

Υδατάνθρακες

Χρήστος Κρούπης, MSc, PhD

*Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας-Ιατρικής Χημείας,
Αττικόν Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ*

Βιβλιογραφία

Lehninger's Βιοχημεία

Κεφ. 7 Υδατάνθρακες (εκτός 7.5)

-από το κεφ.14.1 (Γλυκόλυση) μόνο την παράγραφο για την φωσφορυλίωση της γλυκόζης,

-από κεφ.14.2, πέψη πολυσακχαριτών και δισακχαριτών, δυσανεξία στη λακτόζη, γαλακτοζαιμία

-από τα κεφ.15.1 και 15.2, δομή και αποικοδόμηση του γλυκογόνου καθώς και νοσήματα αποικοδόμησης του γλυκογόνου

Κoolman Εγχειρίδιο Βιοχημείας:

8-9, 34-45, 150, 156

Harper's Βιολογική Χημεία:

Κεφ. 14 (163-172), Κεφ. 18 (207-208), Κεφ. 19 (219-221)

Δομή και λειτουργία υδατανθράκων

❖ Γενικά περί Υδατανθράκων

❖ Μονοσακχαρίτες

- ❖ Στερεοϊσομέρεια μονοσακχαριτών
- ❖ Τρόποι αναγραφής και ονοματολογίας
- ❖ Αναγωγικά σάκχαρα

❖ Ολιγοσακχαρίτες: Δισακχαρίτες (μαλτόζη, λακτόζη, σακχαρόζη)

❖ Πολυσακχαρίτες (>20 μονάδες)

- ❖ Ομοπολυσακχαρίτες: άμυλο, γλυκογόνο, δεξτράνες (+οδοντική πλάκα), κυτταρίνη
- ❖ Ετεροπολυσακχαρίτες: άγαρ (+αγαρόζη), πεπτιδογλυκάνες, γλυκοζαμινογλυκάνες (υαλουρονικό, θειική χονδροϊτίνη /κερατάνη, ηπαρίνη)

❖ Συζευγμένα σάκχαρα

- ❖ Πρωτεογλυκάνες, γλυκοπρωτεΐνες, γλυκολιπίδια

❖ Υδατάνθρακες ως πληροφοριακά μόρια

- ❖ Λεκτίνες (ως σημεία αναγνώρισης από ιούς π.χ. γρίπης και από βακτήρια π.χ. στο γαστρικό έλκος, ως ενδοκυττάρια σήμανση πρωτεϊνών με 6-P-Man για λυσόσωμα, ρόλος στη φλεγμονή με σελεκτίνες/ιντεγκρίνες)

Γενικά περί υδατανθράκων-ρόλος

Γενικός τύπος $(\text{CH}_2\text{O})_n$

Ρόλος:

- Ενέργεια (συνήθως άμεση απόδοση)
- Αποθήκες ενέργειας με γλυκογόνο
- Πρόδρομα μόρια για πλήθος βιομορίων π.χ. ριβόζη για ATP, DNA/RNA
- Δομική στήριξη κυτταρικών τοιχωμάτων βακτηρίων, φυτών κ.λπ.
- Σημαντικός ρόλος στο εξωκυττάριο στρώμα (ή θεμέλια ουσία)
- Μόρια σήματα: συμμετέχουν στην αναγνώριση και προσκόλληση μεταξύ κυττάρων ή μεταξύ κυττάρου και θεμέλιας ουσίας

Οι δράσεις τους οφείλονται στην:

- ✓ Υπαρξη τουλάχιστον ενός ασύμμετρου ατόμου άνθρακα
- ✓ Ικανότητα να βρίσκονται είτε σε ανοικτή είτε σε κυκλική μορφή
- ✓ Σχηματισμό πολυμερών (γραμμικών ή διακλαδισμένων) μέσω γλυκοζιτικών δεσμών
- ✓ Ικανότητα δημιουργίας δεσμών υδρογόνου με νερό και άλλα βιομόρια

Μονοσακχαρίτες

Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά:

Άχρωμα, κρυσταλλικά στερεά, ευδιάλυτα στο νερό και αδιάλυτα στους μη-πολικούς διαλύτες, με γλυκιά γεύση

Χημικά χαρακτηριστικά:

≥3 άτομα C με καρβonyλομάδα & δύο ή περισσότερα -OH:

-Αλδόζη (αλδεΐδη, στο άκρο)

-Κετόζη (κετόνη, σε οποιαδήποτε άλλη θέση)

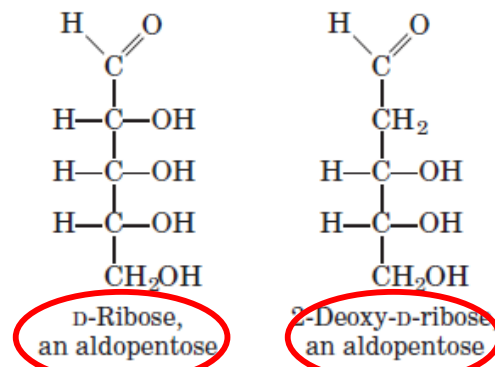
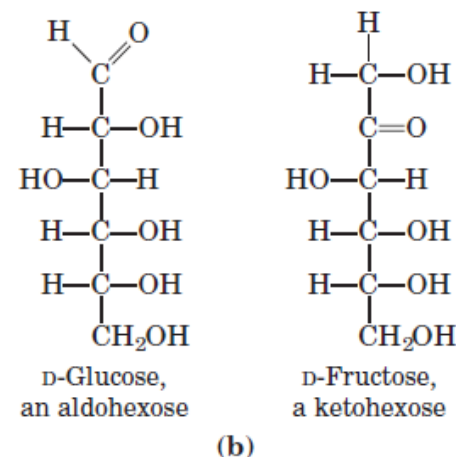
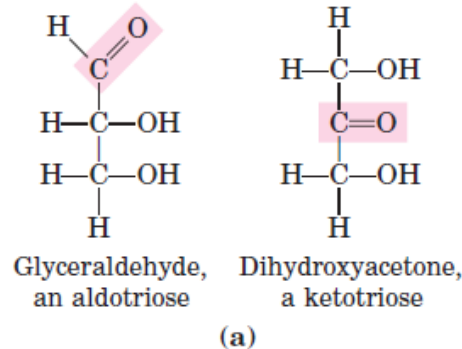
[συντακτική ισομέρεια]

Ονοματολογία:

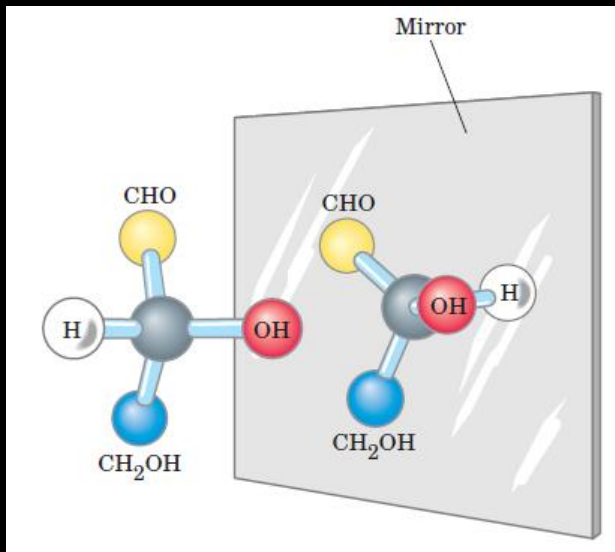
Αλδο (ή κέτο) τετρόζες, πεντόζες, εξόζες, επτόζες

Κοινό όνομα (π.χ. ριβόζη, αραβινόζη, ξυλόζη (5 C) -γλυκόζη, γαλακτόζη, μαννόζη (6 C) από τις αλδόζες, ριβουλόζη, ξυλουλόζη (5 C), φρουκτόζη (6 C) από τις κετόζες κλπ)

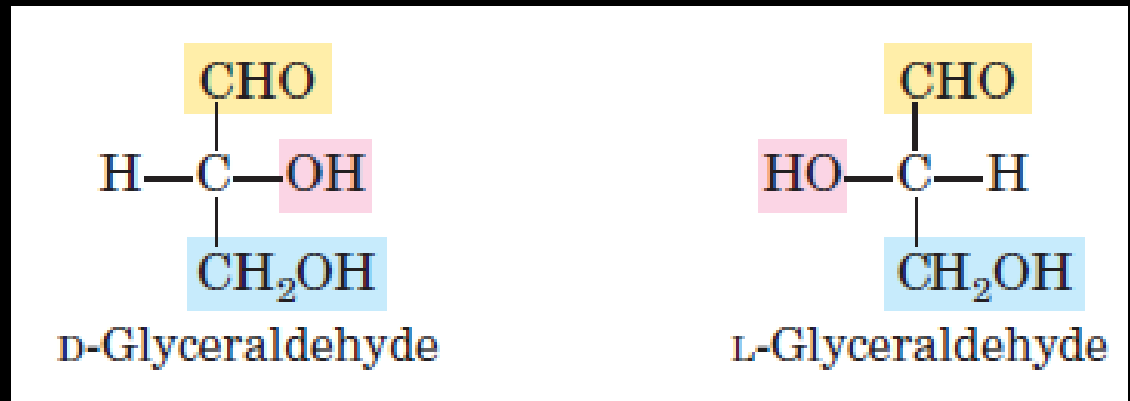
Σύντμηση (π.χ. Rib, Ara, Xyl, Glc, Gal, Man, Rul, Xul, Fru κ.λπ.)



Ονοματολογία D, L



Εναντιομερή λόγω
ασύμμετρου ατόμου C
(κέντρο χειρομορφίας)



Dextrorotatory
Λατινικά *dexter*

Διαφέρουν στην οπτική ενεργότητα
(αναφορικά με τη στροφή πολωμένου φωτός)

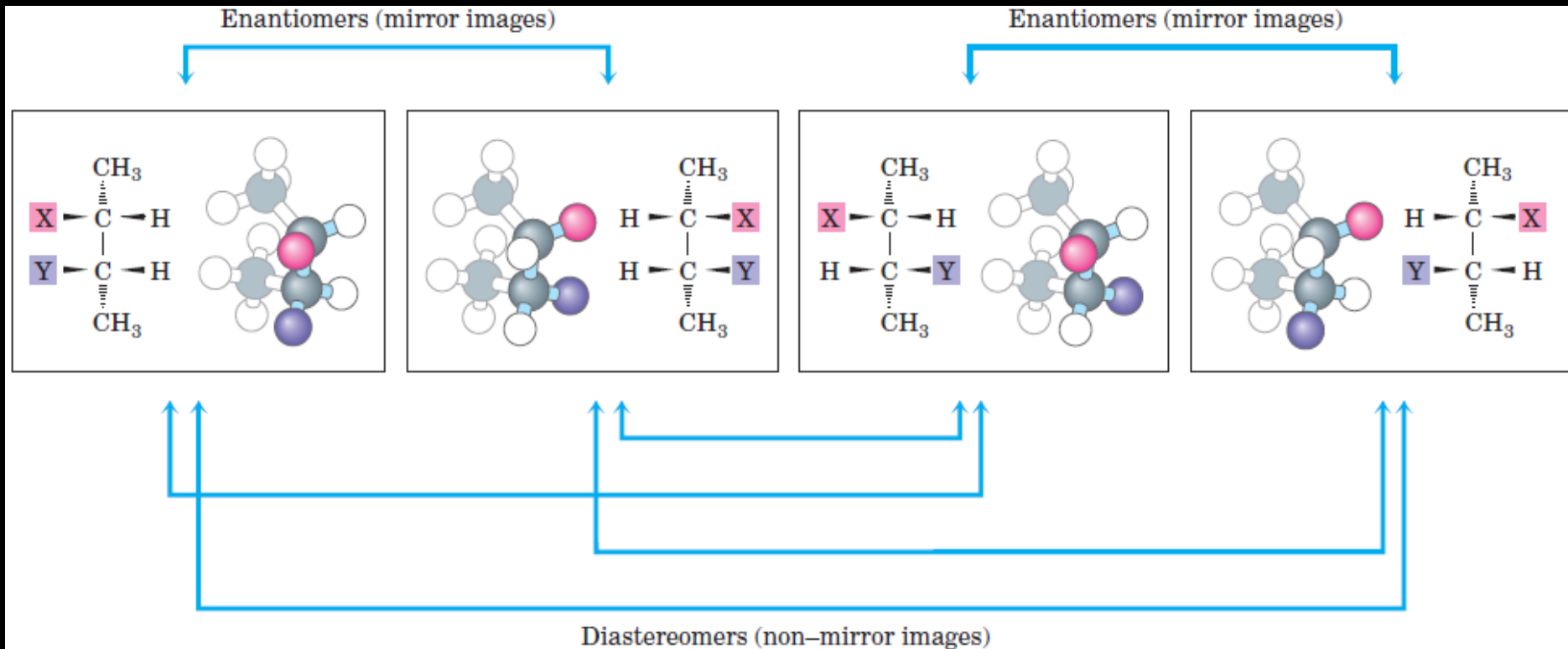
Levorotatory
Λατινικά *laevus*

Προβολές κατά Fischer

Πρώτος τρόπος ονοματολογίας με βάση τη στροφική ικανότητα πολωμένου φωτός
Παρέμεινε μόνο για αμινοξέα και υδατάνθρακες

Διαστεροϊσομερή

Για περισσότερα από 1 ασύμμετρα «στερεογονικά» κέντρα

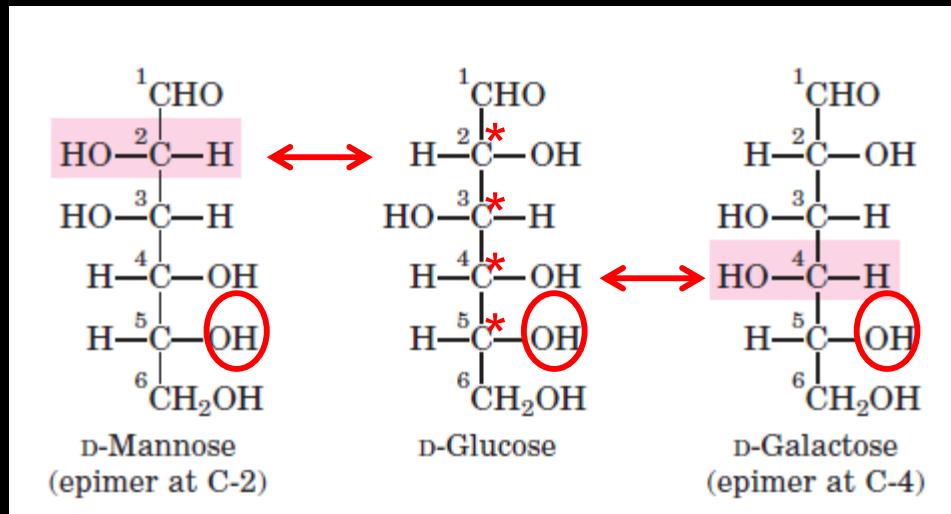


n κέντρα χειρομορφίας $\Rightarrow 2^n$ στερεοϊσομερή

2 ασύμμετροι C \Rightarrow 4 στερεοϊσομερή: κάποια εναντιομερή, τα υπόλοιπα **διαστεροϊσομερή**

Επιμερή

Στον οργανισμό συνήθως **D-μονοσακχαρίτες** (κρίνονται από τον πιο απομακρυσμένο ασύμμετρο C από την άλδο- C1 ή κέτο- C2 ομάδα)
(Η αρίθμηση ξεκινάει από το πλησιέστερο άκρο ως προς την καρβονυλομάδα)



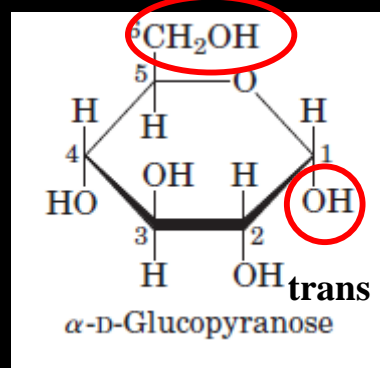
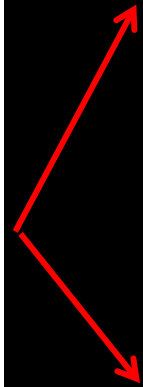
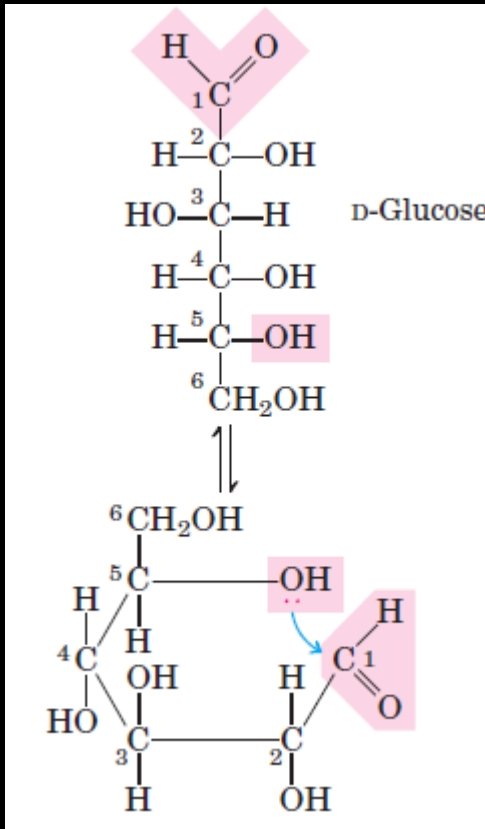
** Ασύμμετρα
άτομα C*

Επιμερή: διαστεροϊσομερή τα οποία διαφέρουν στη στεreoχημεία ενός ατόμου C

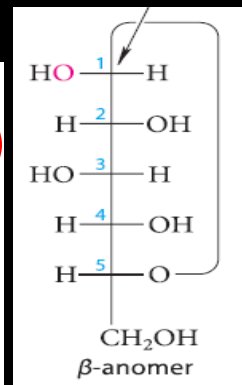
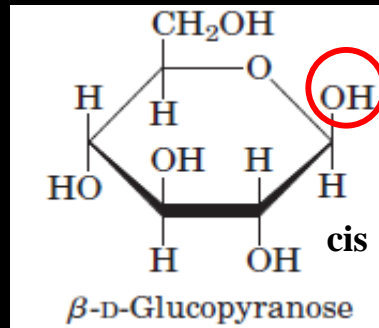
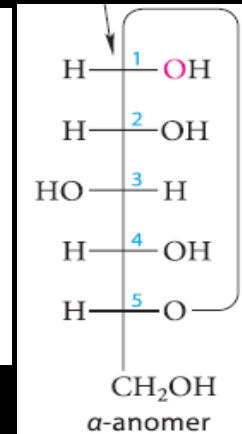
Προβολές κατά Haworth - Ανωμερή

Σε υδατικά δλμ δημιουργούνται ημι(α)κετάλες με κυκλική μορφή και ένα επιπλέον ασύμμετρο C που δημιουργεί δύο ανωμερή: α και β

ανοικτή αλυσίδα



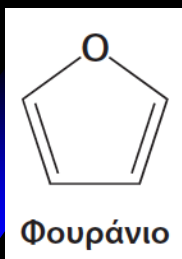
Πολυστροφισμός
(mutarotation)



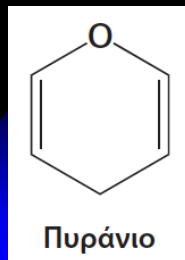
Σε υδατικό δλμ Glc (25 °C):

- 62% β-D-γλυκοπυρανόζη
- 37% α-D-γλυκοπυρανόζη
- 0,5% β-D-γλυκοφουρανόζη
- 0,5% α-D-γλυκοφουρανόζη
- 0,02% ανοικτή αλυσίδα

Από τις δομές:

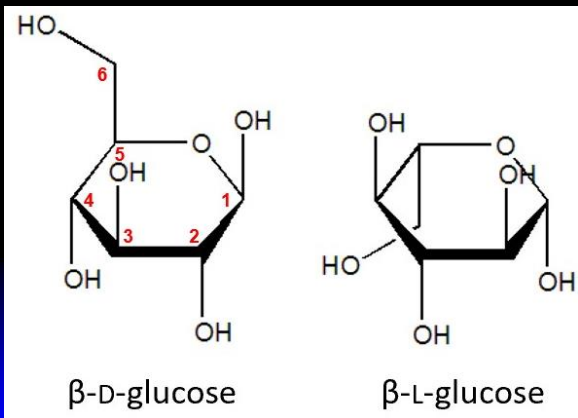
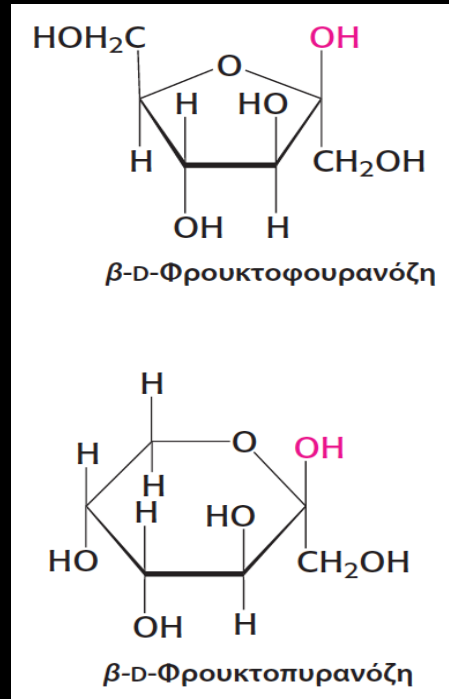
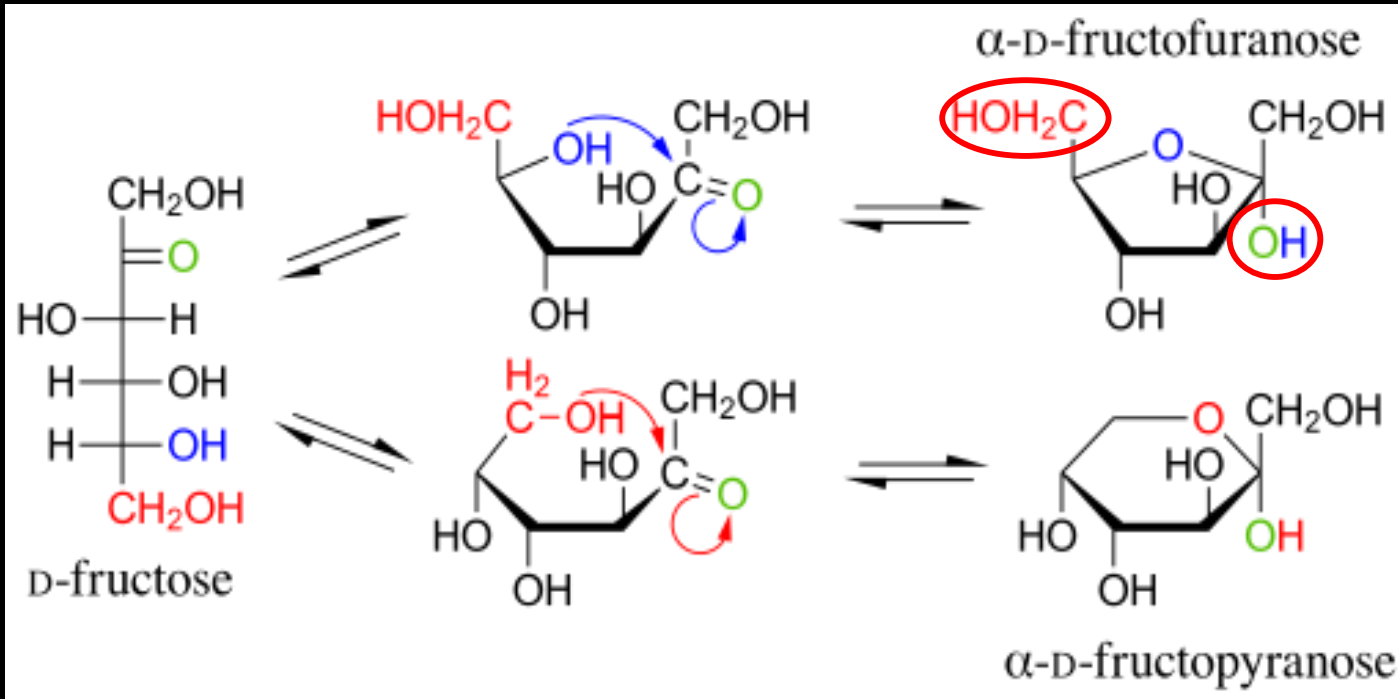


ή



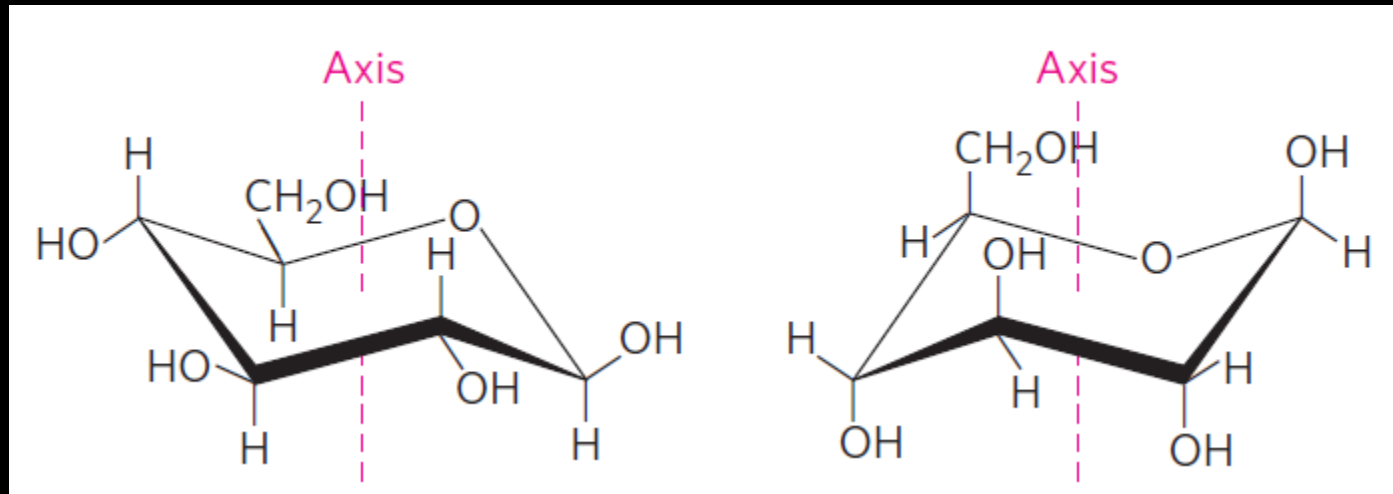
Οι κυκλικές μορφές είναι είτε κυρίως με μορφή **πυρανόζης** (5C) είτε με μορφή **φουρανόζης** (4C) (πιο πολύ στις κετόζες)

Αντίστοιχα για υδατικό δλμ. φρουκτόζης:

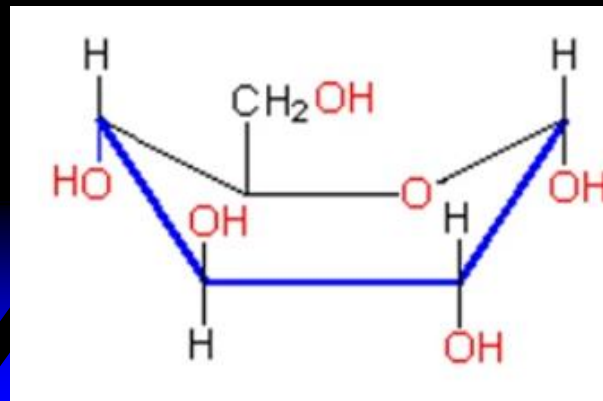


70% φρουκτοπυρανόζη
22% φρουκτοφουρανόζη

Διαμορφώσεις β-D-γλυκοπυρανόζης



Διαμορφώσεις «*ανακλίνδρου*» (chair conformation) πιο σταθερές από διαμόρφωση «*λέμβου*» (boat) ή «*λουτήρα*» και ειδικά η διαμόρφωση αριστερά με τους υποκαταστάτες σε ισημερινή θέση (equatorial) και όχι σε αξονική (axial)

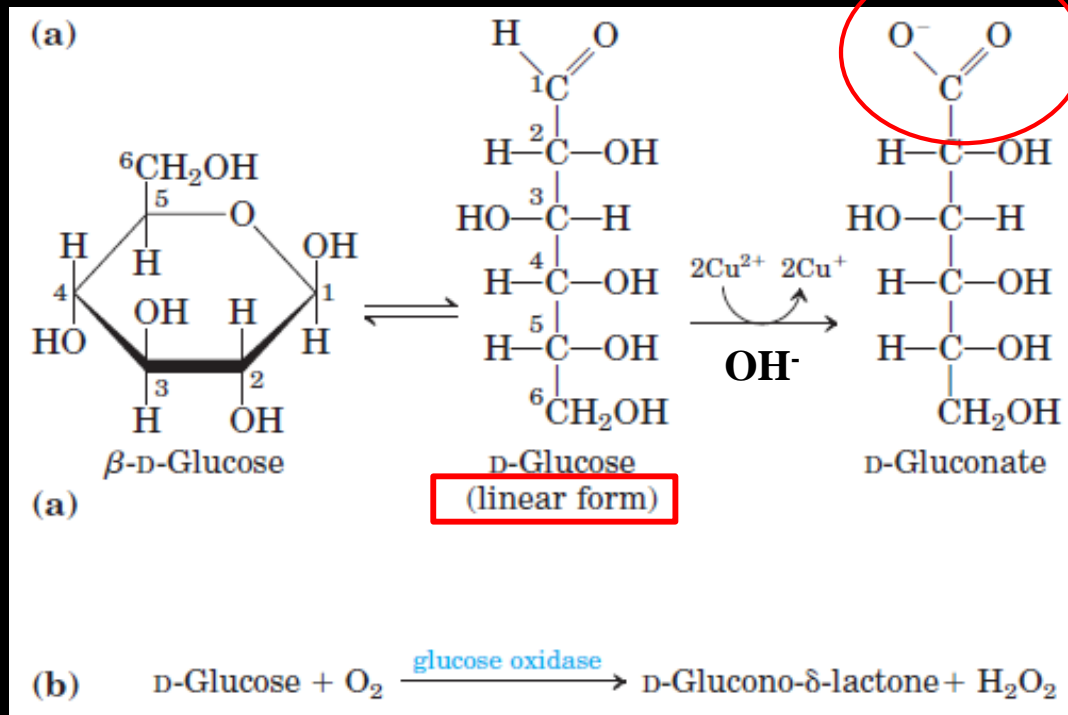


(α-D-γλυκοπυρανόζη)

Εργαστηριακή μέτρηση γλυκόζης

Αντίδραση
Benedict
ή
Fehling

Ενζυμική
Αντίδραση
(πιο ειδική)

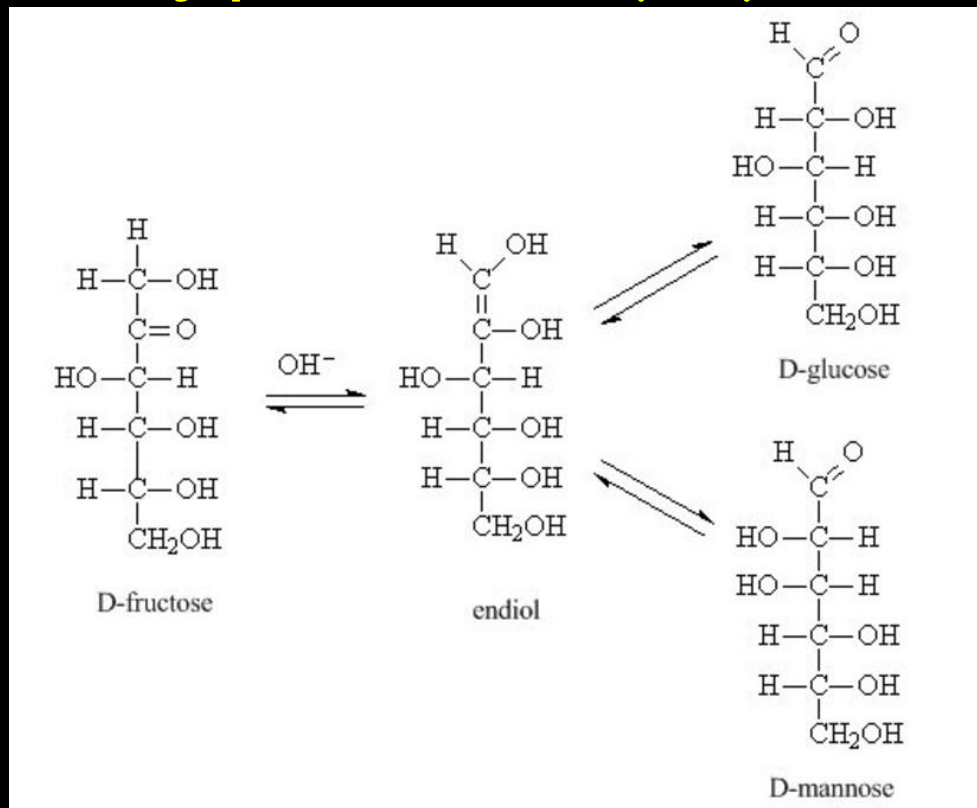


+Cu₂O

+ αντίδραση υπεροξειδάσης

Αναγωγικά σάκχαρα: στη γραμμική μορφή των μονοσακχαριτών το ημι(α)κεταλικό άκρο ανάγει τον Cu^{2+}

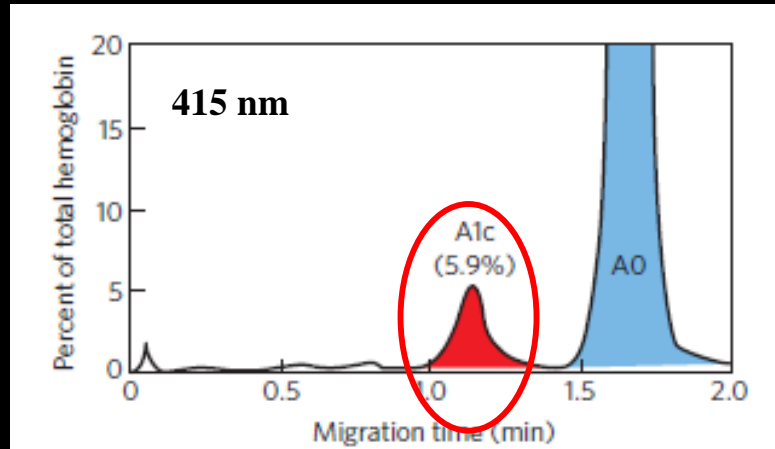
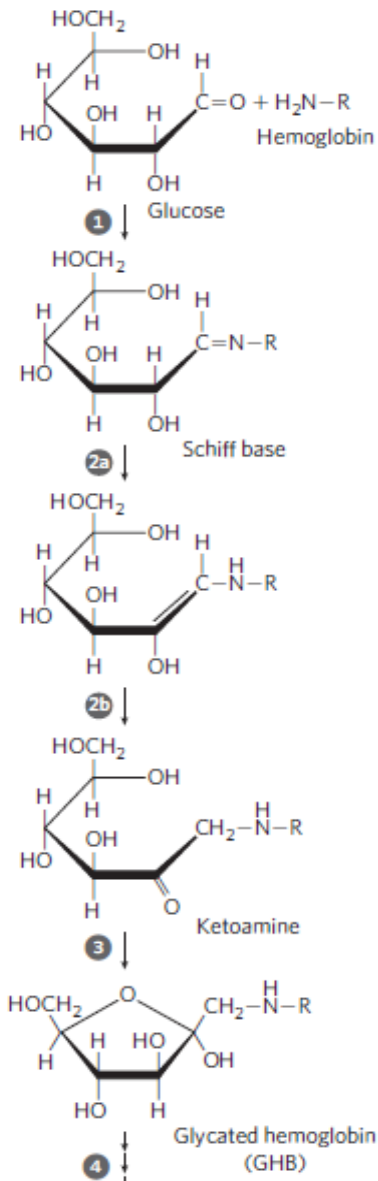
Φρουκτόζη είναι αναγωγικό σάκχαρο



Η φρουκτόζη δεν έχει αλδεϋδομάδα και ελεύθερο ημιακεταλικό υδροξύλιο αλλά μπορεί να μετατραπεί μέσω κετο-ενολο-ταυτομέρειας σε γλυκόζη σε αλκαλικό περιβάλλον (π.χ. με το αντιδραστήριο Fehling) και έτσι έμμεσα γίνεται αναγωγικό σάκχαρο

Γλυκιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)

Λανθασμένα καλείται ενίοτε γλυκοζυλιωμένη



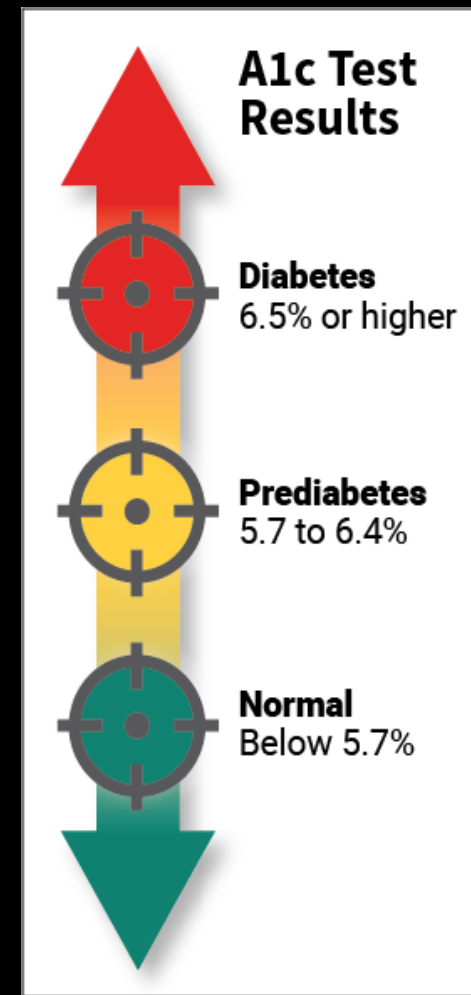
Ion-exchange HPLC μέθοδος (High performance Liquid Chromatography)

Αναγνωρίζει επίσης HbF, HbA2, HbS, HbS, HbE μορφές

Στον έλεγχο του διαβήτη, πιο σημαντική η μέτρηση της **γλυκιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c** (μη-ενζυμική προσθήκη παραγώγου της γλυκόζης στην Hb) που αντιστοιχεί στο μέσο όρο γλυκόζης των προηγούμενων 120 ημερών¹⁴

Estimated average glucose (eAG)

<u>HbA1C level</u>	<u>Estimated Average Glucose</u>
◆ 5 %	97 mg/dL (5,4 mmol/L)
◆ 6 %	126 mg/dL (7,0 mmol/L)
◆ 7 %	154 mg/dL (8,5mmol/L)
◆ 8 %	183 mg/dL (10,2 mmol/L)
◆ 9 %	212 mg/dL (11,8 mmol/L)
◆ 10 %	240 mg/dL (13,3 mmol/L)
◆ 11 %	269 mg/dL (14,9 mmol/L)
◆ 12 %	298 mg/dL (16,5 mmol/L)
◆ 13 %	326 mg/dL (18,1 mmol/L)
◆ 14 %	355 mg/dL (19,7 mmol/L)



Γαλακτοζαιμία

OMIM #230400, 1:60.000

Αδυναμία ανάπτυξης, Συσσώρευση 1P-Γαλακτόζης τοξική για ήπαρ (ηπατομεγαλία, ίκτερος) και νεφρά, Gal μετατρέπεται σε γαλακτιτόλη στο φακό → καταρράκτης

Δοκιμασία διαλογής: Clinitest για αναγωγικά σάκχαρα στα ούρα

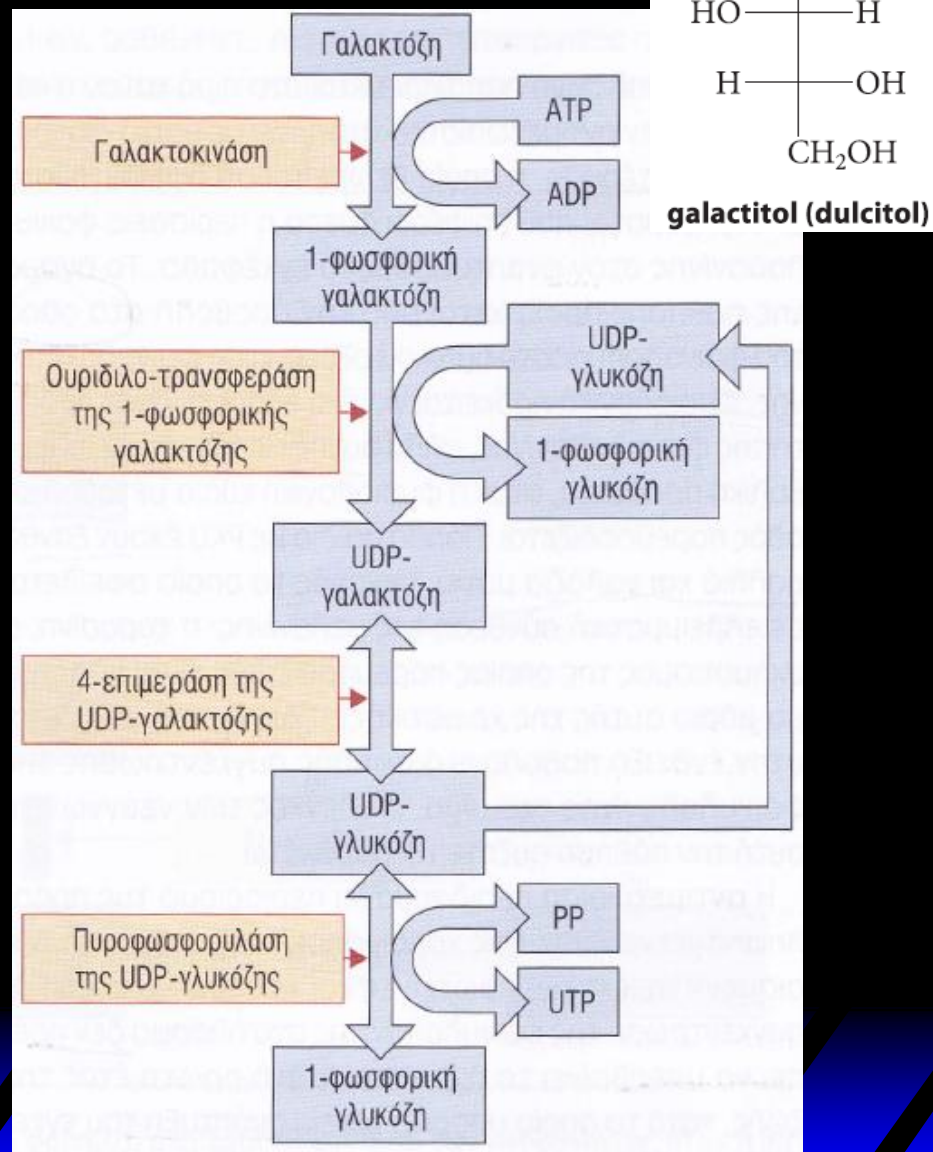
Επιβεβαιωτική ενζυμική δοκιμασία στα ερυθροκύτταρα ή μοριακή ανίχνευση μεταλλάξεων σε:

GALT (τρανσφεράση) [κυρίως]

GALE (επιμεράση)

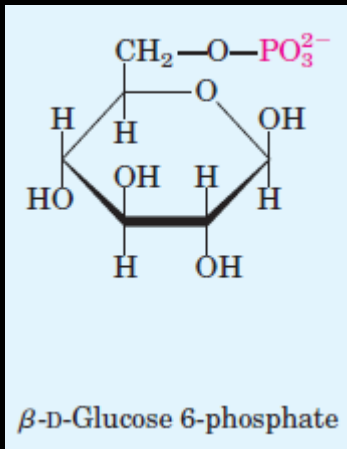
GALK (γαλακτοκινάση)

Θεραπεία: αποφυγή γαλακτόζης



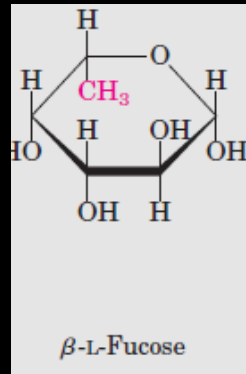
Παράγωγα μονοσακχαριτών

Φωσφορυλιωμένα



Glc-6-P

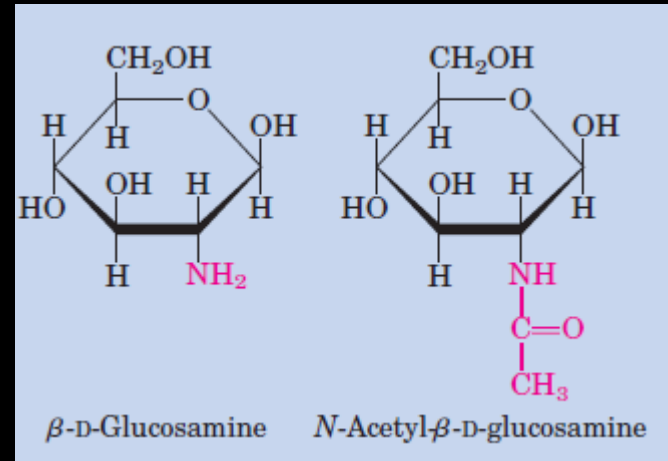
Δεόξυ-



Fuc

[¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose
στο PET (Positron
Emission Tomography)

Αμινοσάκχαρα

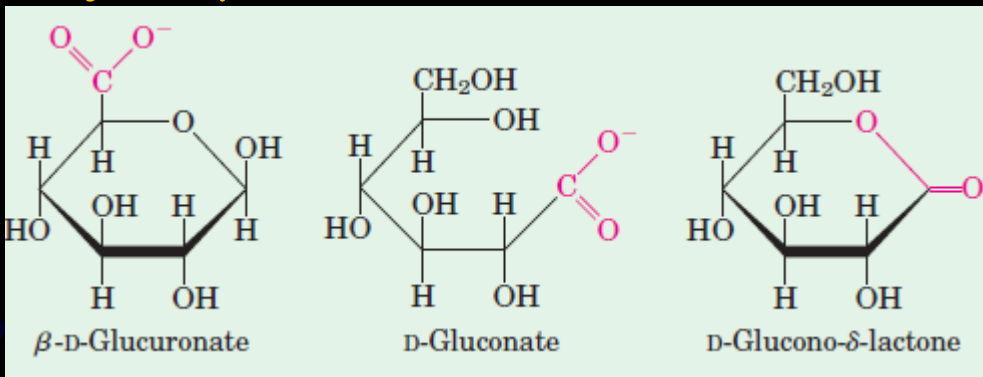


GlcN

GlcNAc

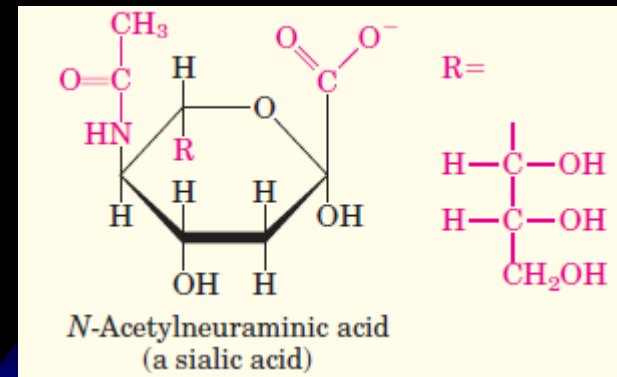
Στο C-2

Οξειδωμένα



Γλυκουρονικό (GlcA)
Στο C-6

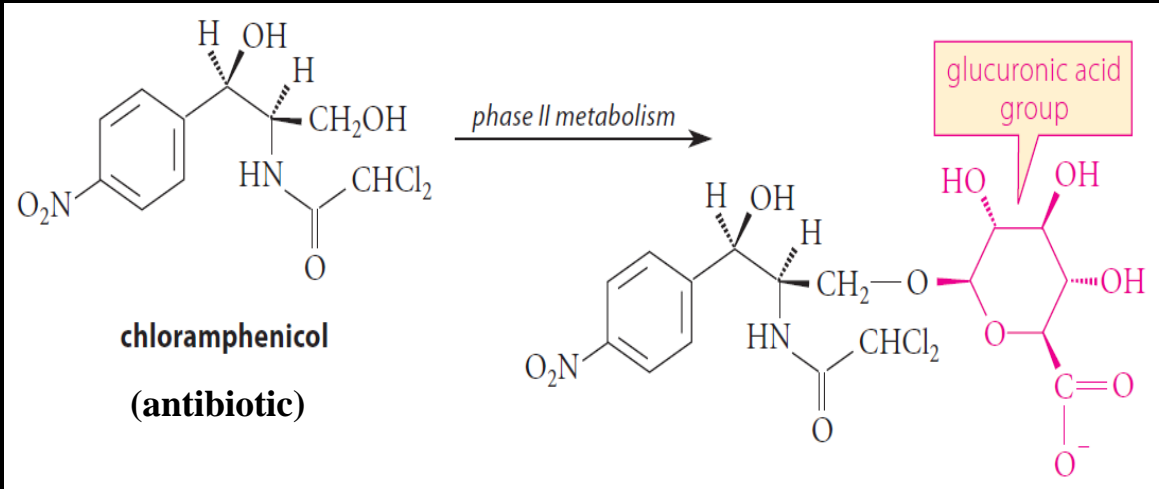
Γλυκονικό ↔ Γλυκονολακτόνη
Στο C-1



NANA (Neu5Ac) 17

Γλυκουρονίδια

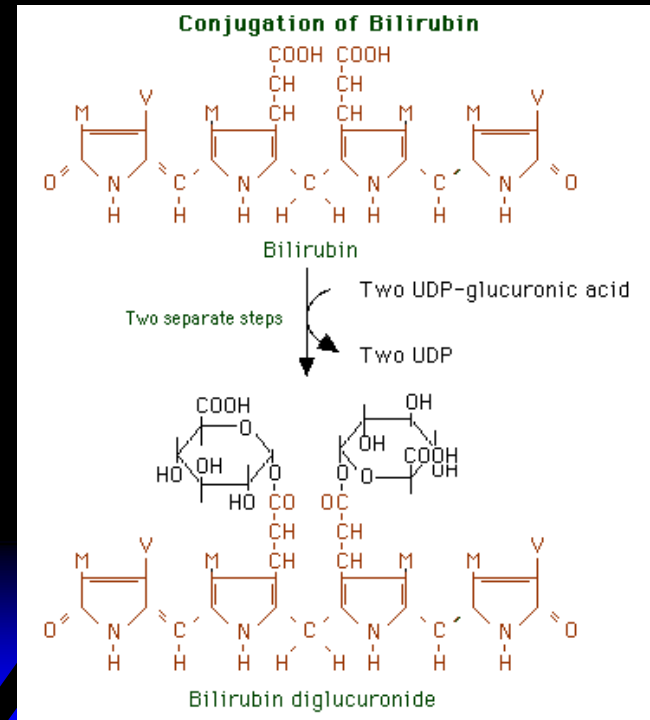
Σε ξενοβιοτικά:



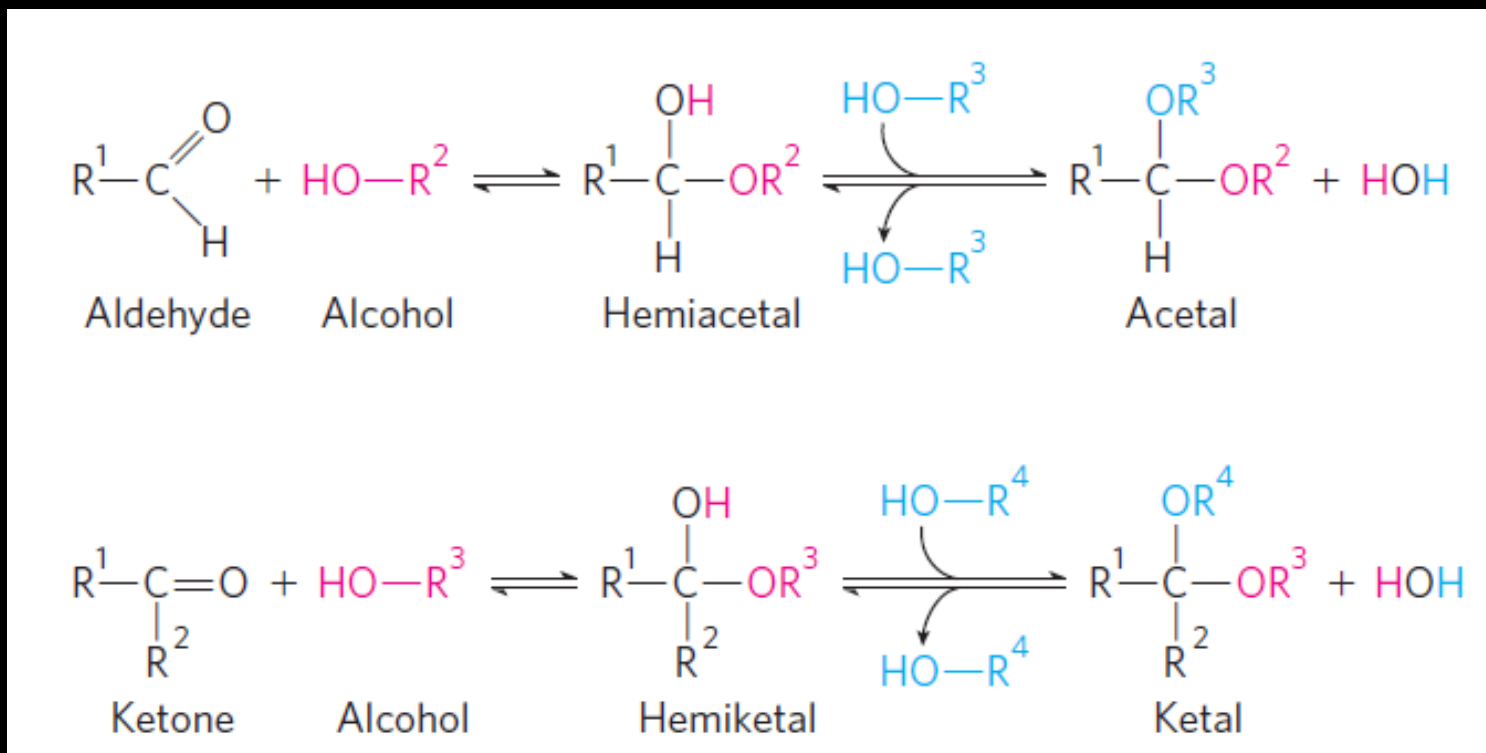
Απέκκριση μέσω νεφρών

Φυσιολογικά:

παραγωγή **γλυκουρονιδίων της χολερυθρίνης** στο ήπαρ (άμεση (συζευγμένη) χολερυθρίνη Dbil), αποβολή στη χολή και στη συνέχεια σε μεγάλο ποσοστό στο έντερο

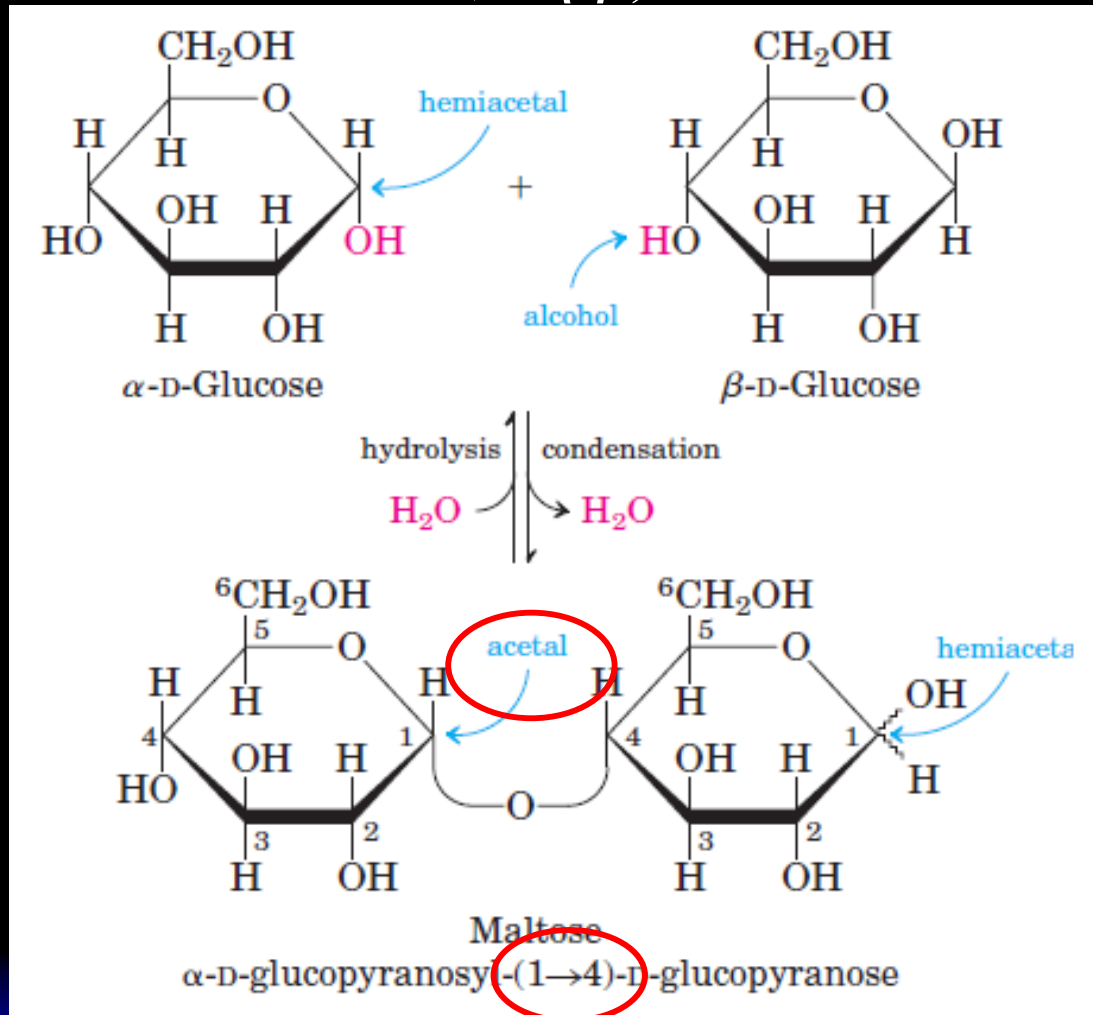


Σχηματισμός ακετάλης (ή κετάλης)



Όταν αντιδρά μονοσακχαρίτης με το –OH μιας άλλης υδατανθρακικής μονάδας τότε παράγεται **γλυκοζίτης**

Ο-Γλυκοζιτικός δεσμός (α ή β)



Αναγωγικό
άκρο
ανωμερής C
(είτε α είτε β)

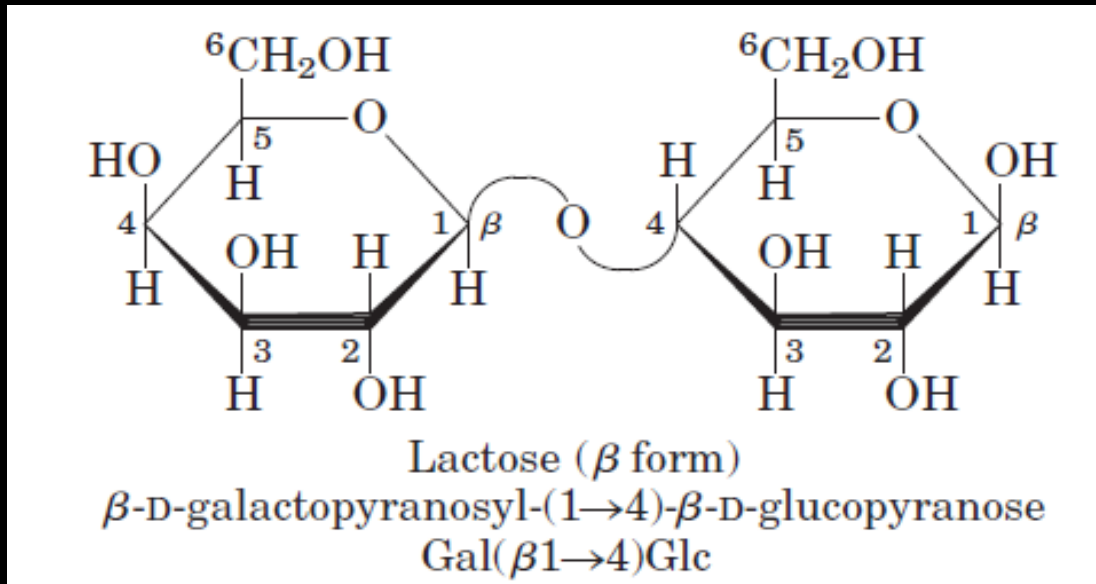
Μη-Αναγωγικό
άκρο στα αριστερά

Συντημημένα: Glc(α 1 \rightarrow 4) Glc

Πέψη **μαλτόζης** στο λεπτό έντερο με μαλτάση

Ολιγοσακχαρίτες: Δισακχαρίτες

Λακτόζη

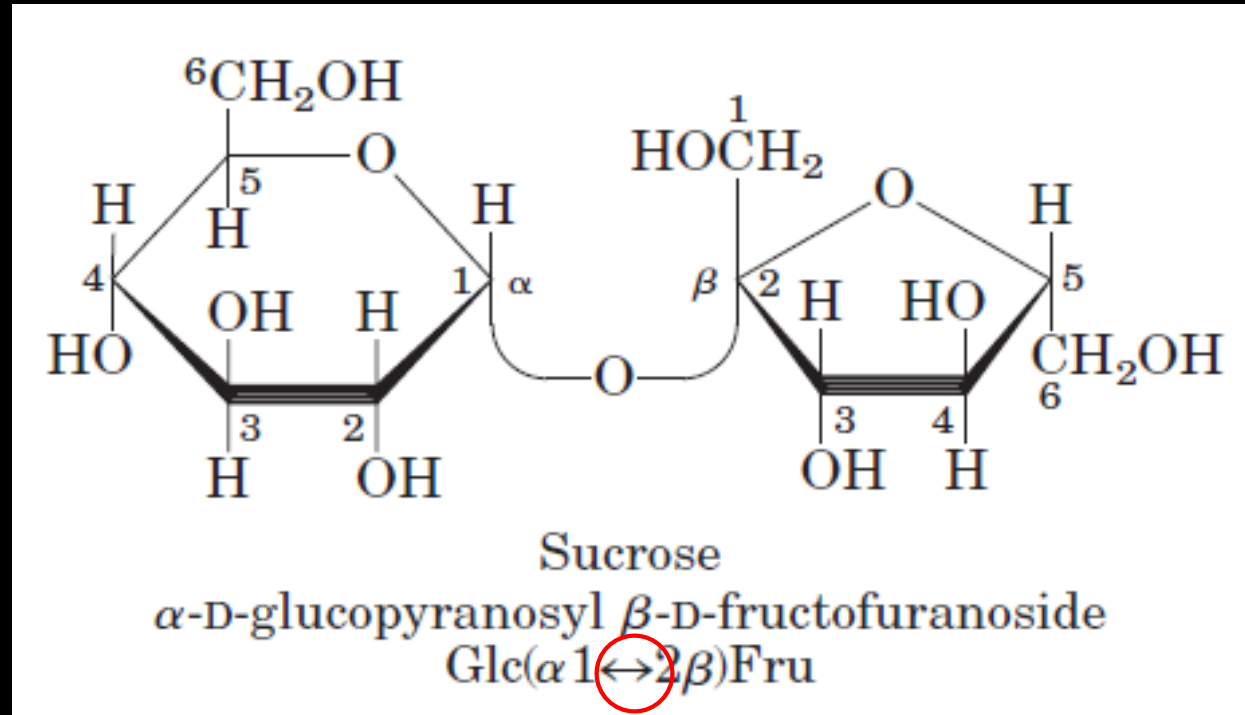


Κοινή ονοματολογία
Χημική (πυρανόζη ή φουρανόζη)
Συντημένη

Πέψη στο λεπτό έντερο με λακτάση

Δυσανεξία στη λακτόζη (οφείλεται σε πολυμορφισμούς στο γονίδιο *MCM6* που ρυθμίζει την έκφραση της λακτάσης *LCT* στο λεπτό έντερο)

Δισακχαρίτης Σακχαρόζη



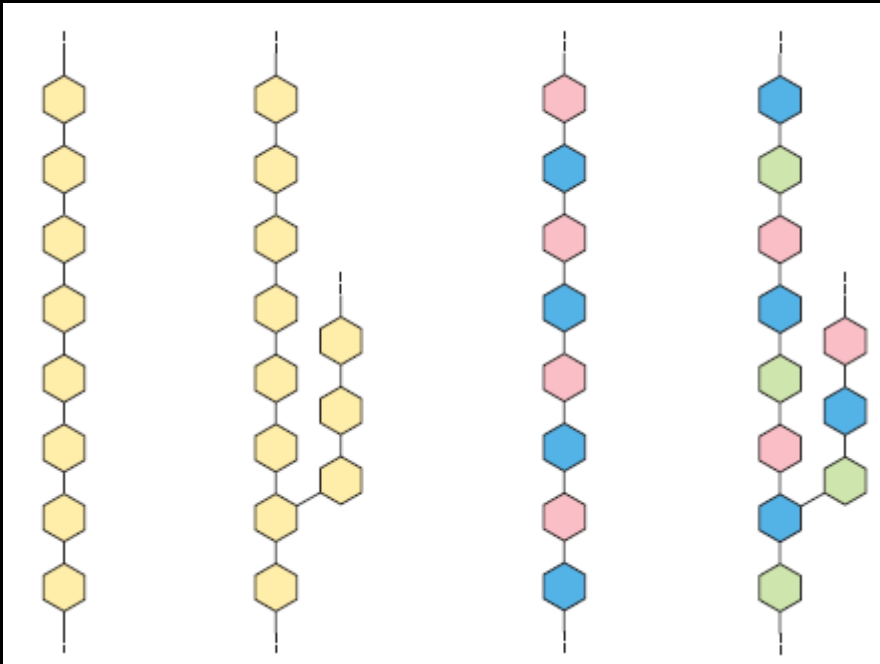
(μη-αναγωγικό σάκχαρο)

με βέλος με **διπλή** αιχμή

Πέψη στο λεπτό έντερο με σακχαράση

Άλλο μη-αναγωγικό σάκχαρο: τρεαλόζη: Glc(α 1 ↔ 1 α)Glc

Πολυσακχαρίτες (γλυκάνες)

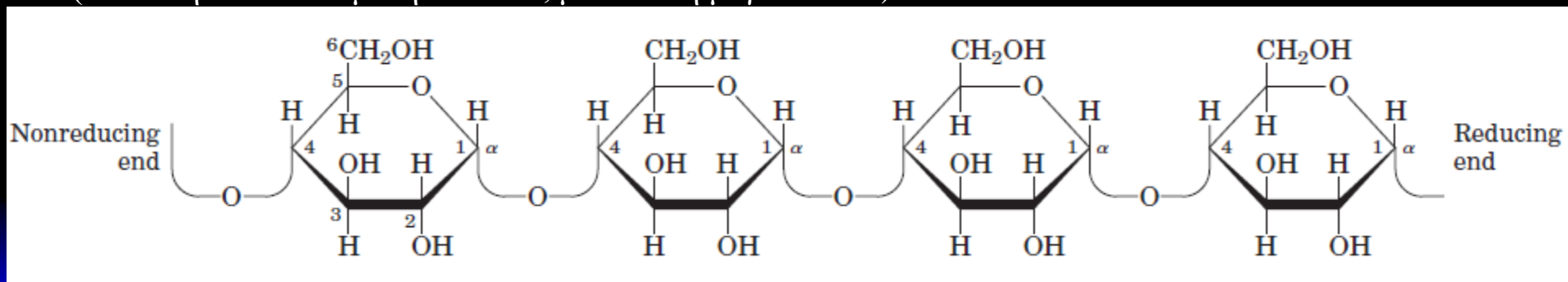


Ομοπολυσακχαρίτες:

Άμυλο στα φυτικά κύτταρα:

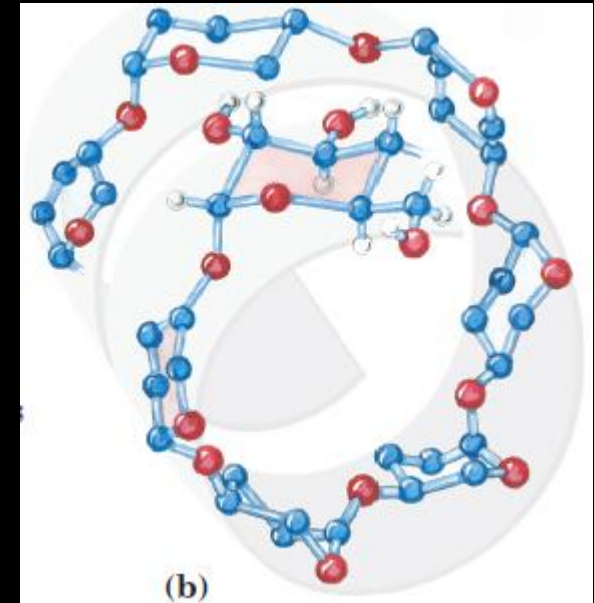
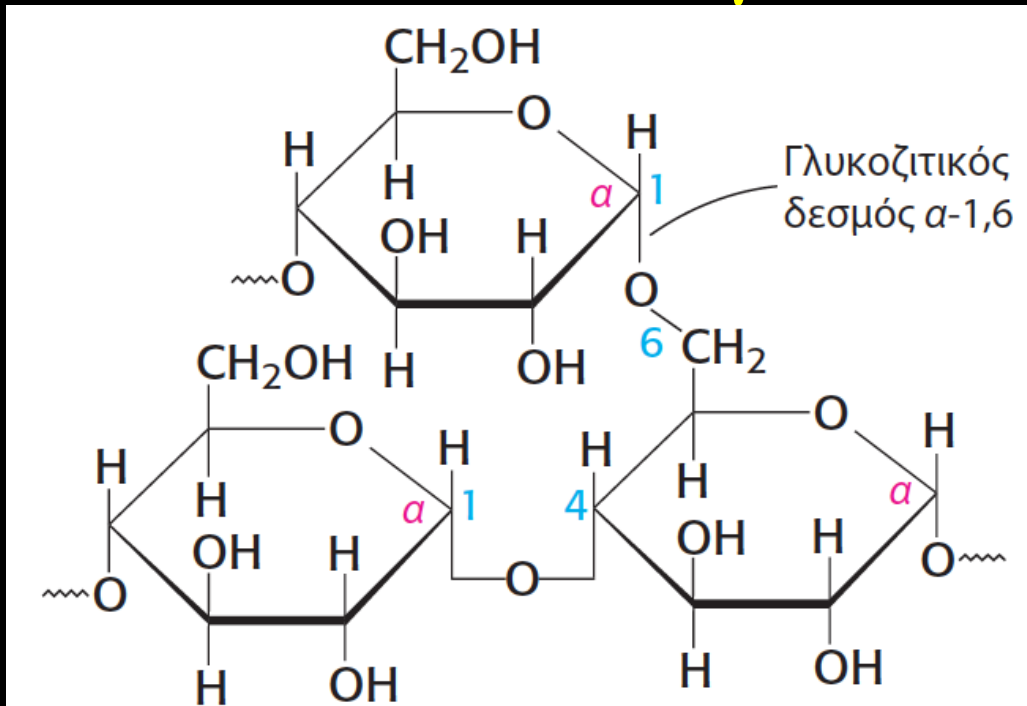
- Αμυλόζη (ευθεία αλυσίδα)
- Αμυλοπηκτίνη (διακλαδισμένη)

Ομοπολυσακχαρίτες **Ετεροπολυσακχαρίτες**
(ευθεία ή διακλαδισμένη αλυσίδα, μεσαίου ή μεγάλου Mr)



Άμυλόζη

Γλυκογόνο (στα ζωικά κύτταρα)



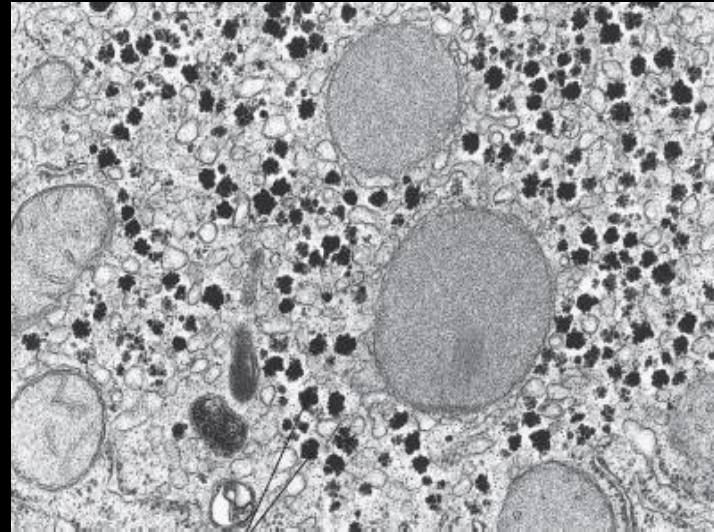
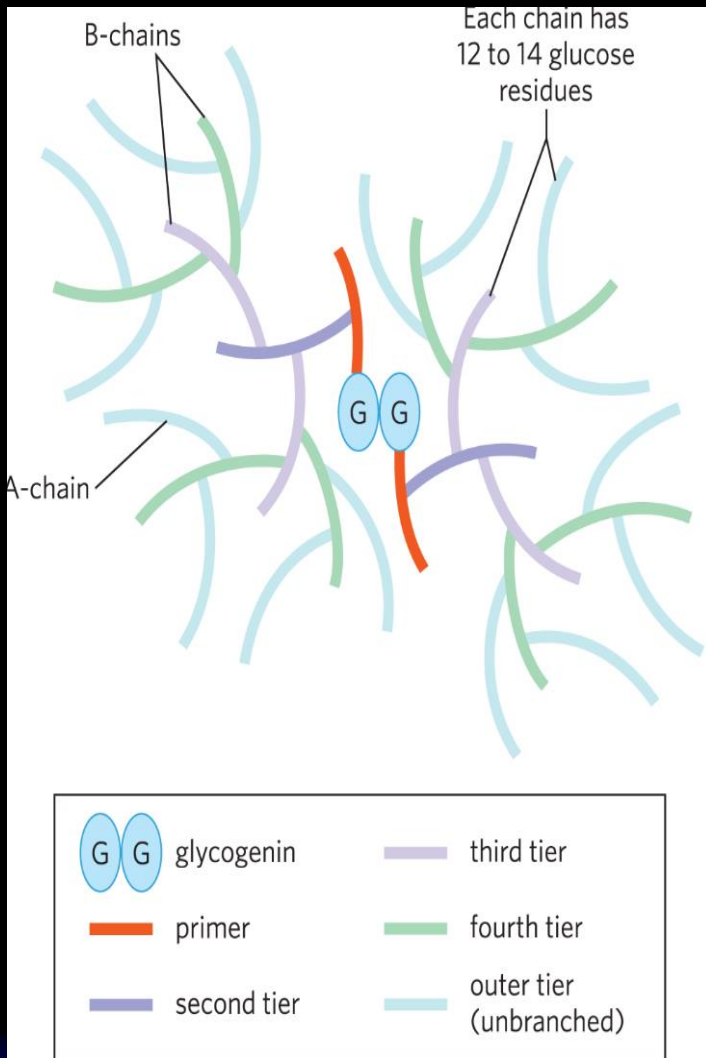
Δομική μονάδα: **Glc** (έως 55.000 μονάδες)
α1→4 στην ευθεία
α1→6 στη διακλάδωση ανά 8-12 Glc
Ένα μόνο αναγωγικό άκρο

Έλικα 6 Glc ανά στροφή
αντιδρά με **ιώδιο (I₃⁻)**



Πέψη στο έντερο με αμυλάσες, μαλτάσες και δεξτρινάσες 24

Σύνδεση με γλυκογενίνη

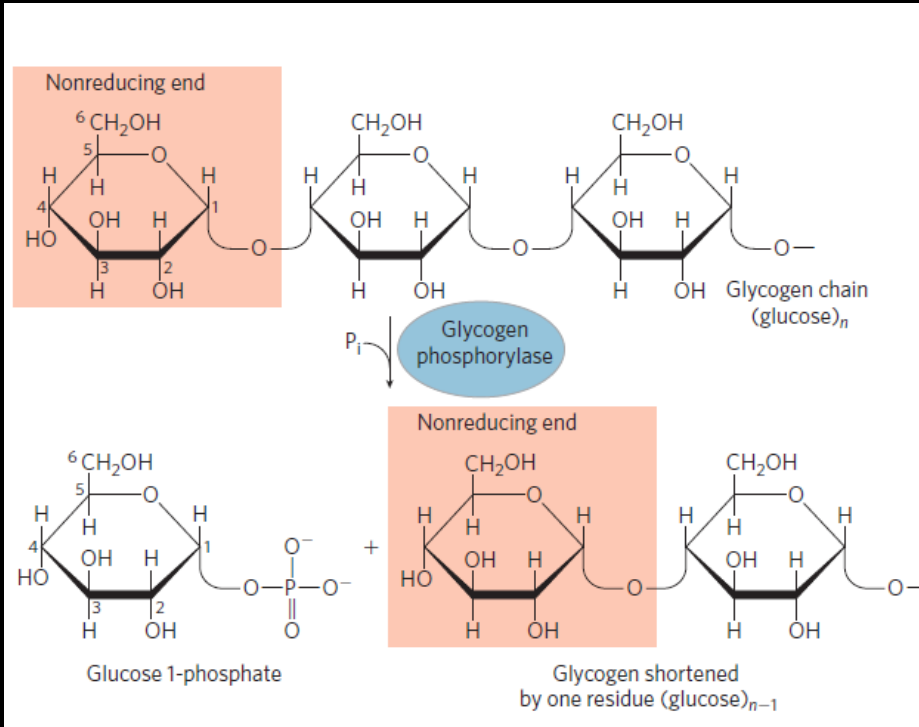


Αποθήκες γλυκογόνου σε μεγάλα **β-κοκκία** στους γραμμωτούς μυς ή σε συναθροίσεις τους σε **α-κοκκία** στο ήπαρ

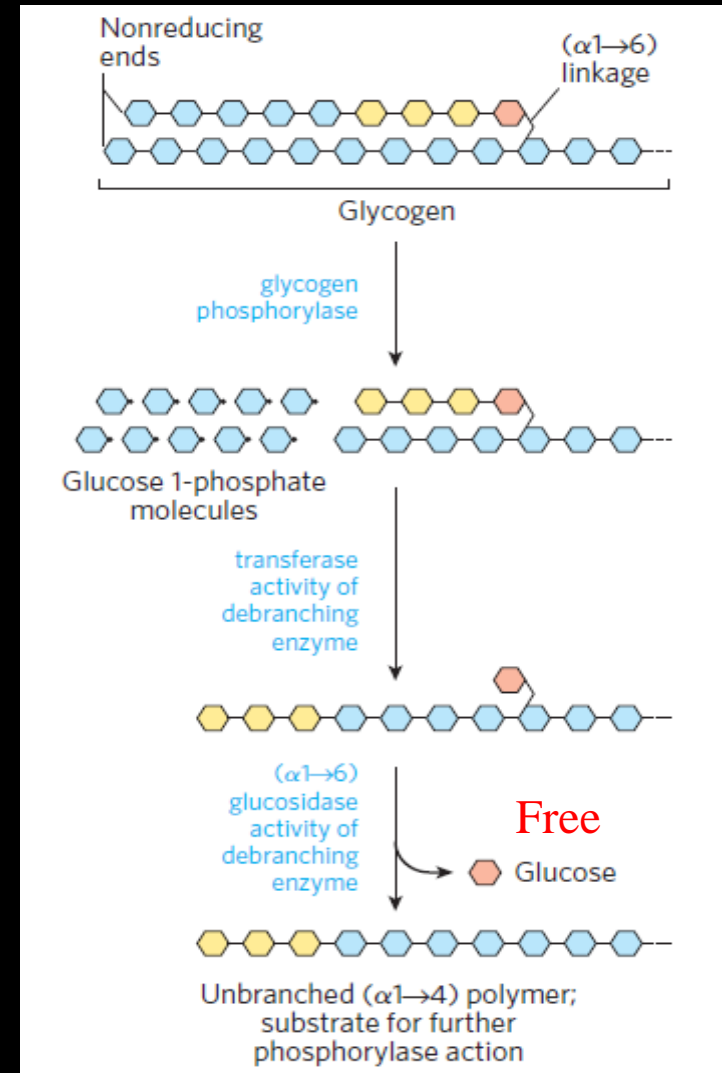
400 g και 100 g αντίστοιχα σε μέσο άνθρωπο 70 kg, 2% βάρους μυών, 7% βάρους ήπατος

Δομή ενός β-κοκκίου γλυκογόνου πάνω σε ομοδιμερές γλυκογενίνης

Αποικοδόμηση γλυκογόνου




Φωσφορόλυση σε μη-αναγωγικό άκρο μέσω φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (+B6, P5P) → 1-P-Glc



Ενζυμο αποδιακλάδωσης
(μια γλυκανοτρανσφεράση)

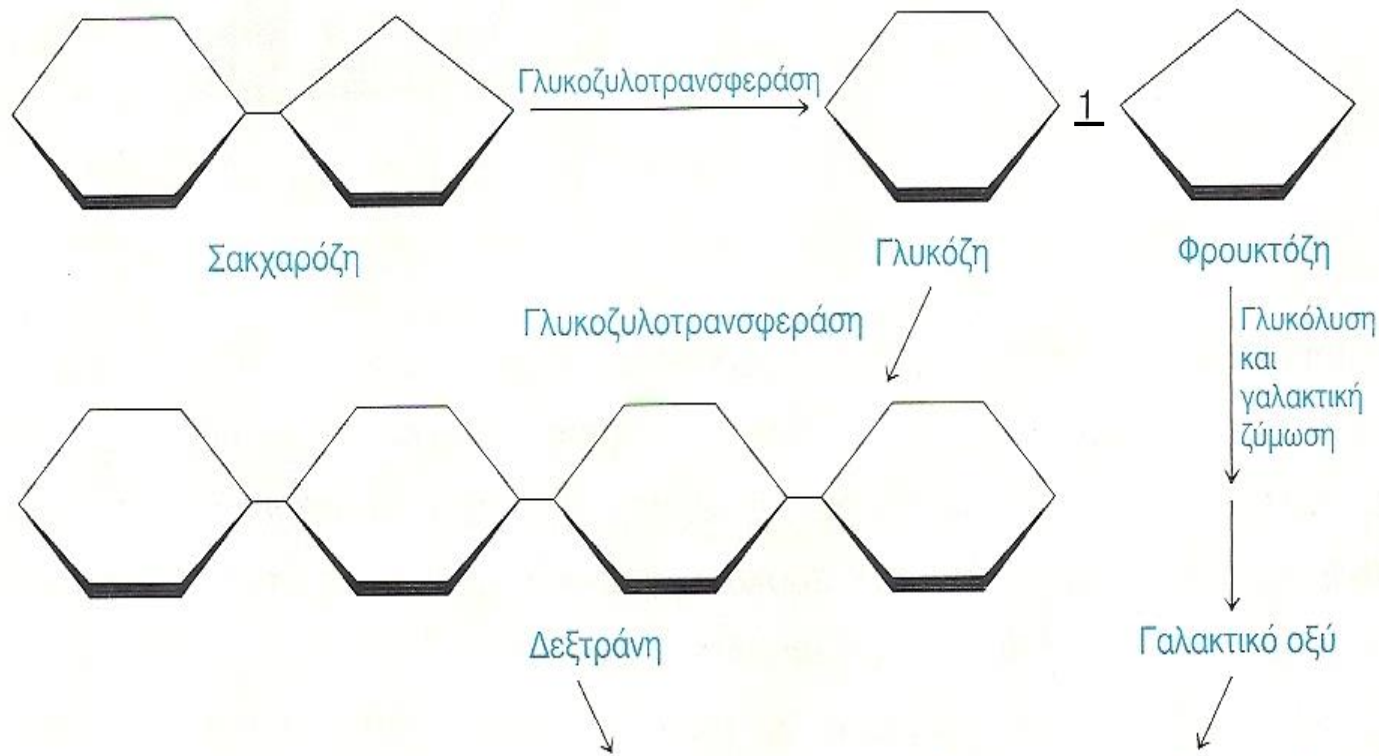
Νοσήματα γλυκογόνου

TABLE 1  Glycogen Storage Diseases of Humans

Type (name)	Enzyme affected	Primary organ/ cells affected	Symptoms
Type 0	Glycogen synthase	Liver	Low blood glucose, high ketone bodies, early death
Type Ia (von Gierke)	Glucose 6-phosphatase	Liver	Enlarged liver, kidney failure
Type Ib	Microsomal glucose 6-phosphate translocase	Liver	As in type Ia; also high susceptibility to bacterial infections
Type Ic	Microsomal P _i transporter	Liver	As in type Ia
Type II (Pompe)	Lysosomal glucosidase	Skeletal and cardiac muscle	Infantile form: death by age 2; juvenile form: muscle defects (myopathy); adult form: as in muscular dystrophy
Type IIIa (Cori or Forbes)	Debranching enzyme	Liver, skeletal and cardiac muscle	Enlarged liver in infants; myopathy
Type IIIb	Liver debranching enzyme (muscle enzyme normal)	Liver	Enlarged liver in infants
Type IV (Andersen)	Branching enzyme	Liver, skeletal muscle	Enlarged liver and spleen, myoglobin in urine
Type V (McArdle)	Muscle phosphorylase	Skeletal muscle	Exercise-induced cramps and pain; myoglobin in urine
Type VI (Hers)	Liver phosphorylase	Liver	Enlarged liver



Οδοντική πλάκα

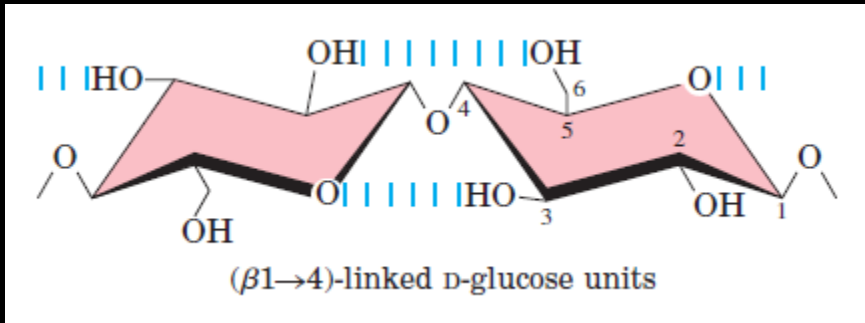


Τα βακτήρια εμβαπίζονται στην δεξτράνη δημιουργώντας οδοντική πλάκα και το γαλακτικό οξύ, που παράγεται με ζύμωση της φρουκτόζης, διαλύει την αδαμαντίνη

Δεξτράνες με πολλές διακλαδώσεις $\alpha 1 \rightarrow 3$ ή 2 από το μικροβίωμα του στόματος και κυρίως τον **αναερόβιο** gram (+) *Streptococcus mutans* που διαθέτει το ένζυμο γλυκοζυλοτρανσφεράση Β που διασπά τη σακχαρόζη
Η πλάκα δεξτράνης δεν είναι διαπερατή από το σίελο

Κυτταρίνη

Δομικό υλικό τοιχωμάτων στα φυτά:
πολυμερές με ~10.000 μονάδες κελλοβιοζης (Glcβ1→4 Glc)
50-80% του ξηρού βάρους των φυτών



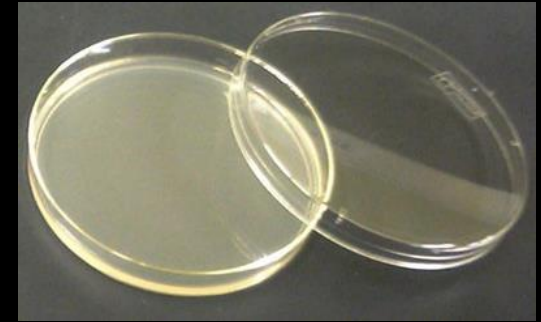
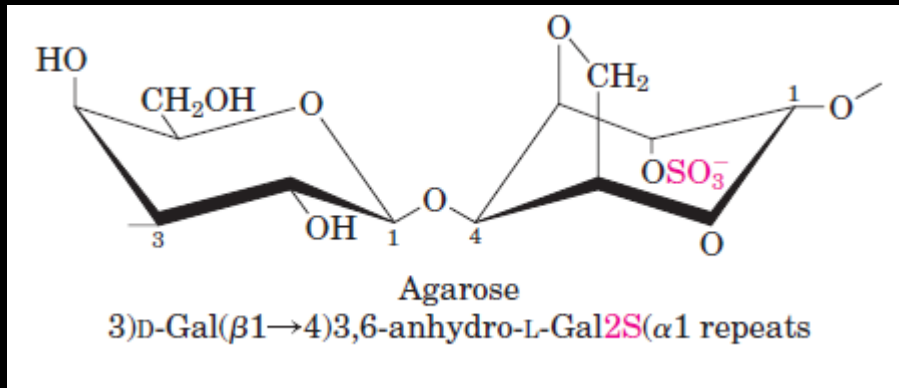
Ευθεία αλυσίδα
με ισχυρούς δεσμούς H

Δεν πέπτεται από αμυλάση σιέλου, παγκρεατική αμυλάση, σακχαράση, λακτάση, μαλτάση ανθρώπινου οργανισμού (δεν έχουμε κυτταρινάση)

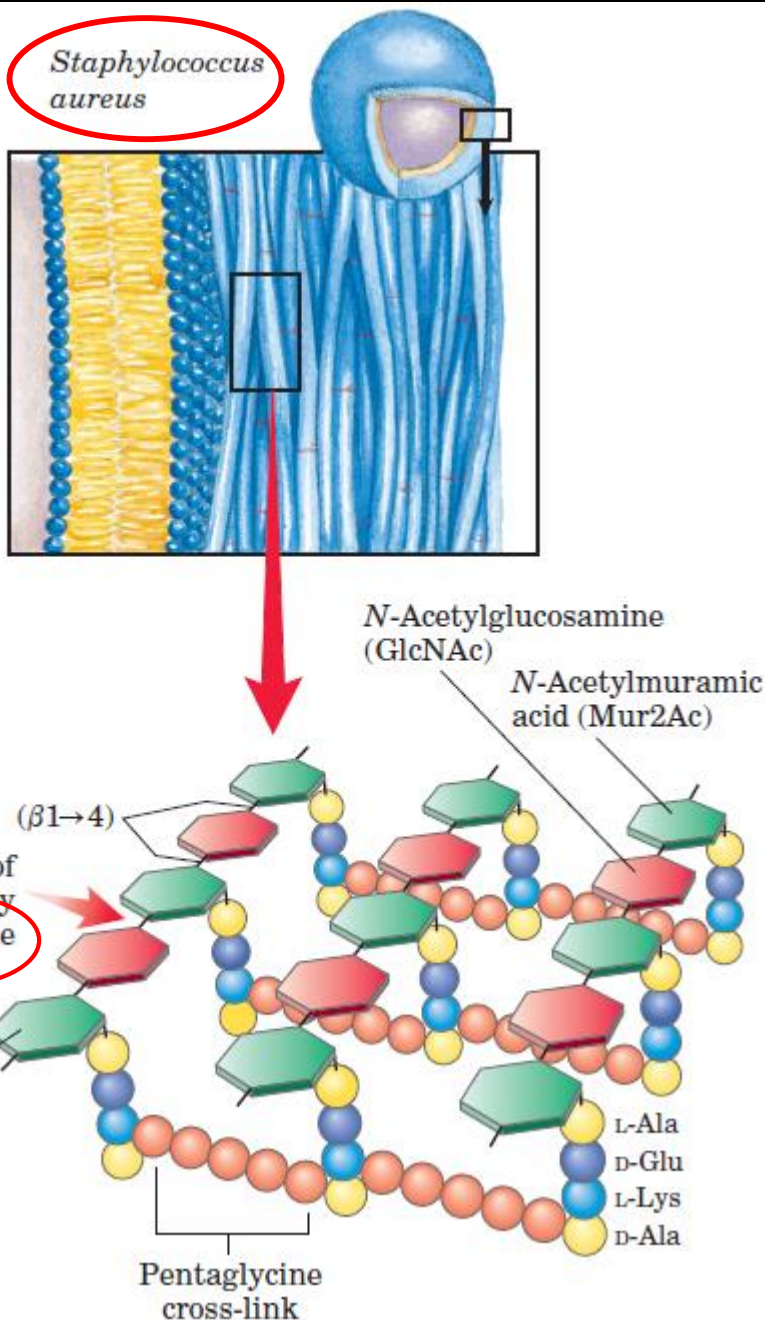
Ετεροπολυσακχαρίτης: άγαρ

Στα κυτταρικά τοιχώματα κόκκινων αλγών (φύκια)

-Τρυβλία Petri
-DNA Gels
-Κάψουλες
φαρμάκων



Γραμμική **αγαρόζη** (κυρίως) και διακλαδισμένη **αγαροπηκτίνη**



Πεπτιδογλυκάνη

Ετεροπολυσακχαρίτης στα τοιχώματα βακτηρίων:

GlcNAc($\beta 1 \rightarrow 4$)Mur2Ac

ο οποίος διασυνδέεται με τετραπεπίδια εγκάρσια

Στα gram (+) βακτήρια υπάρχει και σύνδεση με πενταγλυκίνη \rightarrow πιο ισχυρό τοίχωμα (δεν έχει εξώτερη μεμβράνη) \rightarrow πιο ευαίσθητα σε αντιβίωση (π.χ. *S. aureus*, κίνδυνος ανάπτυξης MRSA)

Αντιμικροβιακοί παράγοντες:

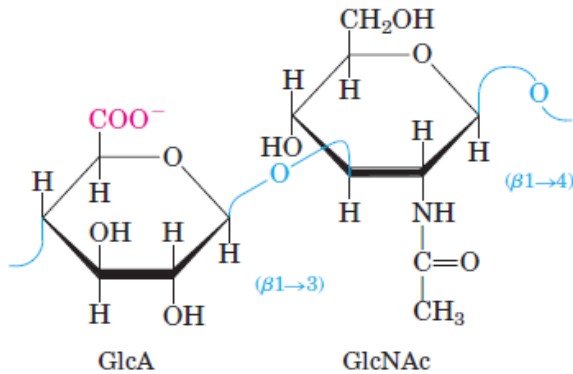
πλήττουν το κυτταρικό τοίχωμα π.χ. λυσοζύμη (χρησιμοποιείται και σε οδοντικά διαλύματα), πενικιλίνη, κ.λπ.

Glycosaminoglycan

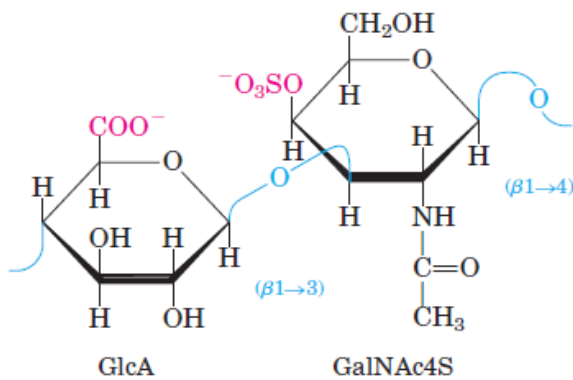
Repeating disaccharide

Number of disaccharides per chain

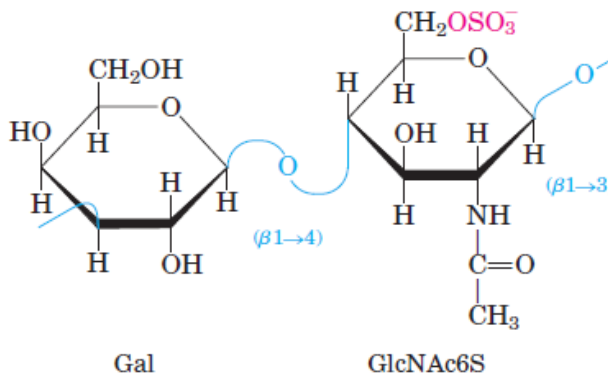
Hyaluronate
~50,000



Chondroitin 4-sulfate
20-60



Keratan sulfate
~25



Γλυκοζαμινογλυκάνες

(ή βλεννοπολυσακχαρίτες)

Στο εξωκυττάριο στρώμα ή θεμέλιο ουσία (extracellular matrix), ως συστατικά βλέννας, στον συνδετικό ιστό μαζί με ινώδεις πρωτεΐνες (κολλαγόνο, ελαστίνη, φιβρονεκτίνη, λαμινίνη)

Επαναλαμβανόμενος δισακχαρίτης:

GlcNAc ή GalNAc + GlcA με SO_4^-

Υψηλή πυκνότητα **αρνητικών** φορτίων

→ εκτεταμένη διαμόρφωση

Υαλουρονικό οξύ: Mr ~10⁶ Da,

λιπαντικό στο αρθρικό υγρό, υαλοειδές

υγρό, στους χόνδρους και τένοντες

Υαλουρονιδάση εκκρίνουν παθογόνα βακτήρια και επίσης, περιέχεται σε ορισμένα δηλητήρια φιδιών

Θειική χονδροϊτίνη, δερματάνη και κερατάνες:

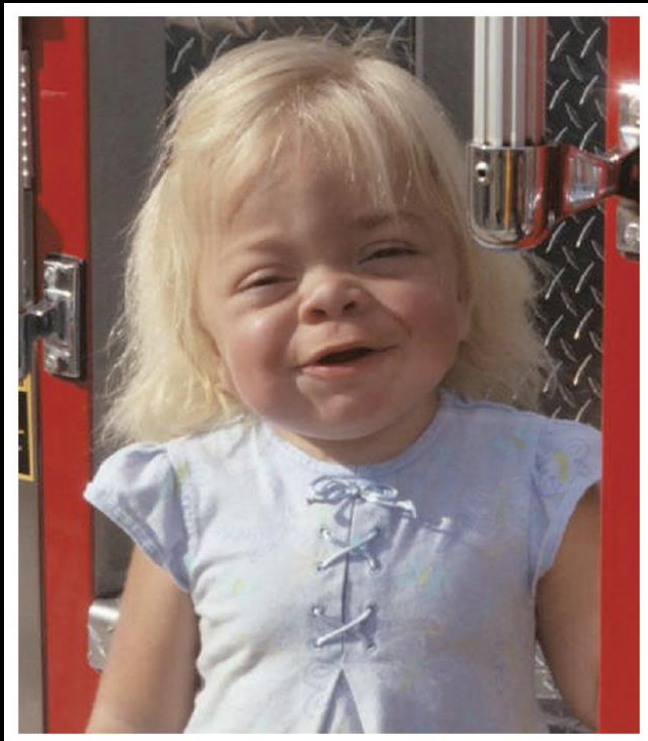
-βραχύτερα πολυμερή

-συνδεδεμένα ομοιοπολικά με πρωτεΐνες



Βλεννοπολυσακχαριδώσεις (MPS)

Λείπει ένζυμο με το οποίο αποικοδομούνται οι γλυκοζαμινογλυκάνες στα λυσοσώματα



Νόσος Hurler

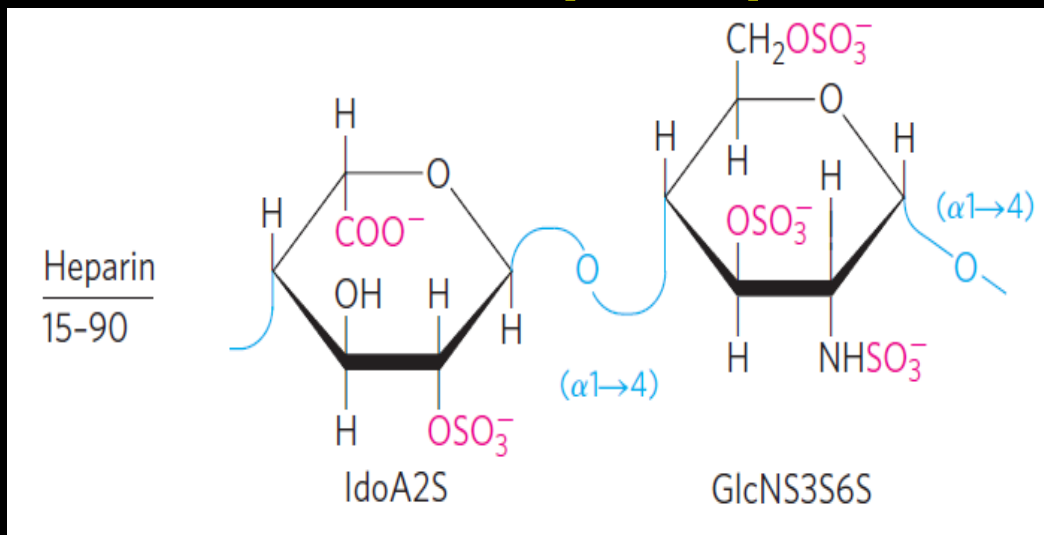
Έλλειψη ιδουρονιδάσης

→ περίσσεια θειικής ηπαράνης και δερματάνης αποθηκεύεται στους μαλακούς ιστούς του προσώπου (πλατιά ρουθούνια, χαμηλή ράχη μύτης, παχιά χείλη και λοβούς αυτιών, ακανόνιστα δόντια)

Διανοητική ανεπάρκεια, αναπτυξιακή καθυστέρηση, πολυοργανική ανεπάρκεια, θάνατος (έως 10 ετών)



Ηπαρίνη



Περιέχει ιδουρονικό οξύ (IdoA)

- Παράγεται από τα σιτευτικά κύτταρα (mast cells)
- Φυσικό αντιπηκτικό: προσδένει την αντιθρομβίνη, της αλλάζει διαμόρφωση με αποτέλεσμα να δεσμεύει τον παράγοντα Xa και την θρομβίνη (η οποία θα βοηθούσε στο να παραχθεί ο θρόμβος)
- Υψηλότερη πυκνότητα **αρνητικών φορτίων** από οποιοδήποτε άλλο μόριο
- Χρησιμοποιείται στις μεταγγίσεις και μετά από χειρουργεία, στη θεραπεία θρομβώσεων και καρδιαγγειακών επεισοδίων
- Ως αντιπηκτικά σε εργαστηριακά σωληνάρια γενικής αίματος

Συζευγμένα σάκχαρα

❖ Πρωτεογλυκάνες

- ❖ συνδέονται ομοιοπολικά με διαμεμβρανική ή εκκρινόμενη πρωτεΐνη
- ❖ ~95% υδατάνθρακες (μοιάζουν πιο πολύ με πολυσακχαρίτη)
- ❖ Εξωκυττάριο στρώμα και συνδετικός ιστός

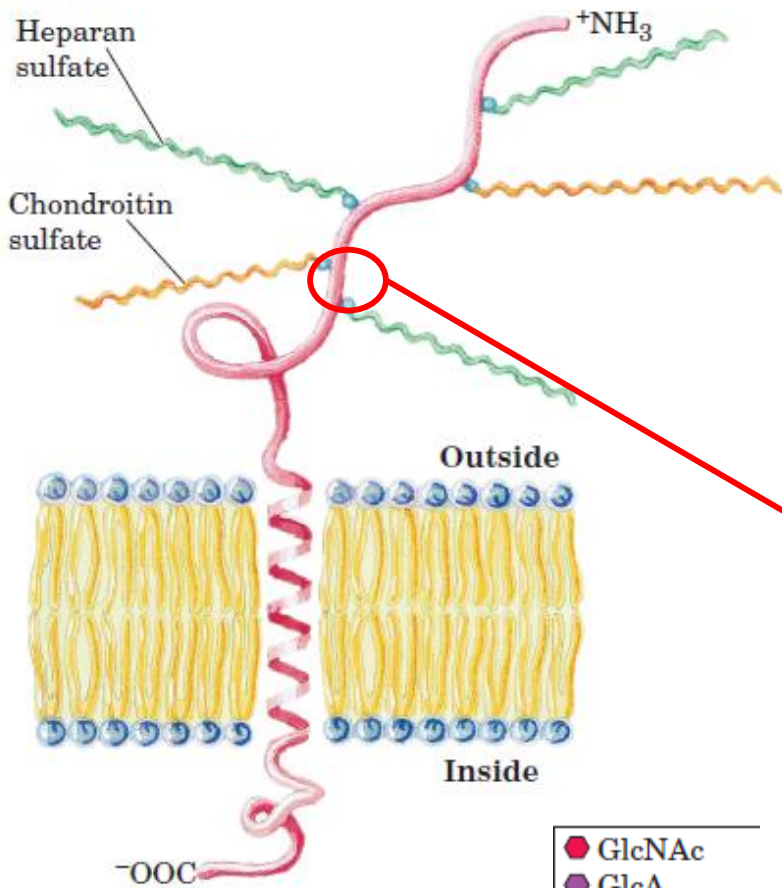
❖ Γλυκοπρωτεΐνες

- ❖ Πρωτεΐνη στην οποία συνδέονται ομοιοπολικά ποικίλοι ολιγοσακχαρίτες
- ❖ ~5% υδατάνθρακες (εύρος 1-70%)
- ❖ Εξωτερική πλευρά κυτταρικής μεμβράνης, εξωκυττάριο στρώμα, αίμα, σύμπλοκο Golgi, εκκριτικά κοκκία, λυσοσώματα

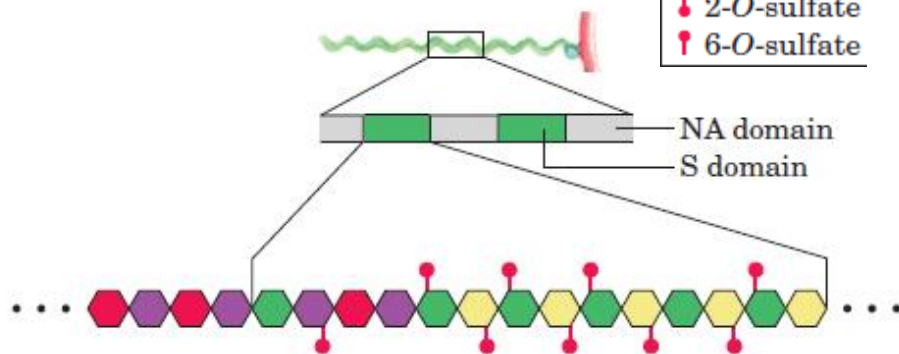
❖ Γλυκολιπίδια

- ❖ Λιποσακχαρίτης LPS, Ομάδες αίματος

(a) Syndecan



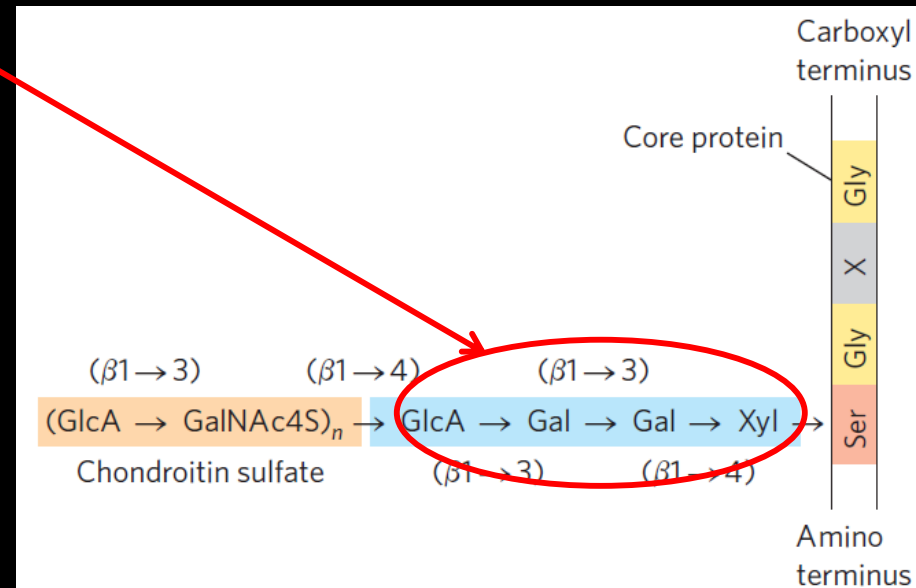
(b) Heparan sulfate



Πρωτεογλυκάνες

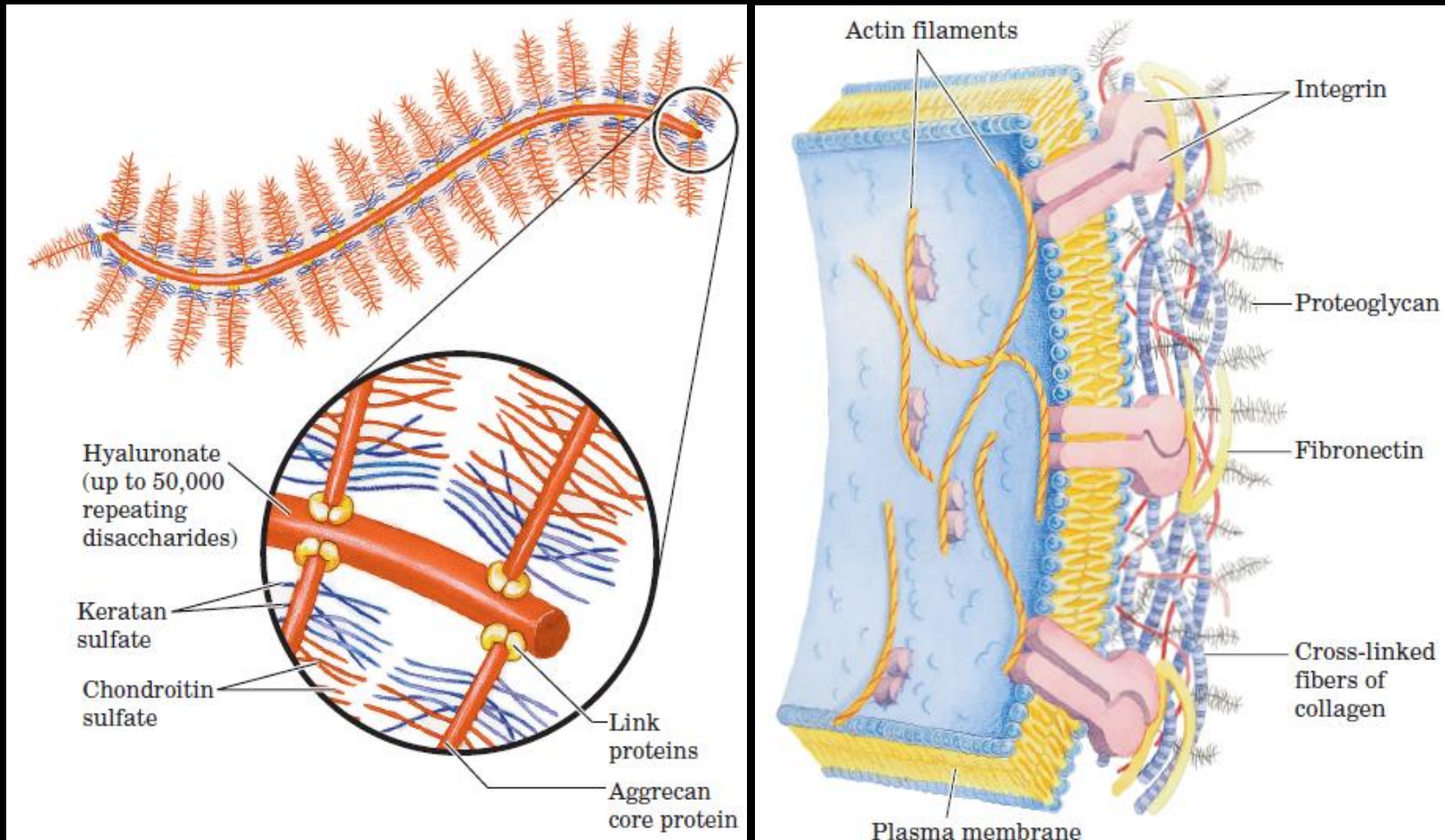
40 είδη με βασική μονάδα μια «κεντρική πρωτεΐνη» π.χ. **συνδεκάνη** (Mr 56 kDa) ή **γλυπικάνη** (με GPI άγκυρα)

Σύνδεση με τετρασακχαριτική γέφυρα



Η **θεική ηπαράνη** περιέχει ορισμένες περιοχές με πολλές θεικές ομάδες (**S domain**) με τις οποίες έλκει ένζυμα [όπως η λιπάση των λιποπρωτεϊνών (LPL)] και ιούς (π.χ. HSV-1/2)

Αγгреκάνη και άλλες ινώδεις πρωτεΐνες στο στρώμα

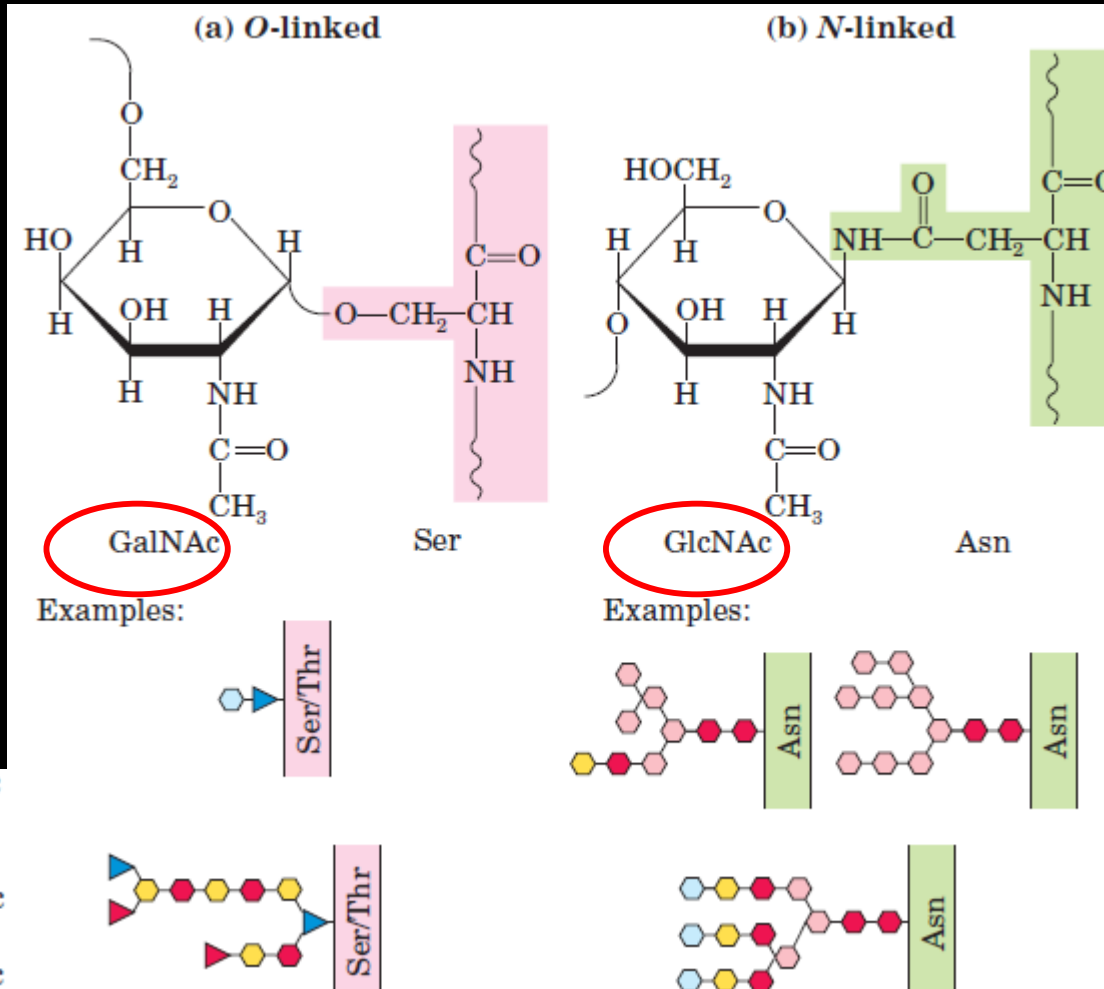


Γλυκοκάλυκας
(στα ενδο- και
επι-θηλιακά
κύτταρα)

Κάθε αγгреκάνη (M_r 250 kDa) έχει πολλαπλές αλυσίδες θειικής χονδροϊτίνης και κερατάνης συνδεόμενες με σακχαρικές γέφυρες (σύνολο $\sim 2 \times 10^6$ Da)
100 αγгреκάνες συνδέονται με ένα μόριο υαλουρονικού (τελικό σύνολο $> 2 \times 10^8$ Da)

Οστεοαρθρίτιδα: αποικοδόμηση αγгреγκάνης και κολλαγόνου

O- και N-γλυκοζιτικός δεσμός



Στις γλυκοπρωτεΐνες

Ιδιαίτερα γλυκοζυλιωμένη η γλυκοφορίνη Α της μεμβράνης ερυθροκυττάρων, οι πρωτεΐνες των λυσοσωμάτων, οι πρωτεΐνες του γάλακτος, οι ανοσοσφαιρίνες, η ερυθροποιητίνη κ.λπ.

Πεπτιδικές ορμόνες όπως οι FSH, LH, TSH αναγνωρίζονται μέσω των ολιγοσακχαριτών τους από ειδικούς υποδοχείς στο ήπαρ (ρύθμιση $t_{1/2}$)

Σερίνη ή Θρεονίνη

Ασπαργίνη



Γλυκολιπίδια LPS

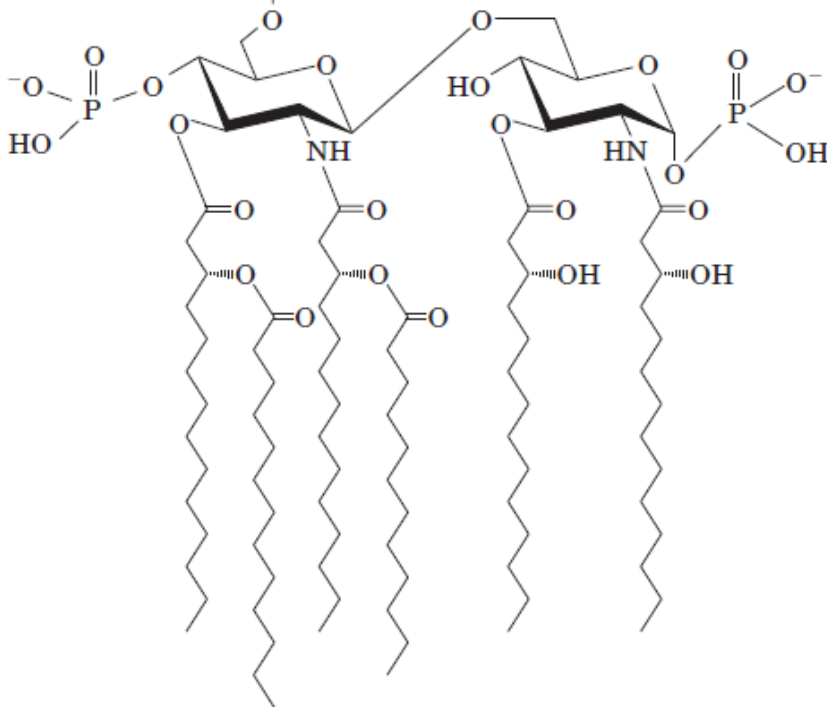
Καθορίζει ορότυπο
(O-αντιγόνο)

O-Specific
chain

- GlcNAc
- Man
- Glc
- Gal
- ▲ AbeOAc
- ▲ Rha
- Kdo
- Hep

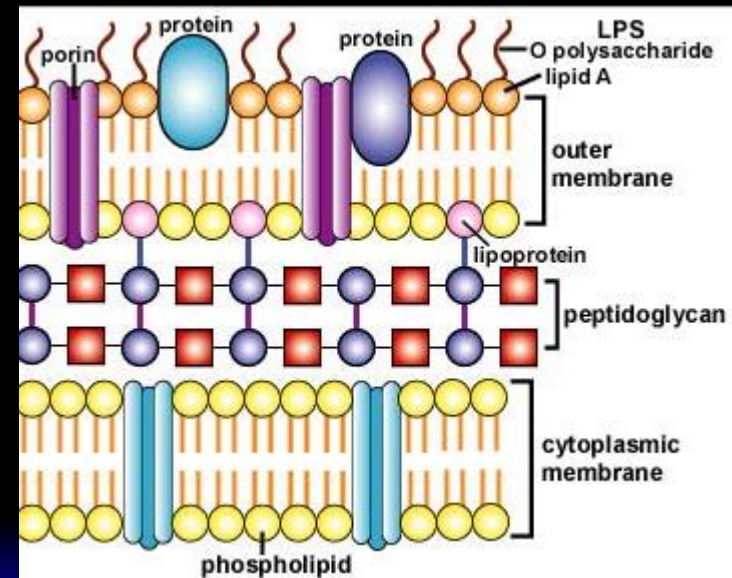


Core



Lipid A
(ενδοτοξίνη)

Σε gram (-) βακτήρια (π.χ. *Salmonella typhimurium*, *E. coli*), ο **LPS λιποσακχαρίτης** είναι το κύριο συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης και μπορεί να προκαλέσει τοξικό σοκ
Αναγνωρίζεται από αντισώματα και TLR

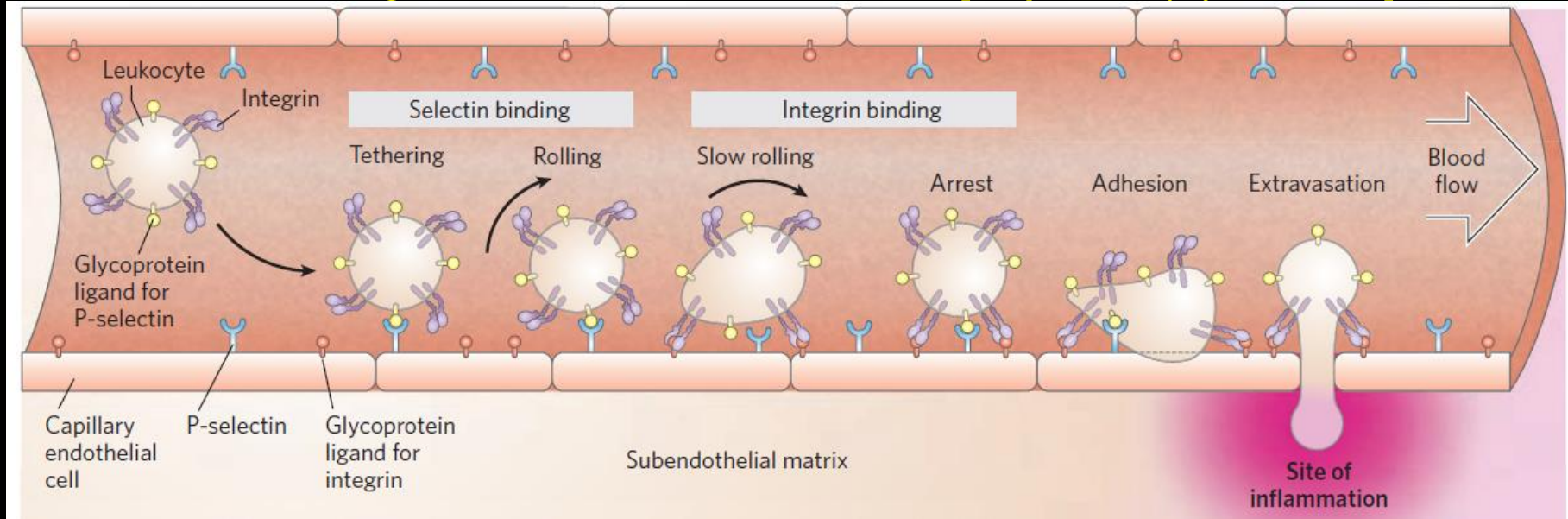


Ομάδες αίματος

Πρόσδεση *Vibrio cholerae* στο GM1



Ρόλος λεκτινών στη φλεγμονή



Προσέλκυση, προσκόλληση και εξαγγείωση λευκοκυττάρων σε ιστούς που φλεγμαίνουν

- Αύξηση έκφρασης *P*-σελεκτίνης (**επιλεκτίνης**) και γλυκοπρωτεΐνης-συνδέτη ιντεγκρίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα της εστίας φλεγμονής
- Πρόσδεση ειδικής γλυκοπρωτεΐνης των λευκοκυττάρων στη *P*-σελεκτίνη
- Επιβράδυνση και κύλιση των λευκοκυττάρων
- Προσκόλληση μέσω της ισχυρότερης αλληλεπίδρασης **ιντεγκρίνης** των λευκοκυττάρων με συνδέτη τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα → **Εξαγγείωση** των λευκοκυττάρων

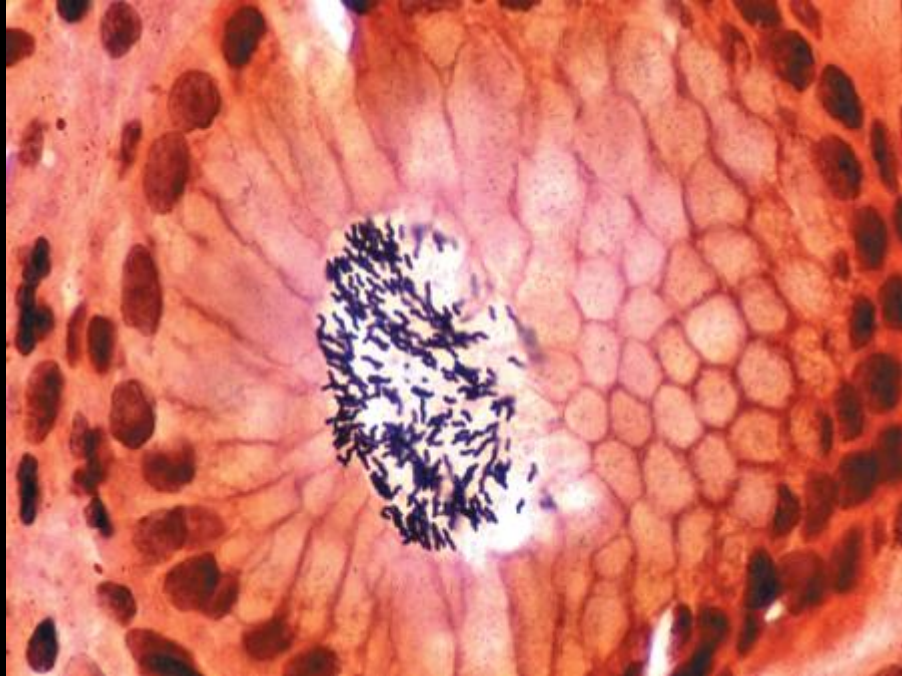
Οικογένεια *P*-, *L*-, *E*-σελεκτινών στα αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα, ενδοθήλιο



Γαστρικό Έλκος

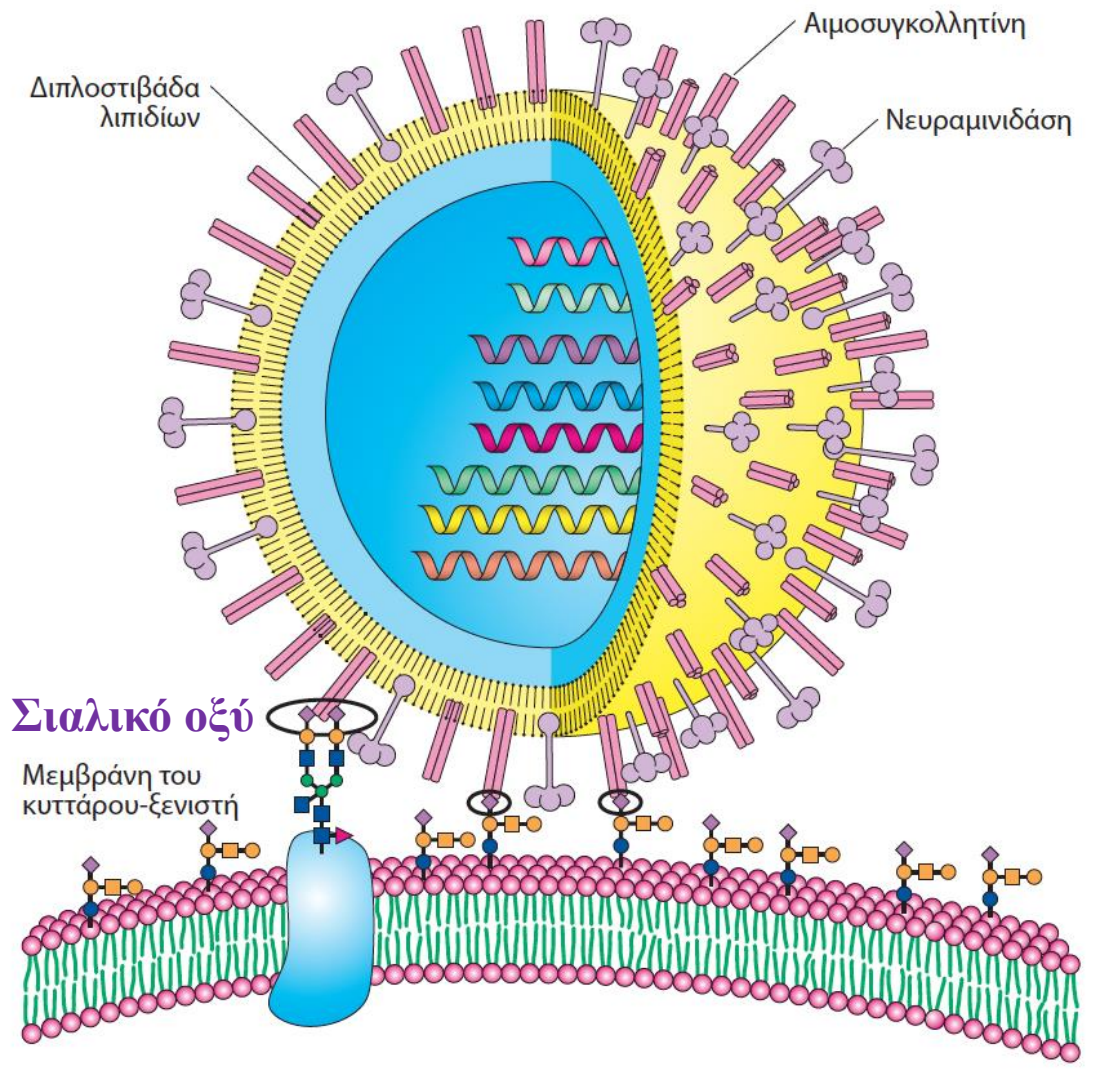
Από *Helicobacter pylori*

1-2% κίνδυνος και για καρκίνο στομάχου



Το gram (-) ελικοβακτηρίδιο διαθέτει λεκτίνες (adhesins) με τις οποίες προσκολλάται σε ολιγοσακχαρίτες μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών των επιθηλιακών κυττάρων του στομάχου: ανάμεσά τους και το **Lewis b** αντιγόνο (→ αυξημένη επίπτωση σε ανθρώπους ομάδας αίματος O)

Συνθετικά ανάλογα του *Le^b* ίσως χρήσιμα στην πρόληψη έλκους



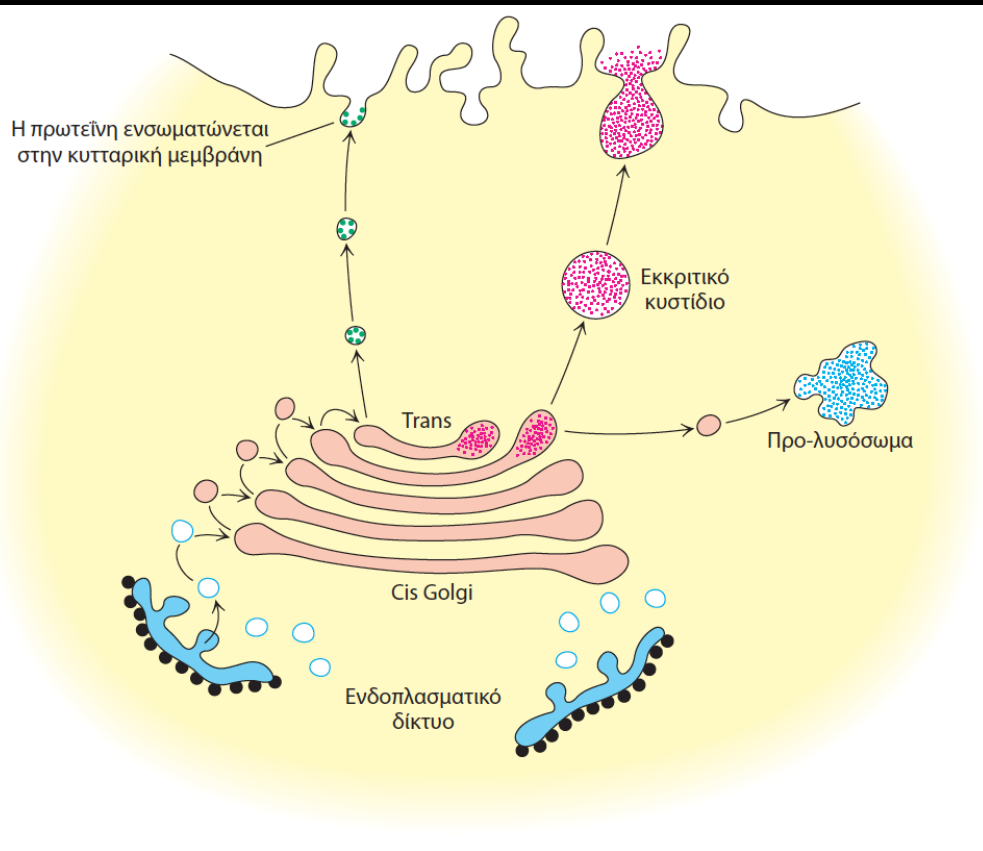
Ιός της γρίπης

Η λεκτίνη του ιού της γρίπης (αιμοσυγκολλητίνη, HA) είναι απαραίτητη για την πρόσδεση του ιού σε ολιγοσακχαρίτη της επιφάνειας του κυττάρου-ξενιστή που περιέχει σιαλικό οξύ και μια σιαλιδάση (νευραμινιδάση, NA) του ιού το αποκόπτει και πυροδοτεί την είσοδο του ιού και τη λοίμωξη

Αναστολείς NA:
Oseltamivir (Tamiflu),
Zanamivir (Relenza)



Μεταφορά από Golgi σε λυσόσωμα



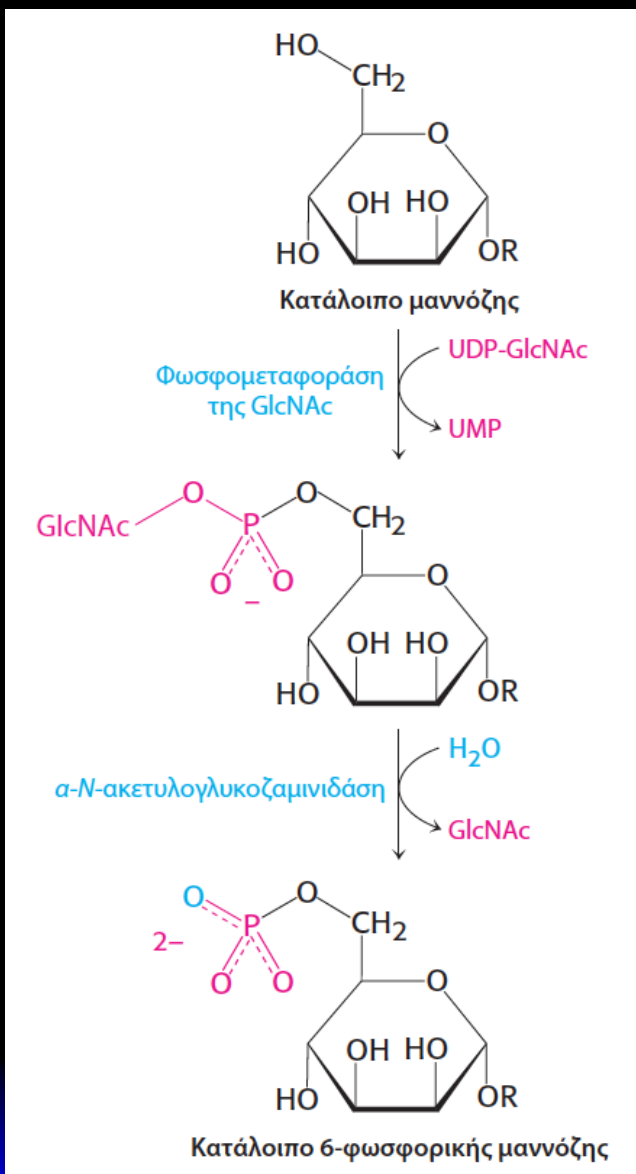
Μέσω ενζυμικής δράσης, ολιγοσακχαρίτης με **6-P-Man** επισημαίνεται σε όλες τις νεο-συντεθειμένες λυσοσωματικές πρωτεΐνες (συνήθως υδρολάσες) στη συσκευή Golgi για μεταφορά στο λυσόσωμα

Μια μεμβρανική λεκτίνη, ο υποδοχέας cation-dependent **mannose-6-phosphate receptor (M6PR)** αναγνωρίζει τις πρωτεΐνες αυτές στο trans Golgi και τις συσκευάζει σε κυστίδιο για λυσόσωμα

Όταν το κυστίδιο φθάσει στο λυσόσωμα, ο υποδοχέας χάνει τη συγγένεια με τη 6-P-Man λόγω χαμηλού pH



Βλεννολιπιδώσεις (ML)



Σε Man του ολιγοσακχαρίτη, προστίθεται αρχικά φωσφο-N-ακέτυλο γλυκοζαμίνη μέσω φωσφομεταφοράσης και UDP-GlcNAc. Σε δεύτερο βήμα, αφαιρείται GlcNAc μέσω γλυκοζαμινιδάσης και απομένει **6-P-Man**

Βλεννολιπίδωση ML τύπου II (ή I-cell, νόσος εγκλείστων: Inclusions)

Μετάλλαξη στη φωσφομεταφοράση της GlcNAc: δεν φωσφορυλιώνονται οι μαννόζες, δεν οδηγούνται τα υδρολυτικά ένζυμα στο λυσόσωμα (αλλά εκκρίνονται)

Σοβαρό νόσημα με αναπτυξιακά προβλήματα, νανισμό, ηπατοσπληνομεγαλία, καρδιακή ανεπάρκεια, επιρρέπεια σε λοιμώξεις

Σύνοψη
ρόλου
ολιγοσακχαριτών
στις
αλληλεπιδράσεις
κυττάρων, ιών,
βακτηρίων και
πρωτεϊνών

