση του ολιγοσακχαρίτη με την περιοχή της λεκτίνης που είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση του υδατάνθρακα (CBD, carbohydrate binding domain) είναι μερικές φορές μέτρια.

Αυξάνεται πολύ όμως όταν ένα μόριο λεκτίνης έχει πολλαπλές CBDs

ΛΕΚΤΙΝΕΣ

ΠΑΙΖΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΡΟΛΟ ΣΕ ΠΟΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΠΗΣ

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΟΥ ΕΡΠΗΤΑ

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

ΕΝΑΡΞΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ (ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ)

ΚΑΡΚΙΝΟΣ-ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ (ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ)

ΛΕΚΤΙΝΕΣ-ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ

Οι ορμόνες LH (ωχρινοτρόπος) και TSH (θυρεοτρόπος) είναι γλυκοπρωτείνες που περιέχουν ολιγοσακχαρίτες (που καταλήγουν σε N-ακετυλογαλακτοζαμίνη) που αναγνωρίζονται από μια λεκτίνη (υποδοχέας) των ηπατοκυττάρων με συνέπεια την πρόσληψη και καταστροφή τους και τη μείωση των επιπέδων τους στο αίμα

ΛΕΚΤΙΝΕΣ-ΣΕΡΟΥΛΟΠΛΑΣΜΙΝΗ

Η σερουλοπλασμίνη (πρωτεΐνη που δεσμεύει χαλκό) είναι γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει ολιγοσακχαρίτες που καταλήγουν σε σιαλικό. Το σιαλικό προφυλάσσει την πρωτεΐνη από την πρόσληψη και αποικοδόμησή της στο ήπαρ. Η κυτταρική μεμβράνη των ηπατοκυττάρων φέρει μόρια λεκτίνης τα οποία προσδένουν κατάλοιπα γαλακτόζης (αλλά όχι σιαλικού) και έτσι ενδοκυτταρώνουν και καταστρέφουν την πρωτεΐνη. Οι γλυκοπρωτεΐνες για να μεταβολιστούν/καταστραφούν στο ήπαρ πρέπει να αφαιρεθούν τα κατάλοιπα σιαλικού οξέος.

ΛΕΚΤΙΝΕΣ-ΕΡΥΘΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα νεοσυντιθέμενα ερυθροκύτταρα φέρουν μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με ολιγοσακχαρίτες που καταλήγουν σε σιαλικό οξύ (Neu5Ac). Αν αφαιρεθεί το σιαλικό, τα ερυθροκύτταρα εξαφανίζονται από την κυκλοφορία μέσα σε λίγες ώρες

ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ

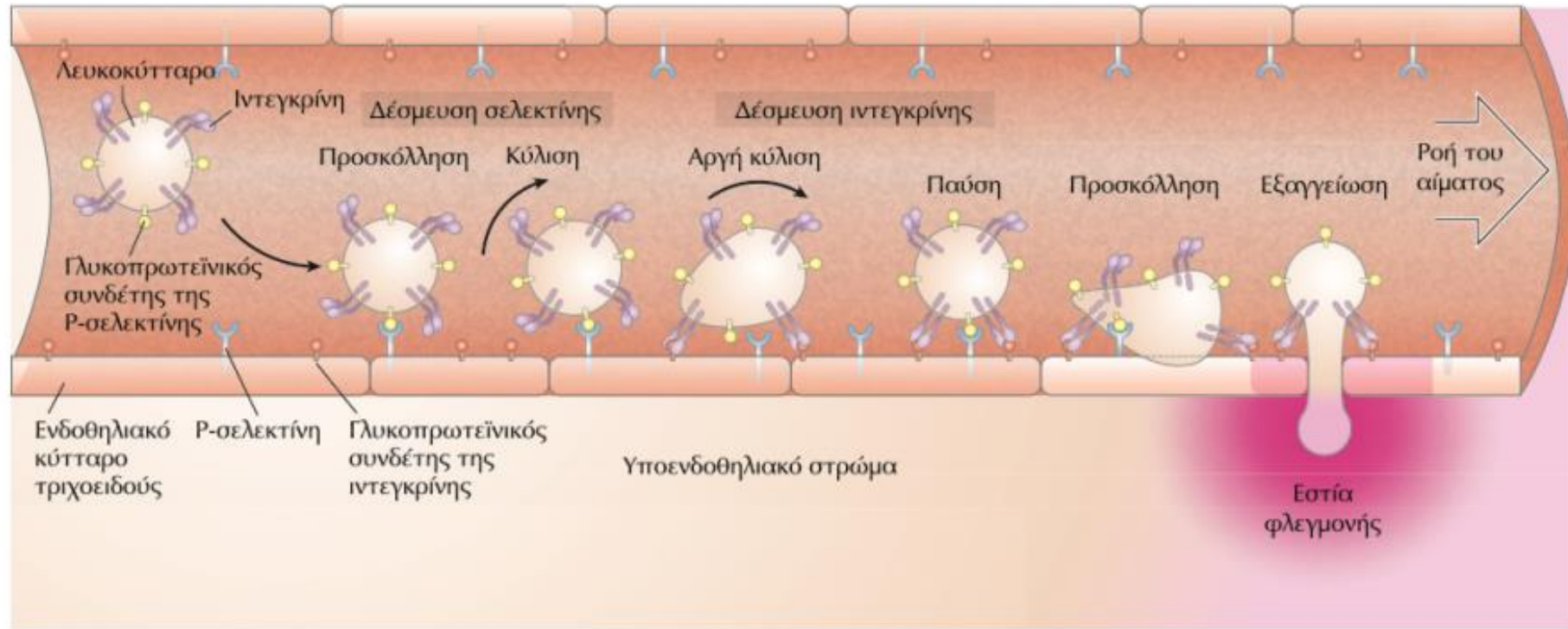
Είναι μια οικογένεια λεκτινών της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίες διαμεσολαβούν στη διακυτταρική αναγνώριση και προσκόλληση, όπως π.χ στη μετανάστευση κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος (λευκοκύτταρα) από το αίμα προς τους ιστούς, διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών σε περιοχές λοίμωξης ή φλεγμονής.

Υπάρχουν:

A) οι P-σελεκτίνες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών

B) οι E-σελεκτίνες επίσης πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα και

Γ) οι L-σελεκτίνες πάνω στα λευκοκύτταρα



ΕΙΚΟΝΑ 7-32 Ο ρόλος των αλληλεπιδράσεων λεκτίνης-συνδέτη στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων προς την εστία μιας λοίμωξης ή προς ένα τραύμα. Ένα λευκοκύτταρο που κυκλοφορεί μέσα σ' ένα τριχοειδές επιβραδύνεται από εφήμερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων P-σελεκτίνης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων του τριχοειδούς και των γλυκοπρωτεϊνικών συνδέτων της P-σελεκτίνης πάνω στην επιφάνεια του λευκοκυττάρου. Καθώς αλληλεπιδρά με διαδοχικά μόρια P-σελεκτίνης, το λευκοκύτταρο κυλά κατά μήκος της επιφάνειας του τριχοειδούς. Κοντά σε μια εστία φλεγμονής, ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ιντεγκρινών πάνω στο λευκοκύτταρο και των συνδέτων τους πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγούν σε σφιχτή προσκόλληση. Το λευκοκύτταρο παύει να κυλά και, υπό την επίδραση σημάτων που αποστέλλονται από την εστία της φλεγμονής, αρχίζει να εξαγγειώνεται διαμέσου του τοιχώματος του τριχοειδούς προς την εστία της φλεγμονής.

ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ

Διαμεσολαβούν στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, στο άσθμα, στη ψωρίαση, στη πολλαπλή σκλήρυνση και στην απόρριψη των μεταμοσχευμένων οργάνων.

Αναπτύσσονται φάρμακα για την αναστολή της διαμεσολαβούμενης από σελεκτίνες κυτταρικής προσκόλλησης

ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ-ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ορισμένοι όγκοι εκφράζουν ένα αντιγόνο το οποίο όταν απελευθερωθεί στη κυκλοφορία διευκολύνει την επιβίωση και τη μετανάστευση των κυττάρων του όγκου. Το αντιγόνο φέρει ολιγοσακχαρίτες που έχουν κατάλοιπα σιαλικού οξέος (σιαλυλο Lewis X). Παράγωγα υδατανθράκων που μιμούνται το τμήμα σιαλυλο Lewis X των σιαλογλυκοπρωτεϊνών μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου.

ΛΕΚΤΙΝΕΣ-ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΠΗΣ

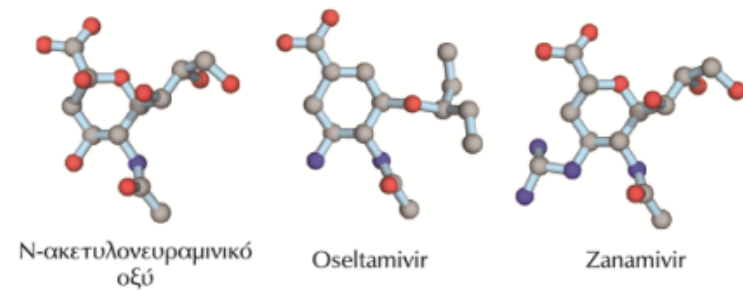
Η λεκτίνη του ιού, η πρωτεΐνη HA (αιμοσυγκολλητίνη) είναι απαραίτητη για την είσοδο του ιού και την επέκταση της λοίμωξης. Προσδένεται στα κύτταρα του ξενιστή διότι αλληλεπιδρά με τους ολιγοσακχαρίτες (σιαλικό) στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή. Σε συνέχεια, μιά σιαλιδάση του ιού NA (νευραμινιδάση) αφαιρεί το τελικό κατάλοιπο σιαλικού οξέος (N-ακετυλονευραμινικό οξύ) από τους ολιγοσακχαρίτες της γλυκοπρωτεΐνης του κυττάρου-ξενιστή πυροδοτώντας την είσοδο του ιού στο κύτταρο.

- Μετά την είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή και την αντιγραφή του, τα νέα ιικά σωματίδια εξέρχονται από το κύτταρο τυλιγμένα με ένα τμήμα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Αυτό επιτυγχάνεται διότι μία σιαλιδάση του ιού NA (νευραμινιδάση) αφαιρεί το τελικό κατάλοιπο σιαλικού οξέος (N-ακετυλονευραμινικό οξύ) από τους ολιγοσακχαρίτες της γλυκοπρωτεΐνης του κυττάρου-ξενιστή, απελευθερώνοντας τα ιικά σωματίδια από την αλληλεπίδρασή τους με το κύτταρο και αποτρέποντας την μεταξύ συσσώρευση τους.
- Έτσι μπορεί να ξεκινήσει ένας νέος κύκλος της λοίμωξης.

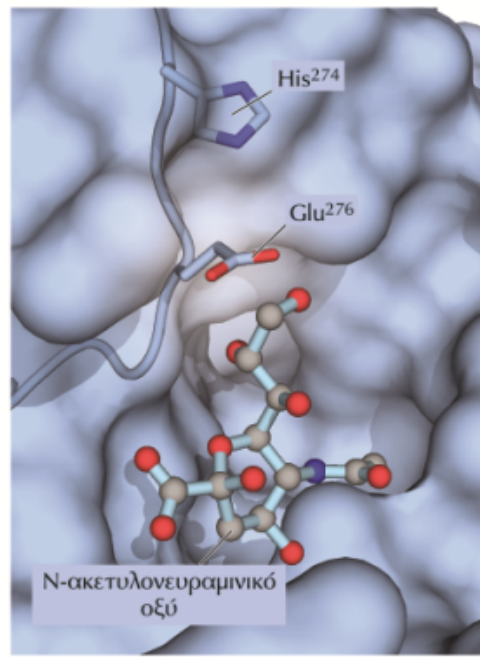
ΛΕΚΤΙΝΕΣ-ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΠΗΣ

Τα αντιϊκά φάρμακα Tamiflu (οσελταμιβίρη) και ζαναμιβίρη (Relenza) χρησιμοποιούνται για τη γρίπη διότι δρουν ως ανάλογα των σακχάρων (του σιαλικού) του κυττάρου ξενιστή και έτσι ανταγωνίζονται με το σιαλικό για τη δέσμευση τους με την σιαλιδάση του ιού. Έτσι αναστέλλουν την σιαλιδάση του ιού και αποτρέπεται η απελευθέρωση των ιών από το μολυσμένο κύτταρο και επίσης προκαλείται η συσσώρευση των ιικών σωματιδίων και η αδρανοποίηση του ιού.

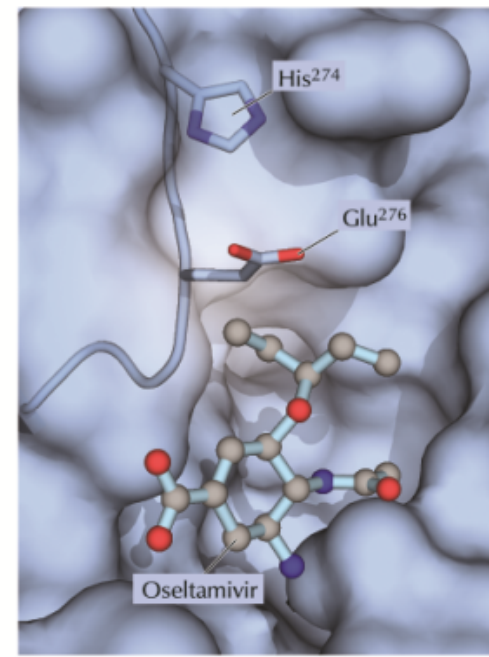
Μεταλλαγή του γονιδίου του ιού που κωδικοποιεί την νευραμινιδάση, καθιστά τον ιό ανθεκτικό στο oseltamivir (Tamiflu) διότι η αλλαγή στη δομή του ενζύμου μειώνει την δέσμευση του με το Tamiflu.



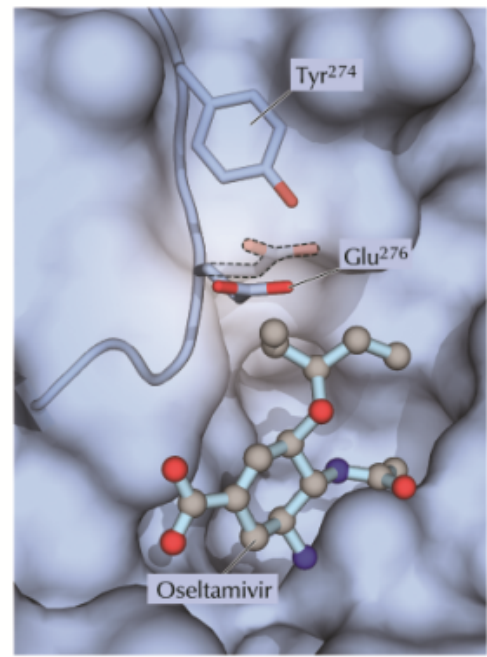
(α)



(β)



(γ)



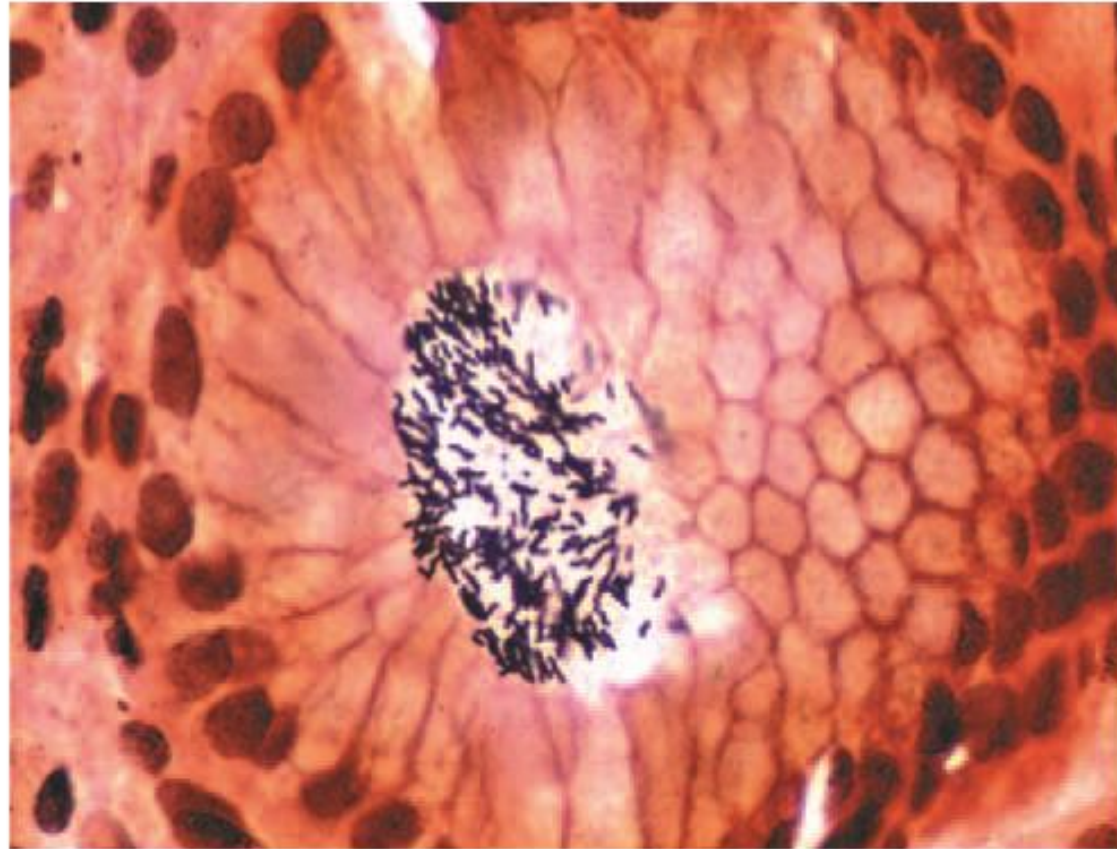
(δ)

ΕΙΚΟΝΑ 7-33 Θέση δέσμευσης του *N*-ακετυλονευραμινικού οξέος και ενός αντικού φαρμάκου, του *oseltamivir* επί της νευραμινιδάσης του ιού της γρίπης. (α) Ο φυσιολογικός συνδέτης αυτού του ενζύμου είναι ένα σαλικικό οξύ, το *N*-ακετυλονευραμινικό οξύ. Τα φάρμακα *oseltamivir* και *zanamivir* καταλαμβάνουν την ίδια θέση στο ένζυμο, επιδεικνύοντας ανταγωνιστική αναστολή και παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση του ιού από το κύτταρο-ξενιστή. (β) Η φυσιολογική αλληλεπίδραση με το *N*-ακετυλονευραμινικό οξύ στη θέση δέσμευσης. (γ) Το *oseltamivir* προσαρμόζεται σε αυτή τη θέση μετακινώντας ένα γειτονικό κατάλοιπο Glu με Tyr που διαθέτει μεγαλύτερη πλευρική αλυσίδα. Τώρα, το *oseltamivir* δεν είναι τόσο αποτελεσματικό στη μετακίνηση του Glu, και το φάρμακο δεν προσδέεται τόσο καλά στη θέση δέσμευσης, καθιστώντας το μεταλλαγμένο ιό εξαιρετικά ανθεκτικό στο *oseltamivir*. [Πηγές: (β) PDB ID 2BAT, J. N. Varghese et al., *Proteins* 14:327, 1992. (γ) PDB ID 2HU4, R. J. Russell et al. *Nature* 443:45, 2006. (δ) PDB ID 3CLO, P. J. Collins et al., *Nature* 453:1258, 2008].

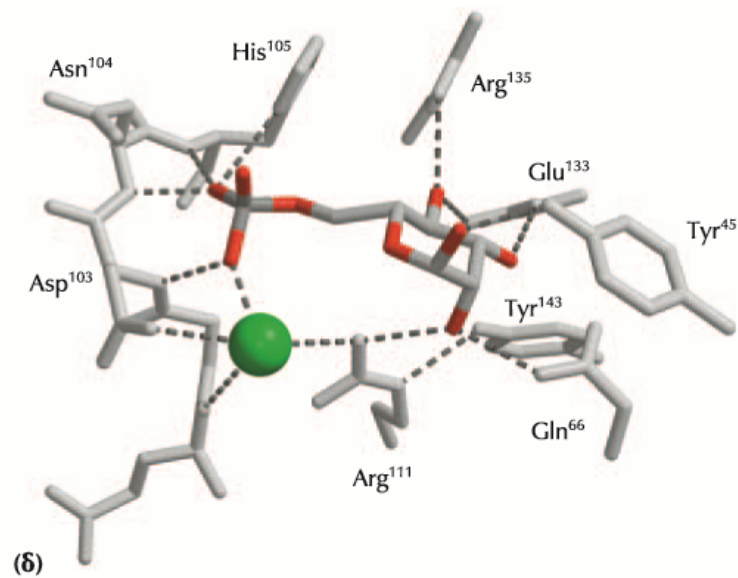
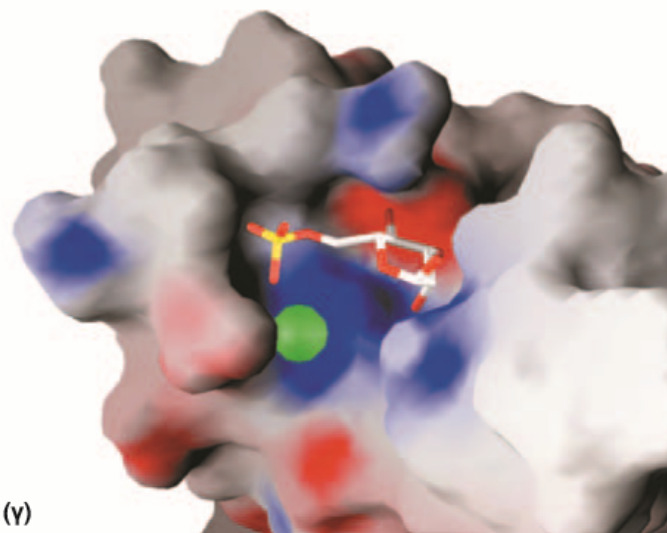
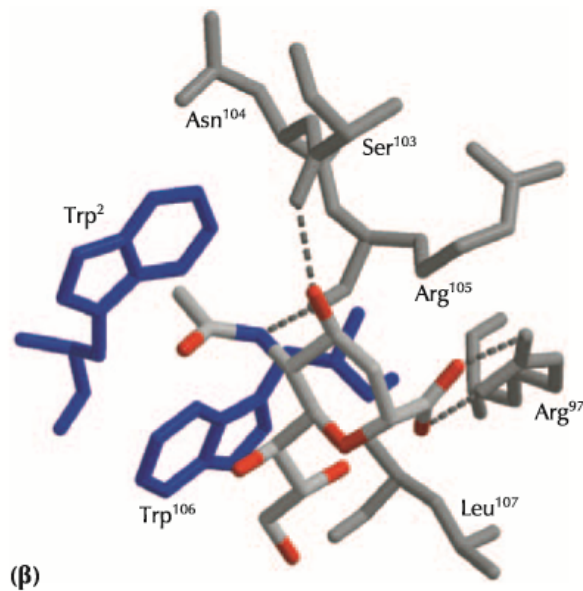
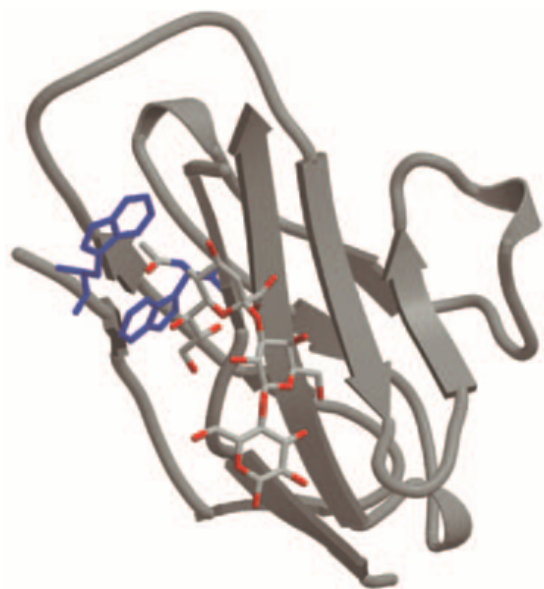
ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ (*Helicobacter pylori*)

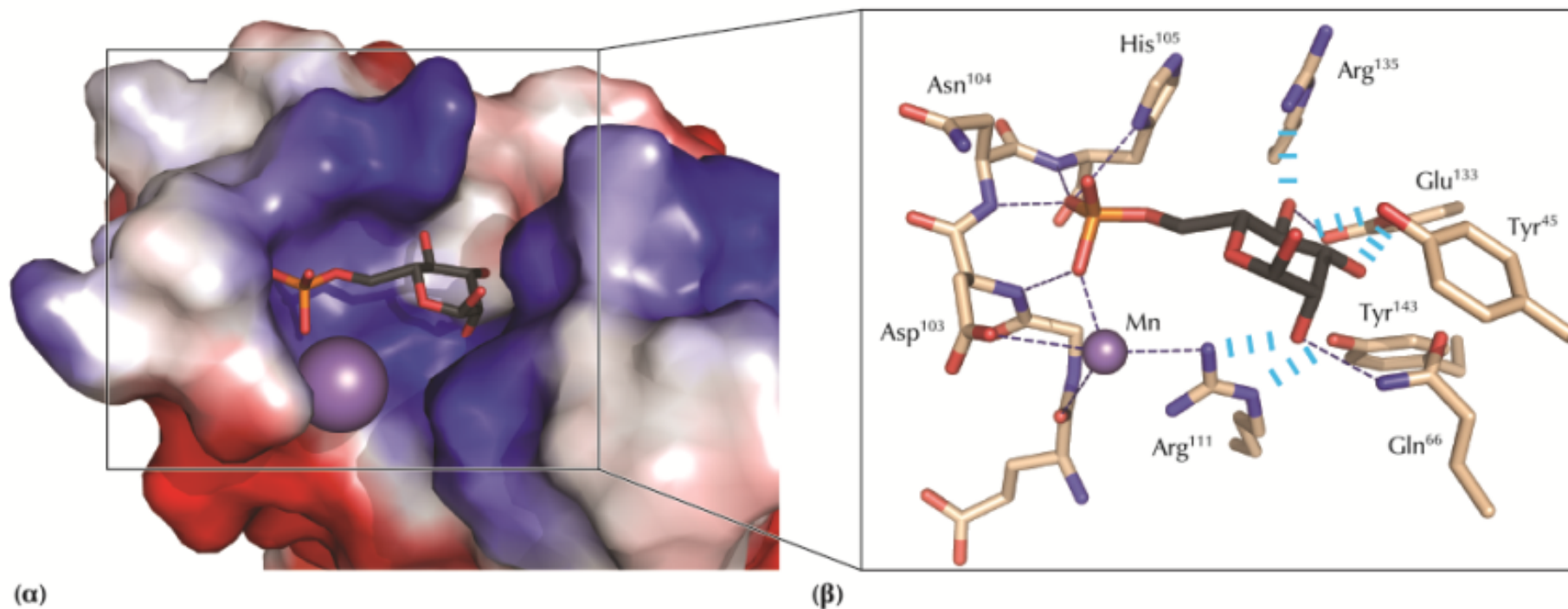
Το βακτήριο διαθέτει μια λεκτίνη στην επιφάνειά του η οποία προσκολλάται σε ολιγοσακχαρίτες στα επιθηλιακά κύτταρα του εσωτερικού του στομάχου. Ο ολιγοσακχαρίτης που αναγνωρίζει το βακτήριο είναι ο Lewis b (Le^b) ο οποίος υπάρχει στις γλυκοπρωτεΐνες και στα γλυκολιπίδια που καθορίζουν την ομάδα αίματος O. Αυτός είναι ο λόγος που τα άτομα με ομάδα O έχουν αυξημένα ποσοστά γαστρικού έλκους σε σχέση με τα άτομα με ομάδα αίματος A ή B. Συνθετικά ανάλογα του ολιγοσακχαρίτη Le^b ίσως αποτελέσουν θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση αυτού του έλκους.

ΕΛΚΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ-ΒΑΚΤΗΡΙΟ *H. pylori*



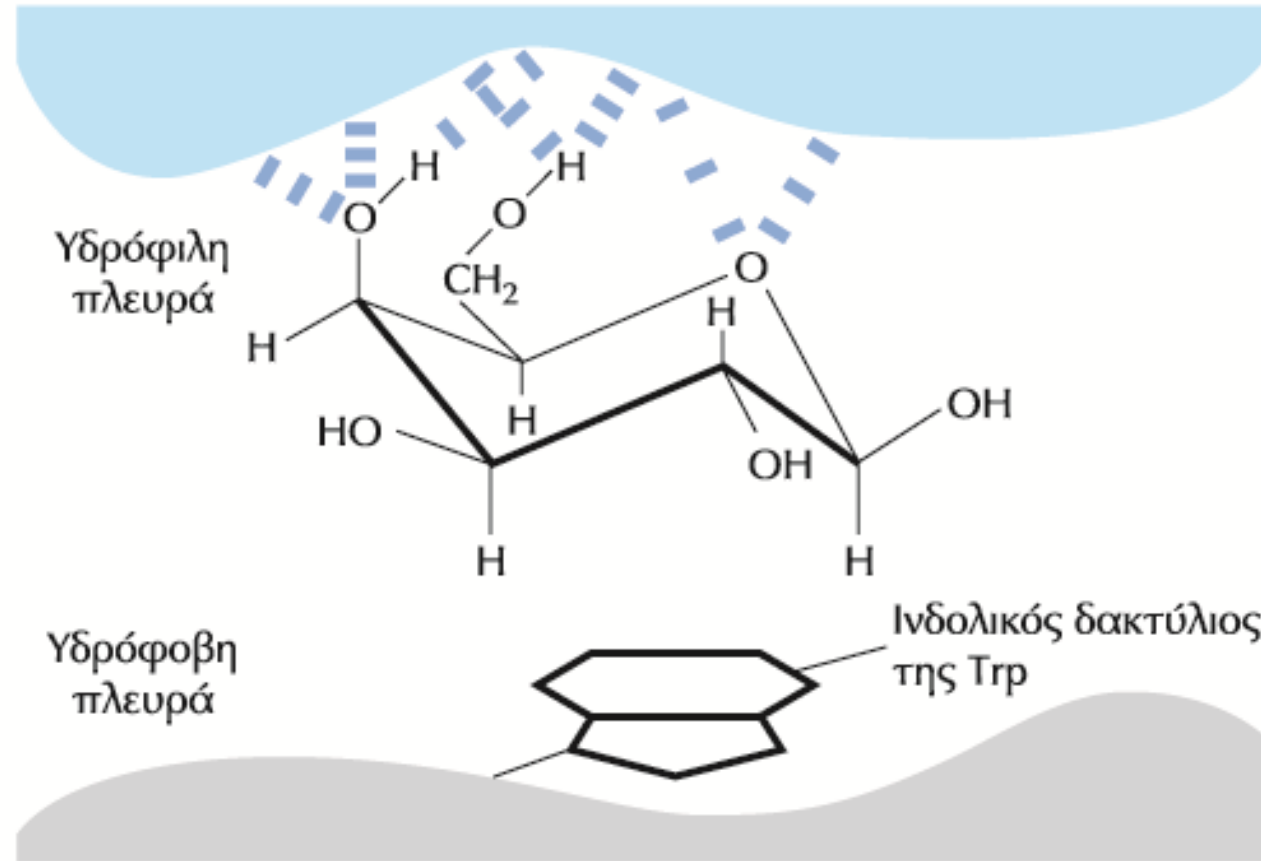
ΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΣΜΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΛΕΚΤΙΝΗΣ-ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΑ



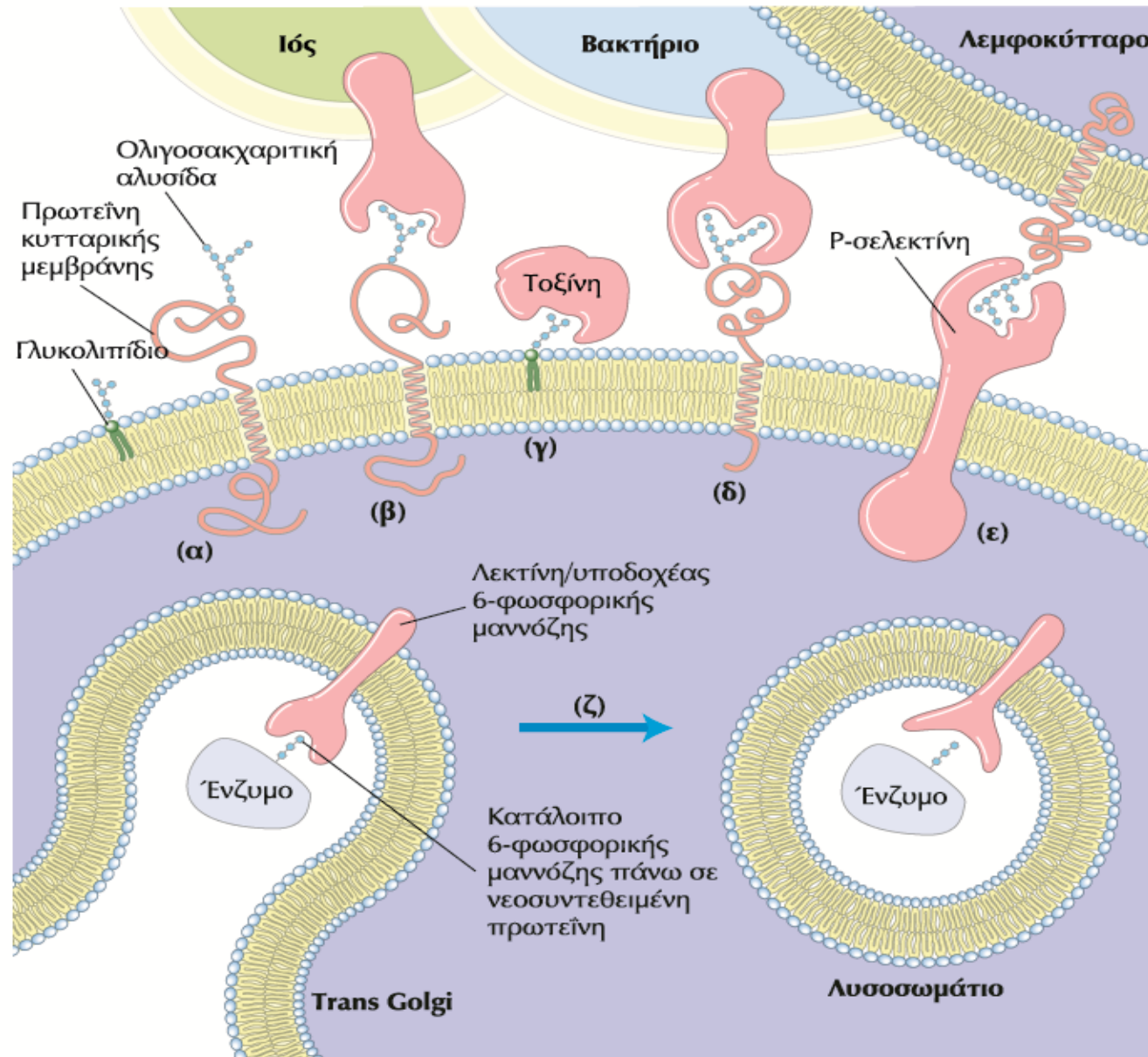


ΕΙΚΟΝΑ 7-35 Λεπτομέρειες της αλληλεπίδρασης λεκτίνης-υδατάνθρακα. (α) Δομή του βόειου υποδοχέα της 6-φωσφορικής μαννόζης σε σύμπλοκο με την 6-φωσφορική μαννόζη. Στο διάγραμμα επιφάνειας της πρωτεΐνης φαίνονται με κόκκινο οι αρνητικά φορτισμένες περιοχές με κόκκινο και οι περιοχές με θετικό φορτίο με μπλε. Η 6-φωσφορική μαννόζη φαίνεται με ραβδοειδή δομή και το ιόν μαγγανίου εικονίζεται ως βιολετί σφαίρα. (β) Μεγέθυνση της θέσης δέσμευσης. Η 6-φωσφορική μαννόζη συνδέεται με δεσμό υδρογόνου με την Arg¹¹¹ και συντονίζεται με το ιόν μαγγανίου (απεικονίζεται μικρότερο από την ακτίνα van der Waals, για λόγους σαφήνειας). Κάθε ομάδα υδροξυλίου της μαννόζης συνδέεται με δεσμό υδρογόνου με την πρωτεΐνη. Η His¹⁰⁵ που συνδέεται με δεσμό υδρογόνου μ' ένα άτομο οξυγόνου στη φωσφορική ομάδα της 6-φωσφορικής μαννόζης ίσως είναι το κατάλοιπο το οποίο, όταν πρωτονιωθεί σε χαμηλό pH, ωθεί τον υποδοχέα ν' απελευθερώσει 6-φωσφορική μαννόζη στο λυσόσωμα. [Πηγή: (α) PDB ID 1M6P, D. L. Roberts et al., *Cell* 93:639, 1998].

ΔΕΣΜΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΥΔΡΟΦΟΒΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΛΕΚΤΙΝΗΣ-ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΑ



ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΑΚΧΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΤΩΝ ΙΩΝ/ΤΟΞΙΝΩΝ/ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΣΤΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ



Μερικές λεκτίνες και οι ολιγοσακχαρικοί συνδέτες τους

| <i>Πηγή λεκτίνης και λεκτίνη</i> | <i>Σύντμηση</i> | <i>Συνδέτης(-ες)</i> |
|--|-----------------|---|
| Φυτά | | |
| Κονκαναβαλίνη A | ConA | Man α 1-OCH ₃ |
| Λεκτίνη 4 του <i>Griffonia simplicifolia</i> | GS4 | Lewis b (Le ^b) τετρασακχαρίτης |
| Συγκολλητίνη σταυρού | WGA | Neu5Ac(α 2 \rightarrow 3)Gal(β 1 4)Glc GlcNAc(β 1 \rightarrow 4)GlcNAc |
| Ρισίνη | | Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc |
| Ζώα | | |
| Γκαλεκτίνη-1 | | Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc |
| Πρωτεΐνη που προσδένει μαννόζη τύπου A | MBP-A | Ολιγοσακχαρίτης με άφθονη μαννόζη |

| | | |
|---------------------------------|-----|---|
| Ιοί | | |
| Αιμοσυγκολλητίνη ιού της γρίπης | HA | Neu5Ac(α 2 \rightarrow 6)Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc |
| Πρωτεΐνη 1 ιού polyoma | VP1 | Neu5Ac(α 2 \rightarrow 3)Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc |
| Βακτήρια | | |
| Εντεροτοξίνη | LT | Gal |
| Χολερική τοξίνη | CT | GM1 πεντασακχαρίτης |

COVID-19 -2020

Ο ιός COVID-19 διαθέτει μια γλυκοπρωτεΐνη (S spike protein) η οποία μέσω της RBD περιοχής της (Receptor Binding Domain) δεσμεύεται με το ένζυμο ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme) και μάλιστα στην περιοχή PD του ACE2 (δηλαδή στην περιοχή Peptidase Domain)

Το ACE2 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη και η δέσμευσή του με την πρωτεΐνη του ιού γίνεται με δεσμούς H, van der Waals και άλλες πολικές αλληλεπιδράσεις, όπως ηλεκτροστατικές έλξεις ή απώσεις

Stages in the anti-viral mechanism

N. Hans et al.

Bioresource Technology Reports 13 (2021) 100623

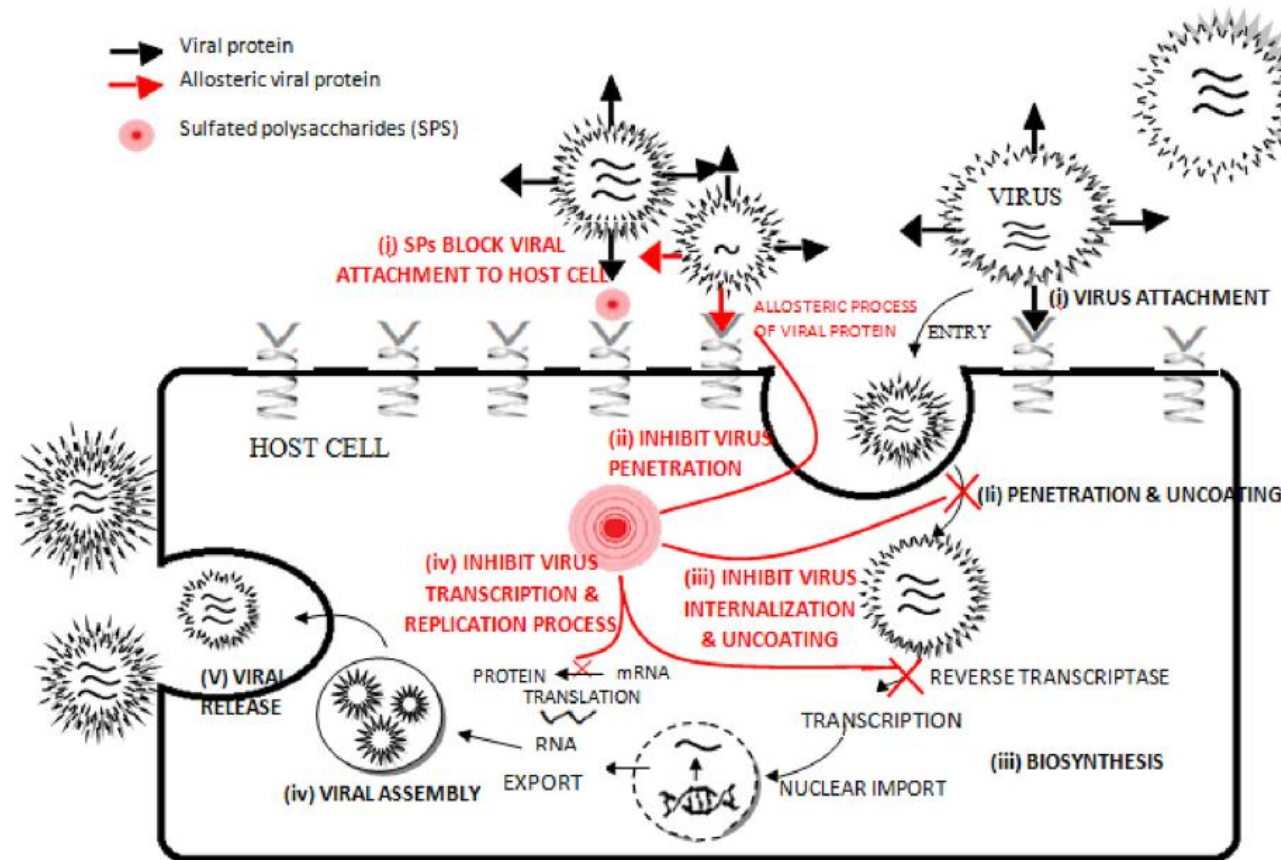


Fig. 2. Stages in life cycle of virus (Black) - (i) virus attachment, (ii) virus penetration and uncoating (iii) biosynthesis (iv) viral assembly (v) viral release. Mechanism of antiviral actions of Sulfated polysaccharides (SPs) (Red)- (i) inhibit virus attachment (ii) inhibit virus penetration (iii) inhibit virus internalization and uncoating (iv) Inhibit virus transcription and replication process. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

S-glycoprotein of Sars-Cov-2

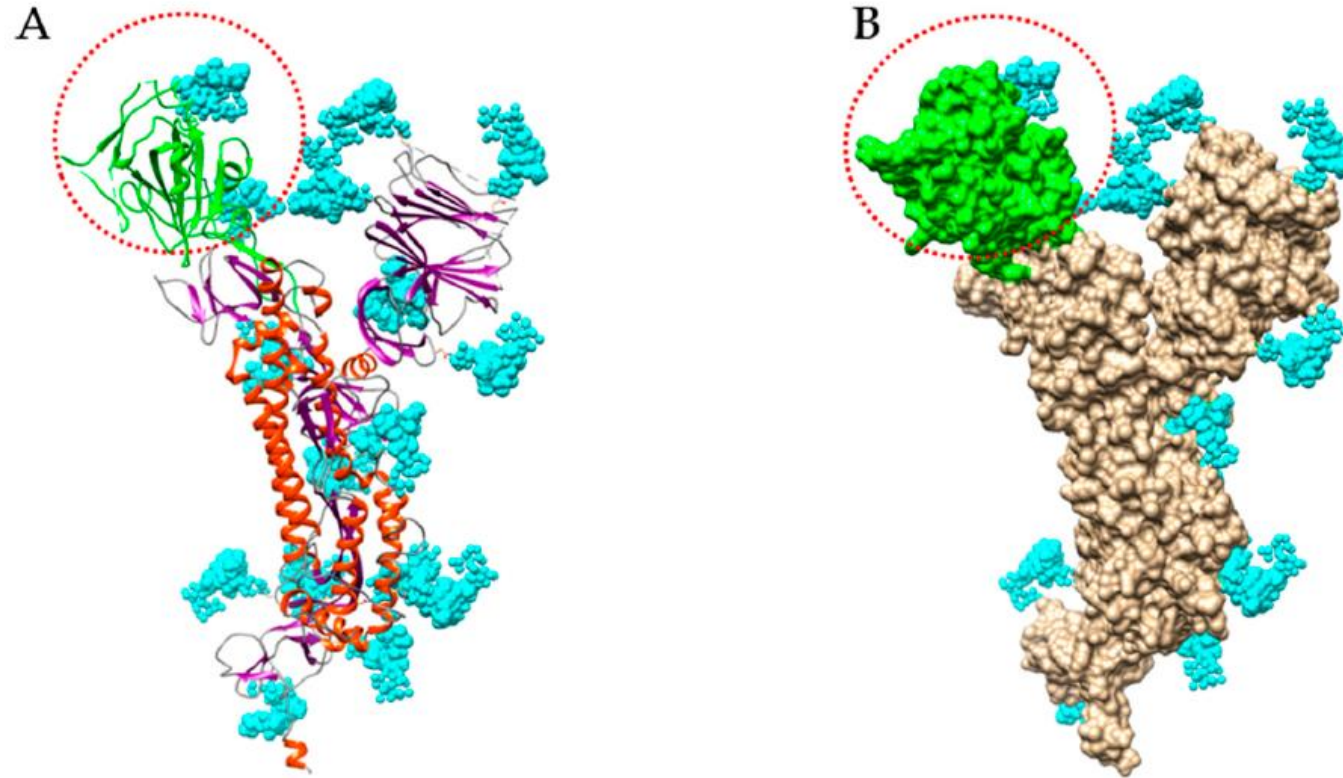
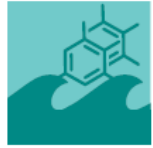


Figure 9. Structure of S-glycoprotein of SARS-CoV-2. **(A)** Ribbon diagram of the heavily glycosylated S-glycoprotein of SARS-CoV-2 (PDB code 6VXX). The RBD bearing 2 N-glycans is colored green and circled by a red dotted line. N-glycans (biantennary core (GlcNAc)₂(Man)₅) are colored cyan. **(B)** Molecular surface representation of the glycosylated S-glycoprotein of SARS-CoV-2. The molecular surface of RBD is colored green.





marine drugs



Review

Man-Specific, GalNAc/T/Tn-Specific and Neu5Ac-Specific Seaweed Lectins as Glycan Probes for the SARS-CoV-2 (COVID-19) Coronavirus

Annick Barre ¹ , Els J.M. Van Damme ² , Mathias Simplicien ¹, Hervé Benoist ¹
and Pierre Rouge ^{1,*}

Man- Specific Seaweed Lectins Interact with N-glycans Decorating the S-glycoprotein from Sars-Cov-2

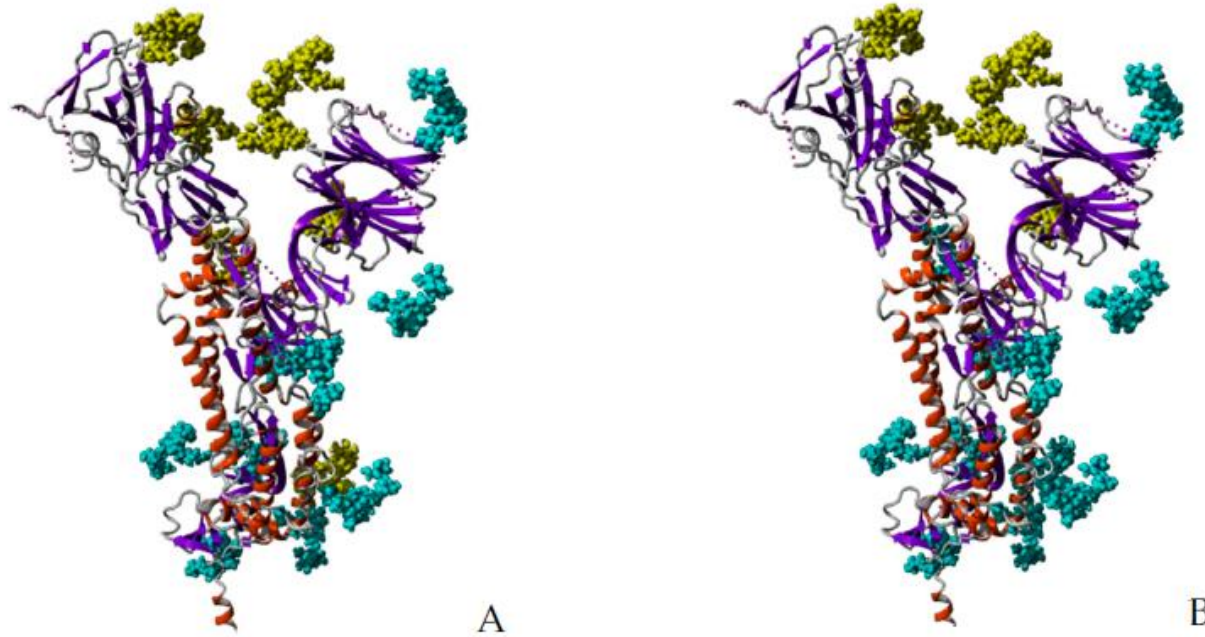


Figure 13. Glycosylation pattern of the monomeric S-glycoprotein of SARS-CoV-2. **(A)** High-mannose type glycans (colored yellow) of the monomeric S-glycoprotein of SARS-CoV-2 susceptible to be specifically recognized by Man-specific lectins KAA-2 and HRL-40 from the red algae *Kappaphycus alvarezii* [10,13] and *Halimeda ronschii* [14], and OAA from the blue-green alga (cyanobacterium) *Oscillatoria agarddhii* [16], are well exposed at the top of the protein. Other complex N-glycans decorating the monomer weakly or not recognized by the lectins, are colored cyan. **(B)** High-mannose type glycans (colored yellow) of the monomeric S-glycoprotein of SARS- CoV-2 susceptible to be specifically recognized by the Man α 1,2-specific lectin BCA from the green alga *Boodlea coacta* [11]. Other complex N-glycans decorating the monomer weakly or not recognized by BCA, are colored cyan.

Man- Specific Seaweed Lectins Interact with N-glycans Decorating the S-glycoprotein from Sars-Cov-2

Mar. Drugs 2020, 18, 543

16 of 25

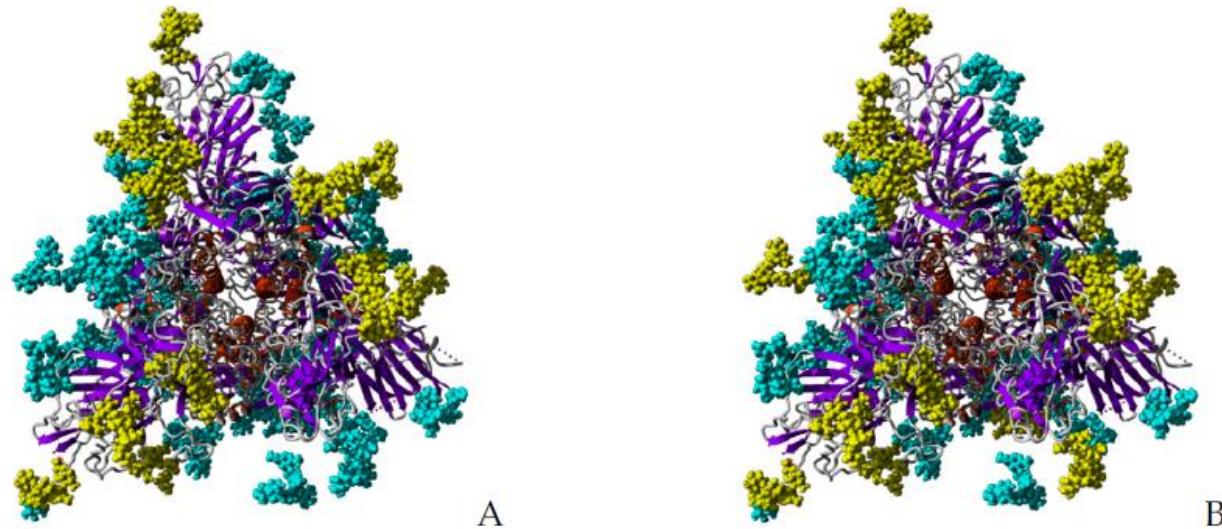


Figure 14. Glycosylation of trimeric S-glycoprotein of SARS-CoV-2. (A) Front view of the trimeric S-glycoprotein of SARS-CoV-2 showing the high-mannose type glycans (colored yellow) specifically recognized by Man-specific lectins KAA-2 and HRL-40 from the red algae *Kappaphycus alvarezii* [10,13] and *Halimeda renschii* [14], and OAA from the blue-green alga (cyanobacterium) *Oscillatoria agardhii* [16]. Other complex N-glycans decorating the monomer weakly or not recognized by the lectins, are colored cyan. (B) Front view of the trimeric S-glycoprotein of SARS-CoV-2 showing the high-mannose type glycans (colored yellow) specifically recognized by the Man α 1,2-specific lectin BCA from the green alga *Boodlea coacta* [11]. Other complex N-glycans decorating the monomer weakly or not recognized by BCA, are colored cyan.



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Bioresource Technology Reports

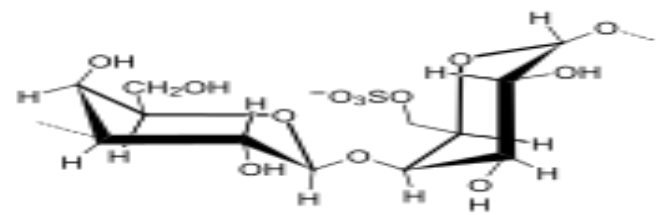
journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/bioresource-technology-reports



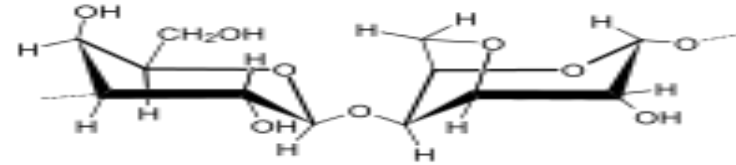
Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: Mini review

Nidhi Hans, Anushree Malik, Satyanarayan Naik*

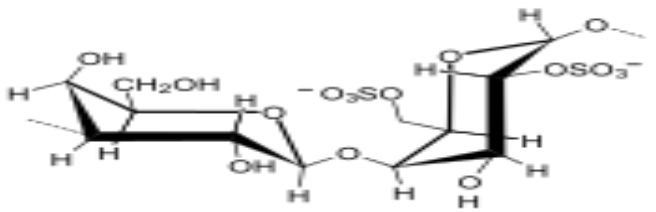




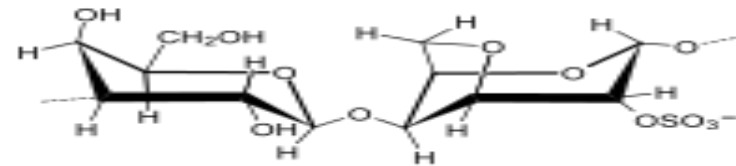
γ -carrageenan



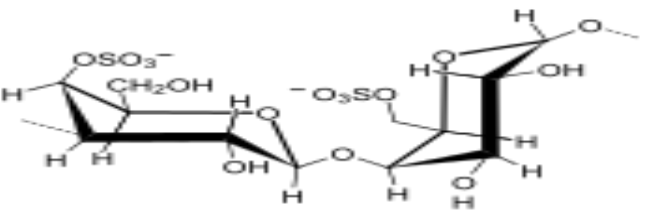
β -carrageenan



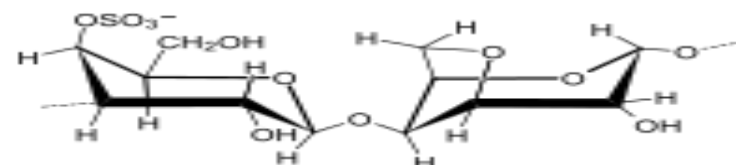
δ -carrageenan



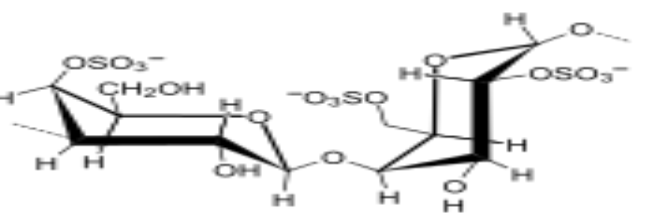
α -carrageenan



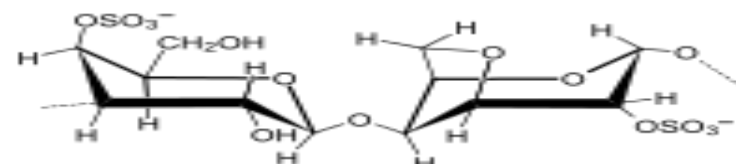
μ -carrageenan



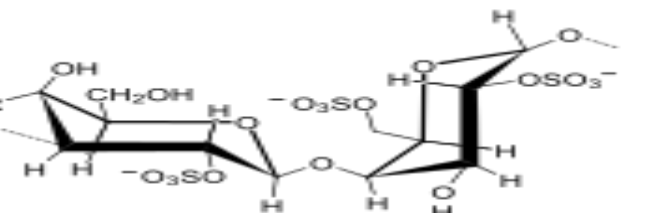
κ -carrageenan



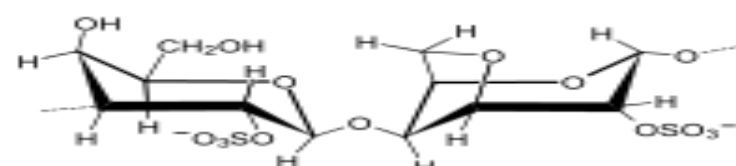
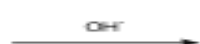
ν -carrageenan



ι -carrageenan



λ -carrageenan



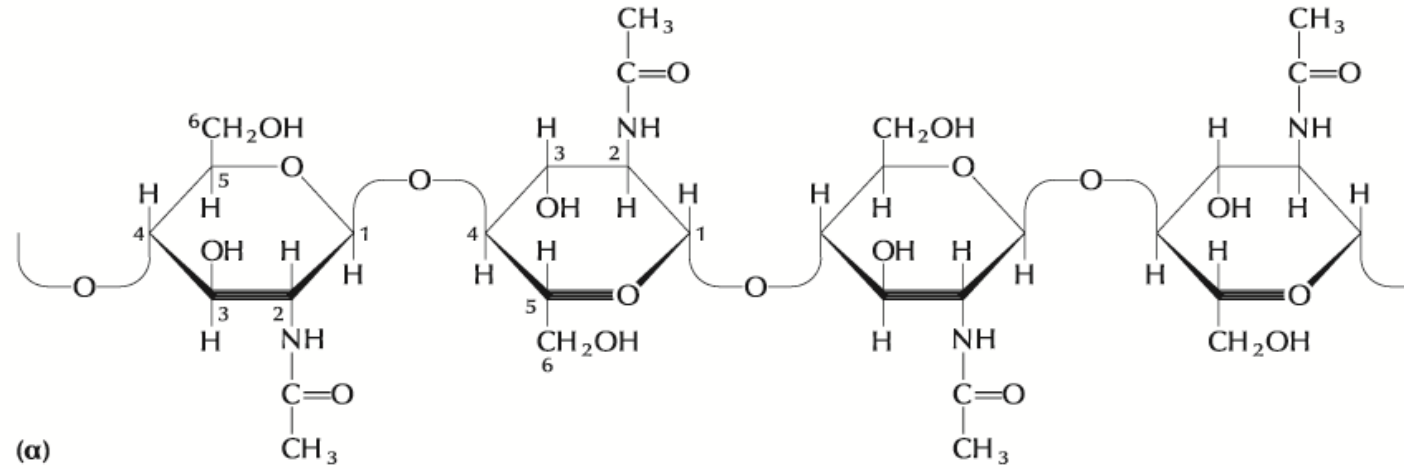
θ -carrageenan

Table 2

Some of the marine sulfated polysaccharides reported to combat COVID-19.

| Compound | Efficacy | Effect/mechanism | Reference |
|---|-------------------------------------|--|--|
| Iota-carrageenan based nasal spray | Concentration as low as 6 µg/ml | Inhibit SARS-CoV-2 in vitro | Bansal et al., 2020 |
| Carrageenan based nasal spray | – | 2.5-Fold reduction in relapses of symptoms | Koenighofer et al., 2014 |
| Fucoidan and carrageenan | At 3.90-500 µg/ml concentration | Prevent SARS-CoV-2 entry into the cell by binding to the S-glycoprotein | Song et al., 2020 |
| Iota-carrageenan based lozenges | At a concentration of 10 mg | Denaturation of coronavirus glycoprotein | Morokutti-Kurz et al., 2017 |
| Fucoidan Kappa carrageenan Iota-carrageenan | Concentration of 0.01–10% by weight | Prevent or treat respiratory tract infections caused by the virus | Grassauer and Prieschl-Grassauer, 2019 |
| Fucoidan | At approx. 83 nM concentration | SP bind to spike protein of SARS-CoV-2 in vitro, preventing its binding to the host cell | Kwon et al., 2020 |
| Iota-carrageenan based nasal spray | At the concentration of 0.12% | Relieve nasal congestion in the upper respiratory tract | Graf et al., 2018 |
| Iota-carrageenan | Total 1 mg dose daily | 2.40 fold increase in recovery rate from coronavirus infection | Hemilä and Chalker, 2020 |
| Lamda-carrageenan | At 0.3–1.4 µg/ml concentration | Target viral attachment to cell surface receptors | Jang et al., 2020 |

ΔΟΜΗ ΧΙΤΙΝΗΣ



HTCC (Chitosan) as a Polymeric Inhibitor of SARS-CoV-2 and MERS-CoV

Aleksandra Milewska,^{a,b} Ying Chi,^c Artur Szczepanski,^{a,b} Emilia Barreto-Duran,^a Agnieszka Dabrowska,^{a,b}
Pawel Botwina,^{a,b}

Magdalena Obloza,^d Kevin Liu,^e Dan Liu,^e Xiling Guo,^c Yiyue Ge,^c Jingxin Li,^c Lunbiao Cui,^c Marek Ochman,^f
Maciej Urlik,^f

Sylwia Rodziewicz-Motowidlo,^g Fengcai Zhu,^{c,h} Krzysztof Szczubialka,^d Maria Nowakowska,^d Krzysztof Py

JOURNAL OF VIROLOGY 2021

Fighting SARS-CoV-2 with green seaweed *Ulva* sp. extract: extraction protocol predetermines crude ulvan extract anti-SARS-CoV-2 inhibition properties in *in vitro* Vero-E6 cells assay

Shai Shefer^{1,*}, Arthur Robin^{1,*}, Alexander Chemodanov¹, Mario Lebendiker², Robert Bostwick³, Lynn Rasmussen³, Michael Lishner⁴, Michael Gozin⁵ and Alexander Golberg¹

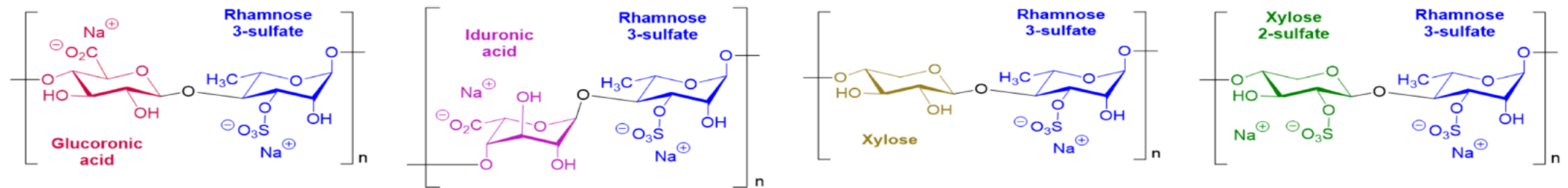


Figure 5 Structures of the main disaccharide units present in sulfated polysaccharides from *Ulva* sp. (Kidgell et al., 2019).

Full-size  DOI: [10.7717/peerj.12398/fig-5](https://doi.org/10.7717/peerj.12398/fig-5)

Ulvan is mainly built on a repetitive sequence of disaccharides that consist of rhamnose sulfate, uronic acid, iduronic acid, or xylose



The binding of heparin to spike glycoprotein inhibits SARS-CoV-2 infection by three mechanisms

Received for publication, October 14, 2021, and in revised form, December 9, 2021. Published, Papers in Press, December 18, 2021,
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101507>

Giulia Paiardi^{1,2,*} , Stefan Richter¹, Pasqua Oreste³, Chiara Urbinati² , Marco Rusnati², and Rebecca C. Wade^{1,4,*}

From the ¹Molecular and Cellular Modeling Group, Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS), Heidelberg, Germany; ²Macromolecular Interaction Analysis Unit, Section of Experimental Oncology and Immunology, Department of Molecular and Translational Medicine, Brescia, Italy; ³Glycores 2000 Srl, Milan, Italy; ⁴Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH), DKFZ-ZMBH Alliance and Interdisciplinary Center for Scientific Computing (IWR), Heidelberg University, Heidelberg, Germany

Edited by Craig Cameron

