

Кононов Леонид Олегович

ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ГЛИКОБИОЛОГИЯ

<https://углеводы.su>

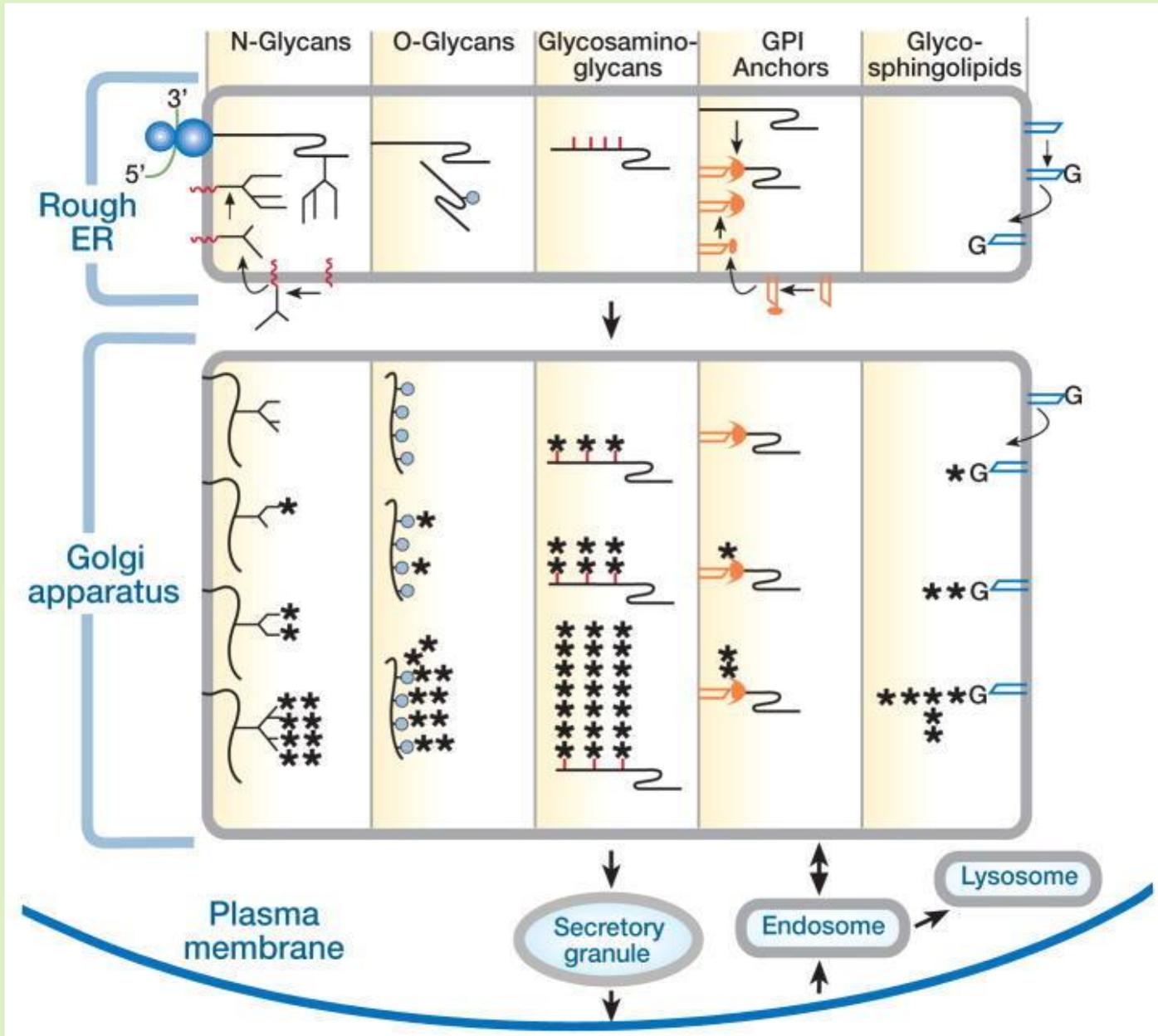
Лекция 4

GPI-Заякоренные белки
Протеогликаны и гликозаминогликаны
Полисахариды
Гликаны клеточной стенки бактерий
Гликолипиды
Углевод-углеводные взаимодействия

6. *Essentials of glycobiology*, A. Varki, et al. (Eds.), 3d edn., 2017, Ch. 11, 12, 16, 17, 38.
7. *Comprehensive Glycoscience*. 2007, Ch. 3.05, p. 79 (1796); Ch. 3.31, p. 733 (2440); Ch. 3.34, p. 787 (2491).
8. *Glycoscience. GlycoChemistry and Chemical Biology*, 2008, Ch. 6.5; Ch. 7.1; Ch. 7.3; Ch. 7.4.
24. *Bacterial Lipopolysaccharides*, 2011, Ch. 1; Ch. 2; Ch. 3; Ch. 8, Ch. 9, Ch. 10; Ch. 12, Ch. 13.

Биосинтез гликоконъюгатов в эукариотах

3



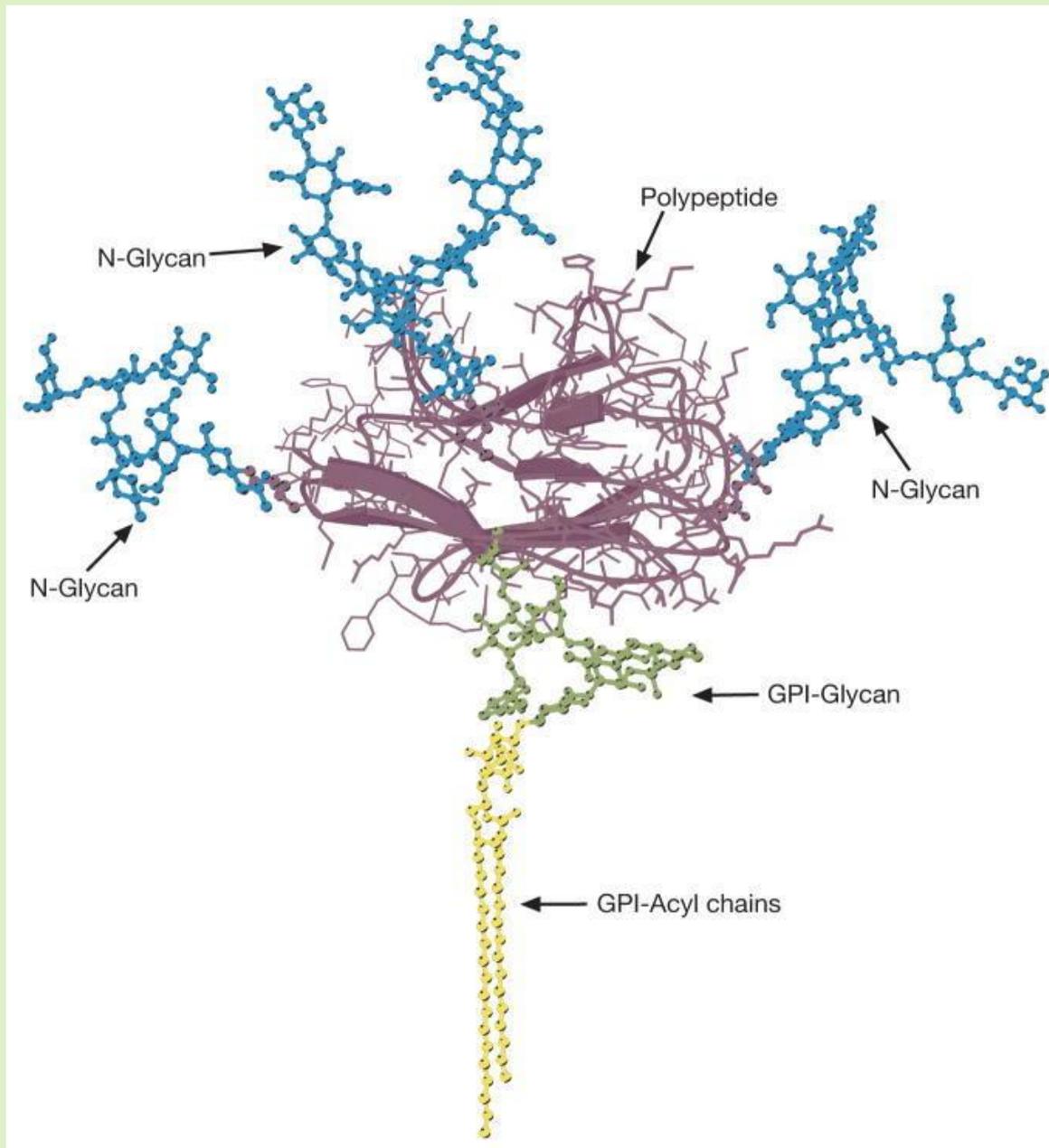
GPI-Заякоренные белки

Пример GPI-заякоренного белка

5

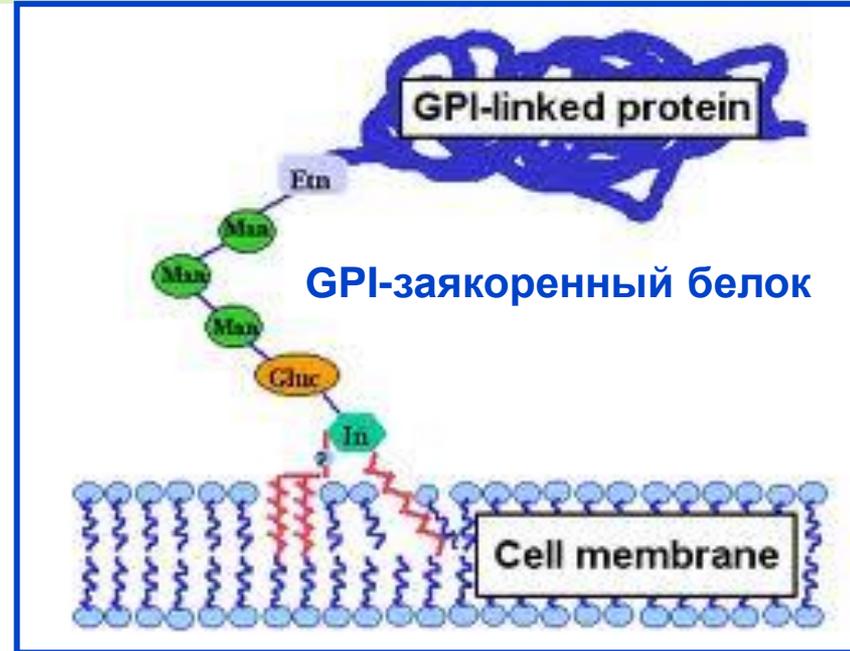
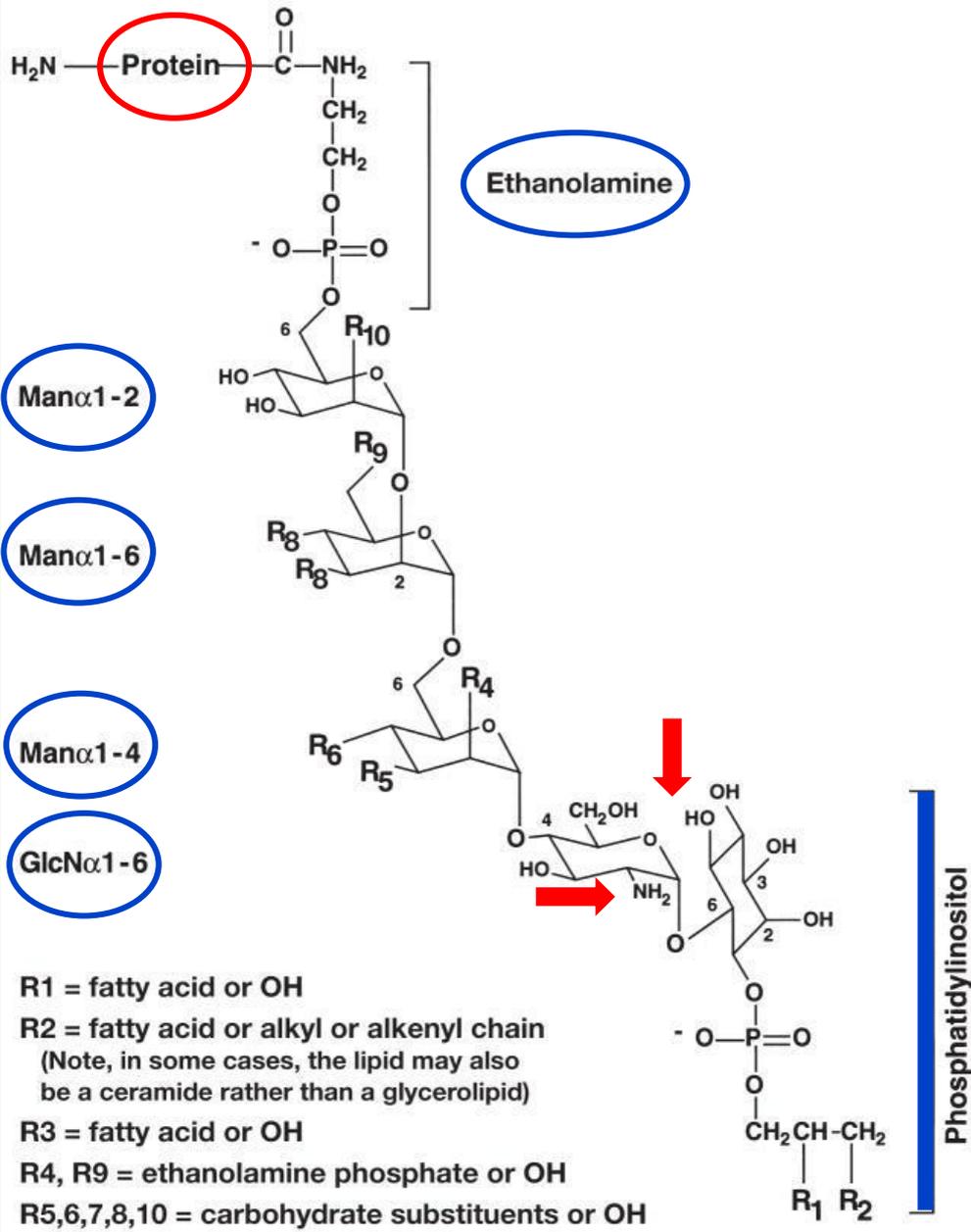
Гликопротеин Thy-1

(THYmocyte differentiation antigen 1)



Общая схема строения GPI-якоря (кор)

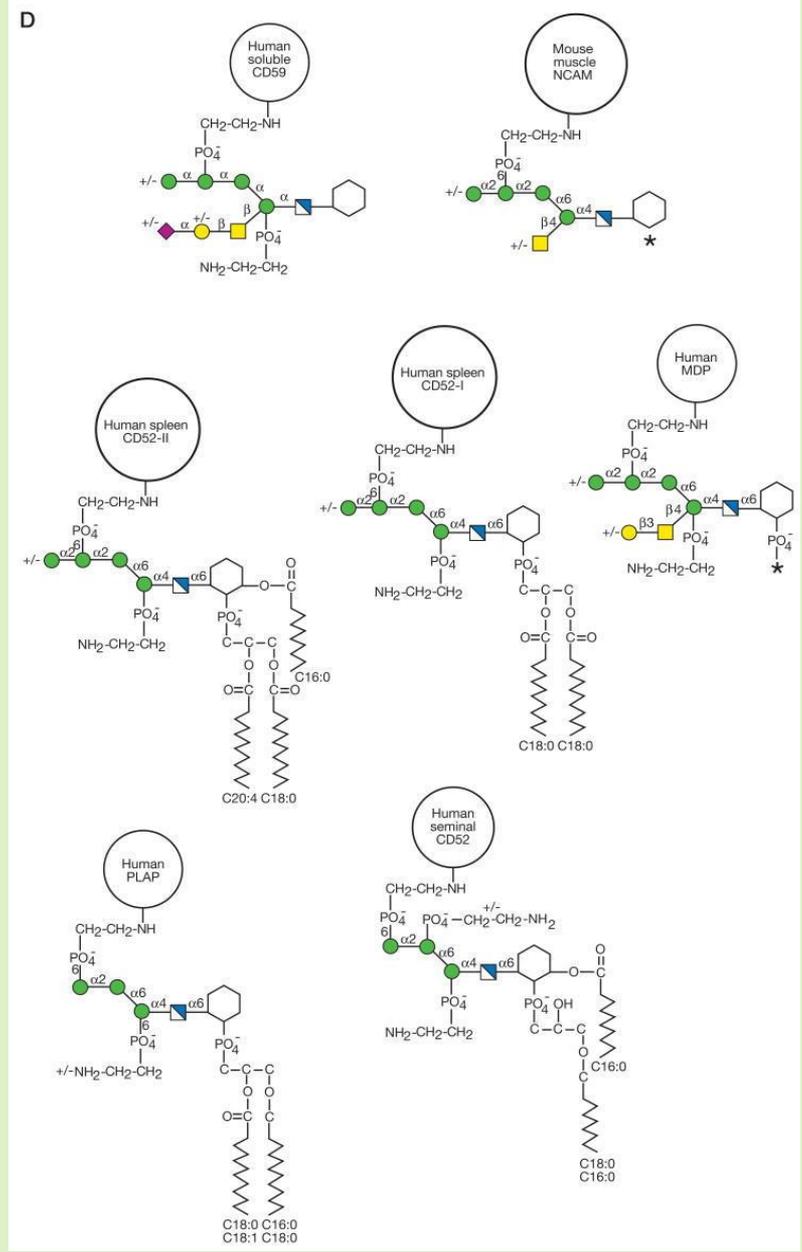
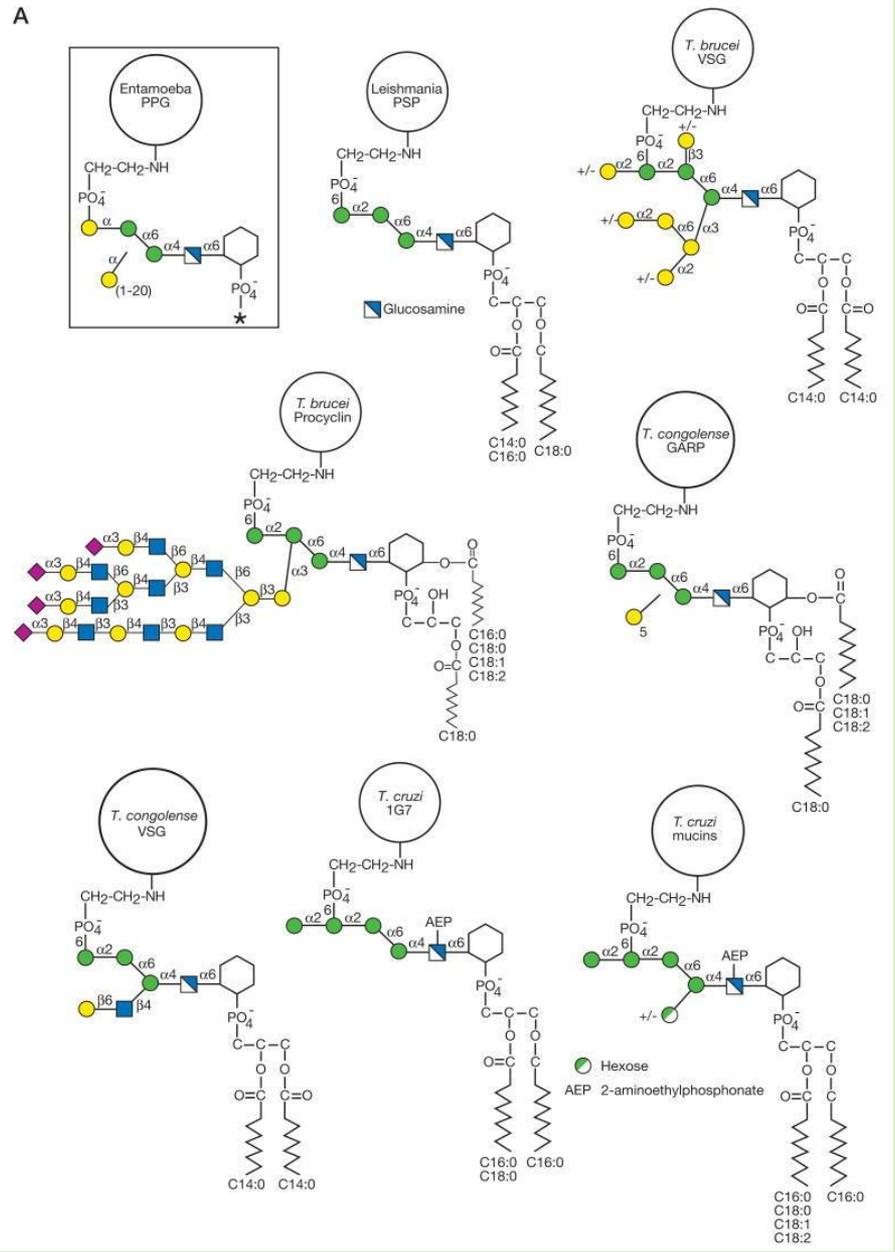
6



GPI =
Glycosyl Phosphatidyl Inositol

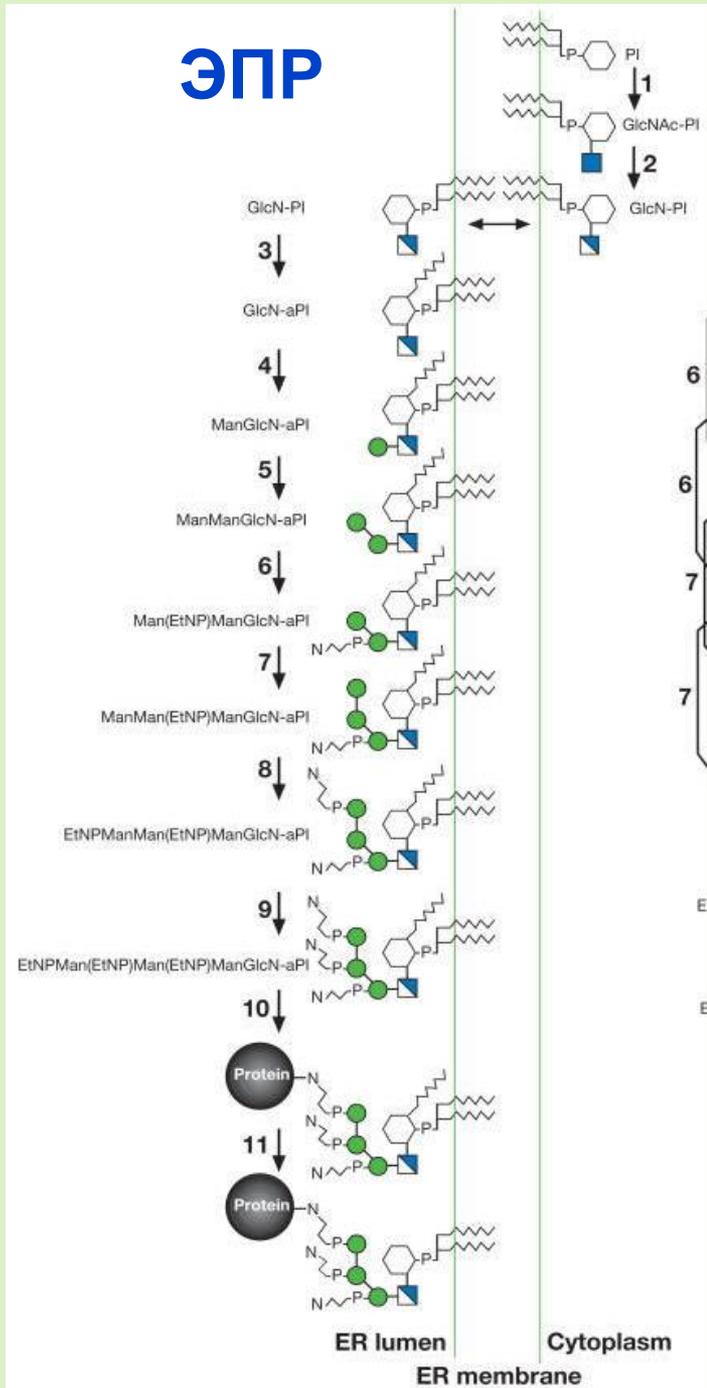
GPI = гликозил-фосфатидил-инозит

Варианты структур GPI-якоря



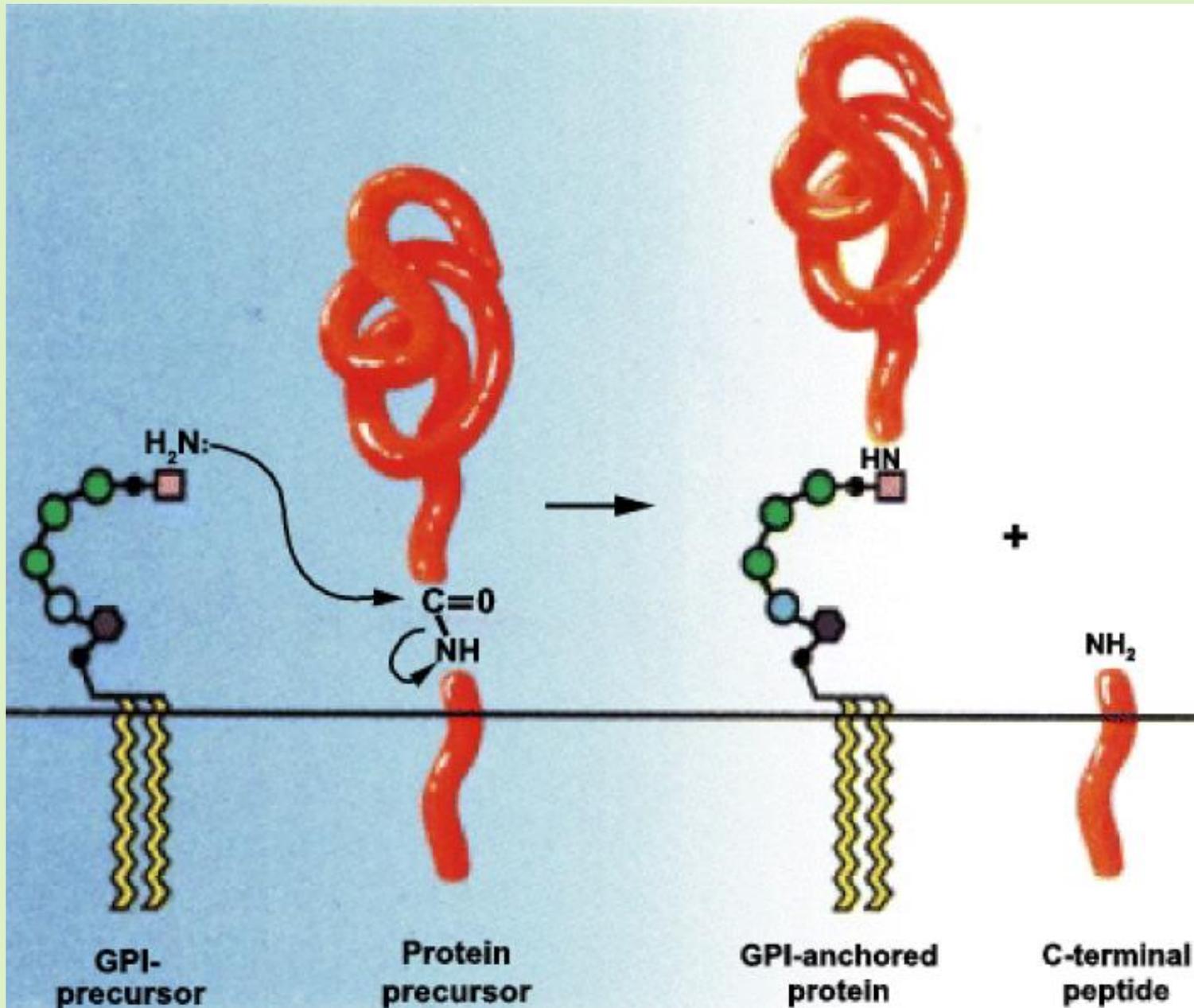
Биосинтез GPI-якора

ЭПР



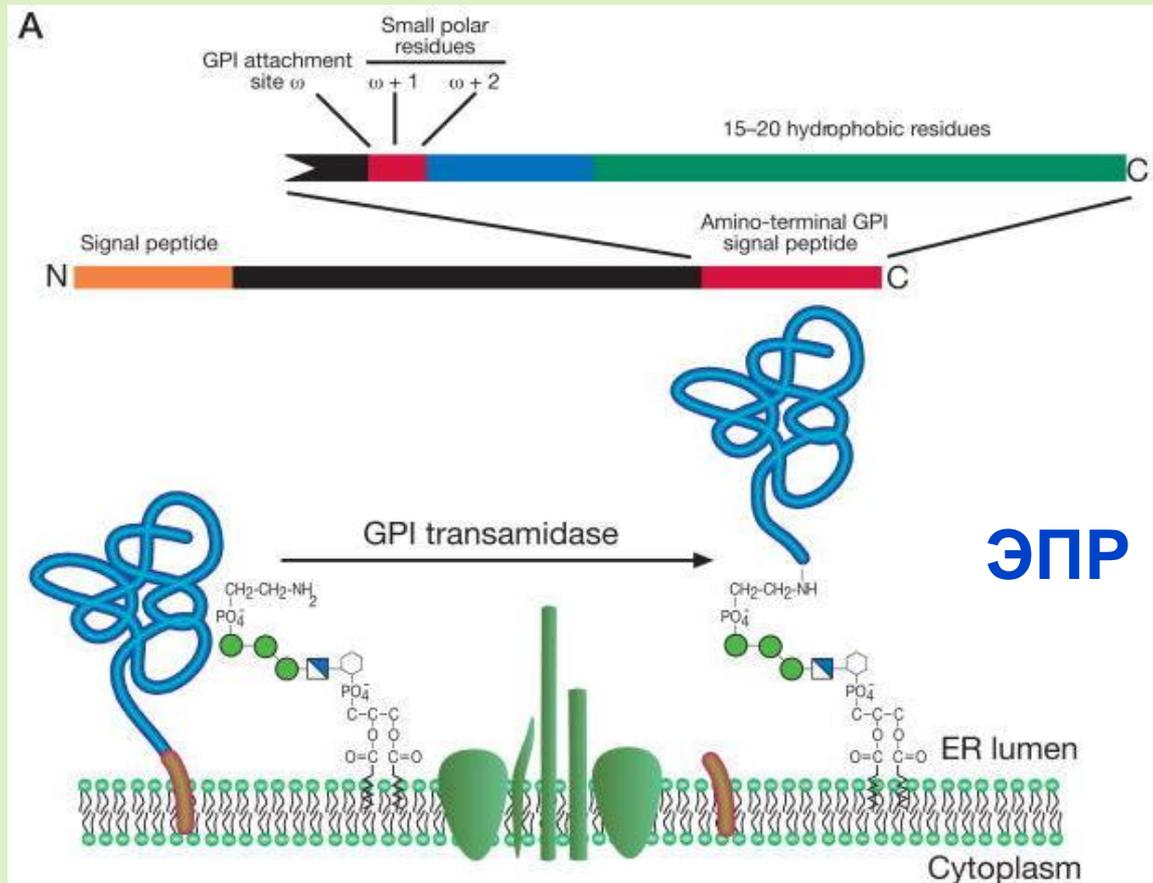
Присоединение белка к GPI-якорю + процессинг

9



Присоединение белка к GPI-якорю + процессинг

10



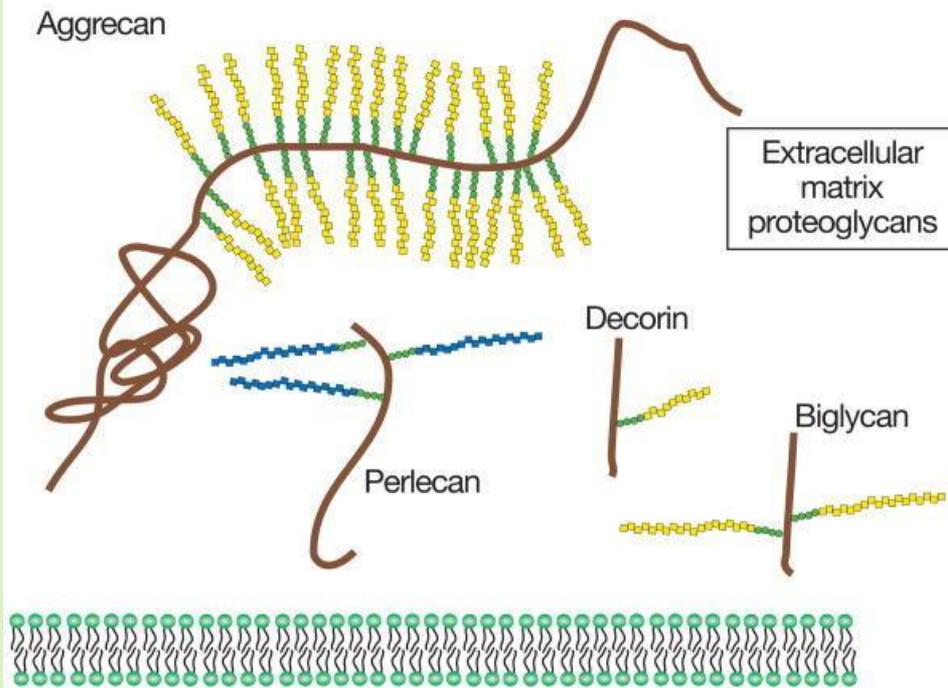
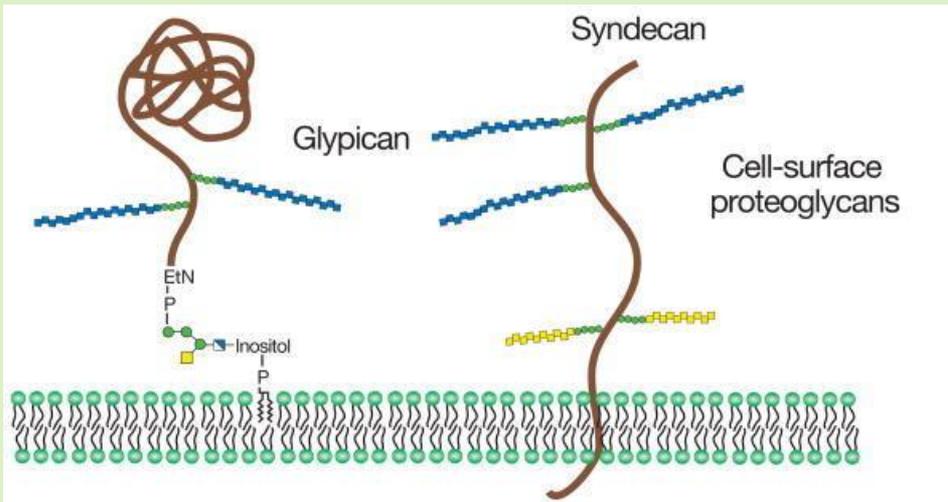
Protein	GPI signal sequence	
Acetylcholinesterase (<i>Torpedo</i>)	NQFLPKLLNATAC	DGELSSSGTSSSKGIIFYVLFSILYLIFY
Alkaline phosphatase (<i>placenta</i>)	TACDLAPPAGTTD	AAHPGRSVVPALLPLLAGTLLLLLETATAP
Decay accelerating factor	HETTPNKGSGTTS	GTRLLSGHTCFTLTGLLGLVTMGLLT
PARP (<i>T. Brucei</i>)	EPEPEPEPEPEPG	AATLKSVALPFAIAAAALVAAF
Prion protein (<i>hamster</i>)	QKESQAYYDGRRS	SAVLFSPPVILLISFLIFLMVG
Thy-1 (<i>rat</i>)	KTINVIRDKLVKC	GGISLLVQNTSWLLLLLLSFLQATDFISI
Variant surface glycoprotein (<i>T. Brucei</i>)	ESNCKWENNACK D	SSILVTKKFALTVVSAAFVALLF

Boldfaced amino acid is the site of attachment of the GPI. Sequence to the right of the space is cleaved from the protein by the transpeptidase upon anchor addition.



Протеогликаны и гликозаминогликаны

Примеры протеогликанов: архитектура



— Кор (полипептид)

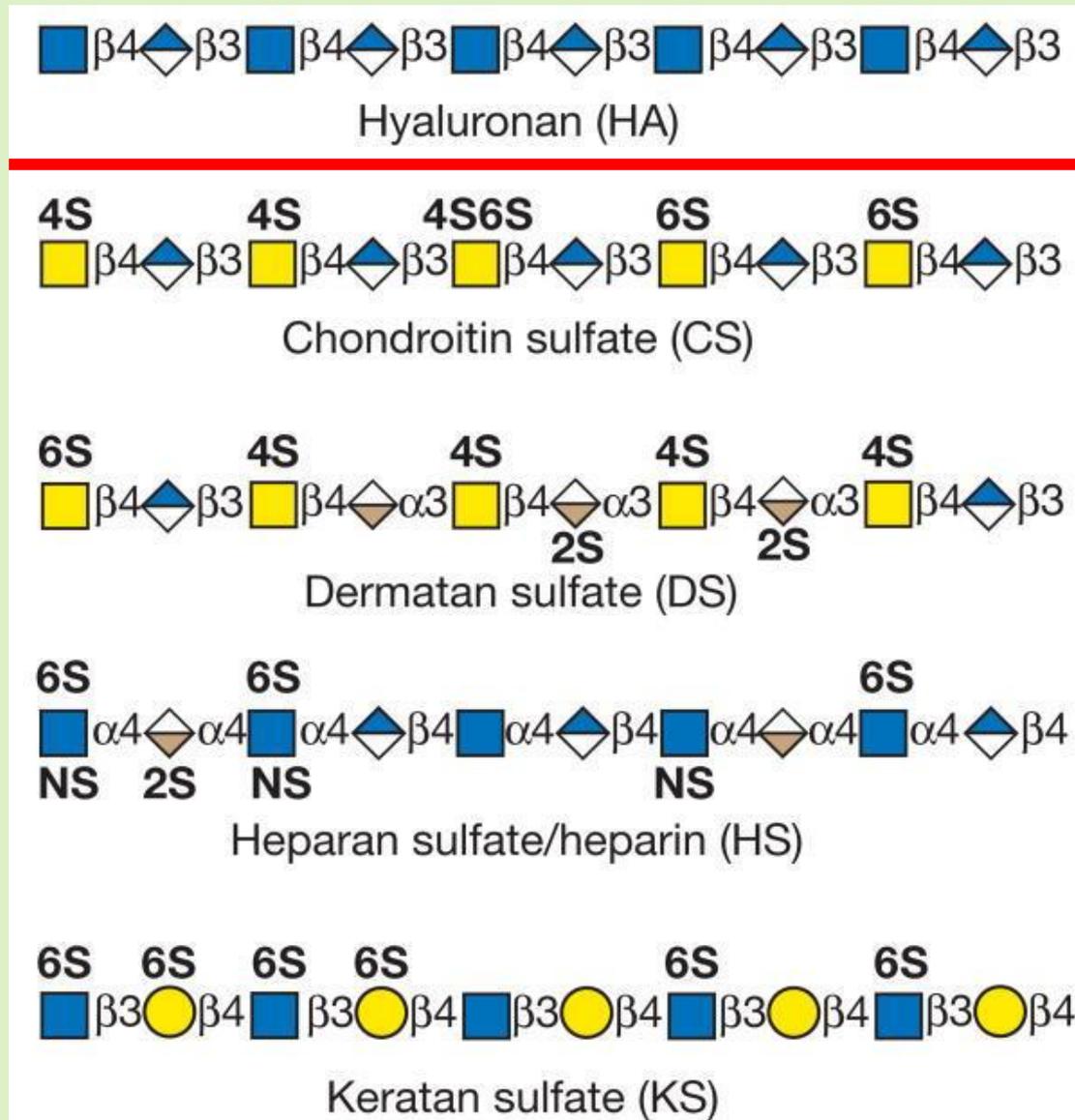
Гликозаминогликаны (ГАГ):

— Гепарансульфат

— Хондроитинсульфат
/дерматансульфат

Протеогликан	Кор (кДа)	Число цепей ГАГ
Агрекан	208–220	~100
Перлекан	400	1–3
Глипиканы	1–6	~60
Синдеканы	1–4	31–45
Бигликан	38	1–2
Декорин	36	1

Гликозаминогликаны (ГАГ) позвоночных



НЕ связан ковалентно с белком

~80 остатков в цепи ГАГ (20 кДа)

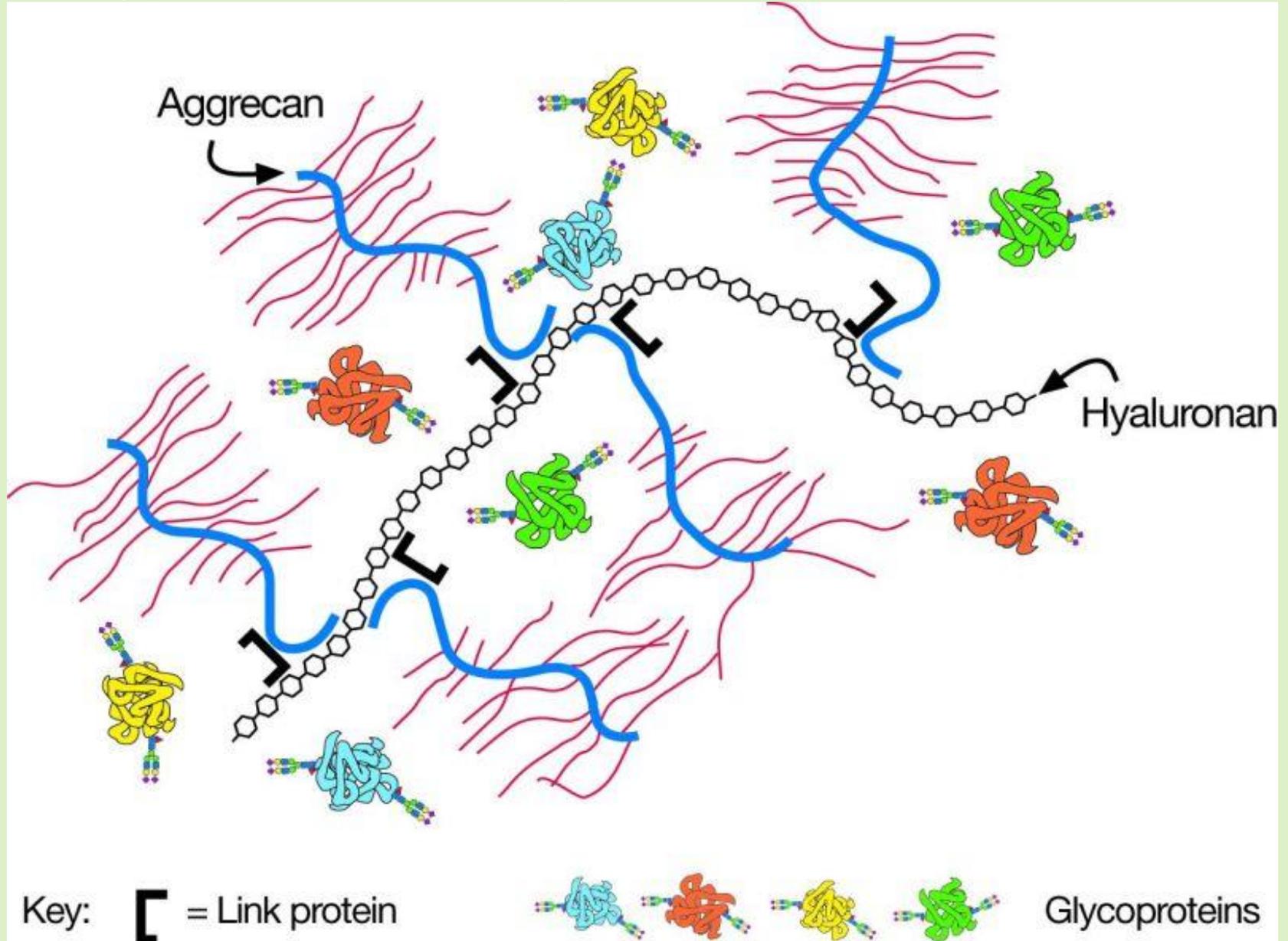
Ср.: 10–12 остатков в типичном 2-х-антенном N-гликане ГП

Гепарансульфат и гепарин – «родственники»

Characteristics	Heparan sulfate	Heparin
Soluble in 2 M potassium acetate (pH 5.7, 4°C)	yes	no
Size	10–70 kD	7–20 kD
Sulfate/hexosamine ratio	0.8–1.8	1.8–2.6
GlcNSO ₃	40–60%	≥80%
Iduronic Acid	30–50%	≥70%
Binding to antithrombin	0–0.3%	~30%
Site of synthesis	virtually all cells	Heparin is made solely as serglycin proteoglycan by connective-tissue-type mast cells

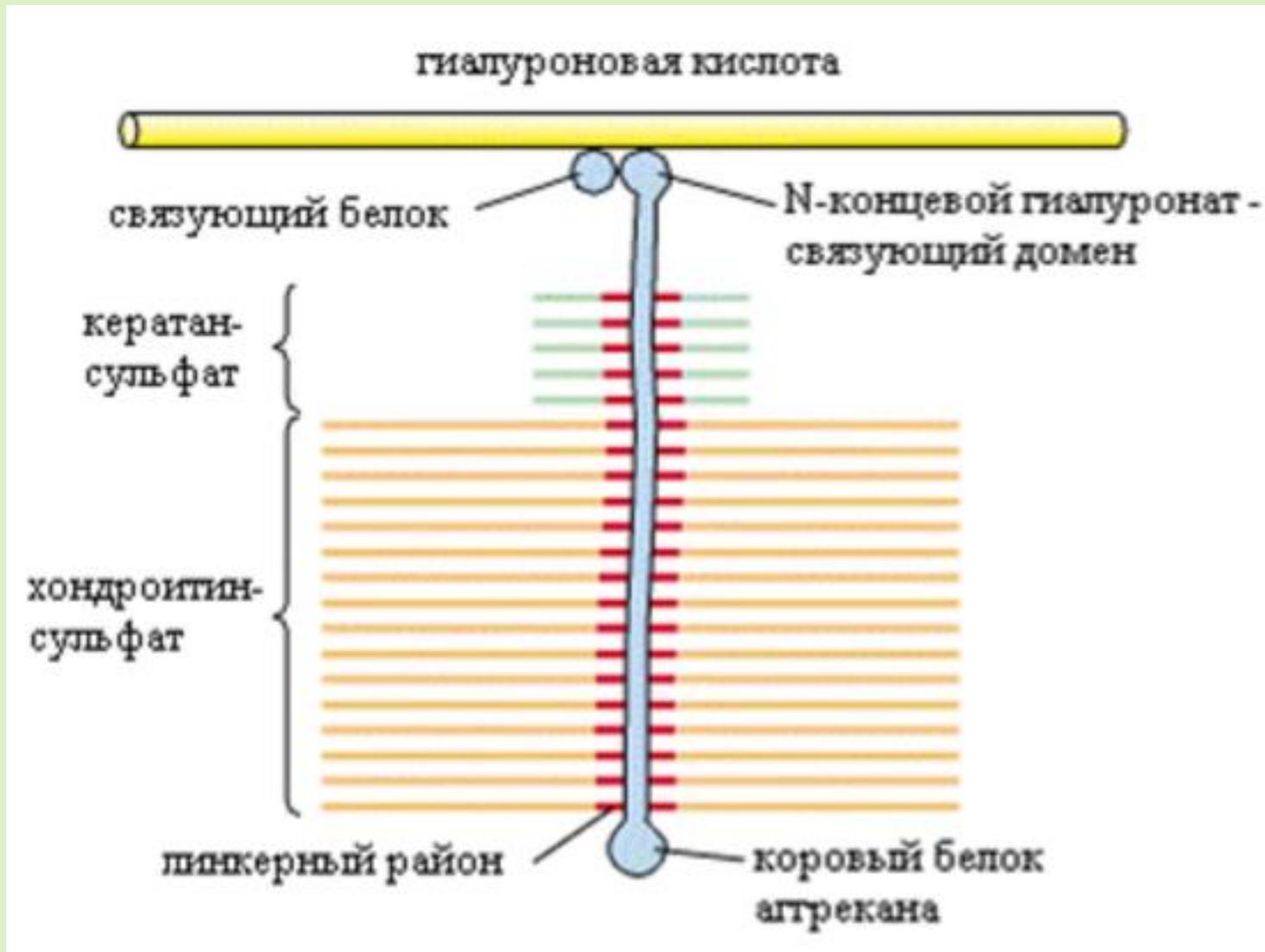
Агрегат хрящевого протеогликана (агрекана) с гиалуронатом и связующим белком

15

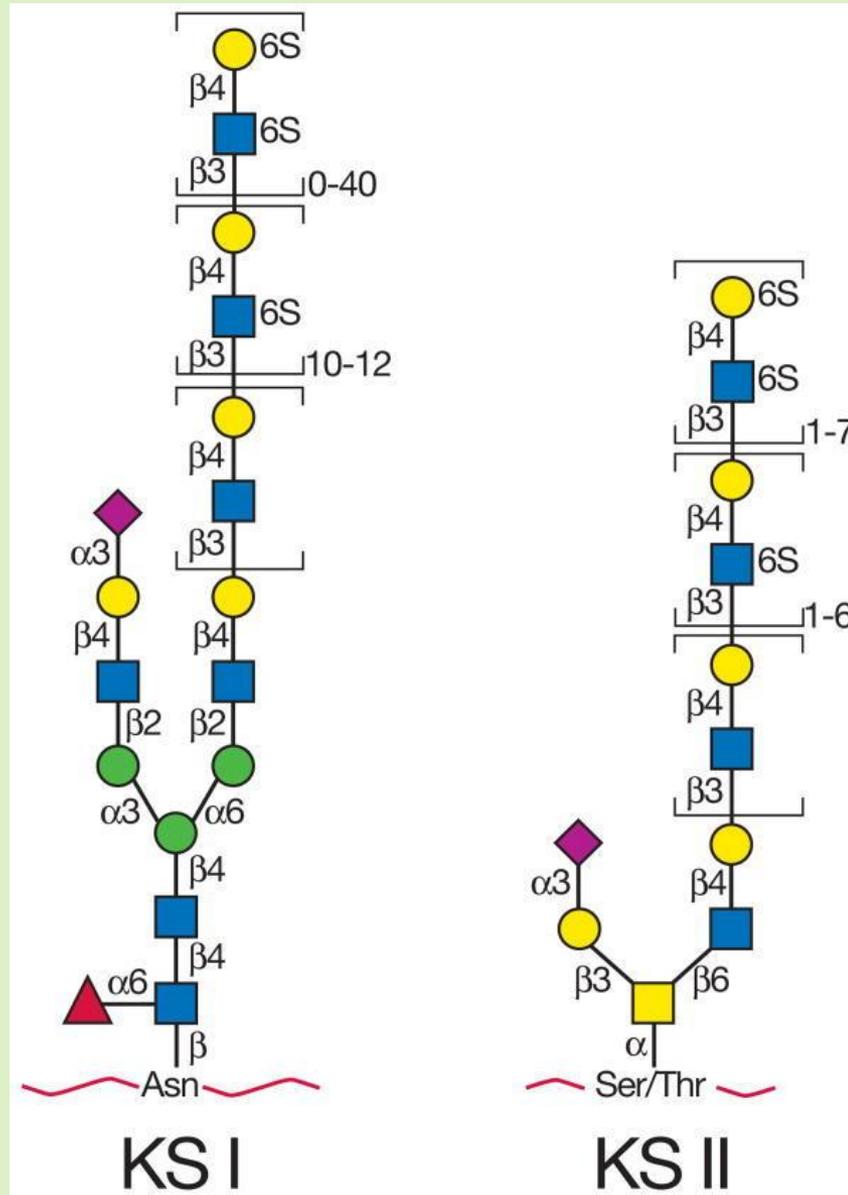


Агрегат хрящевого протеогликана (агрекана) с гиалуронатом и связующим белком

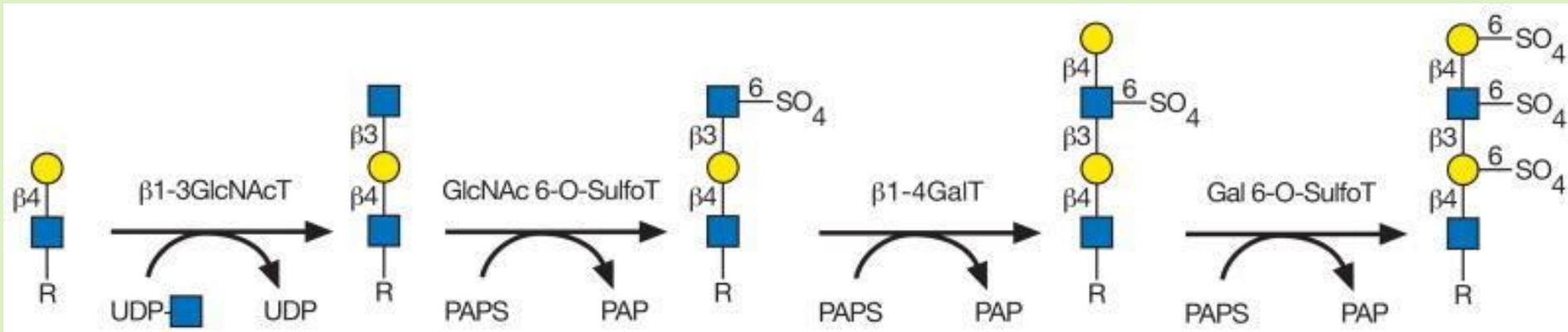
16



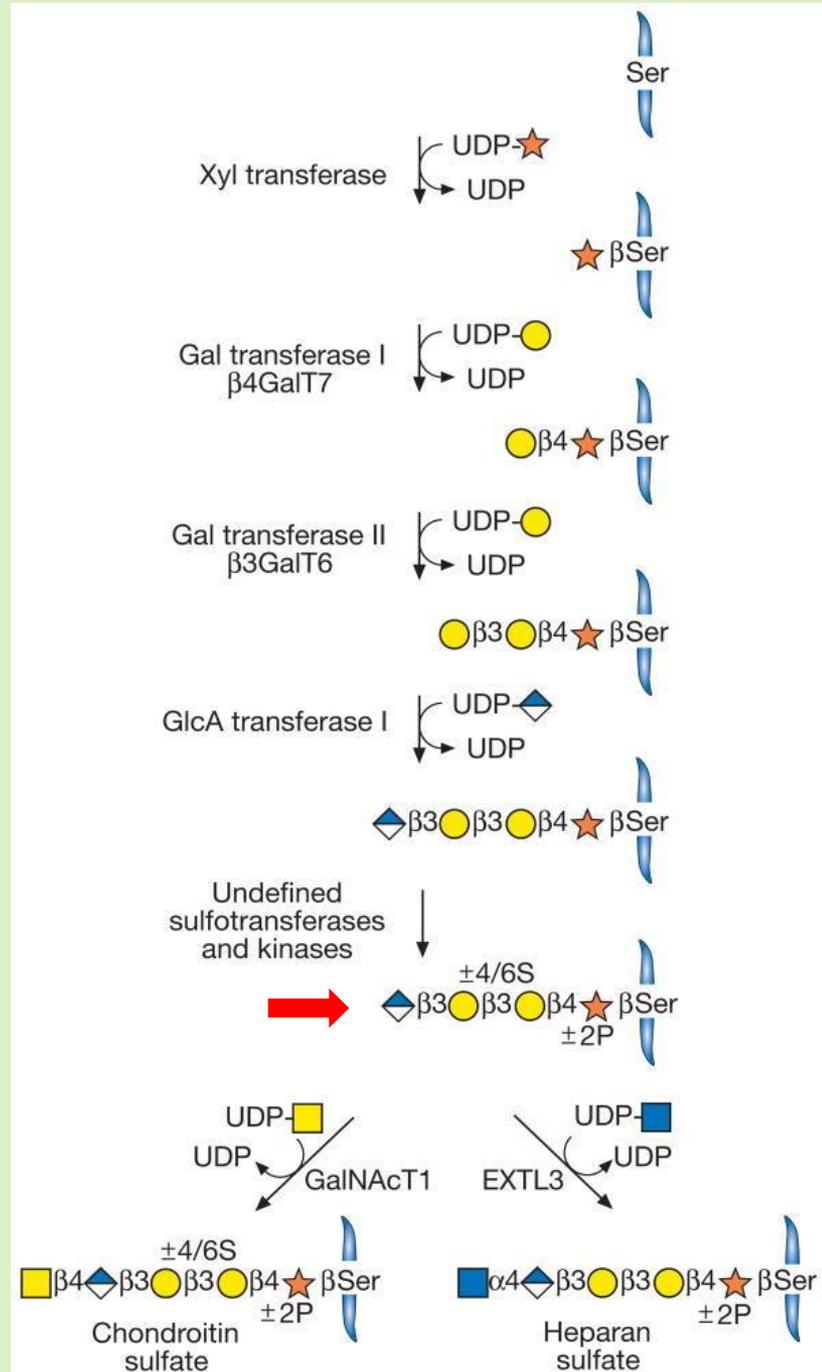
Кератансульфаты (сульфатированные поли-N-ацетиллактозаминны)



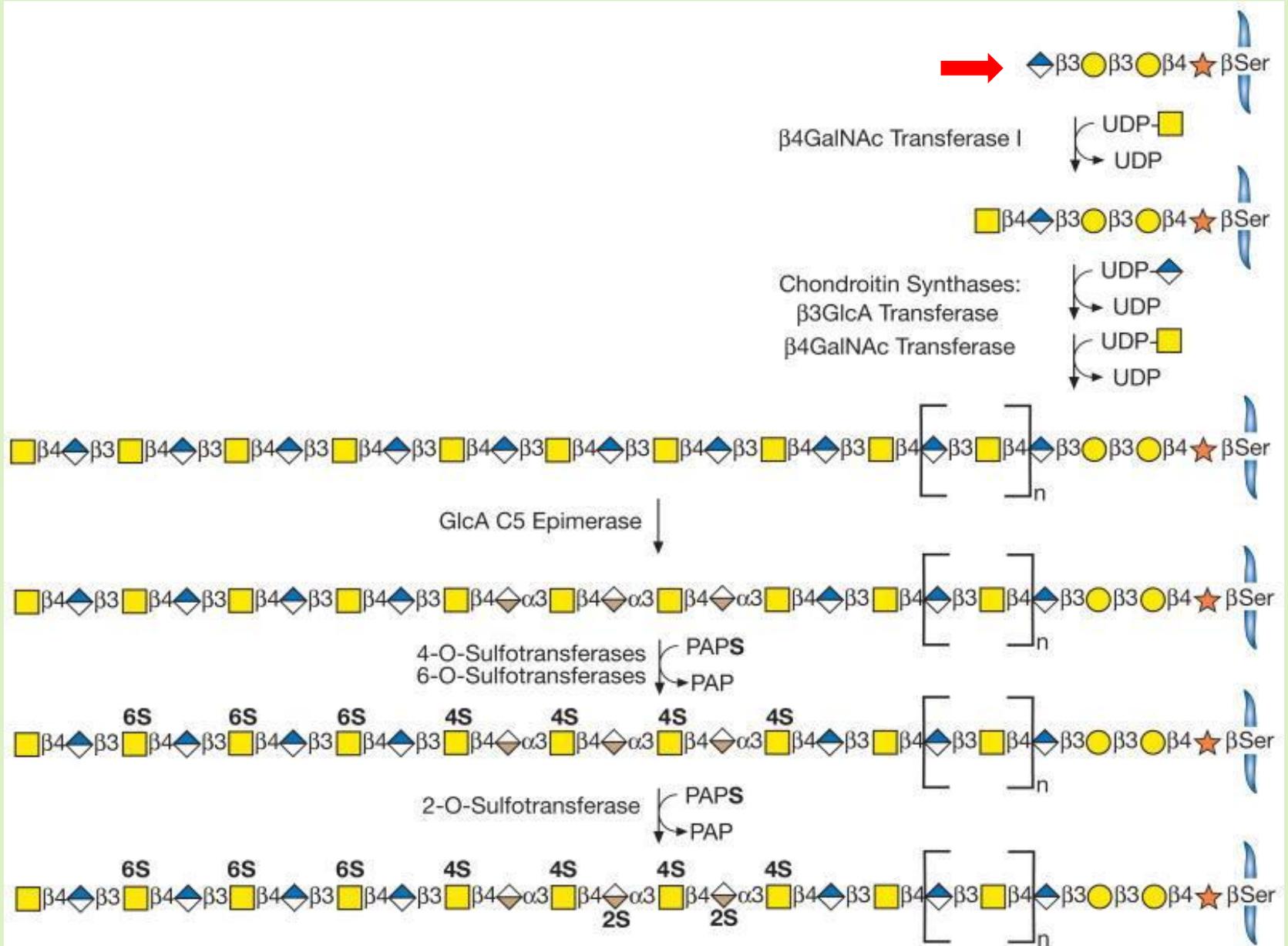
Синтез кератансульфата: две различные сульфотрансферазы



Инициация биосинтеза хондроитинсульфата и гепарансульфата: синтез линкерного тетрасахарида

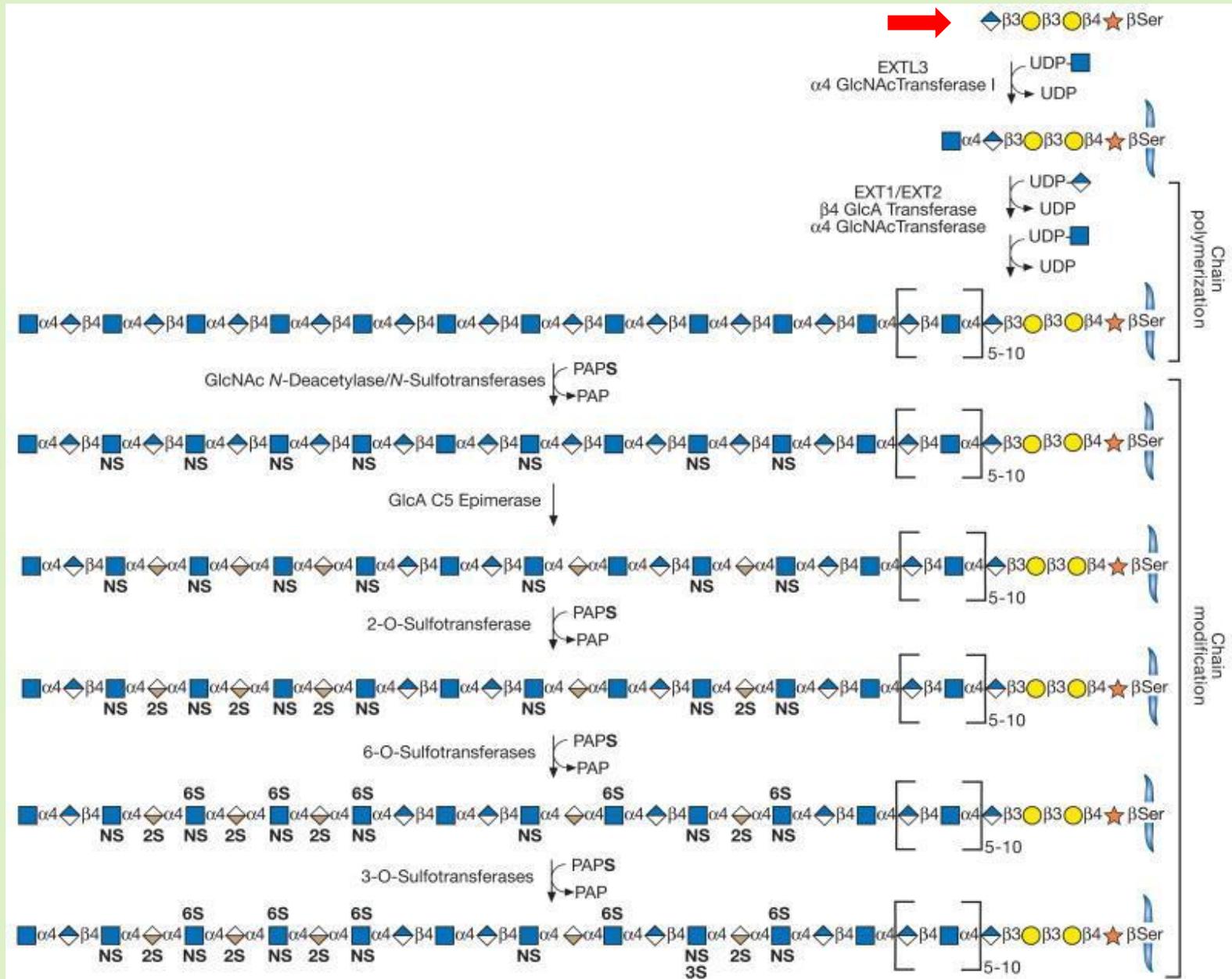


хондроитинсульфата/дерматансульфата



Биосинтез цепей гепарансульфата/гепарина

21



Модификация цепей гепарансульфата/гепарина



GlcNAc *N*-deacetylase/
N-sulfotransferases 1-4



Uronyl C5-epimerase



HS 2-*O*-sulfotransferase



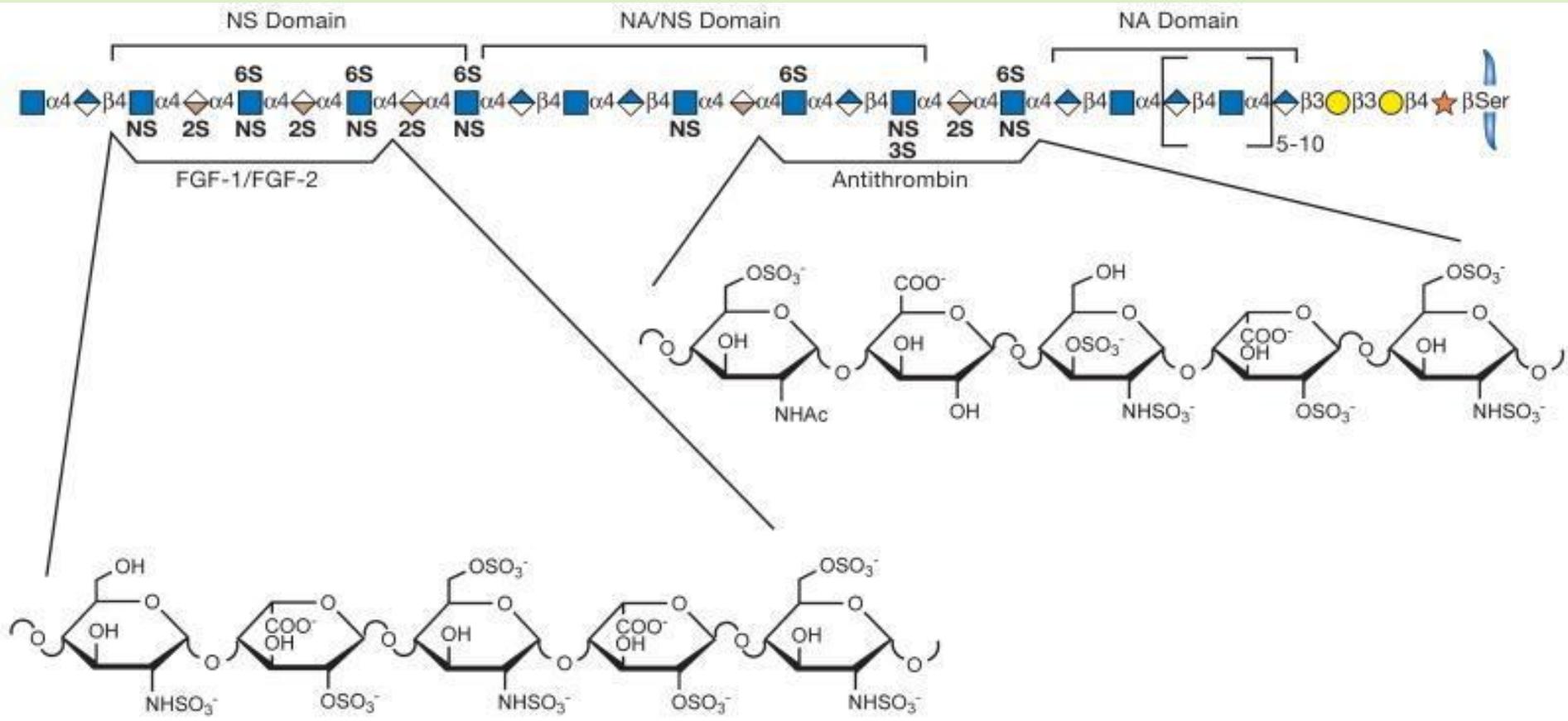
HS 6-*O*-sulfotransferases
1, 2, 2S, 3



HS 3-*O*-sulfotransferases
1, 2, 3A, 3B, 4, 5, 6



Доменная структура гепарансульфата/гепарина: 23 сайты связывания с различными лигандами

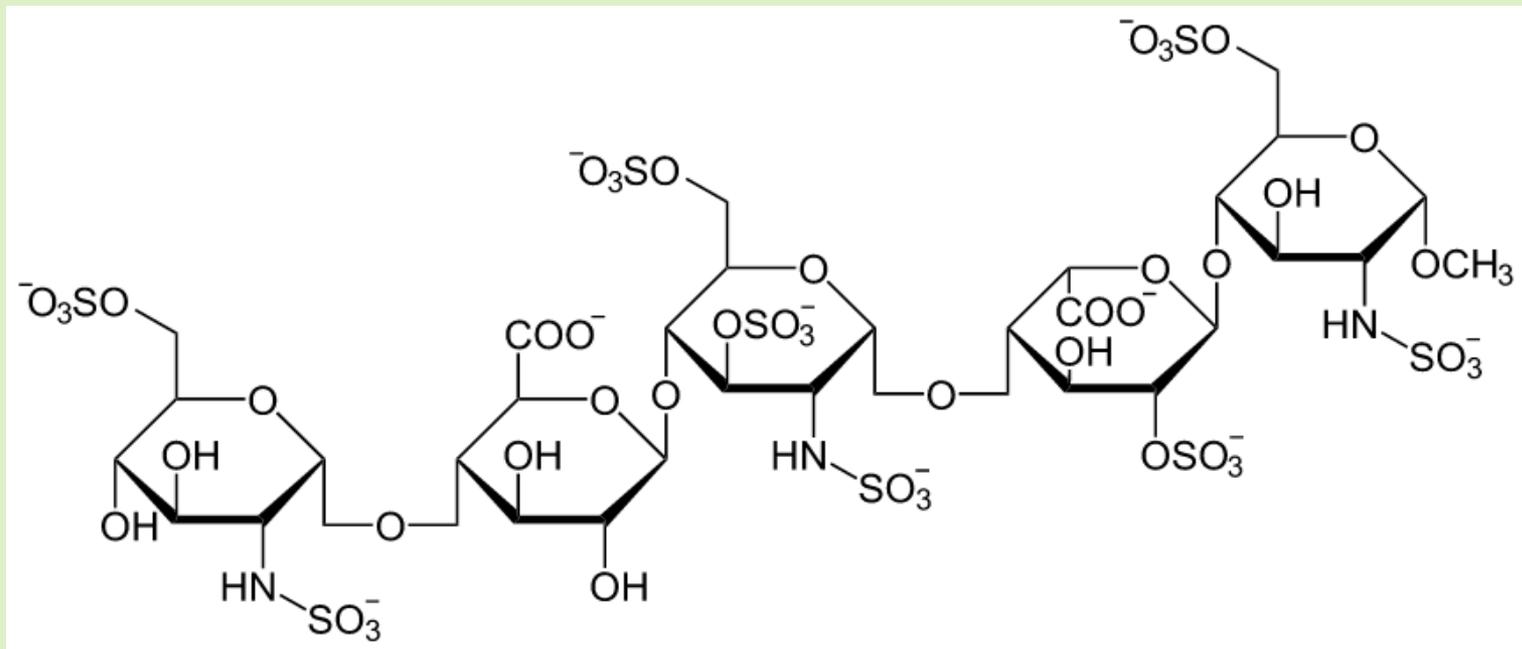


Примеры олигосахаридов, которые предпочтительно узнаются ГАГ-связывающими белками

Protein	Glycosaminoglycan partner	Oligosaccharide
Antithrombin	heparin/heparan sulfate	
Fibroblast growth factor 2	heparin/heparan sulfate	
Lipoproteinlipase	heparin/heparan sulfate	
Heparin cofactor II	dermatan sulfate	
Herpes simplex virus Glycoprotein gD	heparin/heparan sulfate	

Пентасахаридный фрагмент гепарина – полностью синтетический антикоагулянт прямого действия

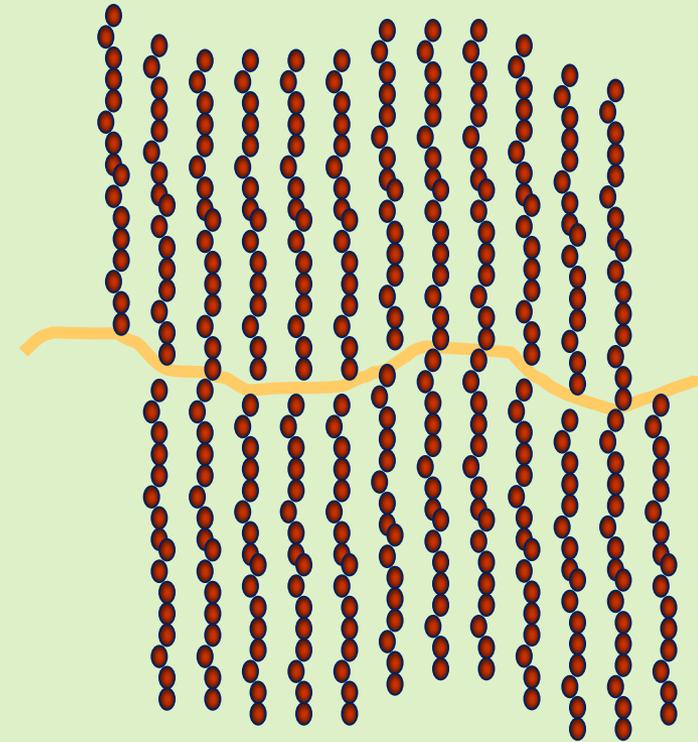
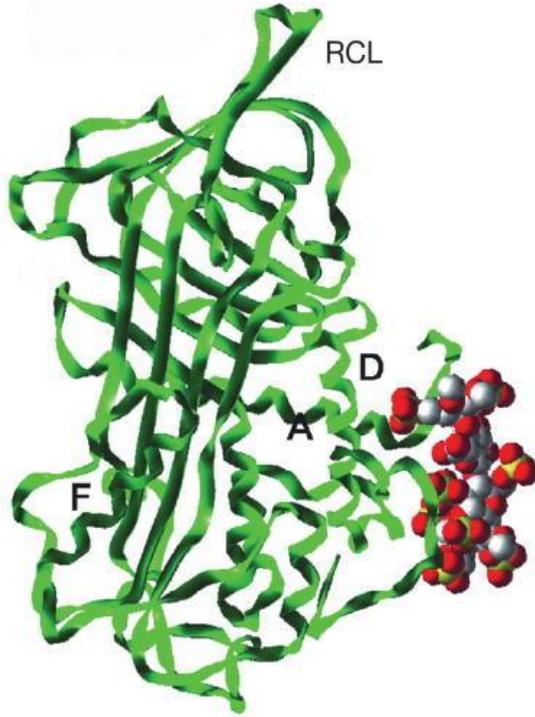
Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов.



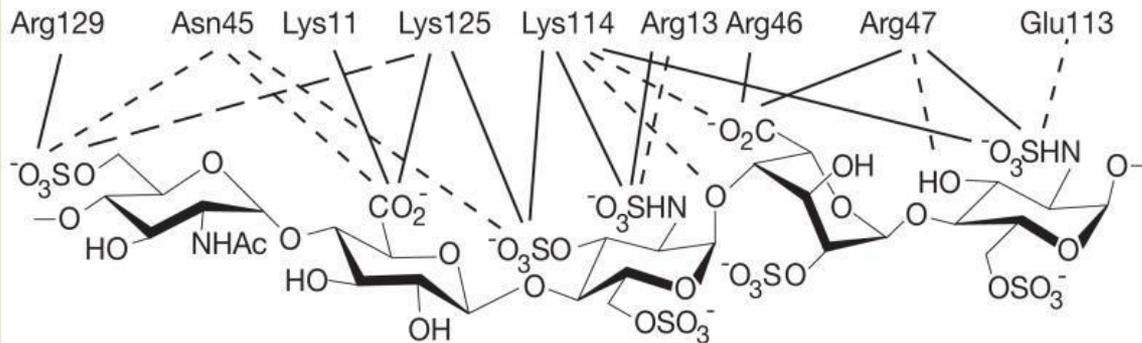
Торговая марка «Арикстра» (Arixtra)

действующее вещество – фондапаринукс натрия (fondaparinux sodium)

Комплекс антитромбина с пентасахаридным фрагментом гепарина

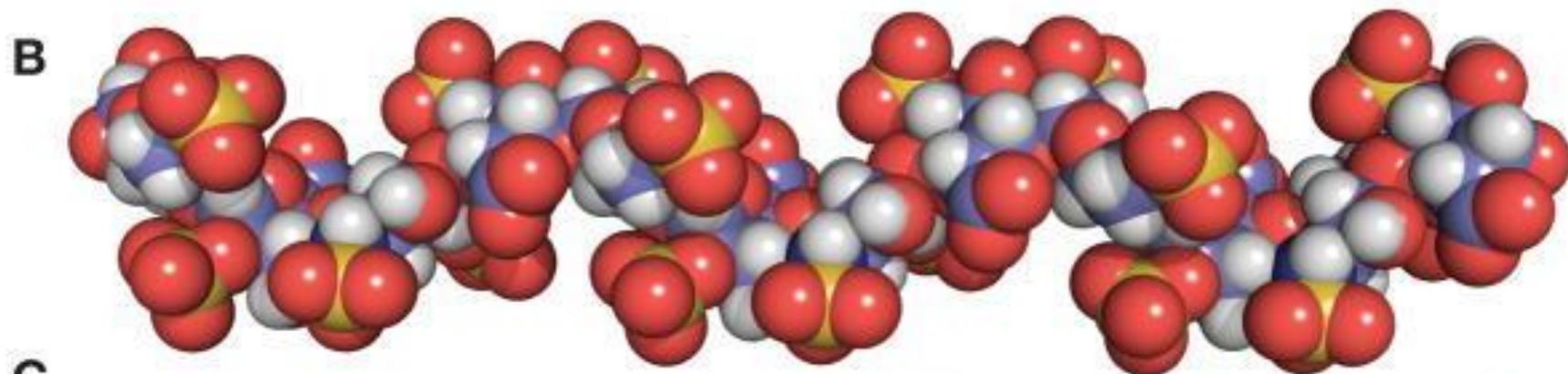
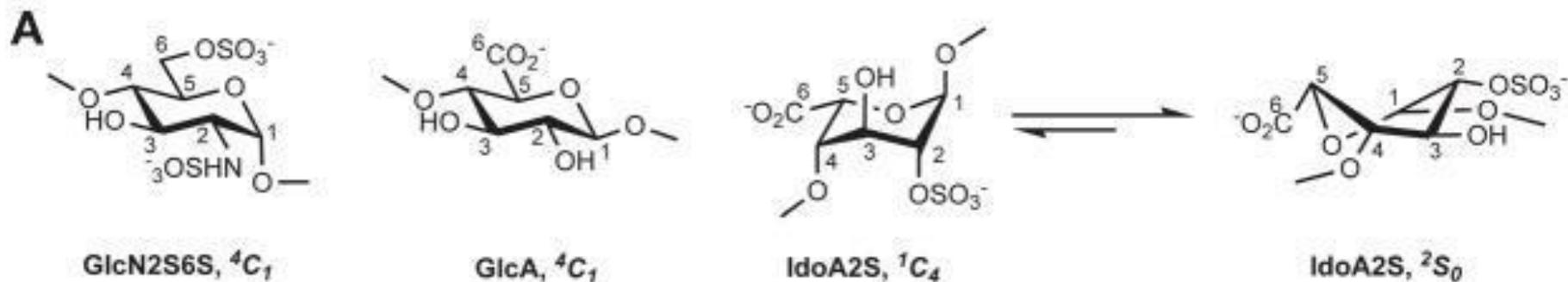


протеогликан



Конформации гепариновых фрагментов (ЯМР)

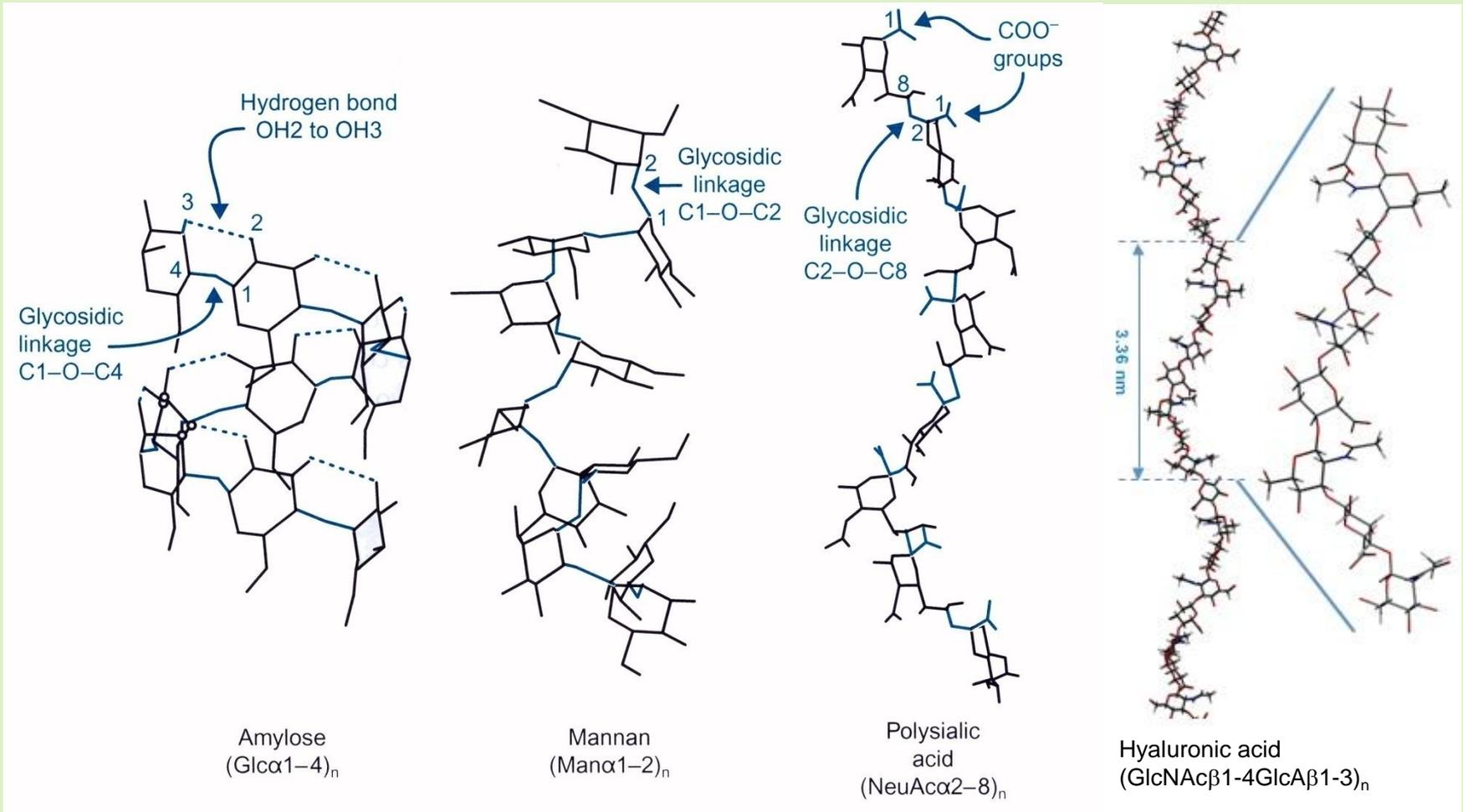
27



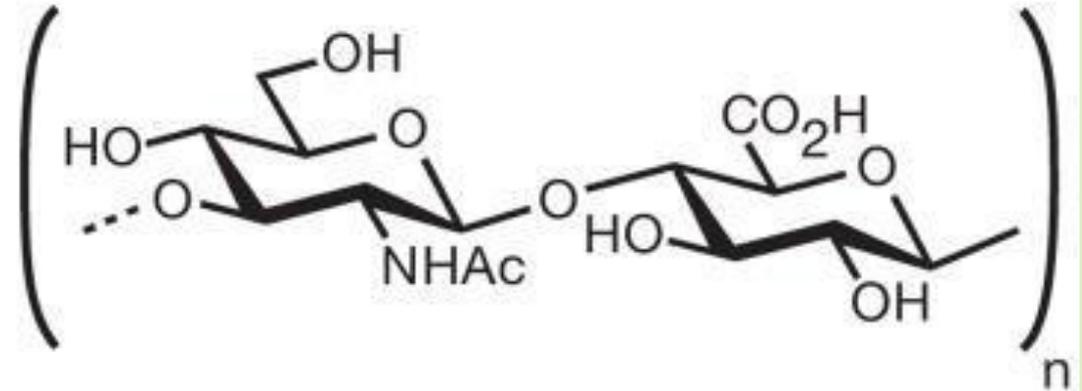
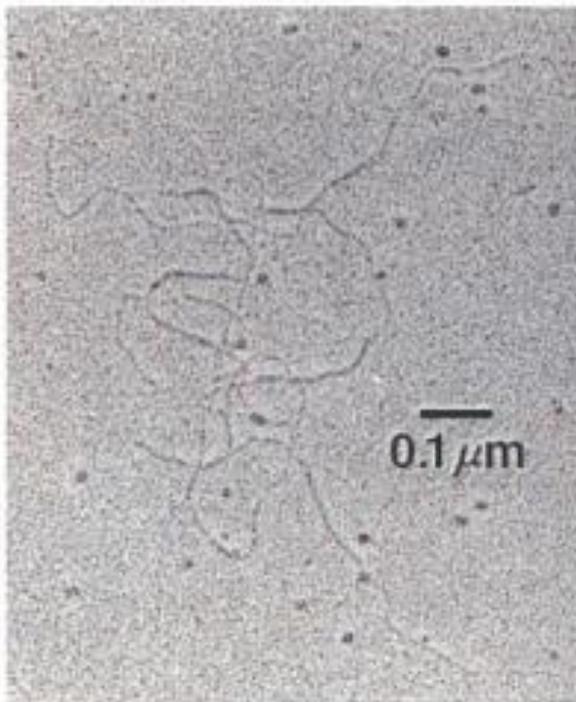
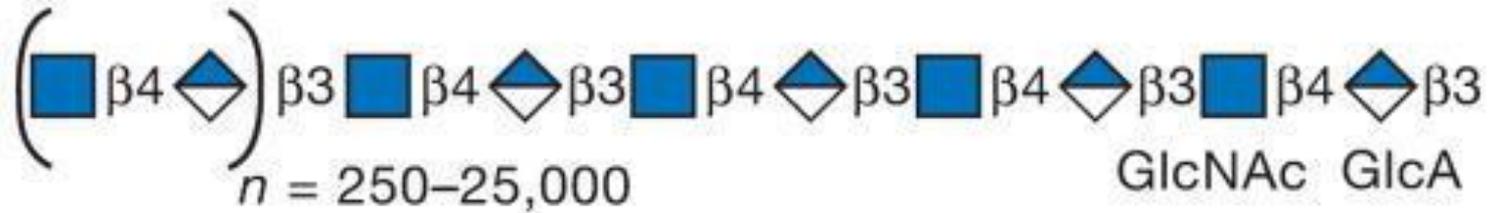
Полисахариды

Примеры полисахаридов млекопитающих.

Пространственная структура

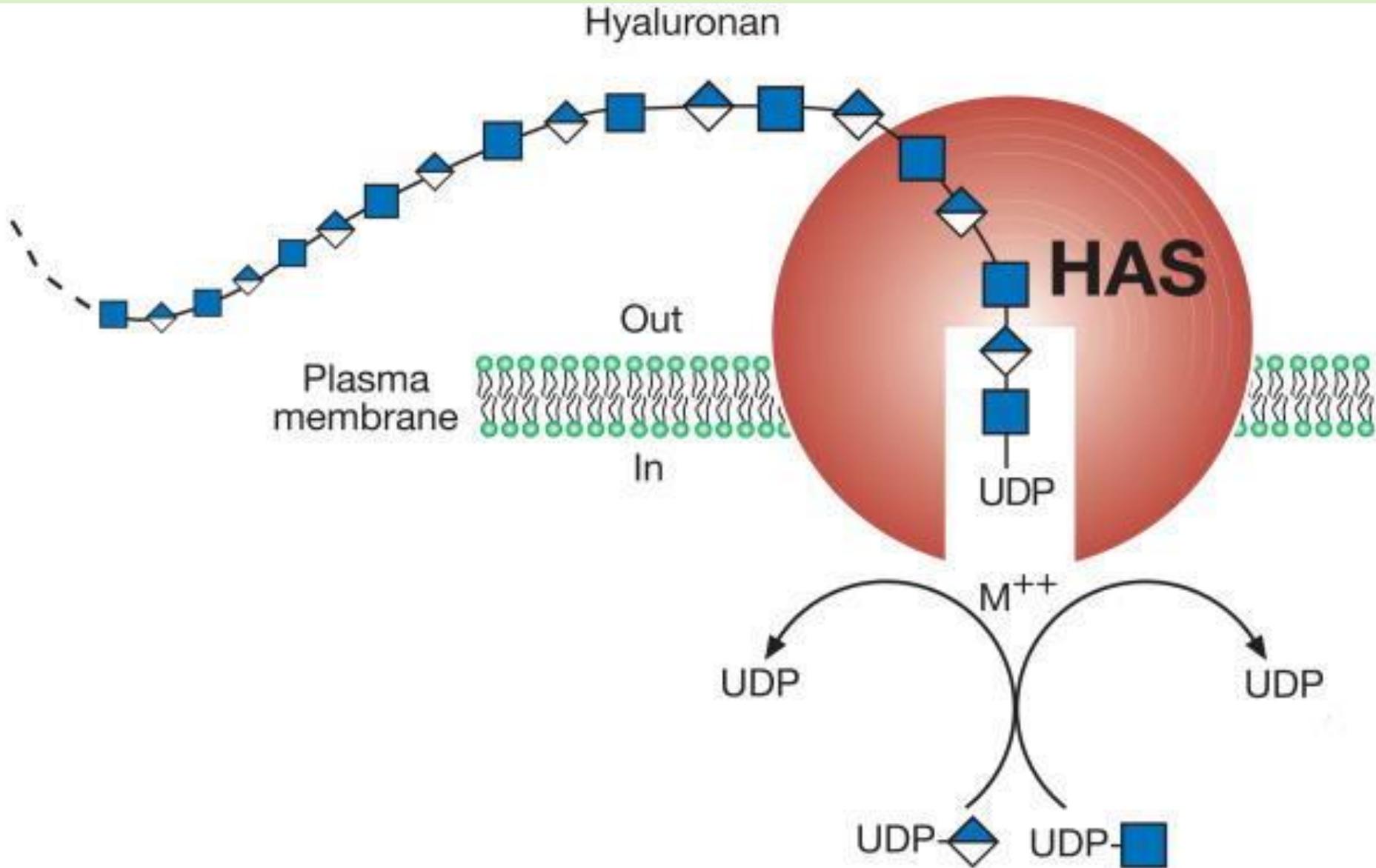


Гиалуронан (гиалуроновая кислота) – самый крупный полисахарид позвоночных ($\sim 3.7 \times 10^6$ Да)

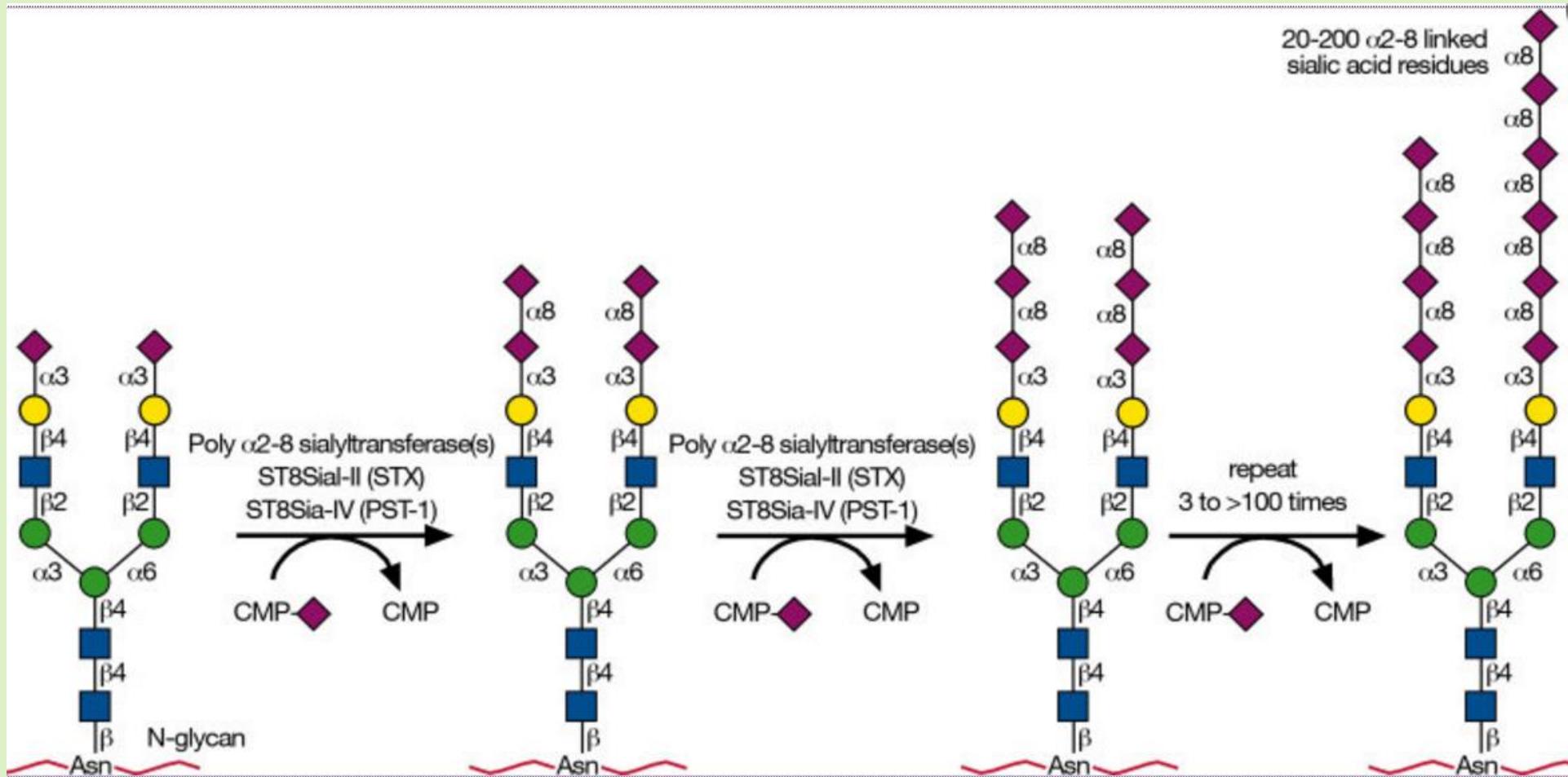


Биосинтез гиалуроновой кислоты

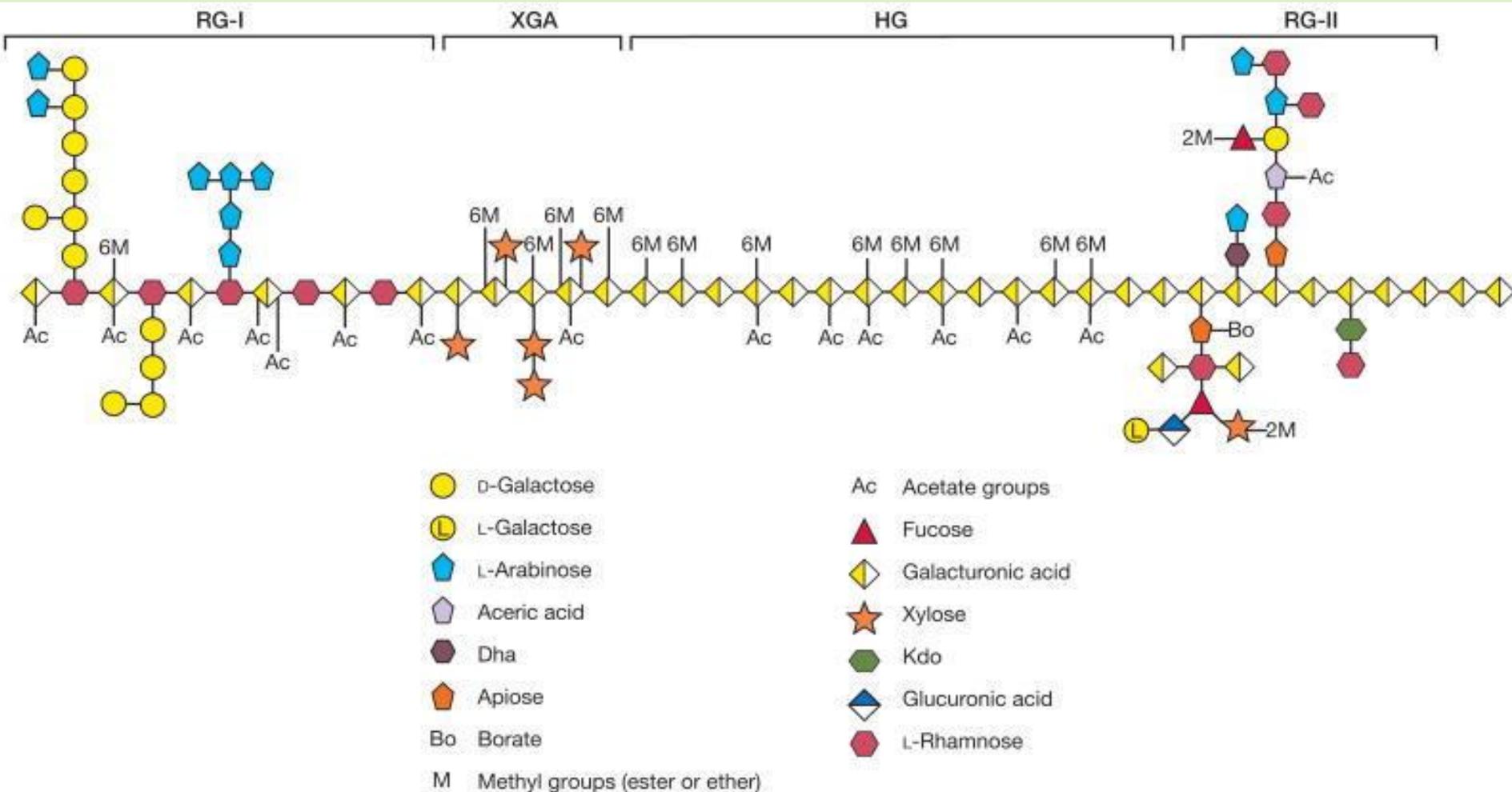
31



Полисиаловая кислота на N-гликане

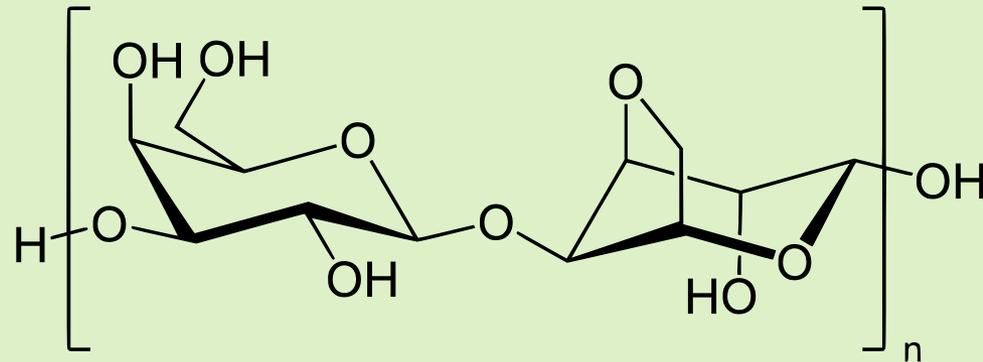


Пектиновые полисахариды растений: гомогалактуронан (HG), рамногалактуронан I (RG-I), рамногалактуронан II (RG-II), ксилогалактуронан (XGA)



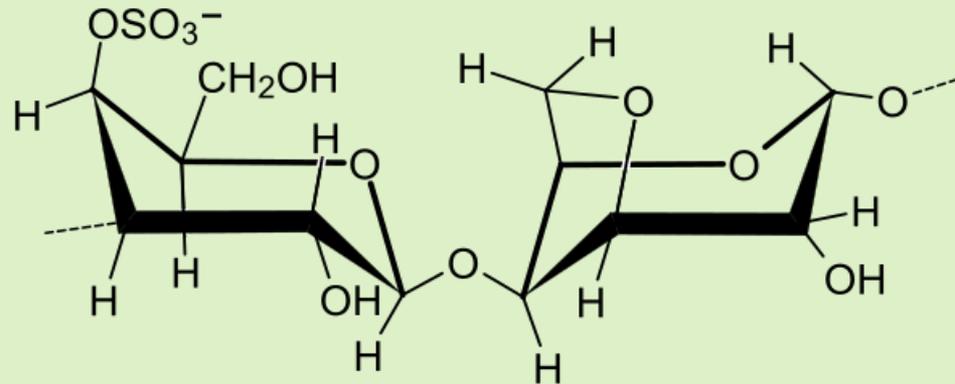
Полисахариды красных водорослей

Агароза



\rightarrow 3)- β -D-galactose- (1 \rightarrow 4)-3,6-anhydro- α -L-galactose- (1 \rightarrow

Каррагинан



(κ) \rightarrow 3)- β -D-galactose-4-sulfate-(1 \rightarrow 4)-3,6-anhydro- α -D-galactose-(1 \rightarrow

κ -carrageenan

Гликаны клеточной стенки бактерий

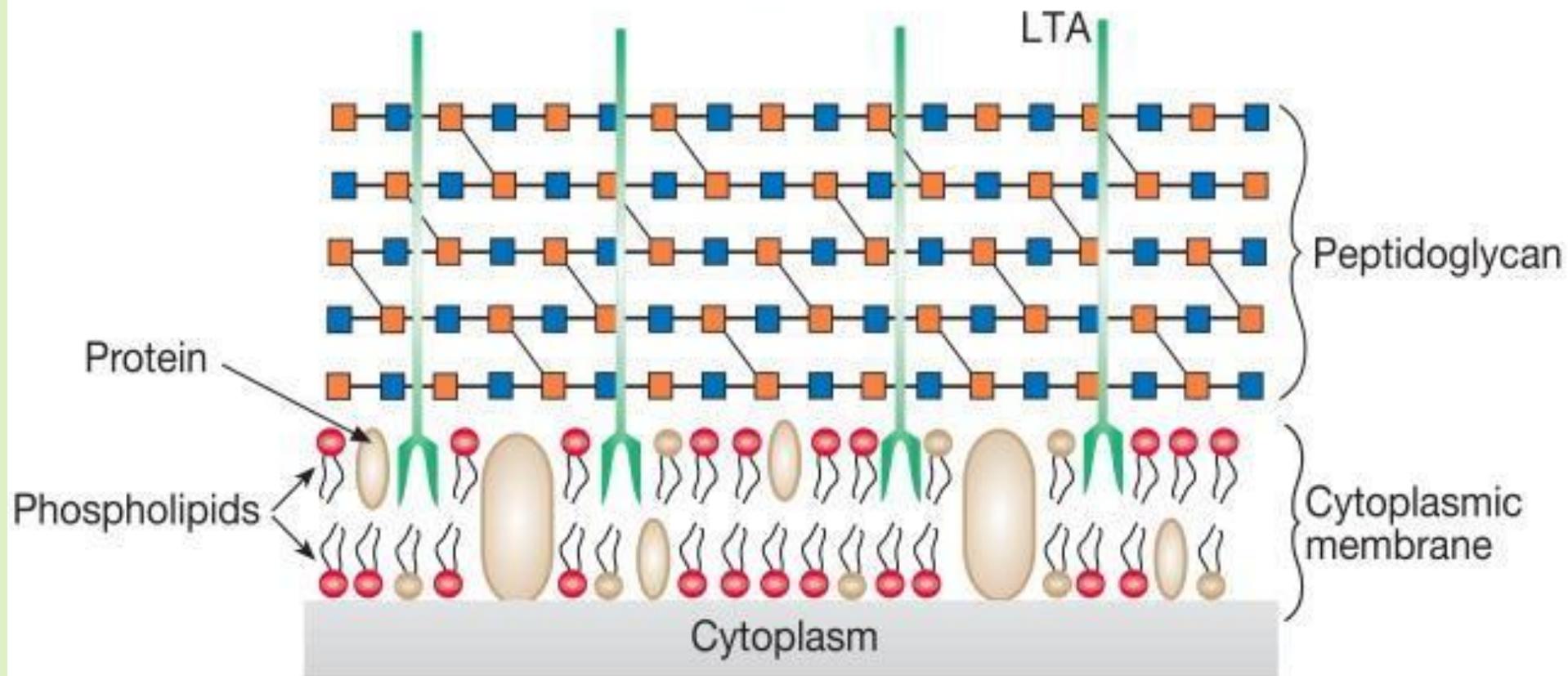
Пептидогликан
Липополисахариды

Пептидогликан

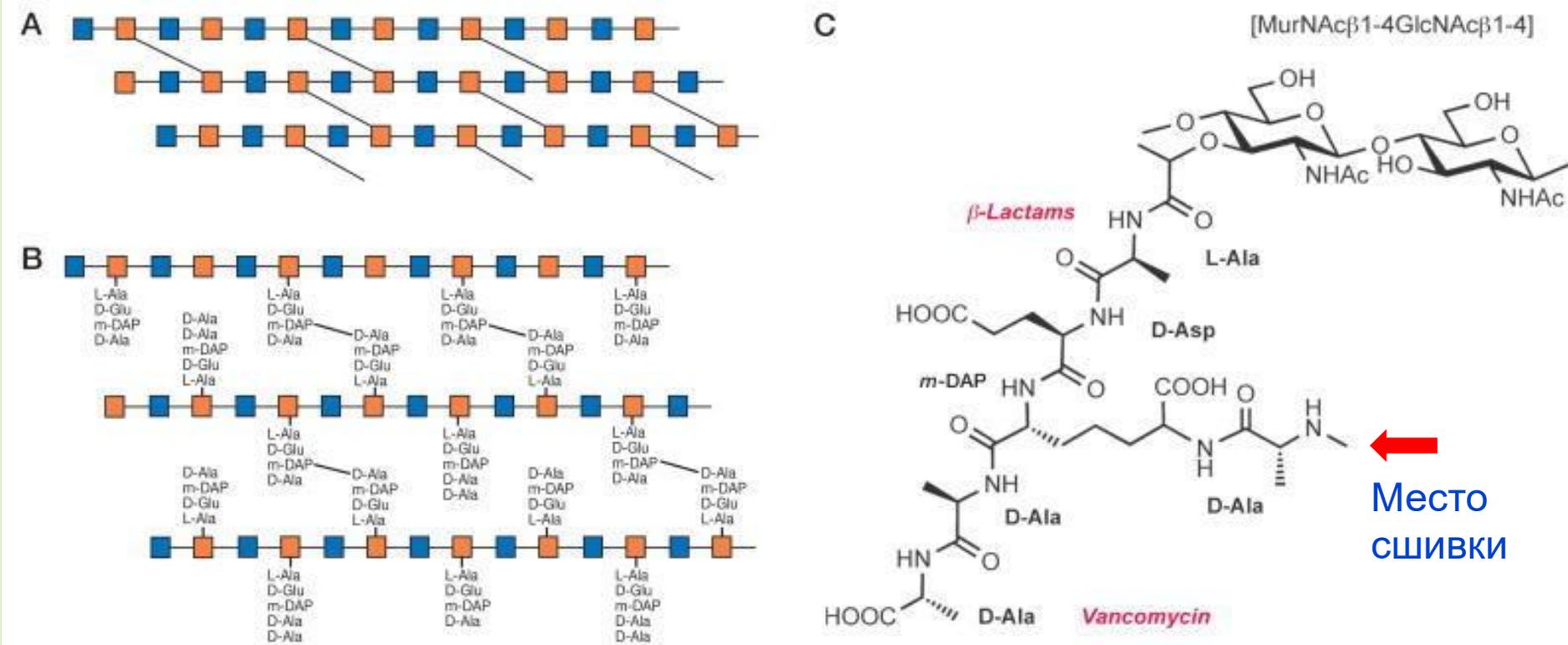
Клеточная стенка грам-положительных бактерий

38

Gram-positive Cell Wall



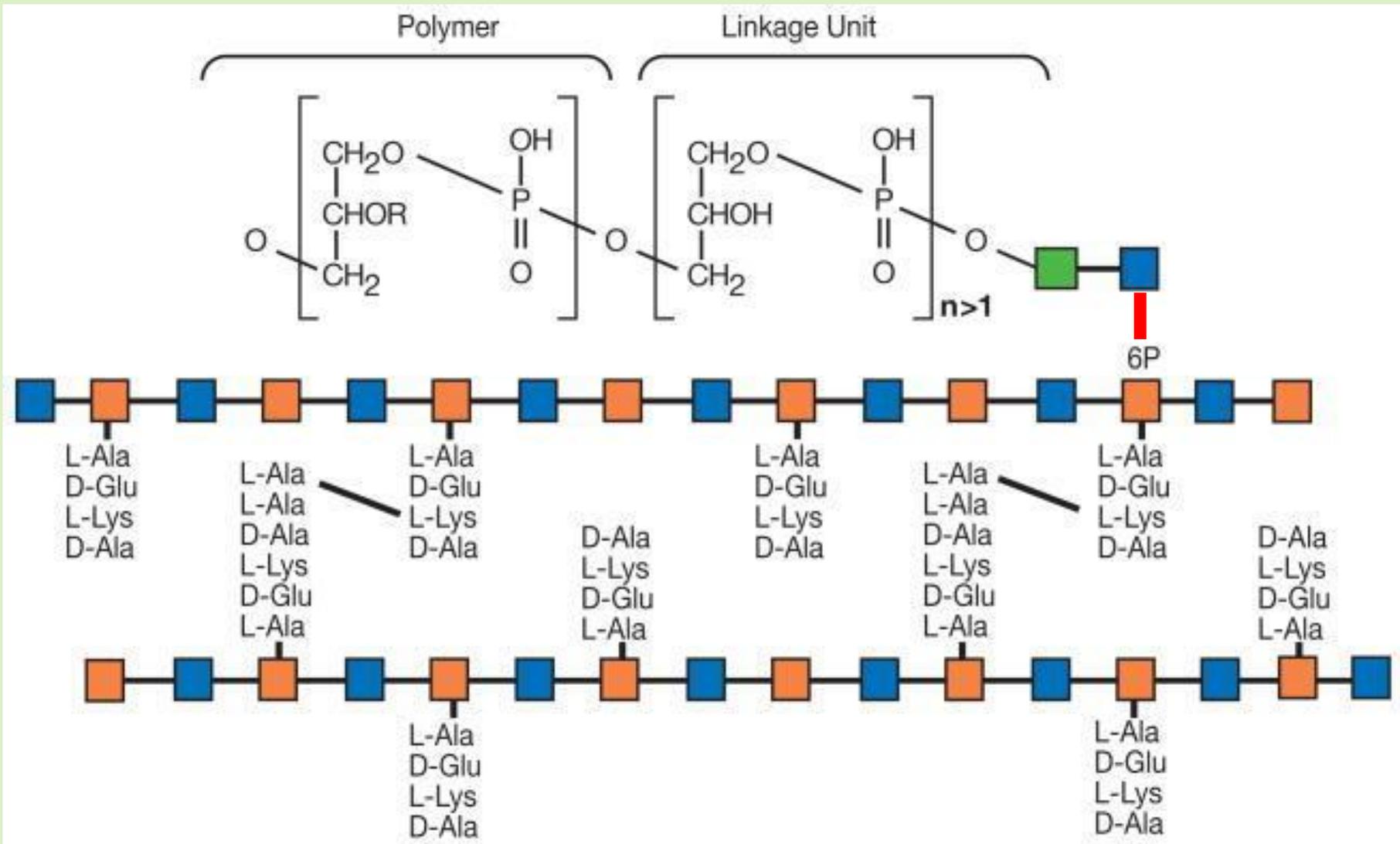
Структура пептидогликана клеточной стенки



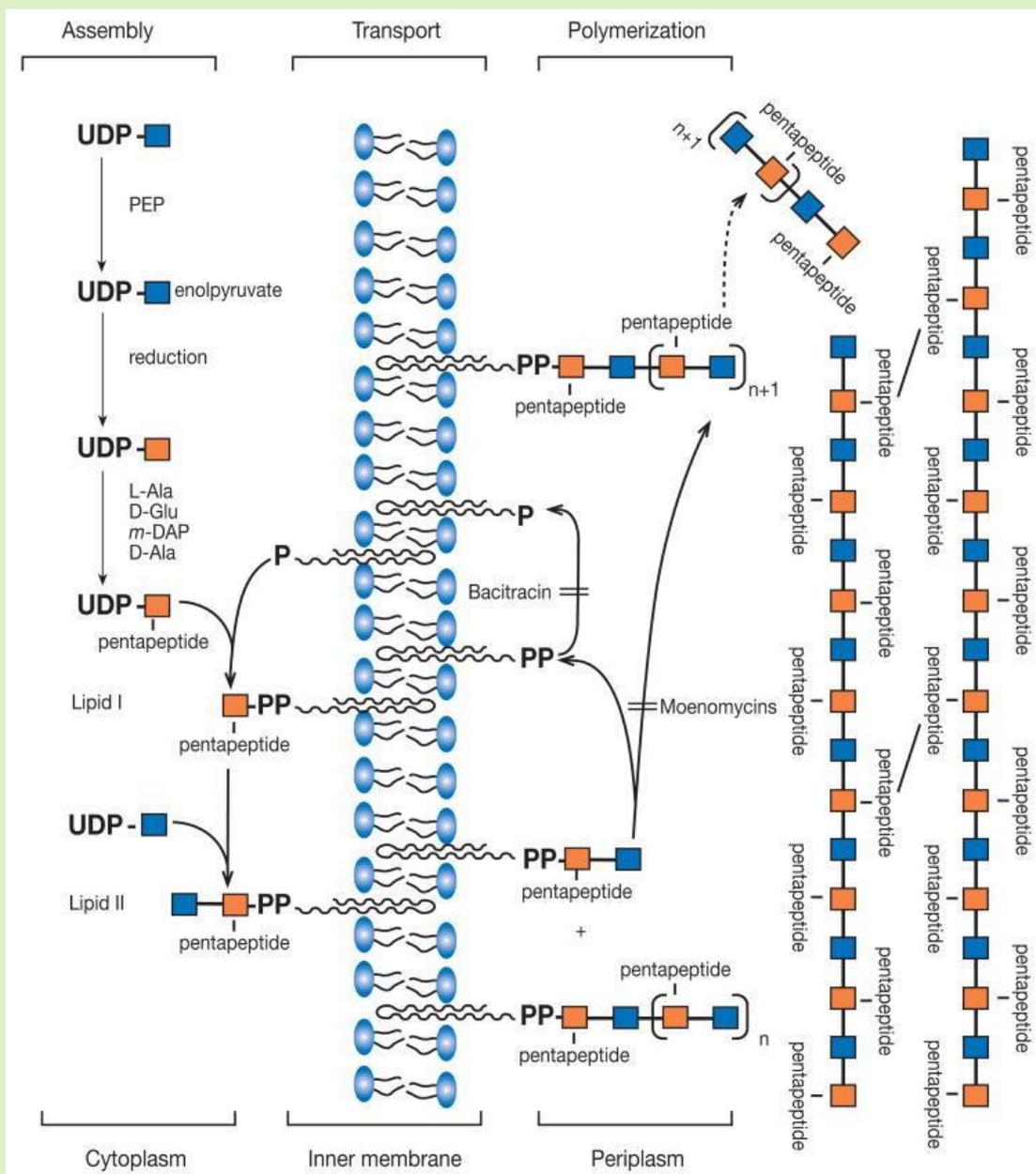
- β -Лактамные антибиотики блокируют сборку пентапептида
- Ванкомицин блокирует сшивку гликановых цепей, которой предшествует удаление терминального остатка D-Ala

Пептидогликан *Streptococcus pyogenes* с привязанной тейхоевой кислотой

40

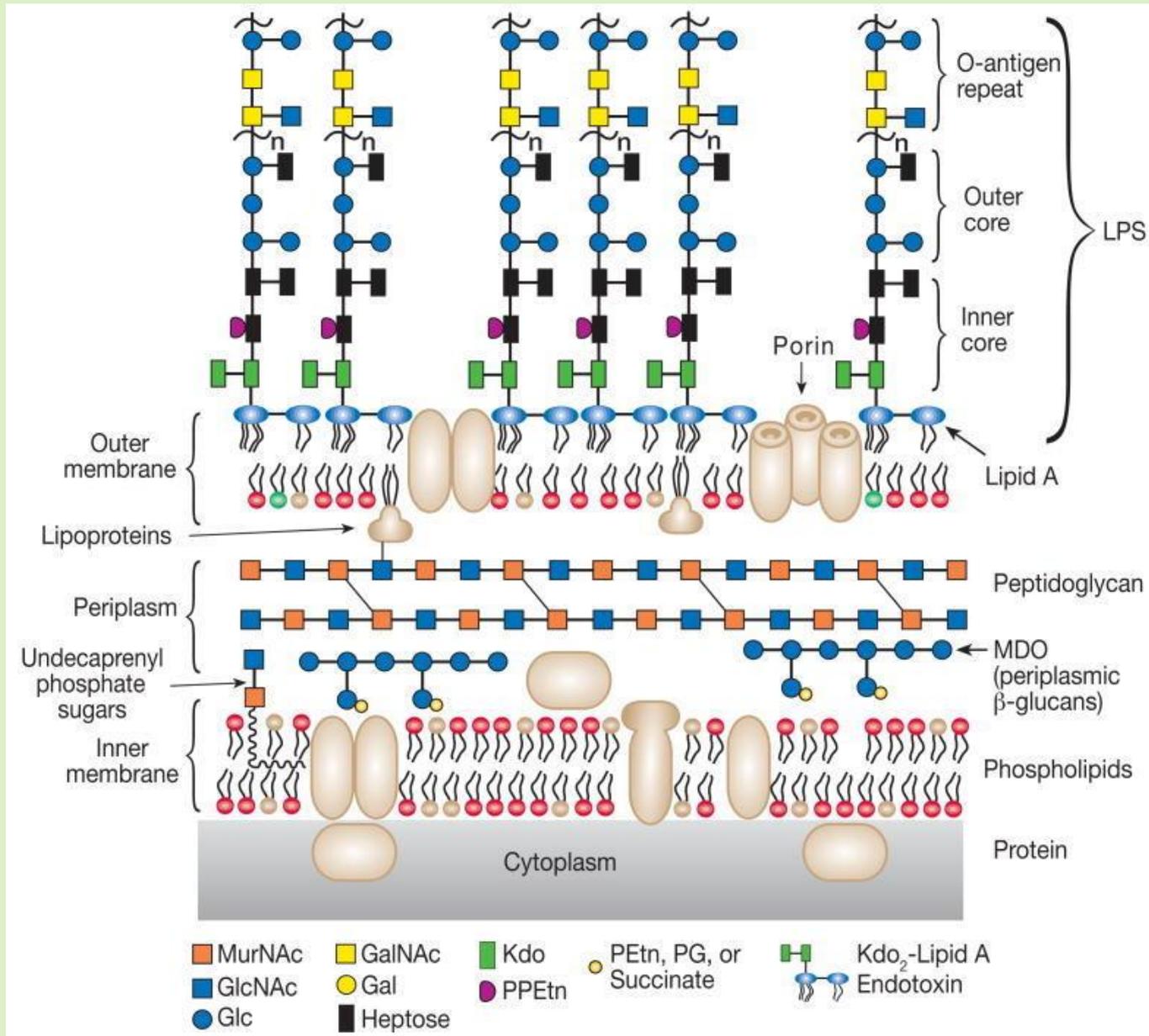


Биосинтез пептидогликана клеточной стенки



Липополисахариды бактерий

Клеточная стенка грам-отрицательных бактерий



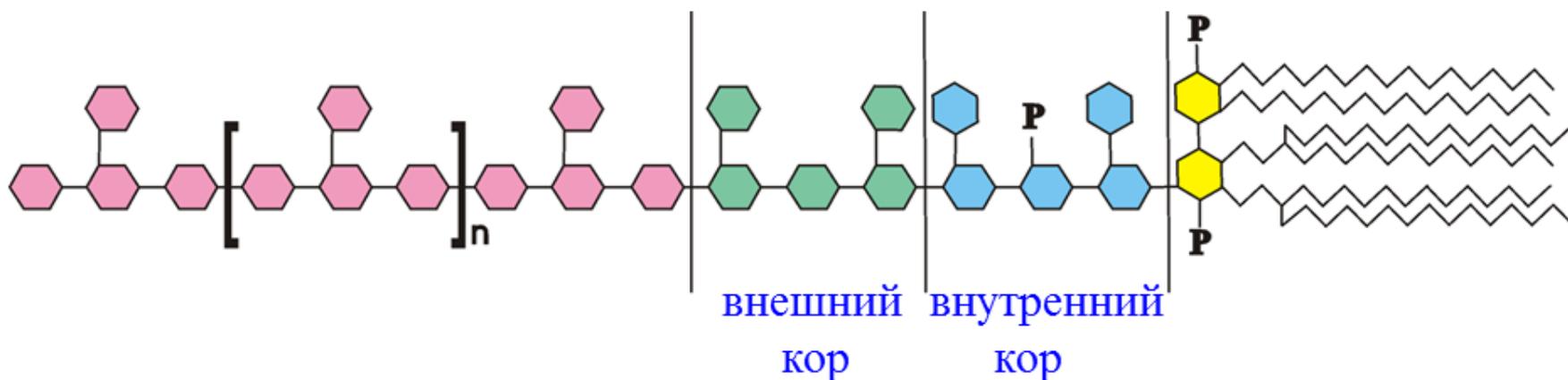
Строение липополисахарида (ЛПС)

S-форма

O-полисахарид

олигосахарид кора

липид А



 - моносахарид

P - фосфатная группа

 - жирная кислота

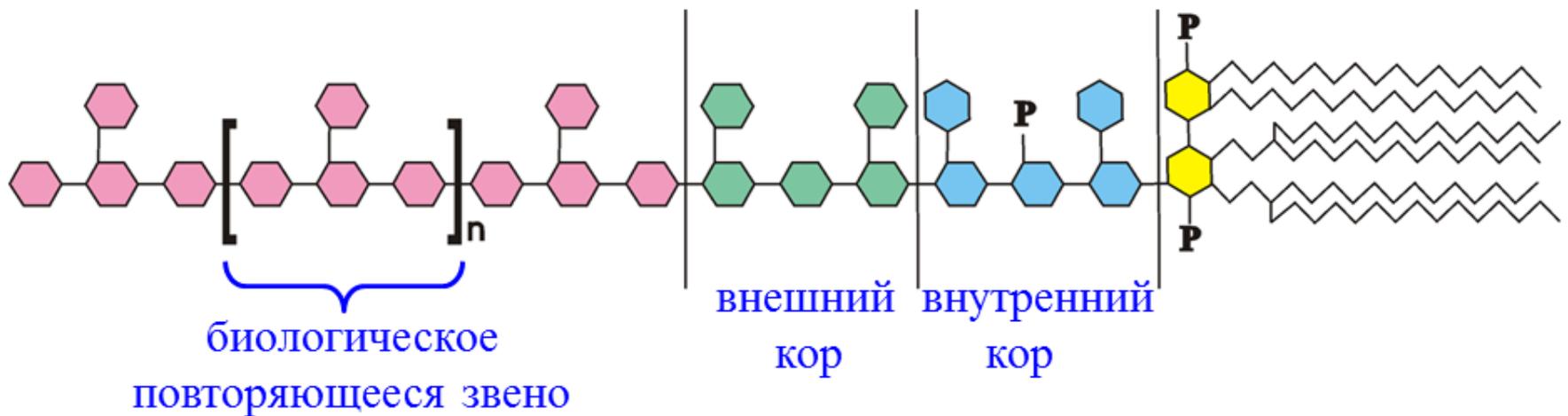
Строение липополисахарида (ЛПС)

S-форма

O-полисахарид

олигосахарид кора

липид А



- моносахарид

P - фосфатная группа



- жирная кислота

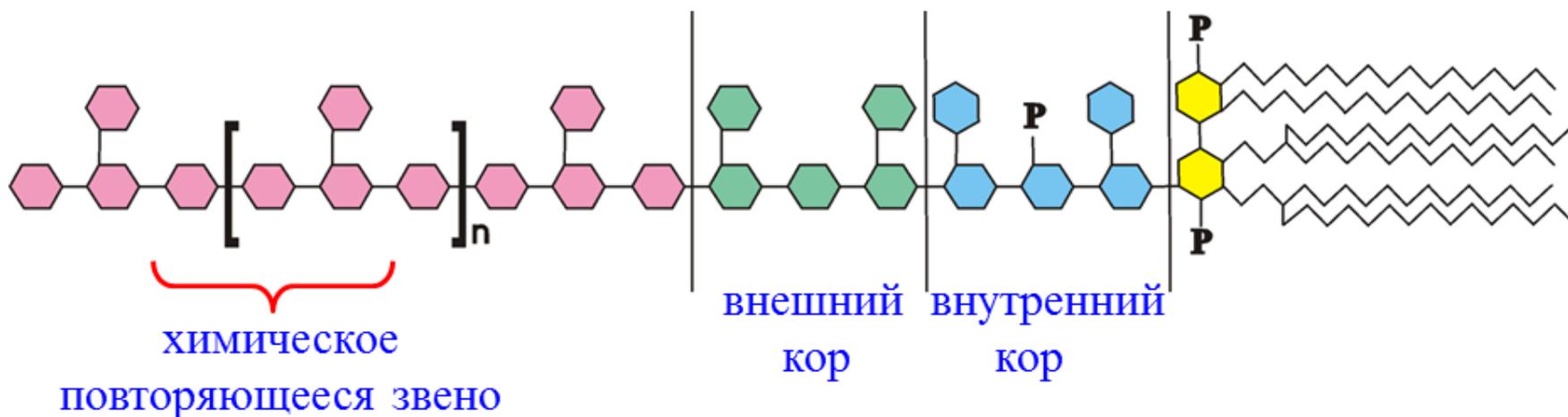
Строение липополисахарида (ЛПС)

S-форма

O-полисахарид

олигосахарид кора

липид А



 - моносахарид

P - фосфатная группа

 - жирная кислота

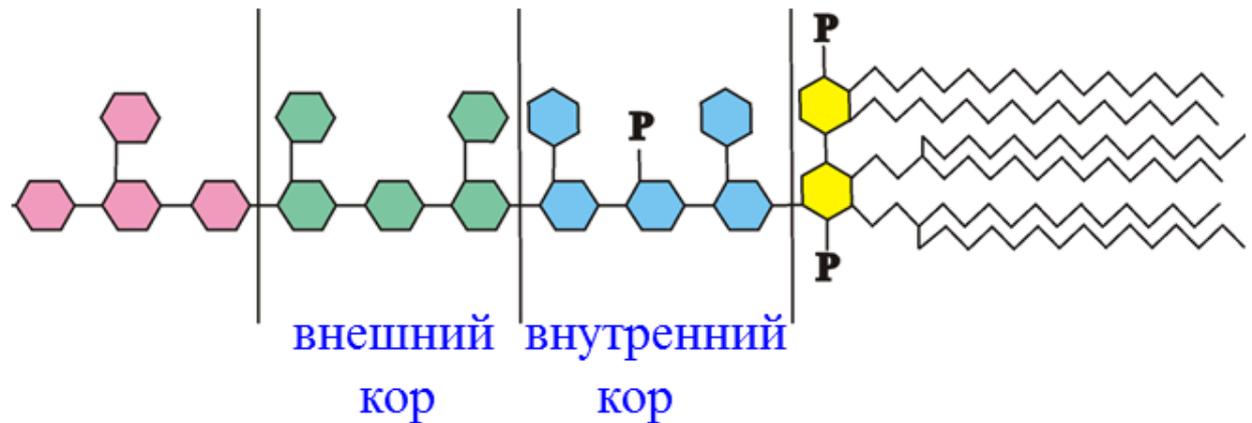
Строение липополисахарида (ЛПС)

SR-форма

первое повторяющееся
звено O-полисахарида

олигосахарид кора

липид A



- моносахарид

P - фосфатная группа

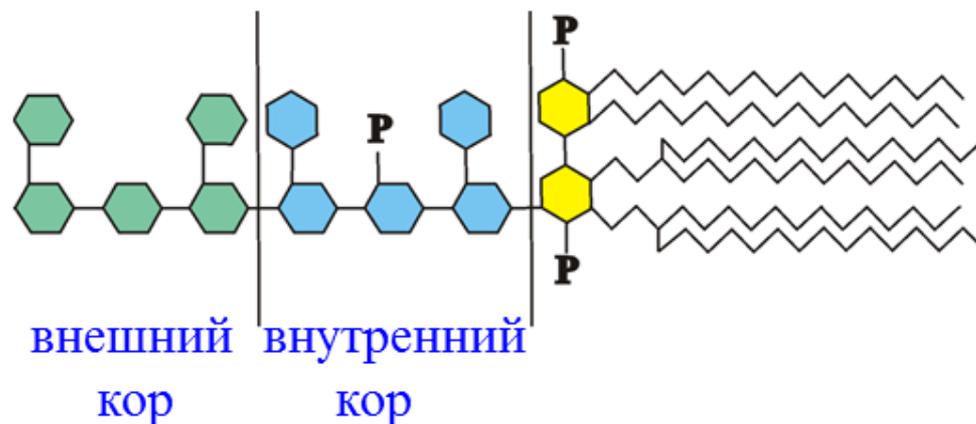


- жирная кислота

Строение липополисахарида (ЛПС)

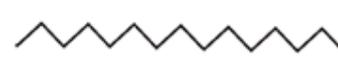
R-форма

олигосахарид кора липид А

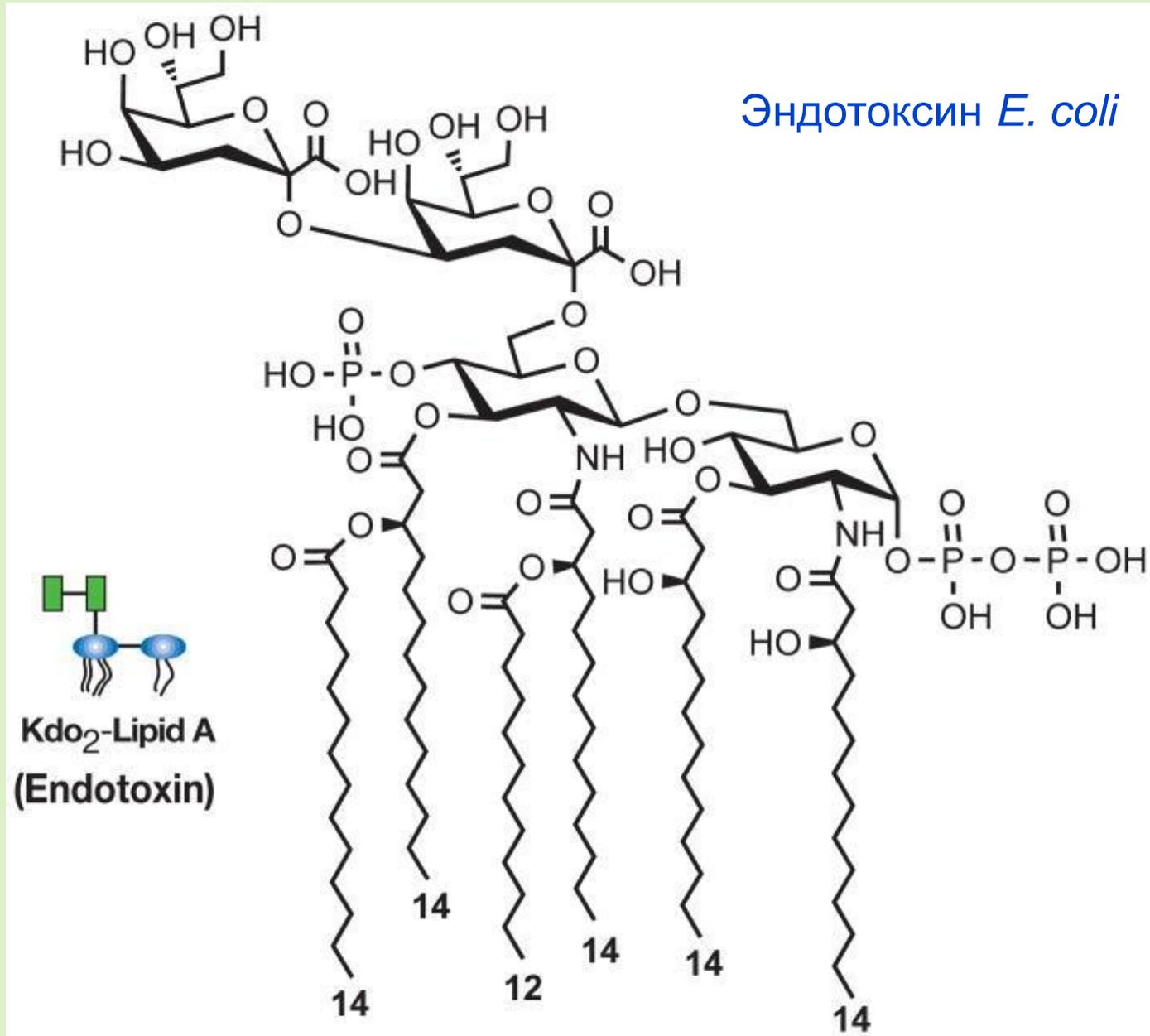


 - моносахарид

P - фосфатная группа

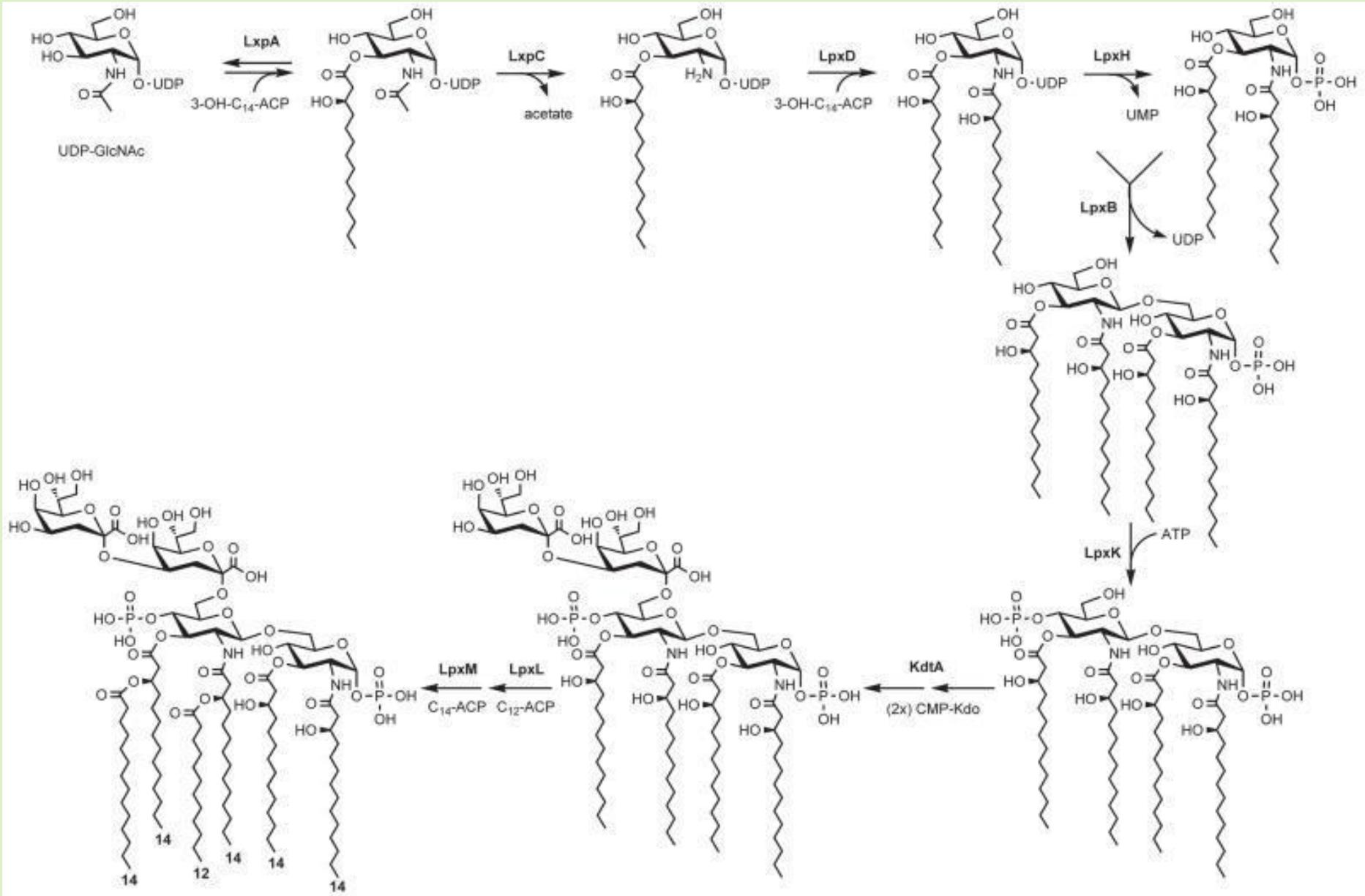
 - жирная кислота

Липополисахариды: липид A + часть кора



Сборка Kdo₂-липид A в *E. coli*

50



Примеры структур кора ЛПС

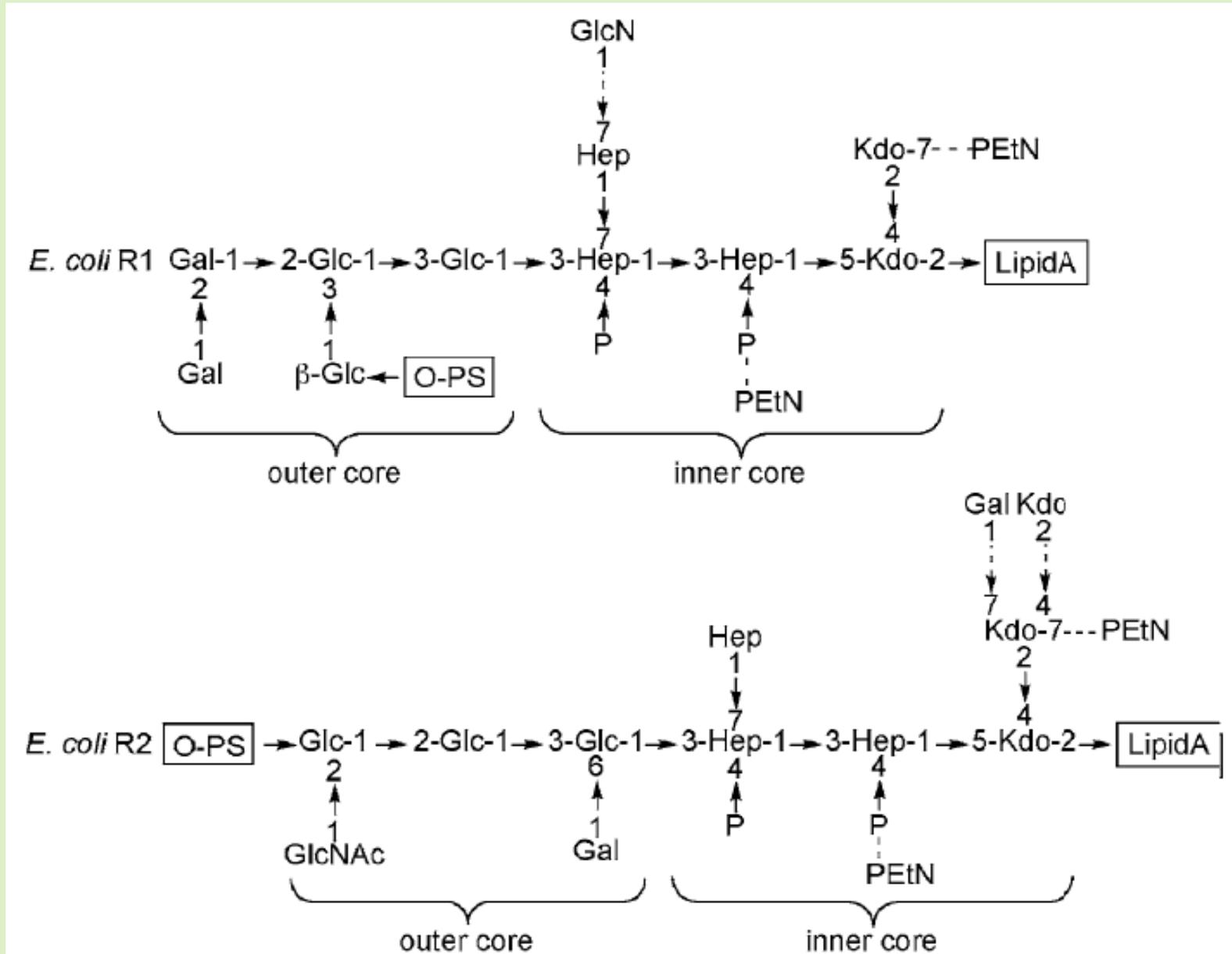


Table 3.1 Monosaccharide components of OPSs

Pentoses, hexoses, heptoses and their deoxy derivatives

D-arabinose (Ara)	D-glucose (Glc)
D-, L-xylose (Xyl, LXyl)	D-mannose (Man)
D-ribose (Rib)	D-galactose (Gal)
4-deoxy-D-arabino-hexose (4daraHex)	6-deoxy-D-gulose (6dGul)
6-deoxy-L-glucose (L-quinovose, LQui)	3,6-dideoxy-D-arabino-hexose (tyvelose, Tyv)
6-deoxy- D-, L-galactose (D-, L-fucose; Fuc, LFuc)	3,6-dideoxy-L-arabino-hexose (ascarylose, Asc)
6-deoxy-D-, L-mannose (D-, L-rhamnose; Rha, LRha)	3,6-dideoxy-D-ribo-hexose (paratose, Par)
6-deoxy-L-altrose (L6dAlt)	3,6-dideoxy-D-xylo-hexose (abequose, Abe)
6-deoxy-D-, L-talose (6dTal, L6dTal)	3,6-dideoxy-L-xylo-hexose (colitose, Col)
D-glycero-D-manno-heptose (DdmanHep)	L-glycero-D-manno-heptose (LdmanHep)
D-glycero-D-galacto-heptose (DdgalHep)	6-deoxy-D-manno-heptose (6dmanHep)
<i>2-Amino-2-deoxyhexoses, amino and diamino 6-deoxyhexoses</i>	
D-glucosamine (GlcN)	3-amino-3-deoxy-D-fucose (Fuc3N)
D-galactosamine (GalN)	4-amino-4-deoxy-D-quinovose (Qui4N)
D-mannosamine (ManN)	4-amino-4-deoxy-D-, L-rhamnose (Rha4N, LRha4N)
D-, L-quinovosamine (QuiN, LQuiN)	4-amino-4-deoxy-D-fucose (Fuc4N)
L-rhamnosamine (LRhaN)	2,3-diamino-2,3-dideoxy-L-rhamnose (LRhaN3N)
D-, L-fucosamine (FucN, LFucN)	2,4-diamino-2,4-dideoxy-D-quinovose (QuiN4N)
6-deoxy-L-talosamine (L6dTalN)	2,4-diamino-2,4-dideoxy-D-fucose (FucN4N)

3-amino-3-deoxy-D-, L-quinovose (Qui3N, LQui3N)

Hexuronic acids, amino and diamino hexuronic acids

D-glucuronic (GlcA)	D-glucosaminuronic (GlcNA)
D-mannuronic (ManA)	D-mannosaminuronic (ManNA)
D-galacturonic (GalA)	D-, L-galactosaminuronic (GalNA, LGalNA)
L-altruronic (LAltA)	L-altrosaminuronic (LAltNA)
L-iduronic (LIdoA)	L-gulosaminuronic (LGulNA)
3-amino-3-deoxy-D-glucuronic (Glc3NA)	2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-glucuronic (GlcN3NA)
2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-mannuronic (ManN3NA)	2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-galacturonic (GalN3NA)
2,3-diamino-2,3-dideoxy-L-guluronic (LGulN3NA)	2,4-diamino-2,4-dideoxyglucuronic (GlcN4NA)

Keto sugars

D-, L-threo-pent-2-ulose (D-, L-xylose; Xlu, LXlu)

2-amino-2,6-dideoxy-D-xylo-hexos-4-ulose

3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid (ketodeoxyoctonic acid, Kdo)

5-amino-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic acid (neuraminic acid, Neu)

(continued)

Table 3.1 (continued)

 5,7-diamino-5,7,9-trideoxynon-2-ulosonic acid^a

5,7-diamino-3,5,7,9-tetradecoxy-L-glycero-L-manno-non-2-ulosonic (pseudaminic) acid (Pse)

5,7-diamino-3,5,7,9-tetradecoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic (legionaminic) acid (Leg)

5,7-diamino-3,5,7,9-tetradecoxy-D-glycero-D-talo-non-2-ulosonic (4-epilegionaminic) acid (4eLeg)

5,7-diamino-3,5,7,9-tetradecoxy-L-glycero-D-galacto-non-2-ulosonic (8-epilegionaminic) acid (8eLeg)

 5,7,8-triamino-3,5,7,8,9-pentadecoxynon-2-ulosonic acid^b

3-deoxy-D-lyxo-hept-2-ulosaric acid

Branched sugars^c

3-C-methyl-D-mannose (Man3CMe)

 3-C-methylrhamnose (Rha3CMe)^a

3,6-dideoxy-4-C-[(R)-, (S)-1-hydroxyethyl]-D-xylo-hexose (yersiniose A, yersiniose B)

3,6,8-trideoxy-4-C-[(R)-1-hydroxyethyl]-D-gulo-octose (erwiniose)

3,6,10-trideoxy-4-C-[(R)-hydroxyethyl]-D-erythro-D-gulo-decose (caryophillose)

2-amino-4-C-(2-carbamoyl-2,2-dihydroxyethyl)-2,6-dideoxy-D-galactose (shewanellose)

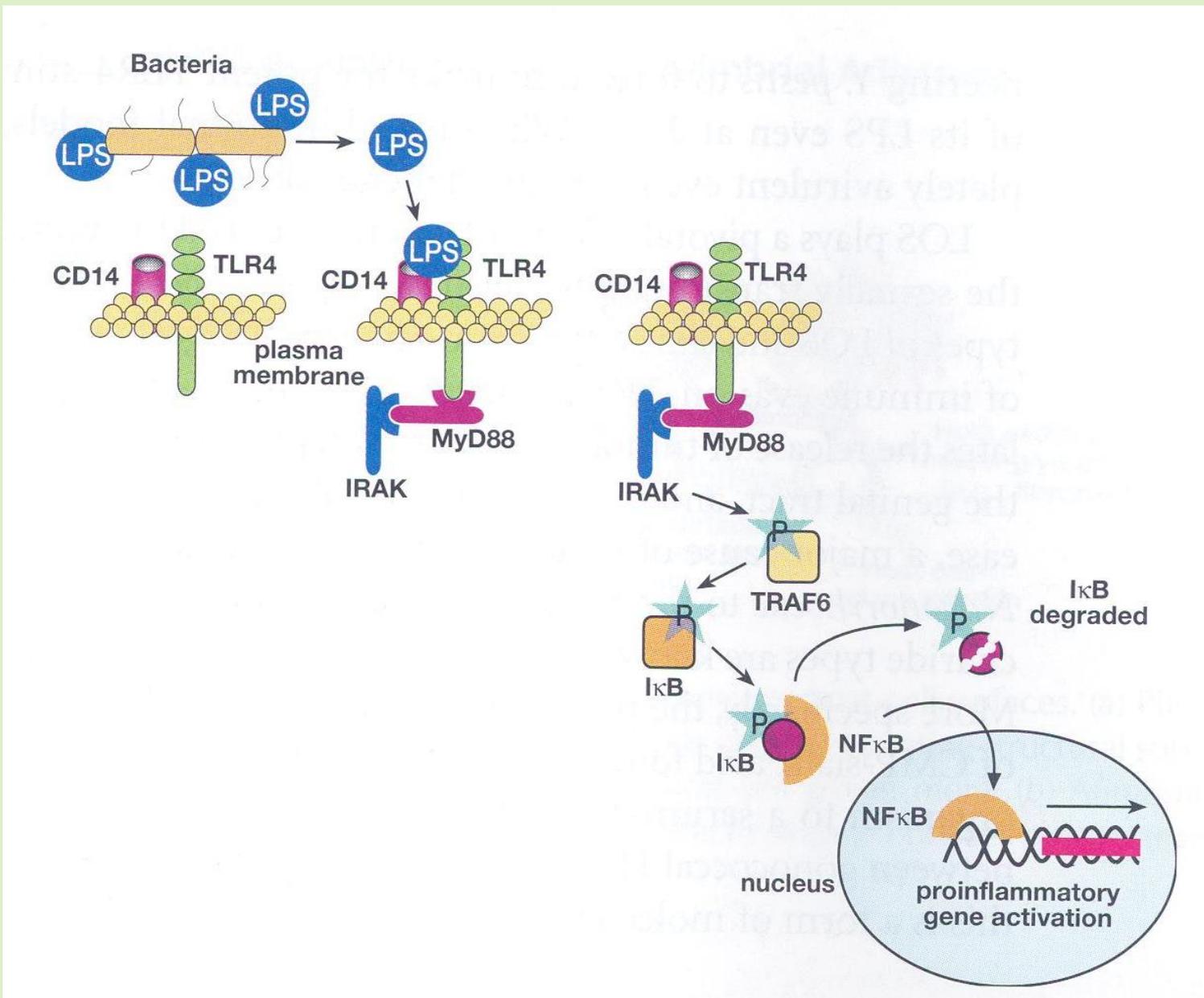
4,8-cyclo-3,9-dideoxy-L-erythro-D-ido-nonose (caryose)

^aThe configuration of the monosaccharide remains unknown.

^bThe monosaccharide has the L-glycero-L-manno or D-glycero-L-manno configuration.

^cFor structures of branched monosaccharides see also review [7].

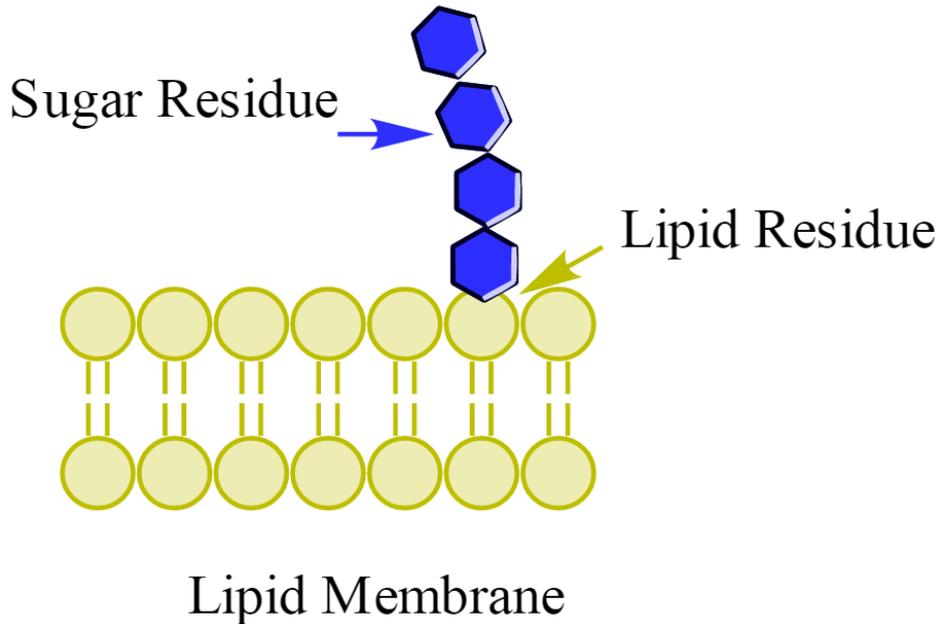
ЛПС взаимодействует с TLR4



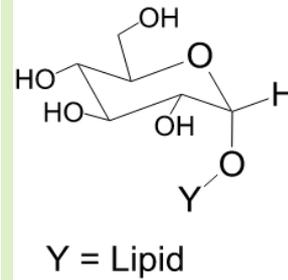
Гликолипиды

Гликолипиды: гликоглицеролипиды и гликофинголипиды

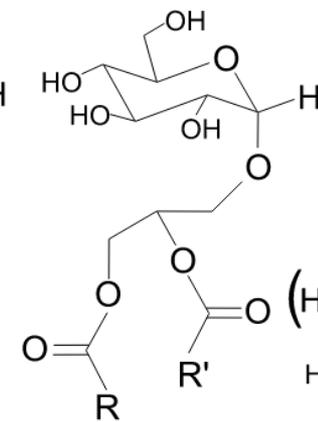
Glycolipid



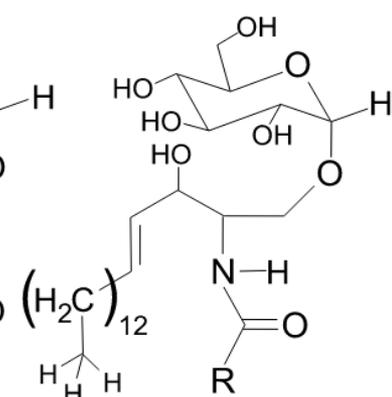
Glycolipids

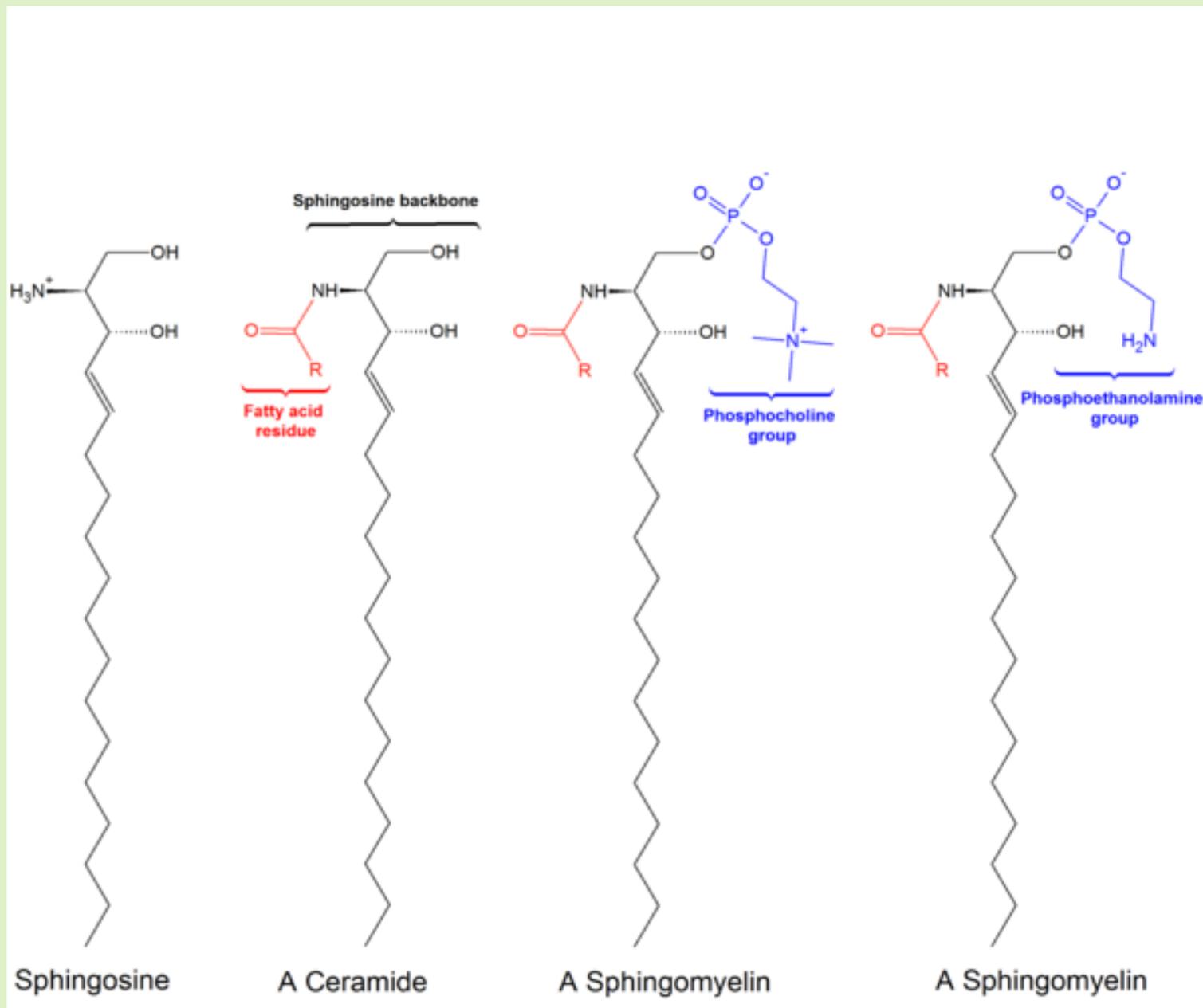


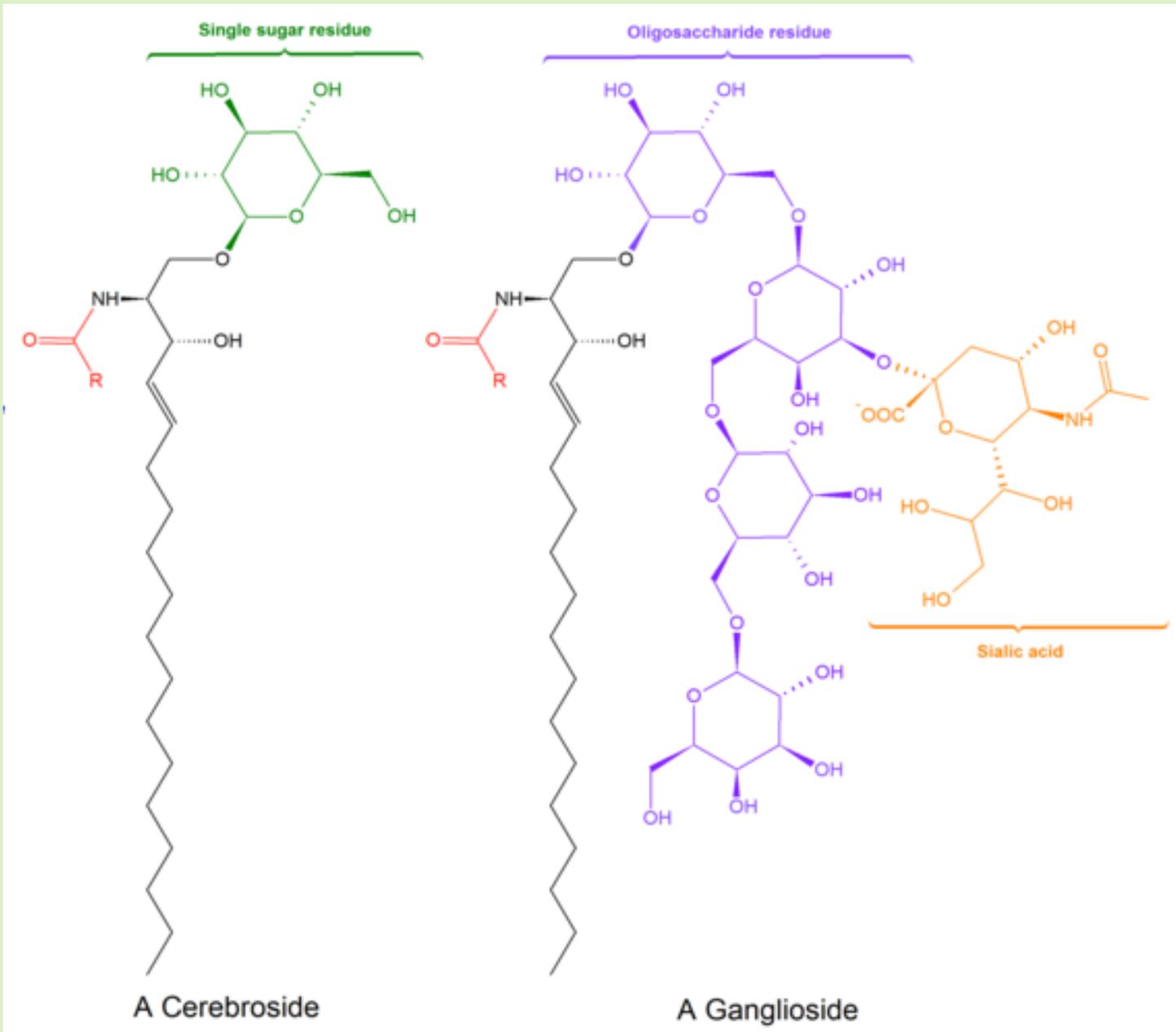
Glycero-
Glycolipids



Sphingo-
Glycolipids

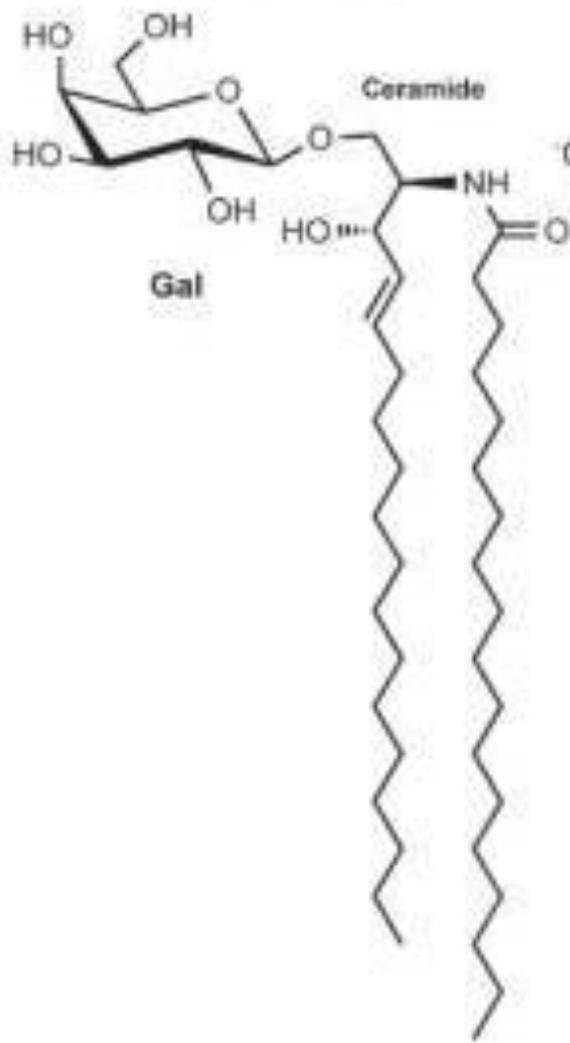




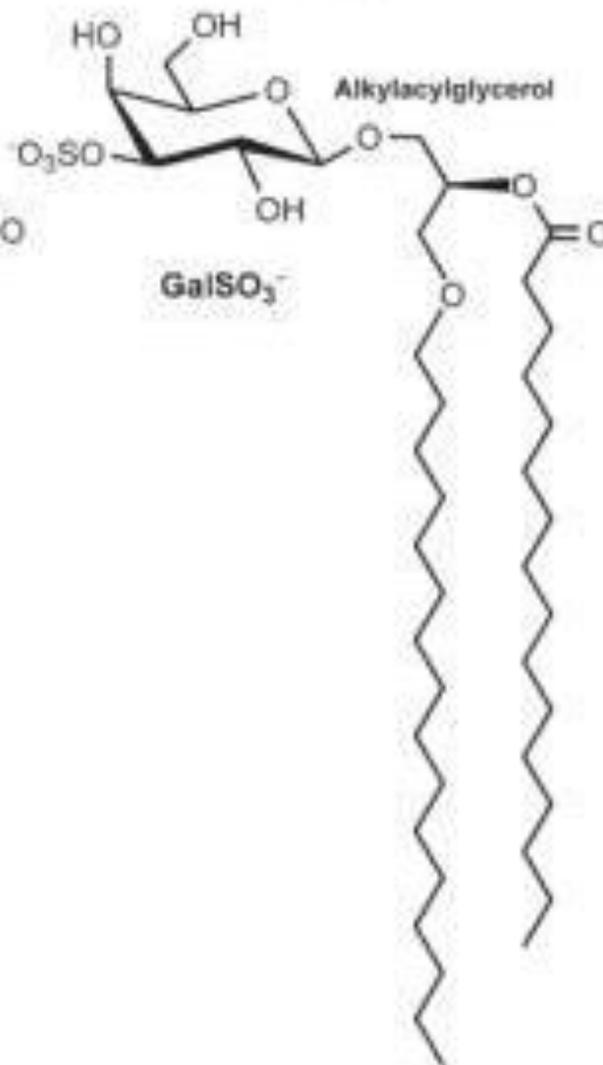


Гликоглицеролипиды и гликосфинголипиды

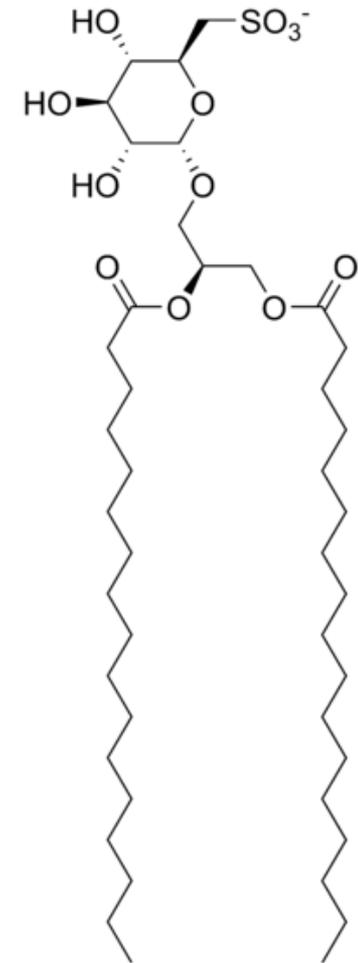
Галактозилцерамид



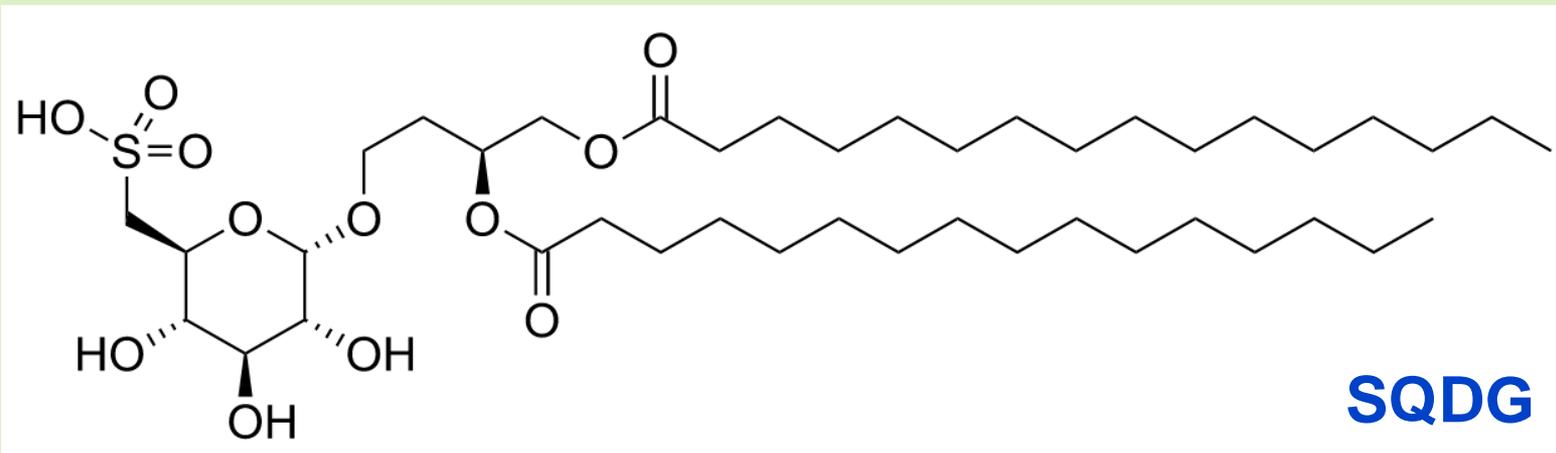
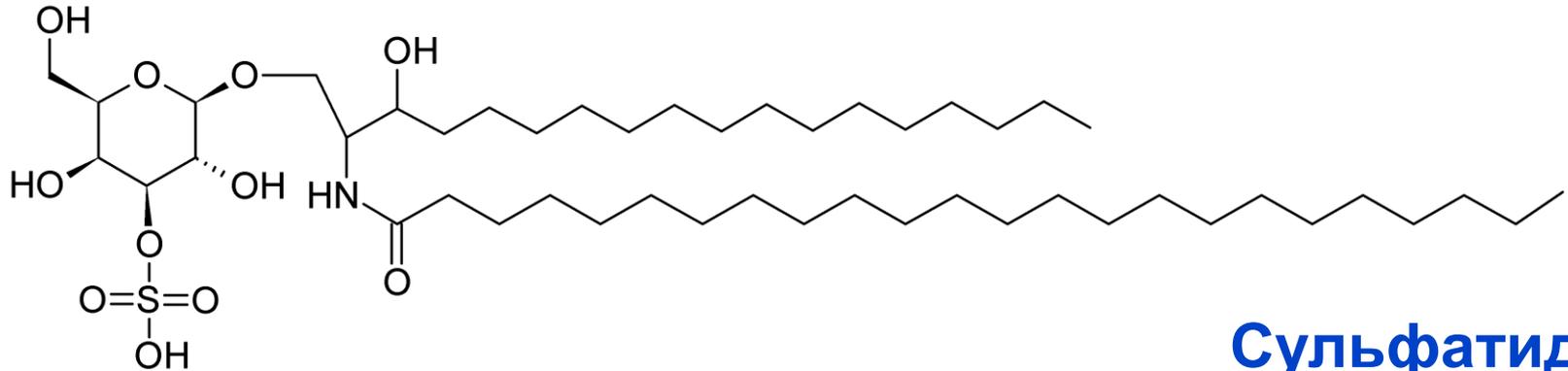
Семинолипид



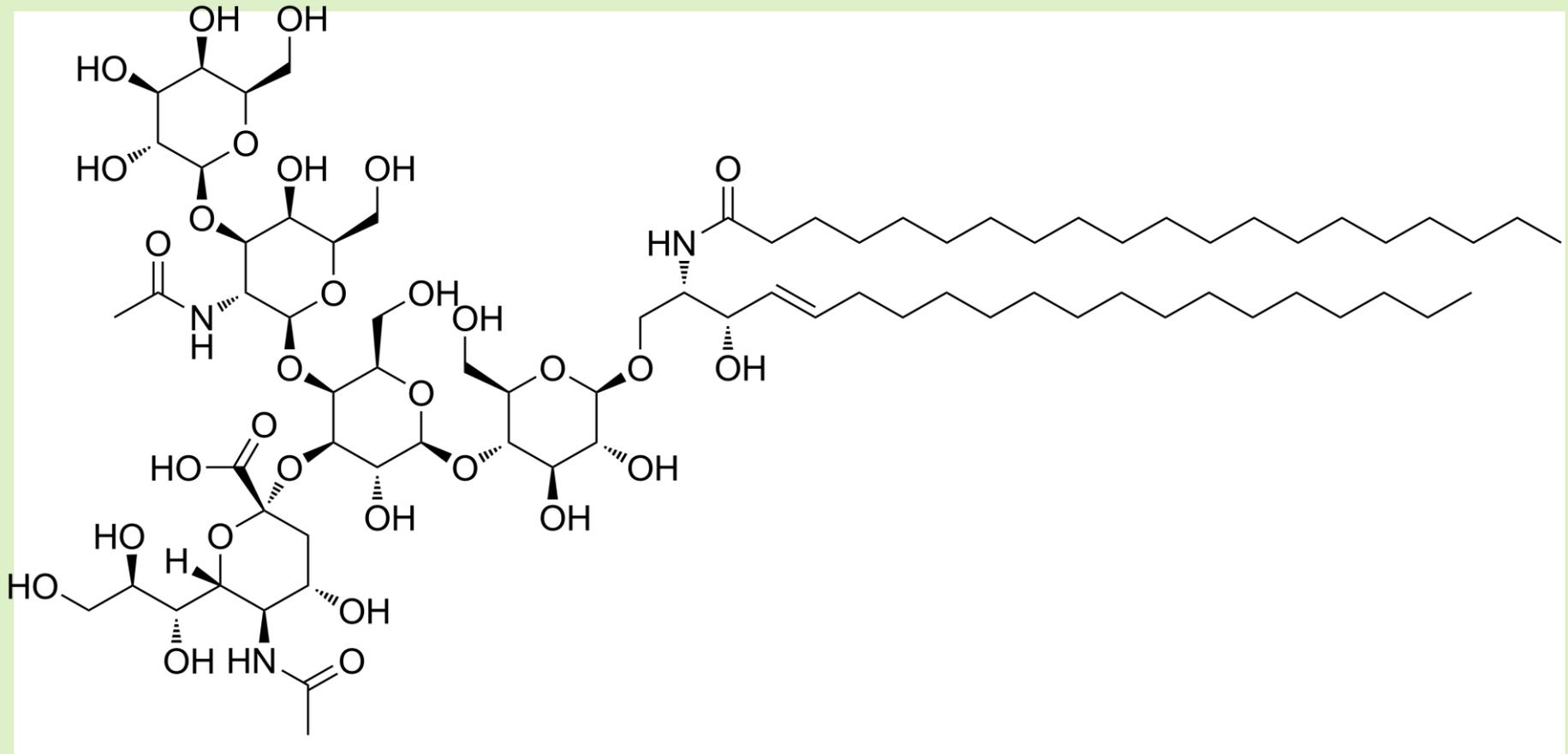
SQDG



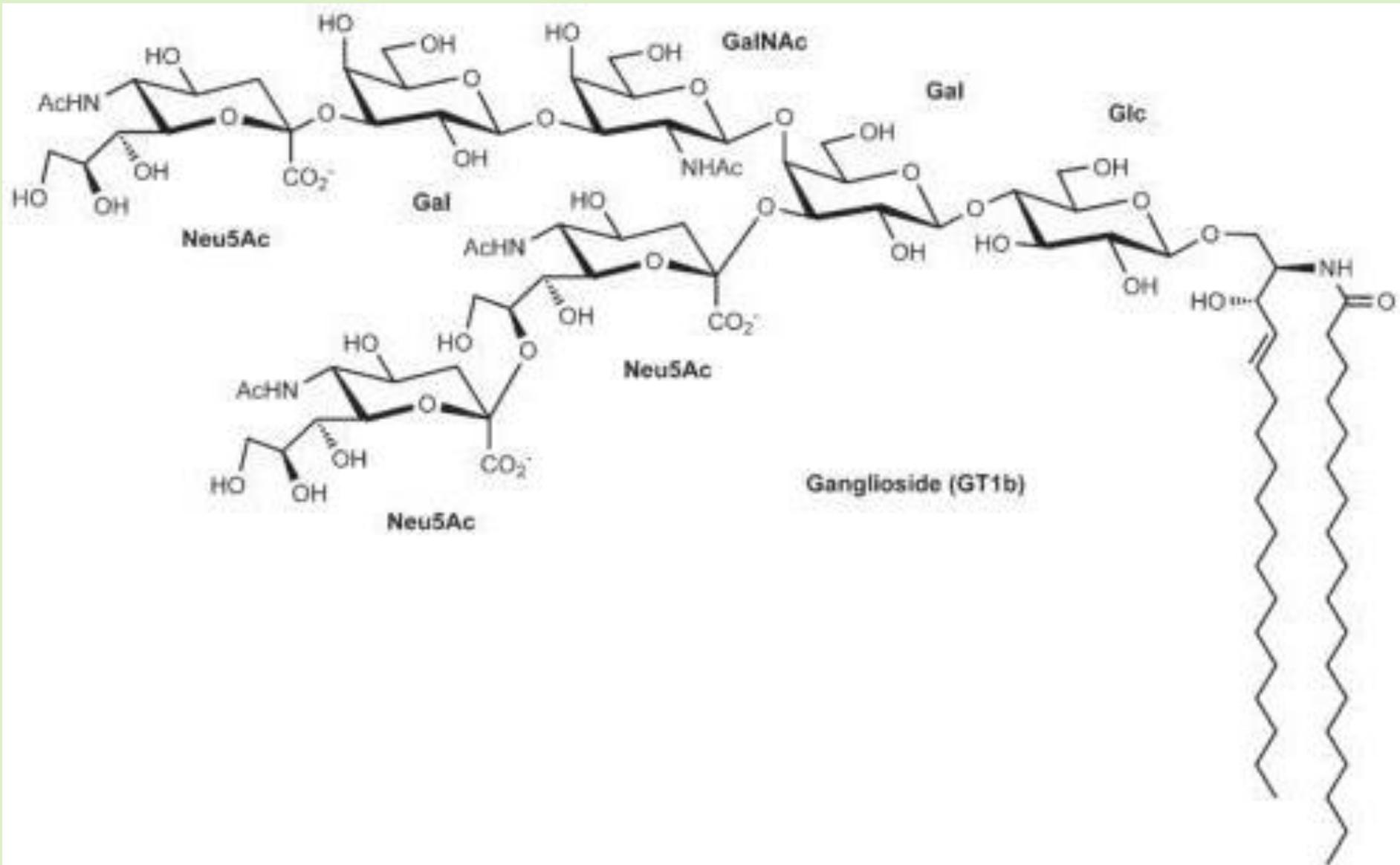
Сульфатид (3-О-сульфо-β-D-галактозилцерамид) и SQDG (гликосфинголипид и гликоглицеролипид)



Ганглиозид GM1 (гликосфинголипид)

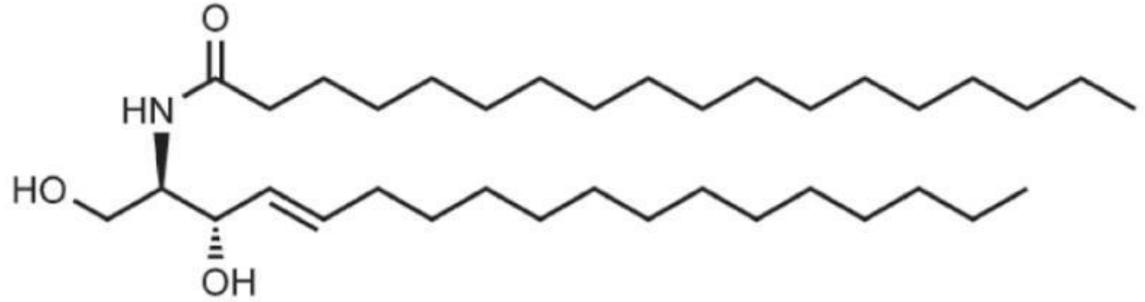


Ганглиозид GT1b (гликосфинголипид)

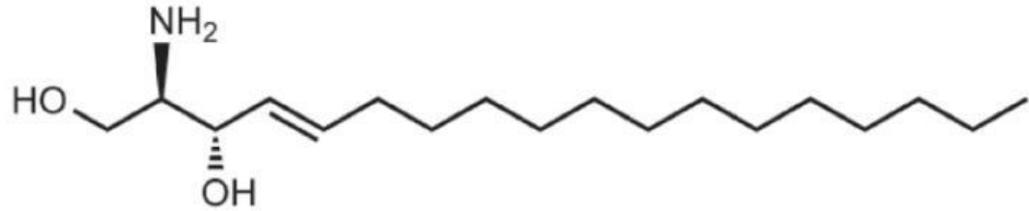


Агликоны гликофинголипидов

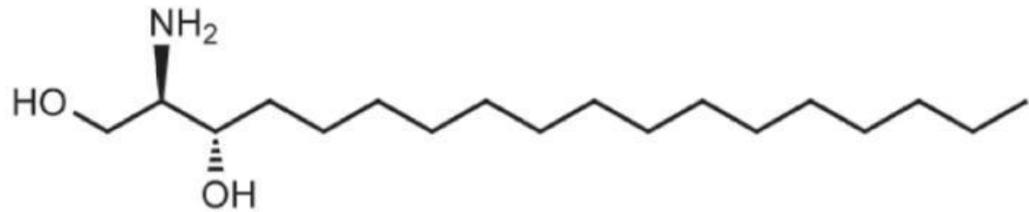
Церамид



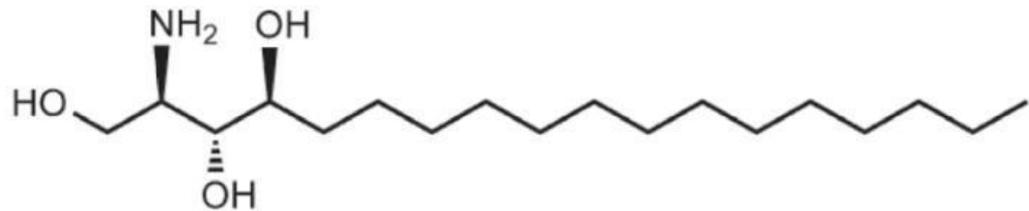
Сфингозин



Сфинганин



Фитосфингозин



Основные “серии” (коры) гликофинголипидов

63

Subfamily series	Structure	Abbreviation
Lacto	<u>GlcNAc</u> β 1-3Gal β 1-4Glc β Cer	Lc ₃ Cer
	<u>Gal</u> β 1-3 <u>GlcNAc</u> β 1-3Gal β 1-4Glc β Cer	Lc ₄ Cer
Neolacto	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β Cer	nLc ₄ Cer
	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3 <u>Gal</u> β 1-4 <u>GlcNAc</u> β 1-3Gal β 1-4Glc β Cer	nLc ₆ Cer
Ganglio	<u>GalNAc</u> β 1-4Gal β 1-4Glc β Cer	Gg ₃ Cer
	<u>Gal</u> β 1-3 <u>GalNAc</u> β 1-4Gal β 1-4Glc β Cer	Gg ₄ Cer
Globo	<u>Gal</u> α 1-4Gal β 1-4Glc β Cer	Gb ₃ Cer
	GalNAc β 1-3 <u>Gal</u> α 1-4Gal β 1-4Glc β Cer	Gb ₄ Cer

Структуры, тривиальные и систематические названия: “ose”-номенклатура

(root name)(root size)osylceramide

Structure	Trivial name	Symbol
Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Globotriaosylceramide	GbOse ₃ Cer
GalNAc β 1 \rightarrow 3Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Globotetraosylceramide	GbOse ₄ Cer
Gal α 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Isoglobotriaosylceramide	iGbOse ₃ Cer
GalNAc β 1 \rightarrow 3Gal α 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Isoglobotetraosylceramide	iGbOse ₄ Cer
Gal β 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Mucotriaosylceramide	McOse ₃ Cer
Gal β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Mucotetraosylceramide	McOse ₄ Cer
GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Lactotriaosylceramide	LcOse ₃ Cer
Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Lactotetraosylceramide	LcOse ₄ Cer
Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Neolactotetraosylceramide	nLcOse ₄ Cer
GalNAc β 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Gangliotriaosylceramide	GgOse ₃ Cer
Gal β 1 \rightarrow 3GalNAc β 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcCer	Gangliotetraosylceramide	GgOse ₄ Cer
Gal α 1 \rightarrow 4GalCer	Galabiosylceramide	GaOse ₂ Cer
Gal α 1 \rightarrow 4Gal α 1 \rightarrow 4GalCer	Galatriaosylceramide	GaOse ₃ Cer

«Продвинутая» “ose”-номенклатура

Abbreviated structure

II³NeuAc-LacCer

II³NeuAc-GgOse₃Cer

II³NeuAc-GgOse₄Cer

II³(NeuAc)₂-LacCer

II³(NeuAc)₂-GgOse₃Cer

IV³NeuAc,II³NeuAc-GgOse₄Cer

II²(NeuAc)₂-GgOse₄Cer

II³(NeuAc)₂-GgOse₄Cer

IV³(NeuAc)₂,II³NeuAc-GgOse₄Cer

IV³NeuAc,II³(NeuAc)₂-GgOse₄Cer

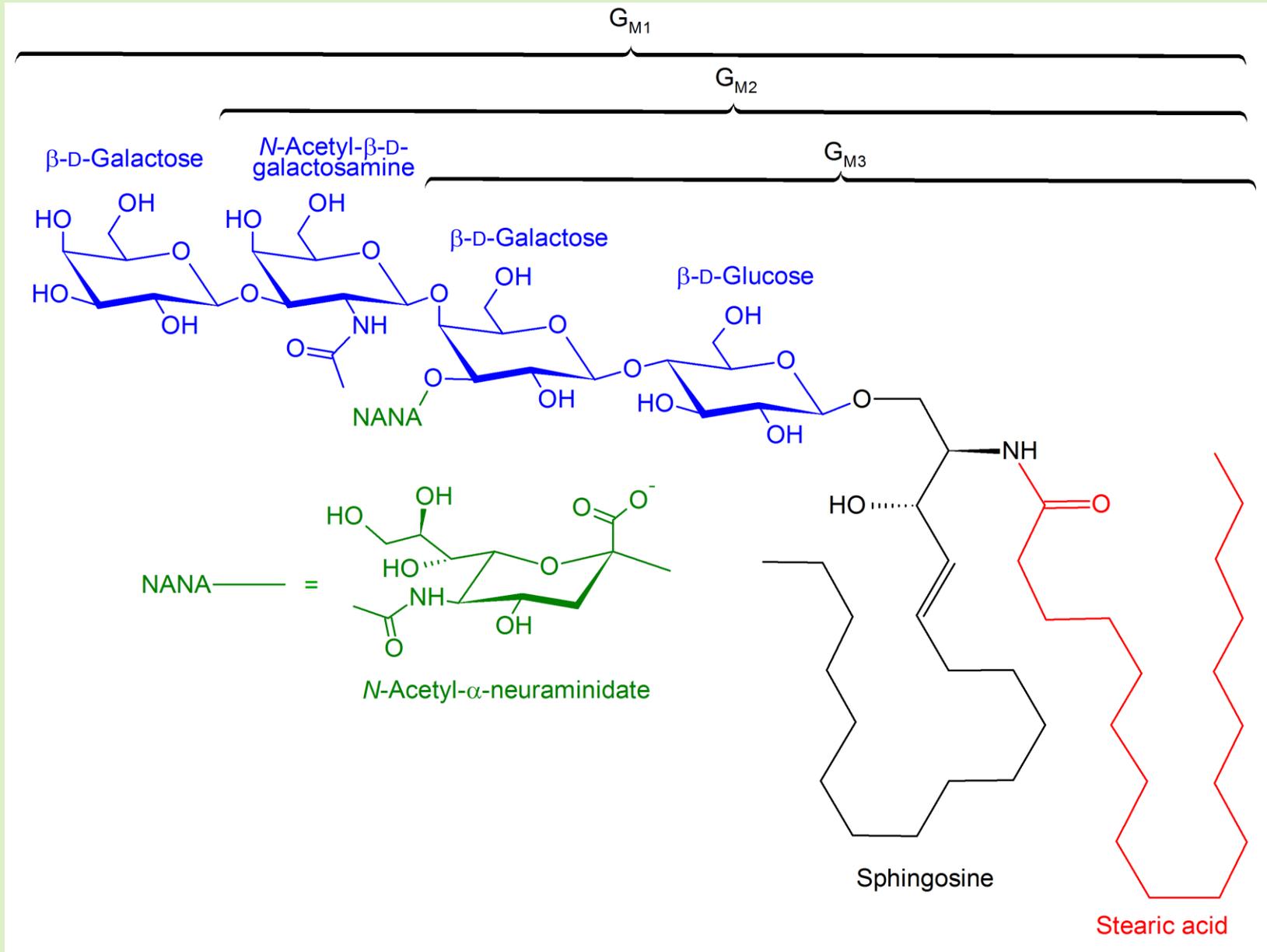
II³(NeuAc)₃-GgOse₄Cer

IV³(NeuAc)₂,II³(NeuAc)₂-GgOse₄

Номенклатура Свеннерхольма (для ганглиозидов)

Svennerholm designation	Abbreviated structure
GM3	$\text{II}^3\text{NeuAc-LacCer}$
GM2	$\text{II}^3\text{NeuAc-GgOse}_3\text{Cer}$
GM1	$\text{II}^3\text{NeuAc-GgOse}_4\text{Cer}$
GD3	$\text{II}^3(\text{NeuAc})_2\text{-LacCer}$
GD2	$\text{II}^3(\text{NeuAc})_2\text{-GgOse}_3\text{Cer}$
GD1a	$\text{IV}^3\text{NeuAc,II}^3\text{NeuAc-GgOse}_4\text{Cer}$
GD1b	$\text{II}^2(\text{NeuAc})_2\text{-GgOse}_4\text{Cer}$
GD1c	$\text{II}^3(\text{NeuAc})_2\text{-GgOse}_4\text{Cer}$
GT1a	$\text{IV}^3(\text{NeuAc})_2,\text{II}^3\text{NeuAc-GgOse}_4\text{Cer}$
GT1b	$\text{IV}^3\text{NeuAc,II}^3(\text{NeuAc})_2\text{-GgOse}_4\text{Cer}$
GT1c	$\text{II}^3(\text{NeuAc})_3\text{-GgOse}_4\text{Cer}$
GQ1b	$\text{IV}^3(\text{NeuAc})_2,\text{II}^3(\text{NeuAc})_2\text{-GgOse}_4$

Номенклатура Свеннерхольма (ганглиозиды GM1, GM2, GM3)



Состав гликофинголипидов (ГСЛ): сравнение с N- и O-цепями гликопротеинов (ГП)

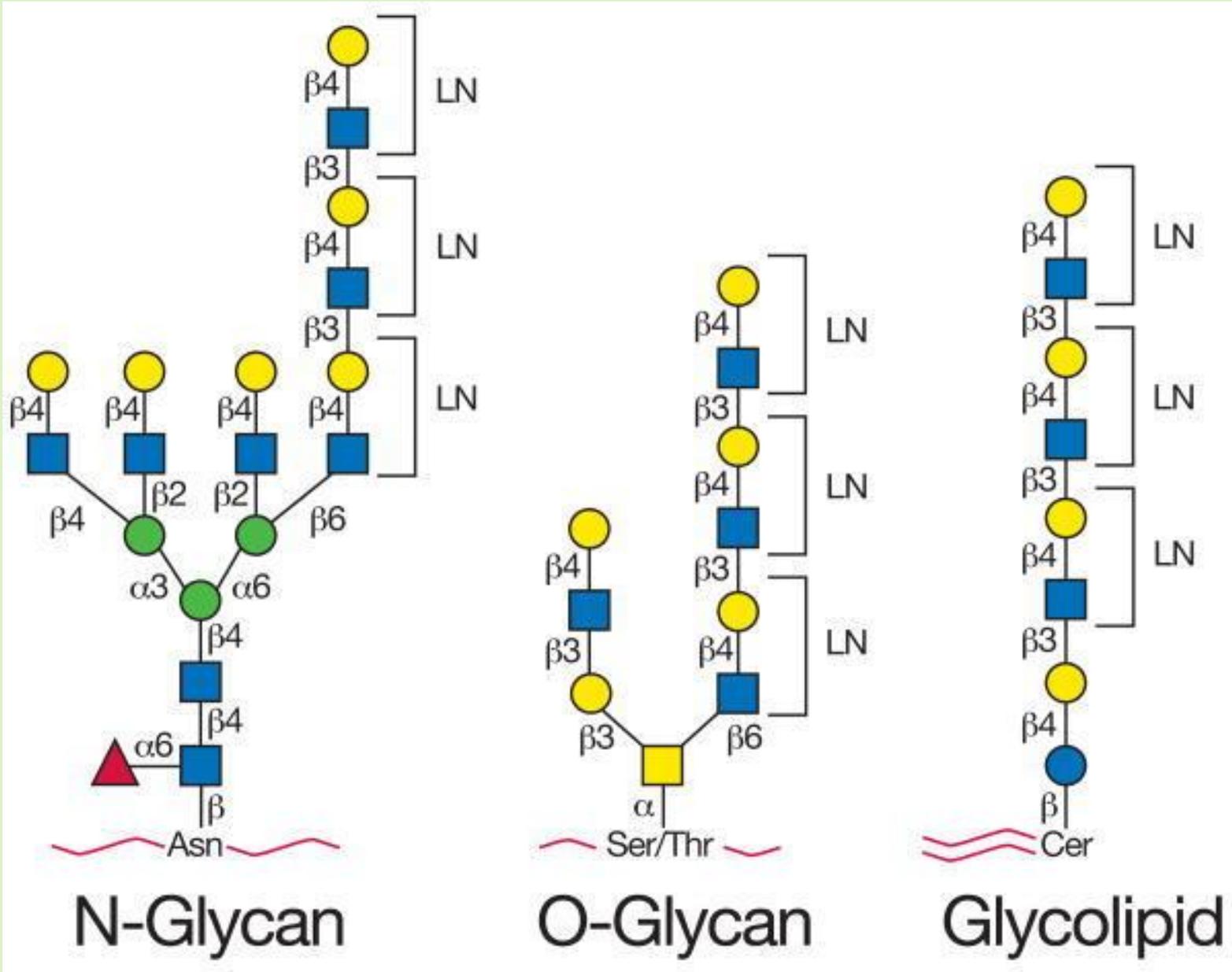
▶ РАЗЛИЧИЯ:

- ▶ Присутствие глюкозы (Glc):
 - ▶ в ГСЛ почти всегда есть Glc
 - ▶ в N-цепях ГП Glc присутствует только временно
- ▶ Присутствие маннозы (Man):
 - ▶ в ГСЛ никогда нет Man
 - ▶ в N-цепях ГП Man есть всегда
- ▶ Фрагмент Neu5Ac α 2-8Neu5Ac α
 - ▶ в ГСЛ типичны олигомеры Neu5Ac (до тримера включительно)
 - ▶ на цепях ГП может присутствовать полисиаловая кислота

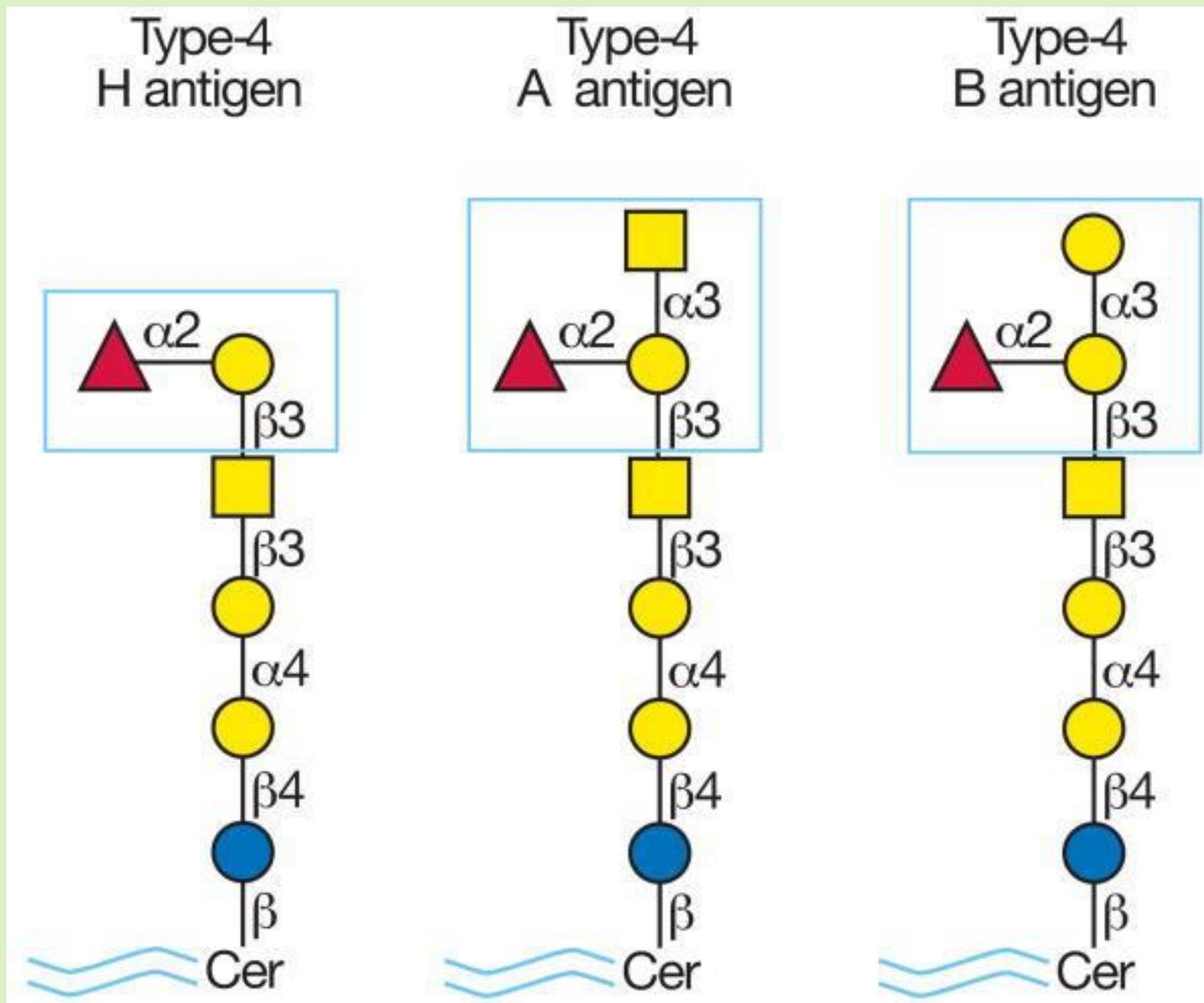
▶ СХОДСТВО:

- ▶ Функционально значимые терминации часто бывают одинаковыми в ГСЛ и в N- и O-цепях ГП (см. примеры)

Полилактозаминные цепи в ГП и ГЛ

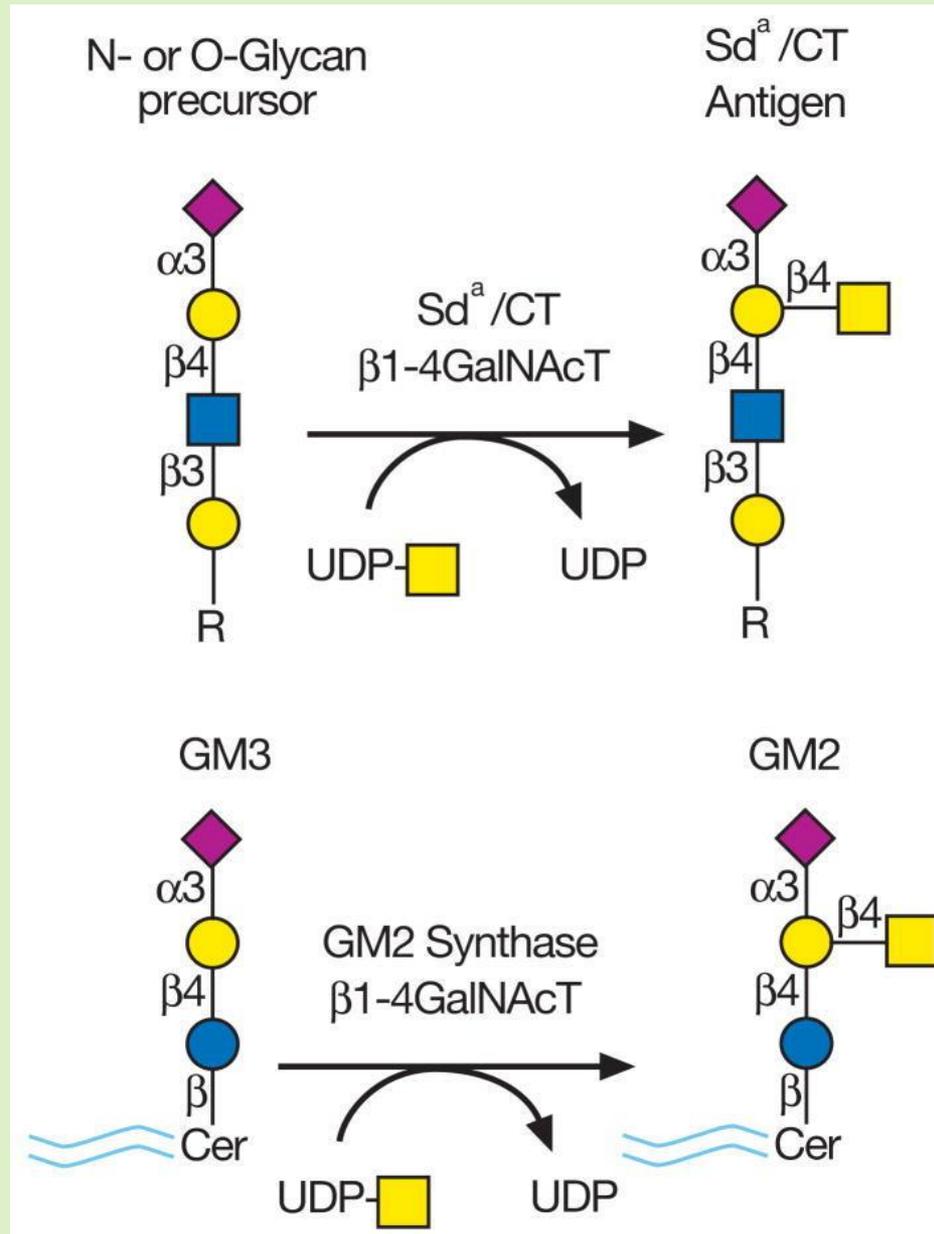


Антигены H, A и B (тип 4), являющиеся детерминантами групп крови H (0), A и B

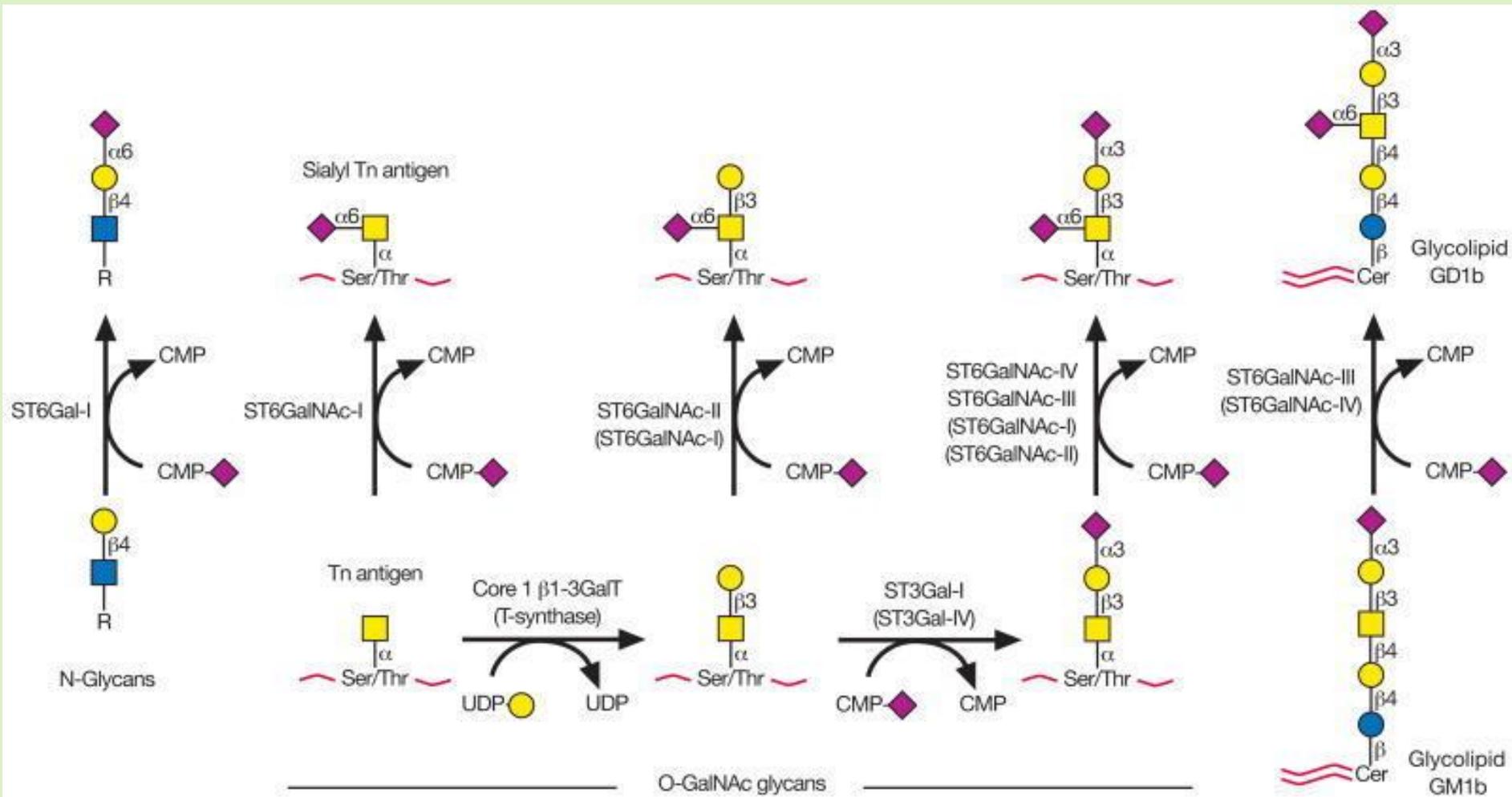


Синтез антигена Sd^a (человек) или СТ (мышь) и гликолипида GM2

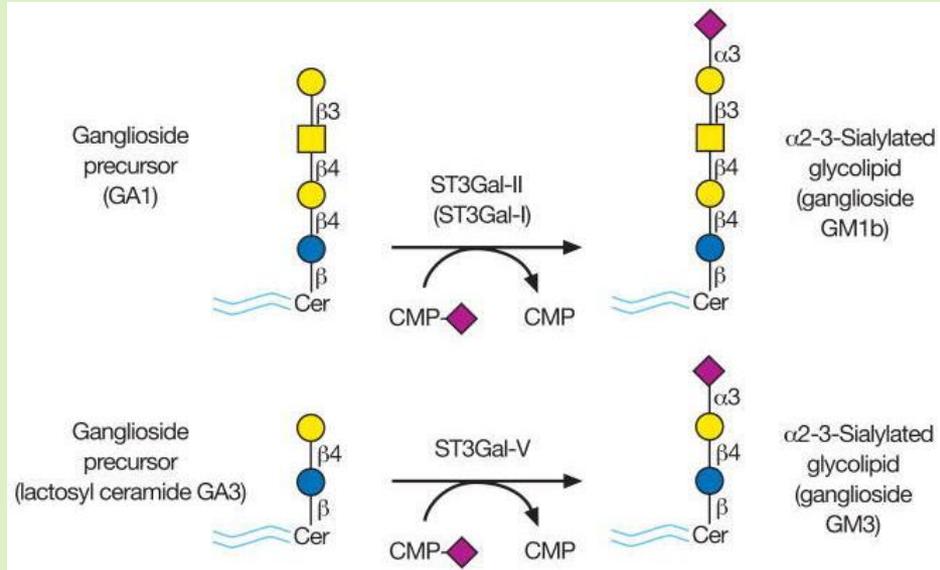
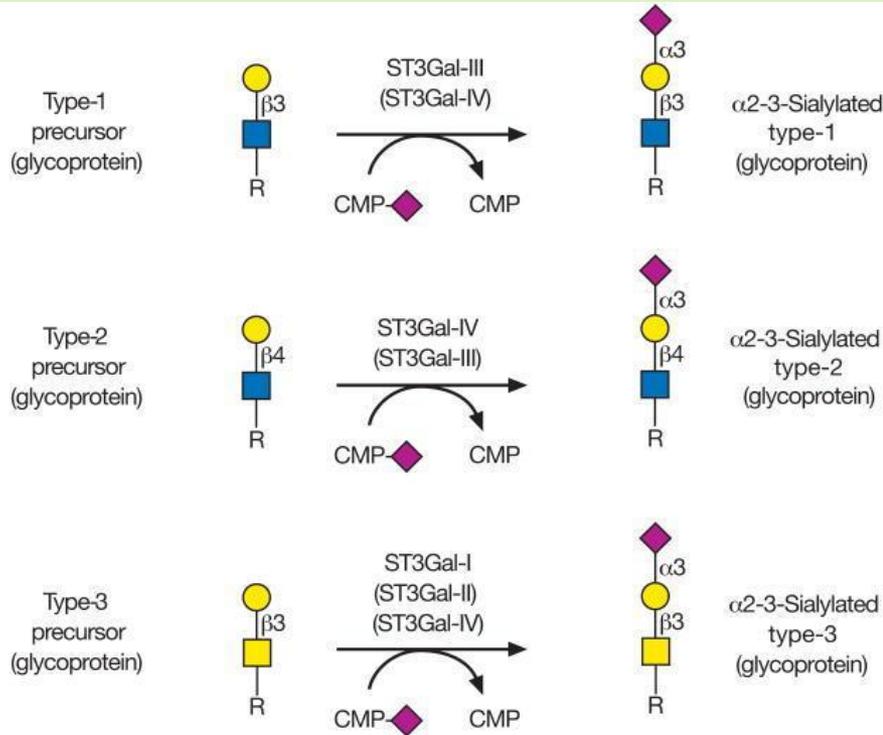
71



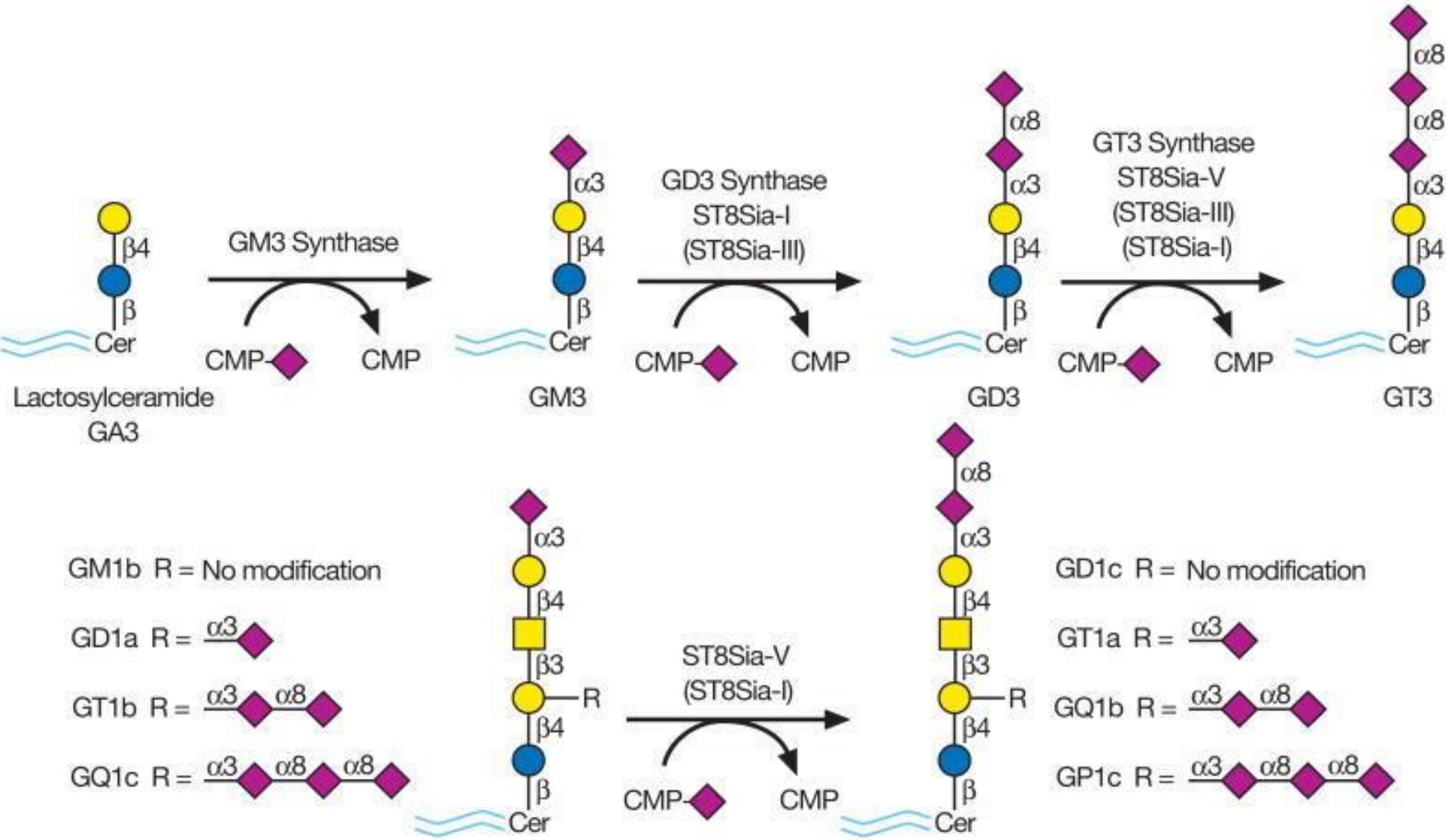
Синтез цепей ГП и ГЛ, содержащих $\alpha 2-6$ -связанную сиаловую кислоту (Neu5Ac)



Синтез цепей ГП и ГЛ, содержащих $\alpha 2-3$ -связанную сиаловую кислоту (Neu5Ac)

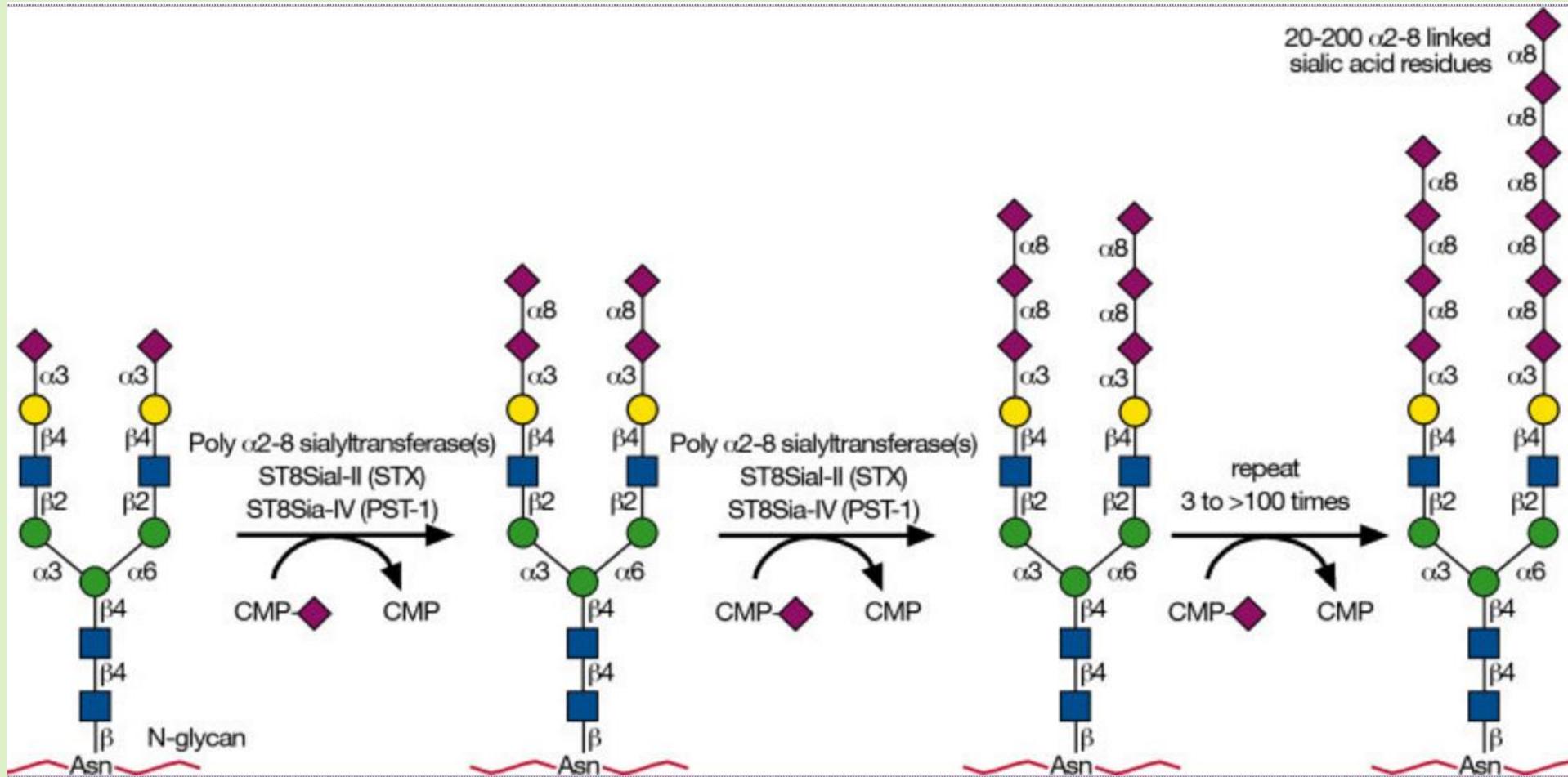


Олигосиаловая кислота на гликолипидах

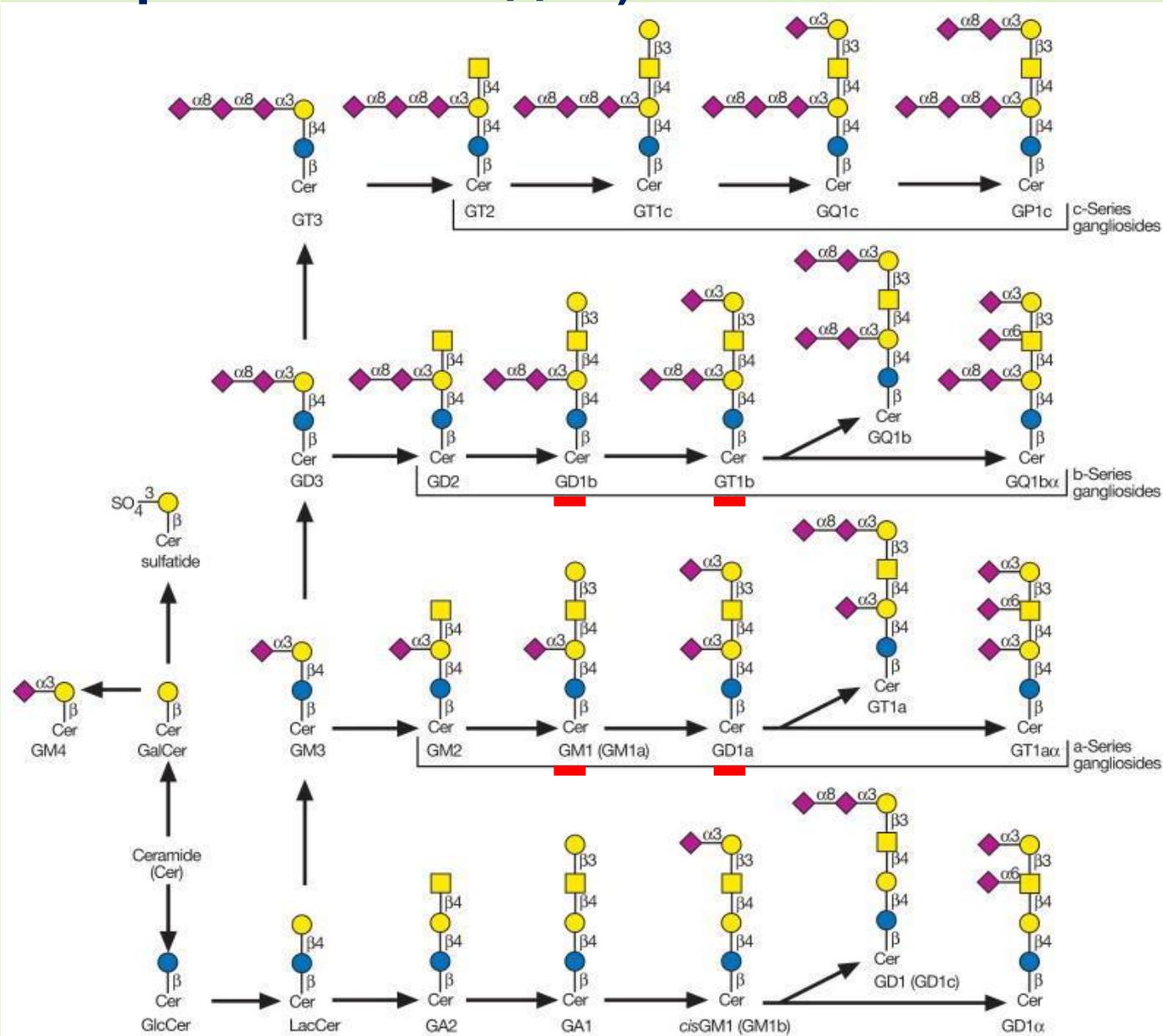


Полисиаловая кислота (PolySia) на N-гликане

75

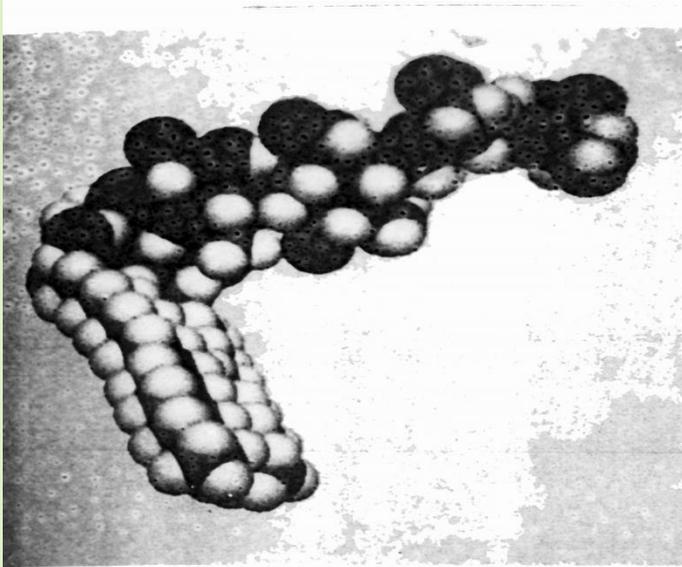


Биосинтез гликосфинголипидов (на примере ганглиозидов)

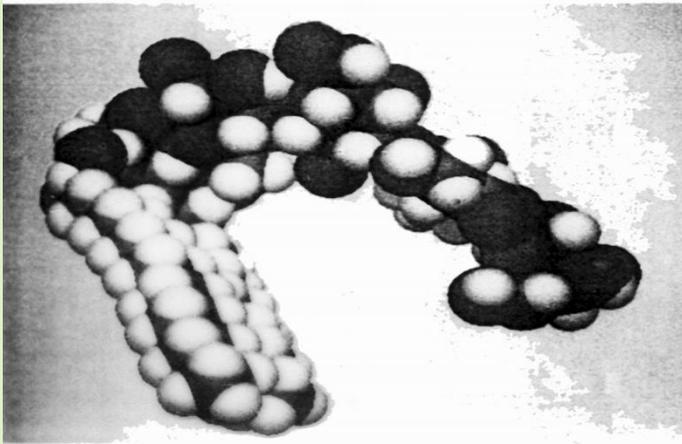
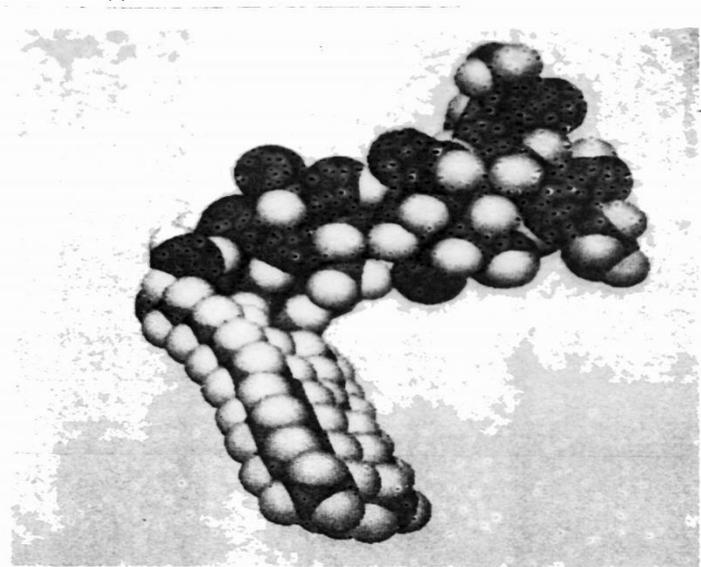


Модели четырех коровьих фрагментов ГСЛ

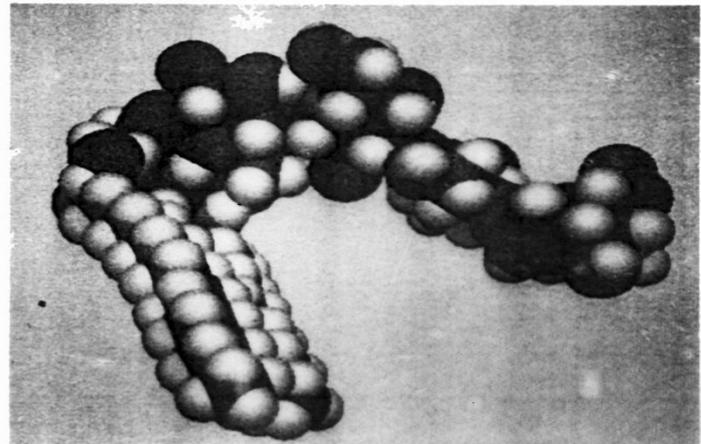
Gg (ганглио)



Gb (глобо)



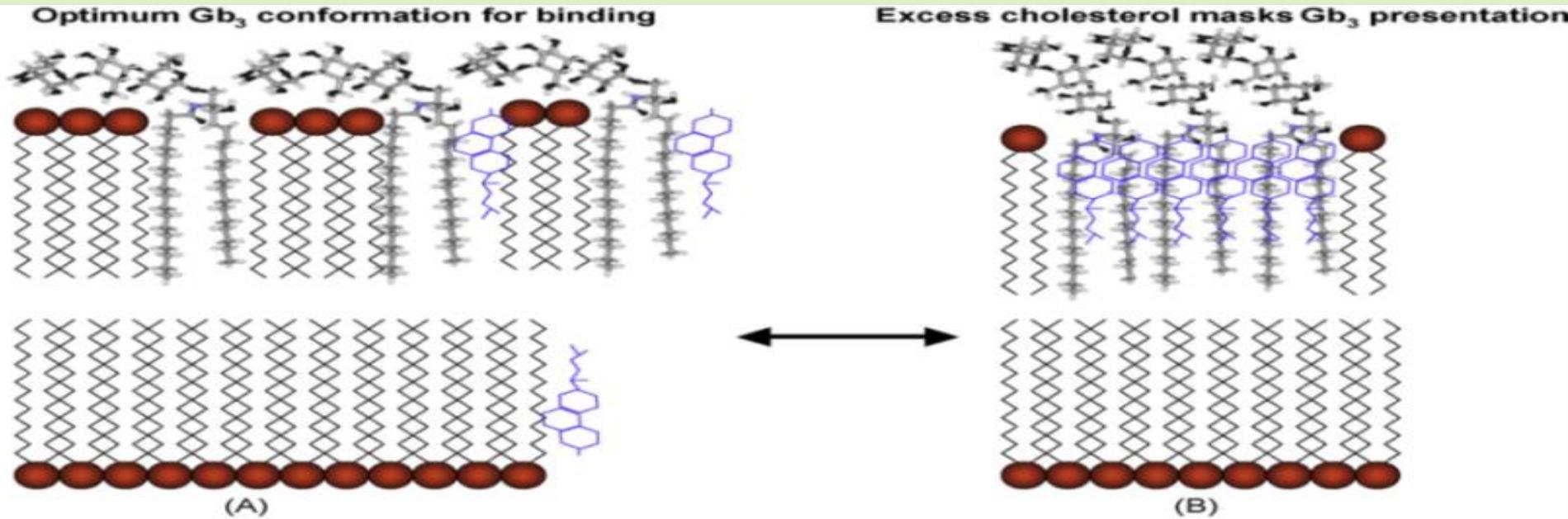
Lc (лакто)



nLc (неолакто)

Холестерин как триггер взаимодействия Gb3 с Gb3-связывающими белками

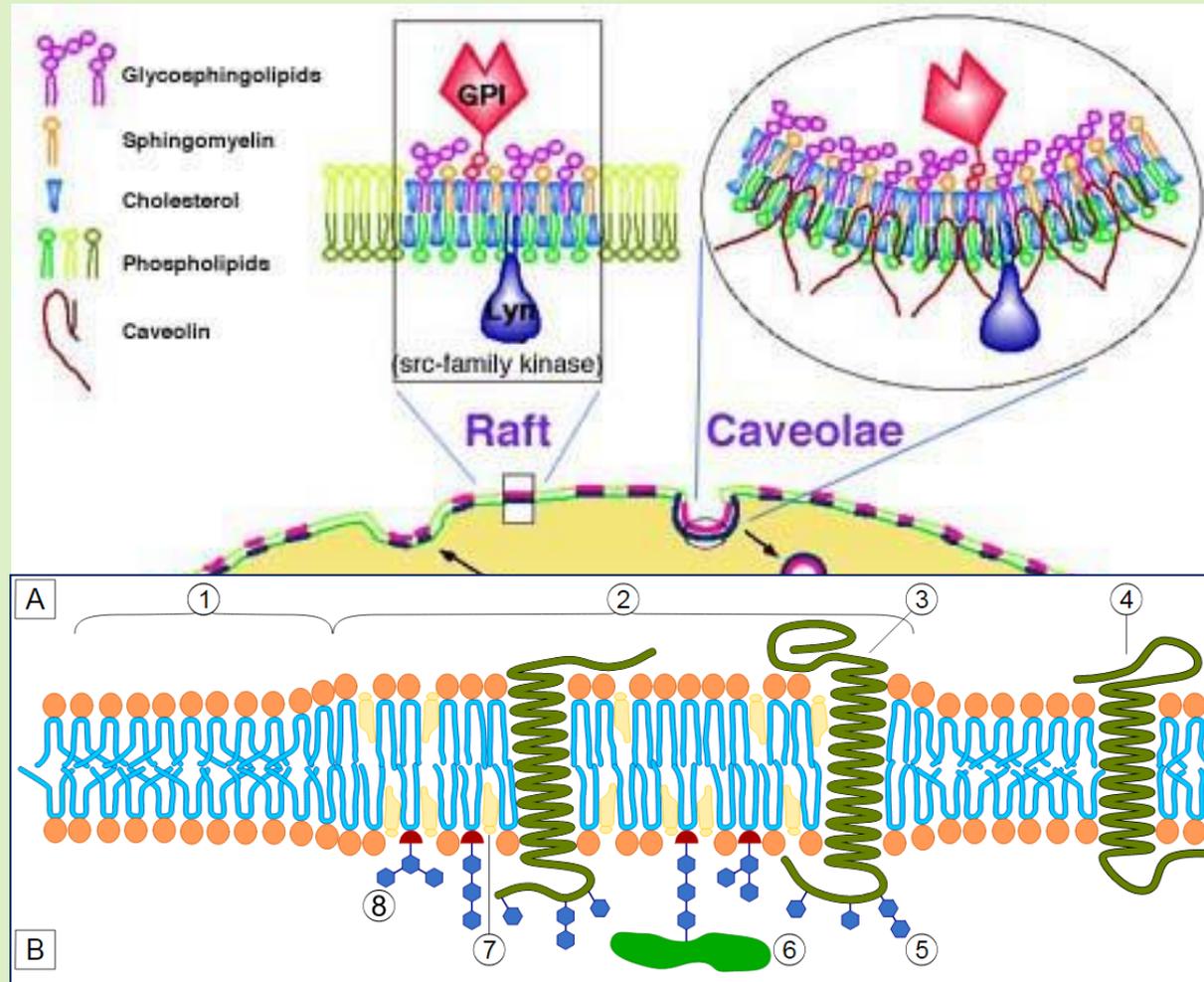
78



Конформация Gb₃, оптимальная для связывания с белком

Избыток холестерина меняет презентацию Gb₃ – «маскирование» Gb₃ для связывания с белком

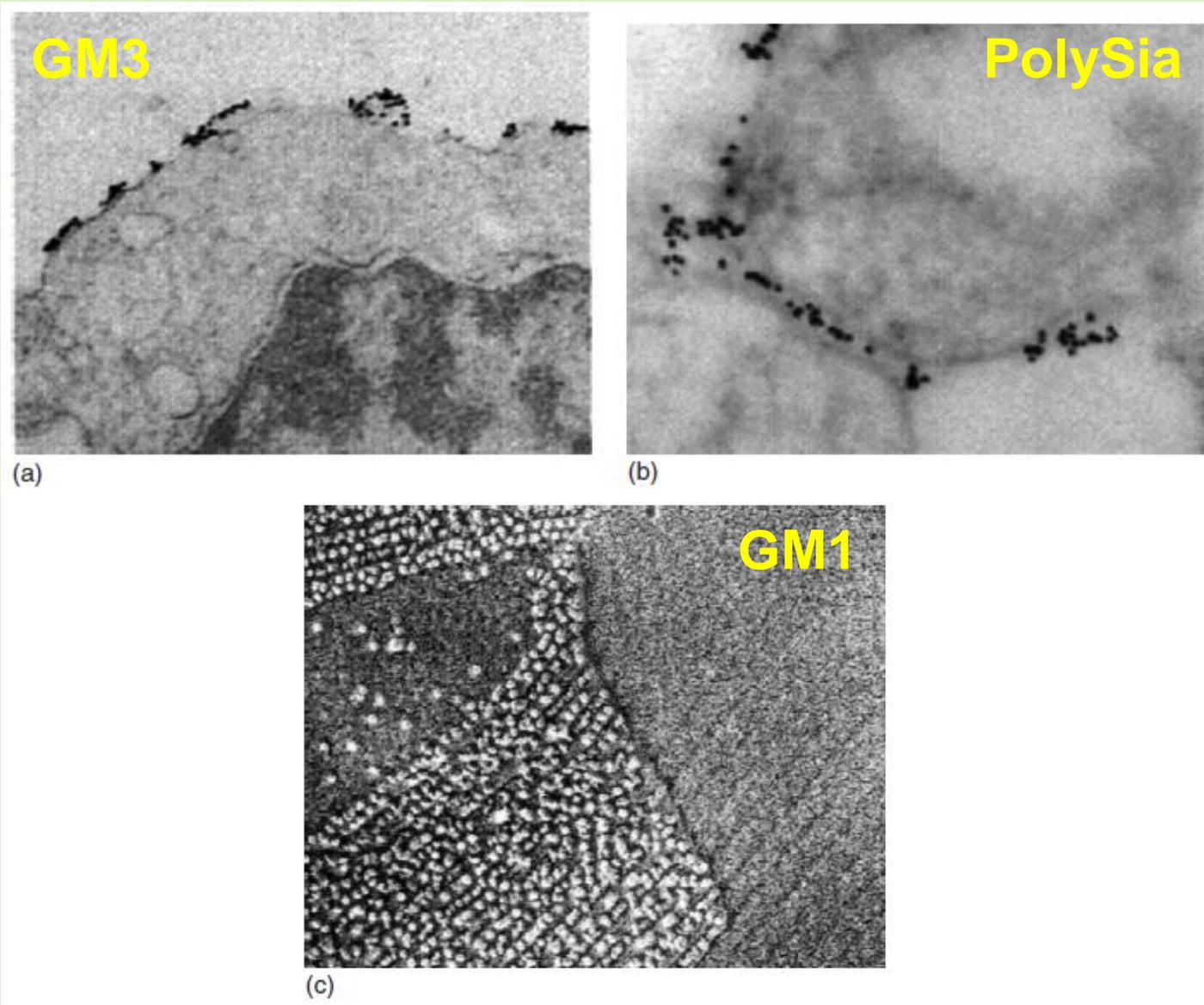
Гликофинголипиды организованы на мембране в кластеры (микродомены): липидные рафты (плоские) и кавеолы (вогнутые) 79



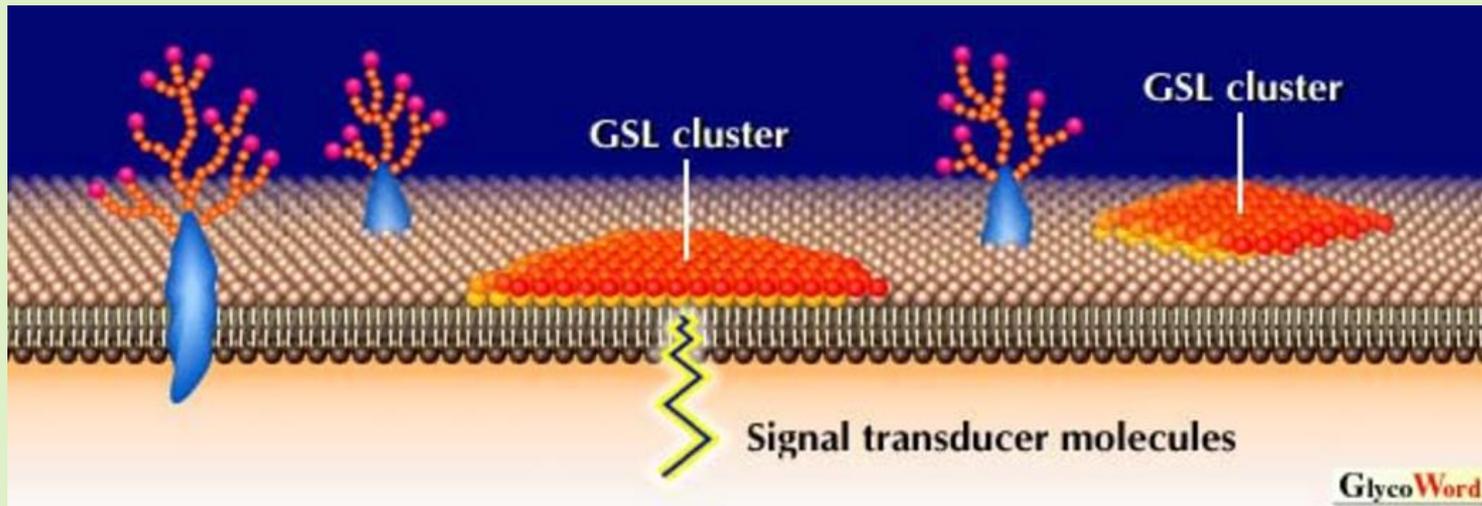
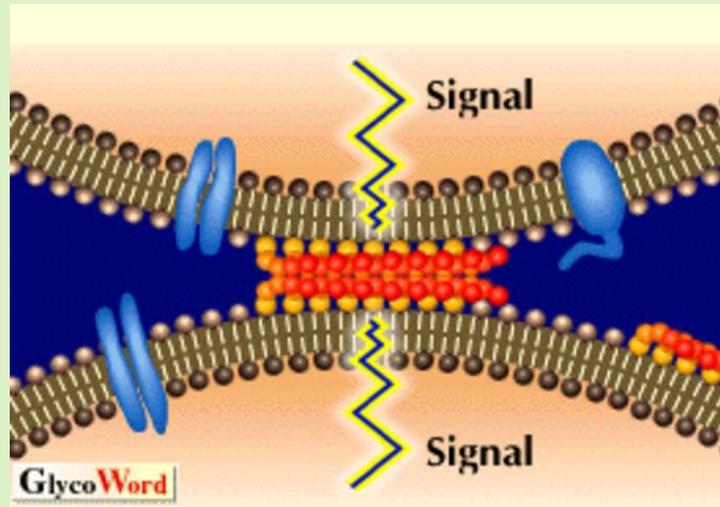
Detergent-Resistant Membranes (DRMs)

Detergent-Insoluble Glycolipid-Enriched complexes (GEMs, DIGs)

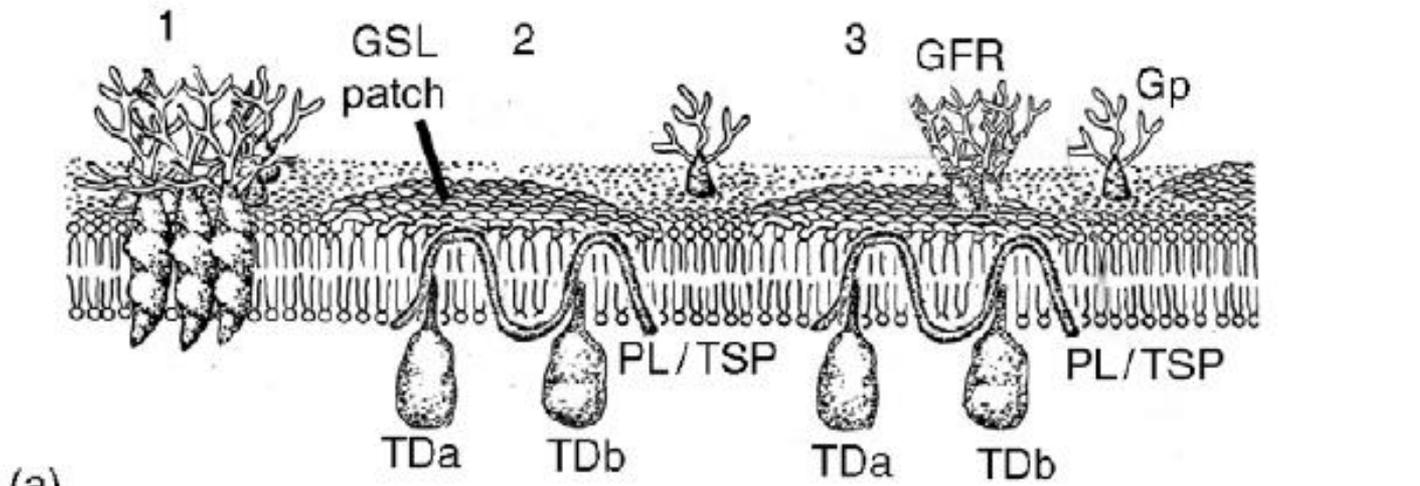
Гликофинголипиды на поверхности мембраны организованы в кластеры



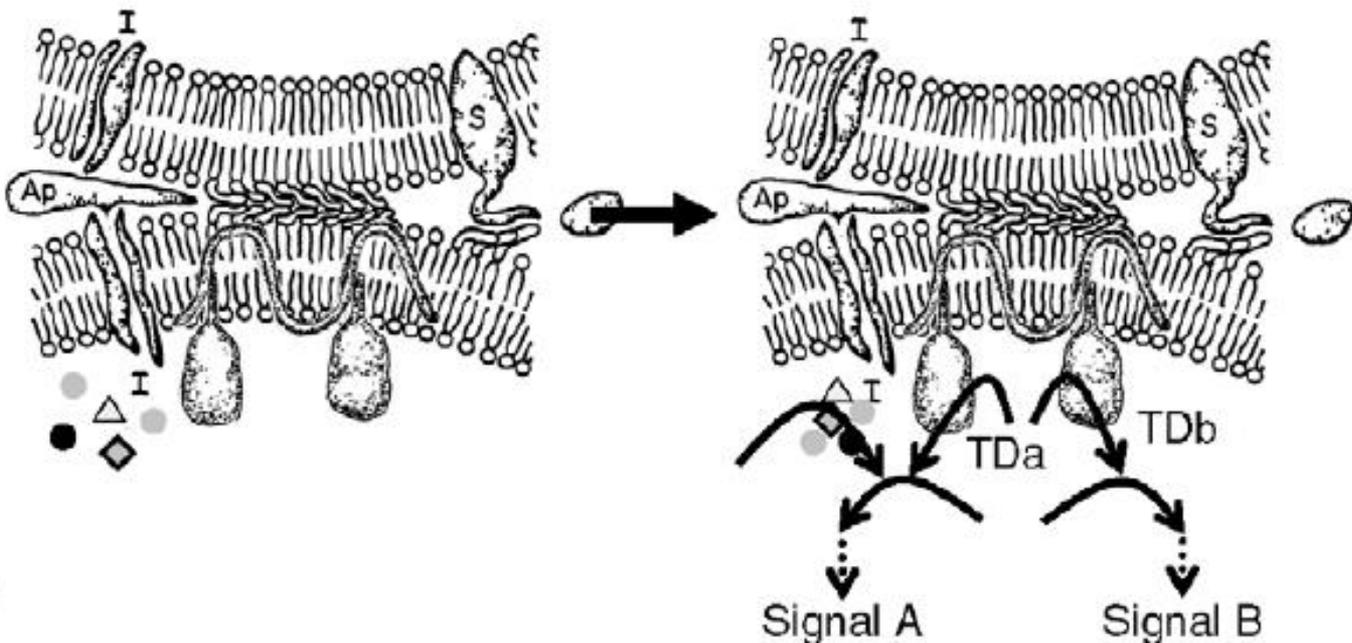
Кластеры ГСЛ взаимодействуют и передают сигналы



Гликоинапс: участие микродоменов мембраны (липидные рафты) в передаче сигнала 82



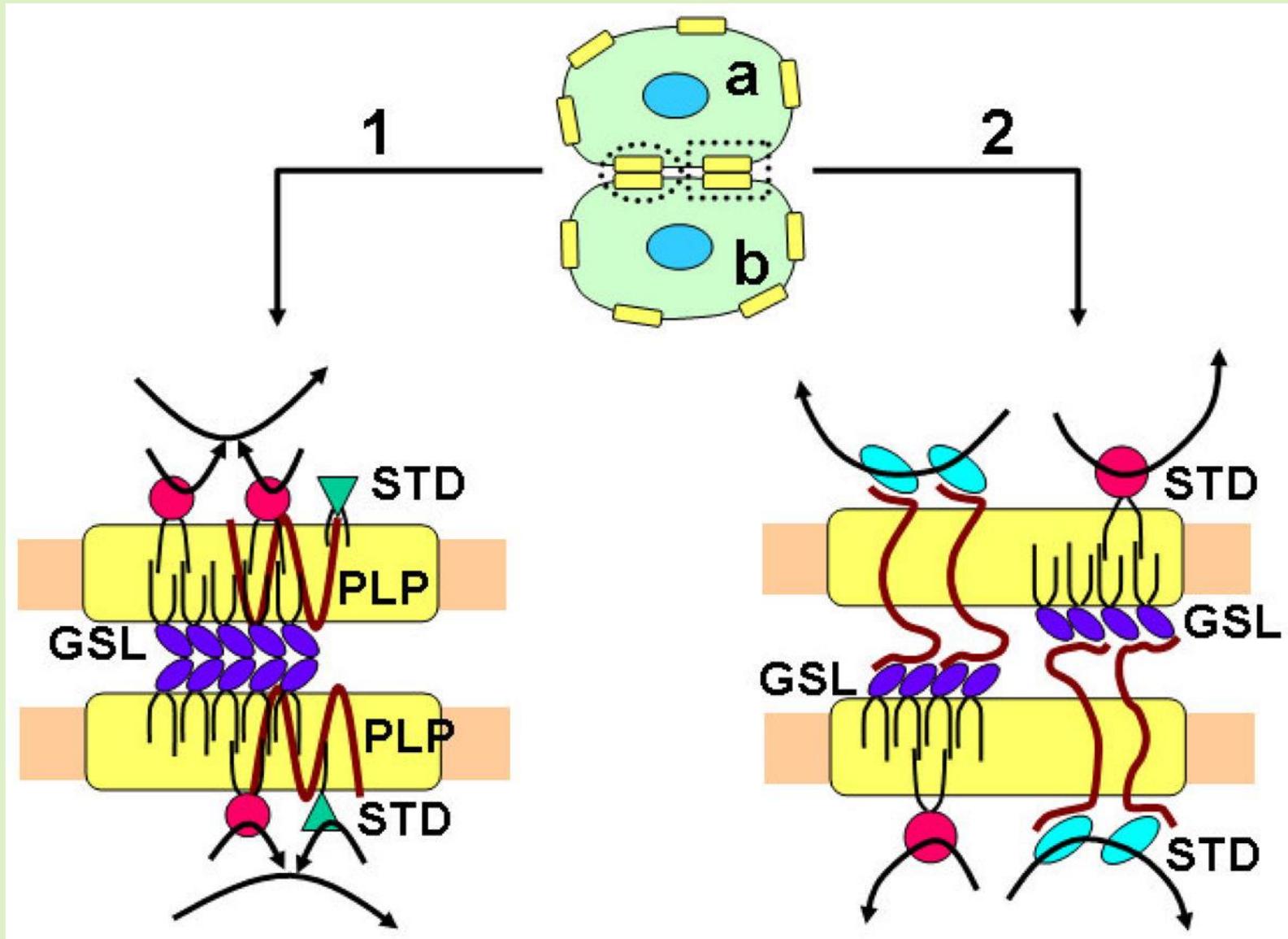
(a)



(b)

Передача сигнала в гликозинапсе: углевод-белковые и углевод-углеводные взаимодействия

83



Некоторые функции гликолинапсов

- ▶ Cell Activation via Lactosyl Ceramide
- ▶ Ganglioside Regulation of Axonal Growth
- ▶ Ganglioside Modification of Cell Membrane Receptor Function
 - ▶ (a) NGF
 - ▶ (b) EGF
 - ▶ (c) Insulin Signaling

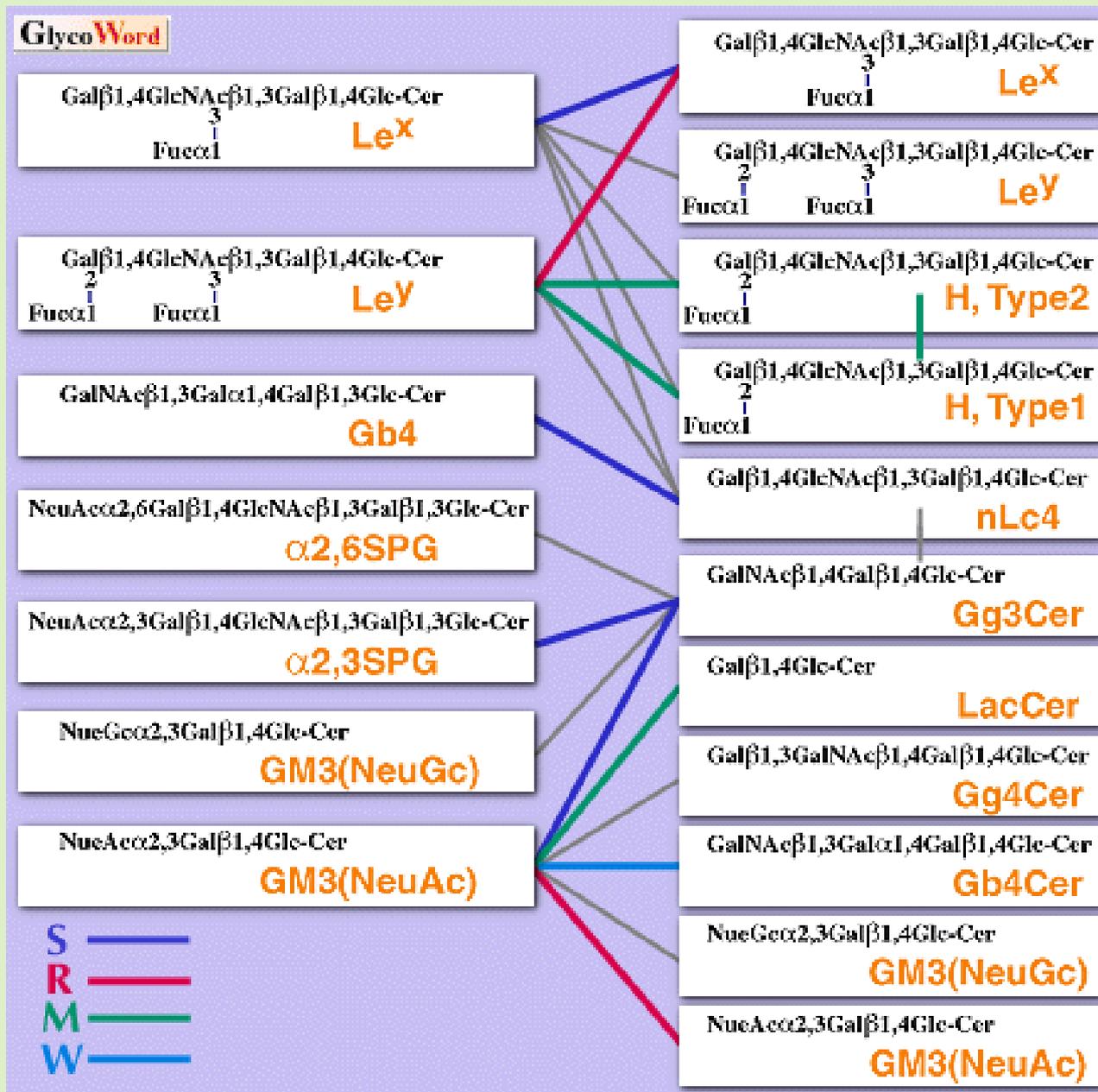
Углевод–углеводные взаимодействия

Адгезия клеток, опосредованная различными взаимодействиями

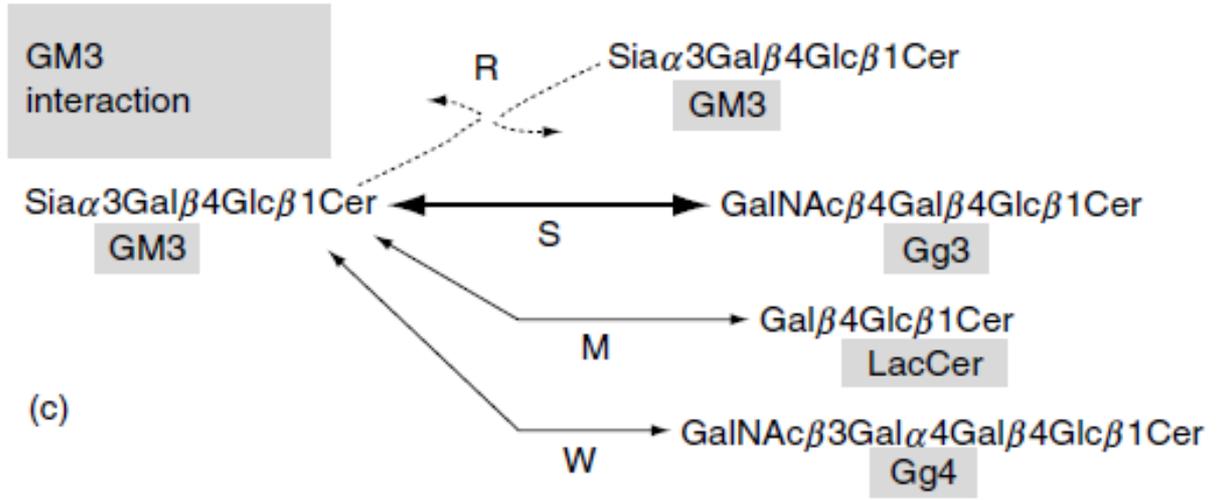
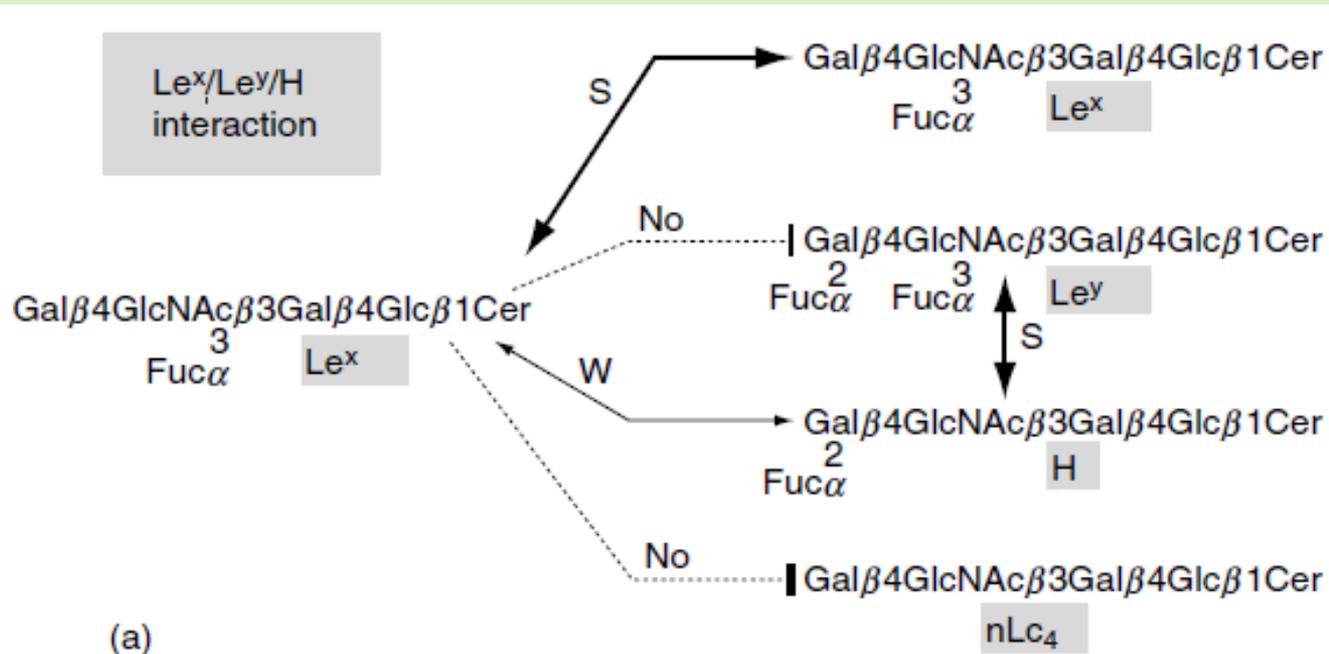
Белок – белок Углевод– белок Углевод– углевод

	<i>PPI (protein-to-protein interaction)</i>	<i>CPI (hydr-to-protein interaction)</i>	<i>CCI (hydr-to-hydr interaction)</i>
Examples	Integrin $\alpha3\beta1$ to LN5 $\alpha5\beta1$ to FN $\alpha L\beta2$ to ICAM-1 or ICAM-2	SLe ^x to E-selectin SLe ^a to E-selectin Sialoglycan to siglec Galectin to Gal	Sponge oligosaccharide (see Section 3.34.2.2) Le ^x to Le ^x Gb4 to Gb5 or nLc ₄ GM3 to Gg3 or LacCer Le ^y to H GalCer to sulfatide
Multivalency of epitope			Yes; essential for all cases
Ca ²⁺ requirement	Yes, for many cases of PPI, e.g., integrin, cadherin	Yes, for selectin No, for galectin	Yes, for essentially all types of CCI
Rapidity	Slow	Fast	Very fast
Affinity (K_a in M)	$\sim 10^{-8} - 10^{-9}$	$\sim 10^{-8}$	Varies; $\sim 10^{-5}$ to 10^{-8}
Variability	Low	Low	Very high; depends on degree of clustering and orientation of epitopes
Repulsion	Yes ⁶⁹	Not found	Yes
Cooperativity or synergism with PPI		Not known	Yes, some cases of CCI are synergistic with integrin-mediated adhesion ⁷⁰
Orientation of carbohydrate epitope	Unclear	Unclear	Yes, for Le ^x -to-Le ^x ⁶⁰

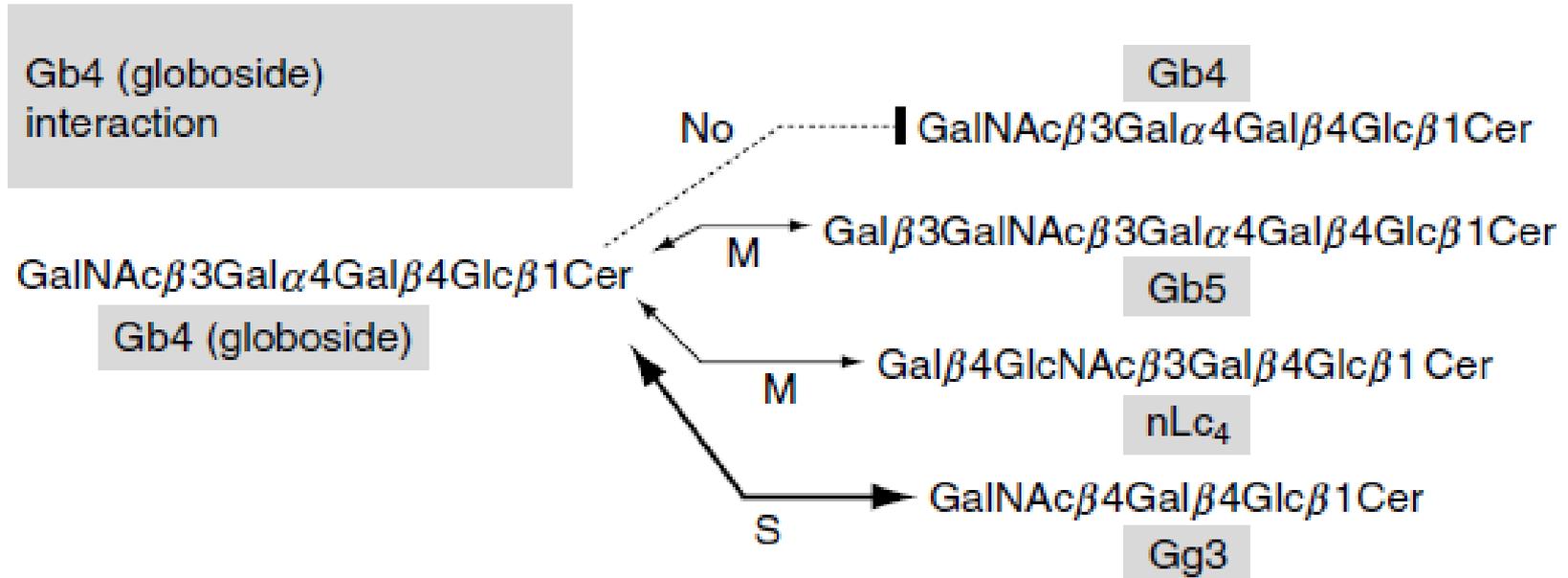
Углевод-углеводные взаимодействия (обзор)



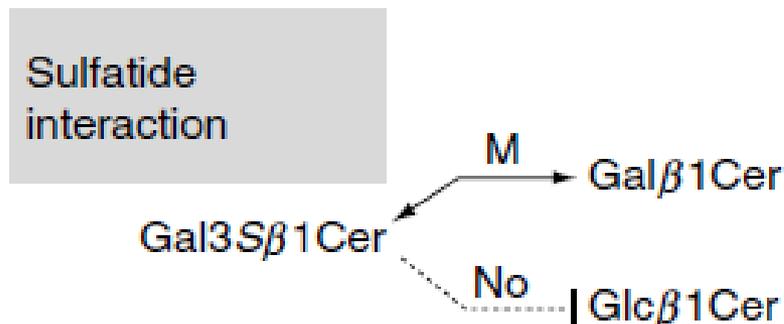
Углед-угледные взаимодействия (детали)



Углевод-углеводные взаимодействия (детали)



(b)



Эпитоп Le^x в эмбриогенезе: компактизация

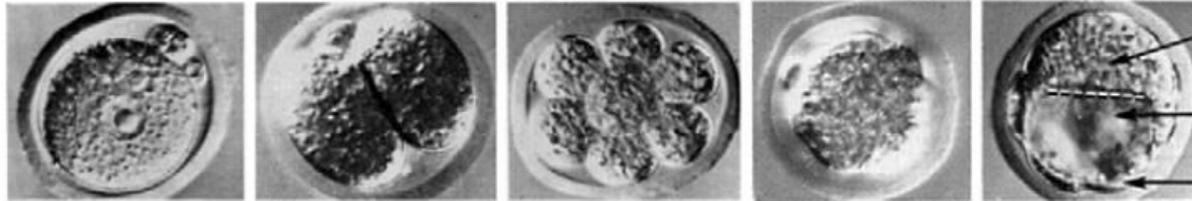
Zygote

Morula

Compaction

Blastocyst

Эмбрион мыши

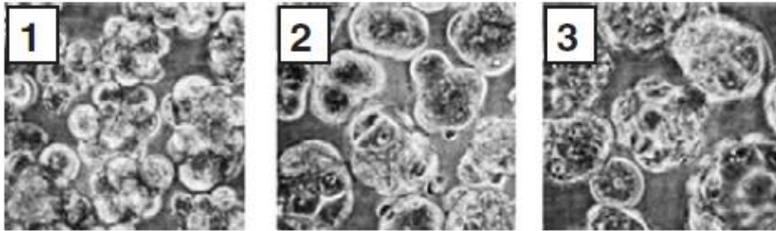


Inner cell mass Le^x +

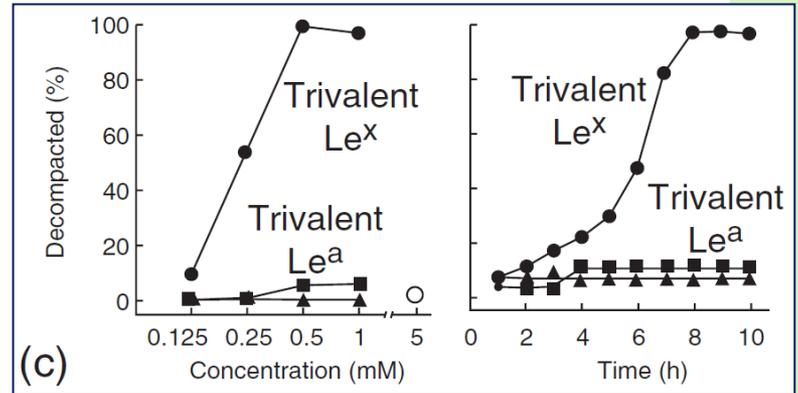
Trophectoderm Le^y +

Le ^x	-	-	+++	±
E-cad	+	+	+	+

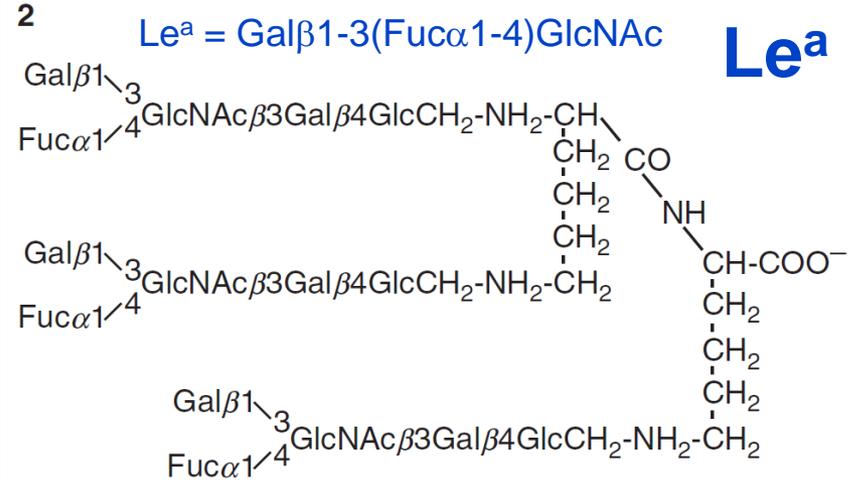
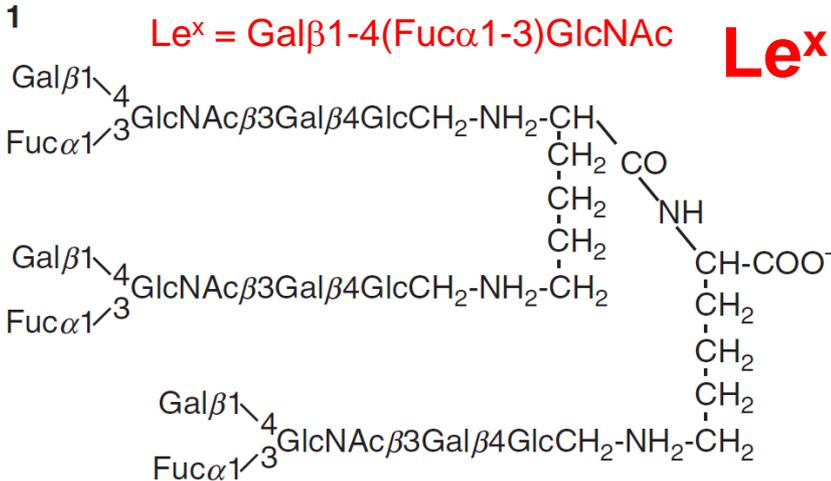
(a)



(b) Trival. Le^x Trival. Le^a Control

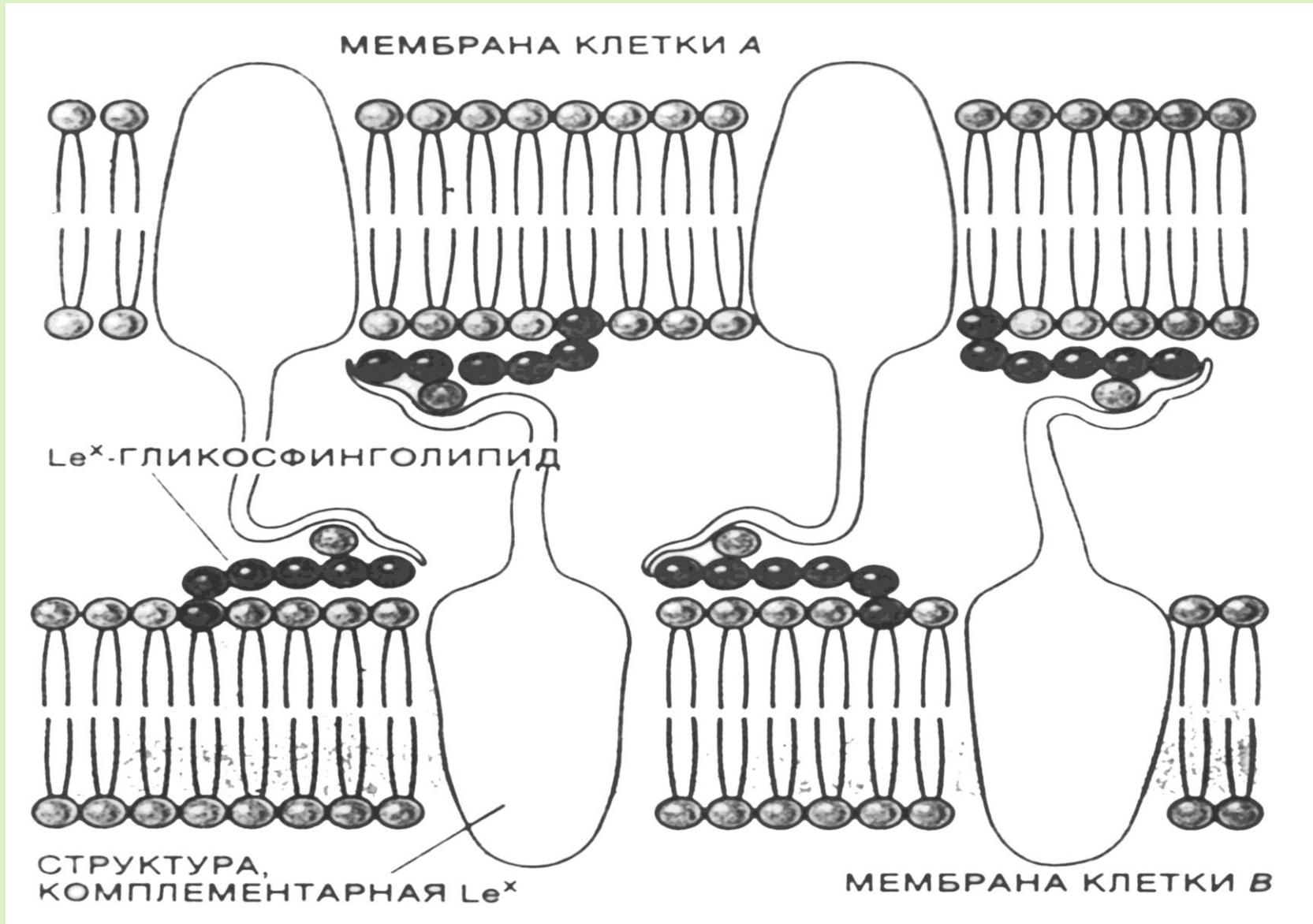


(c)



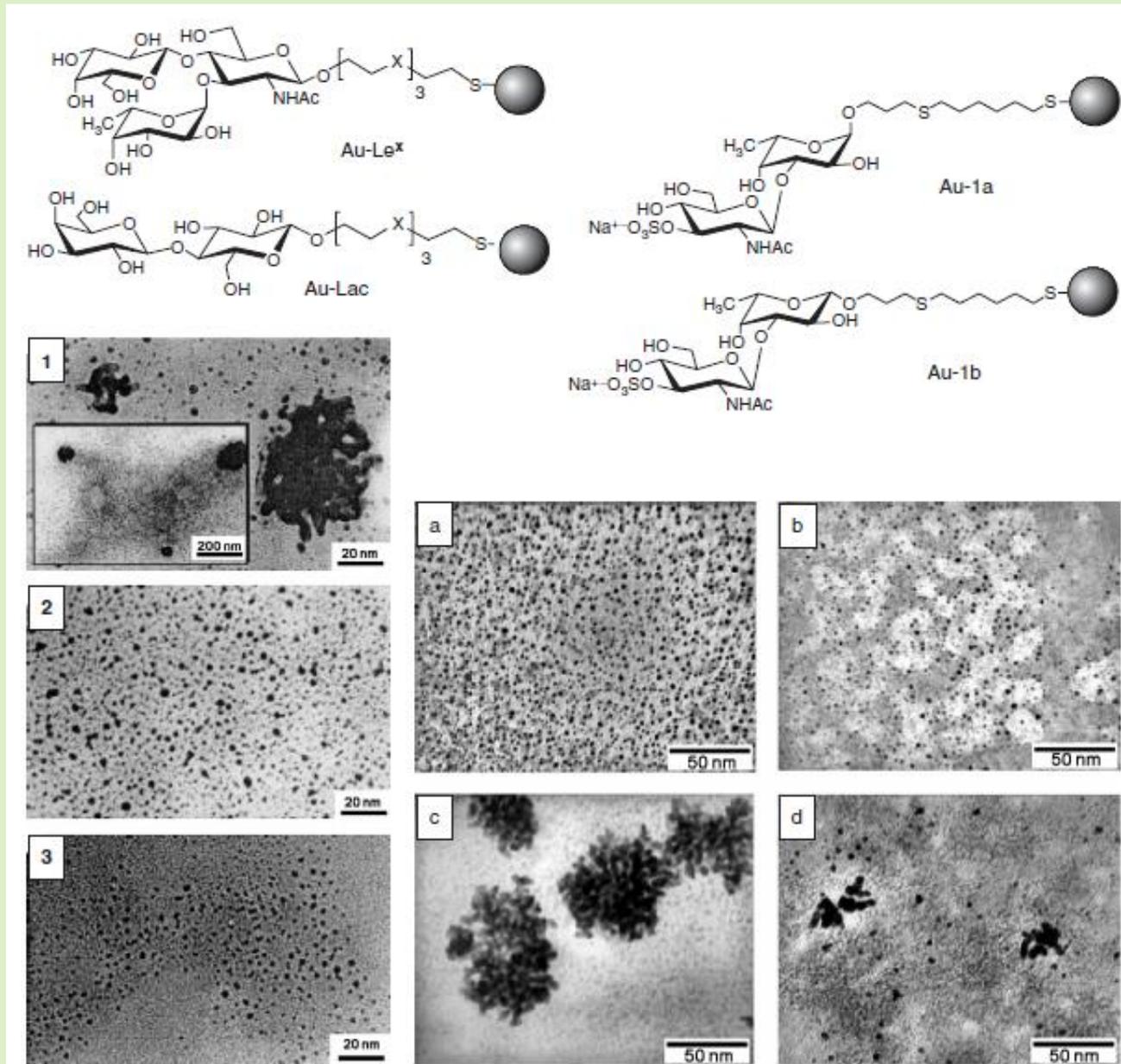
Гипотеза об узнавании Le^x специфическими белками второй клетки не подтверждается

91

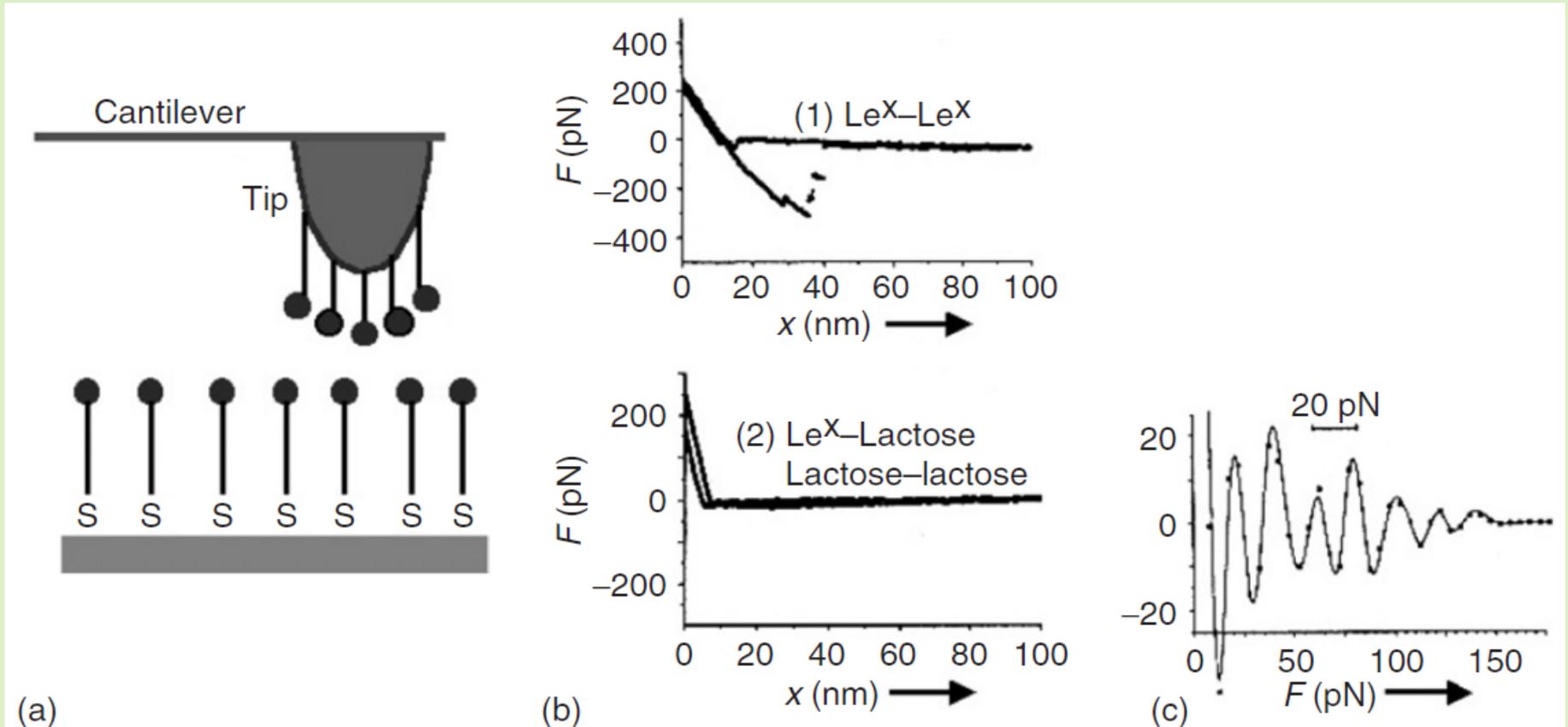


Агрегация углеводных Au-наночастиц: трисахарид Le^x (слева), роль аномерной конфигурации (справа)

92

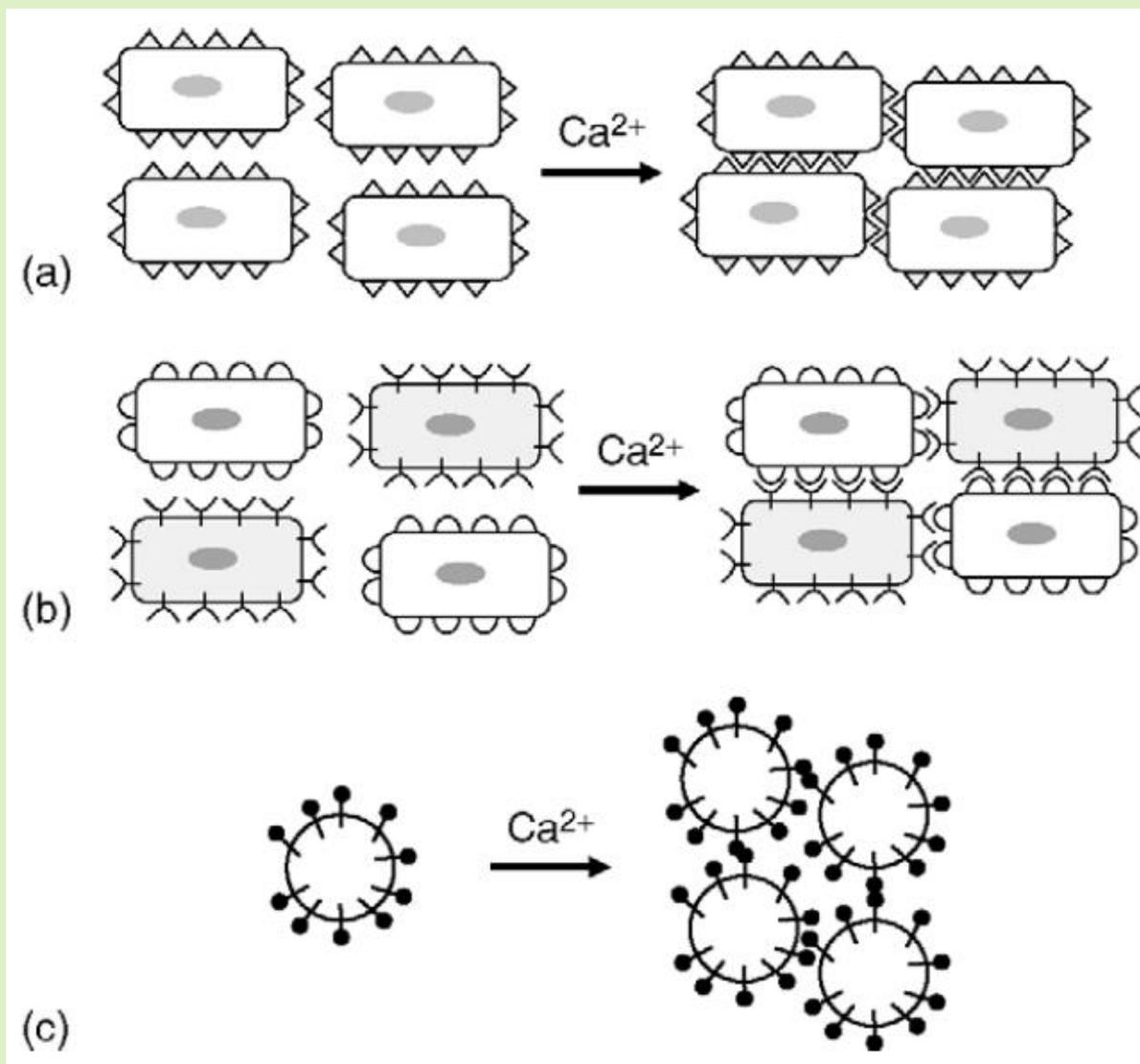


Углевод-углеводные (Le^x) взаимодействия: AFM



Углевод-углеводные взаимодействия: гомо и гетеро

94

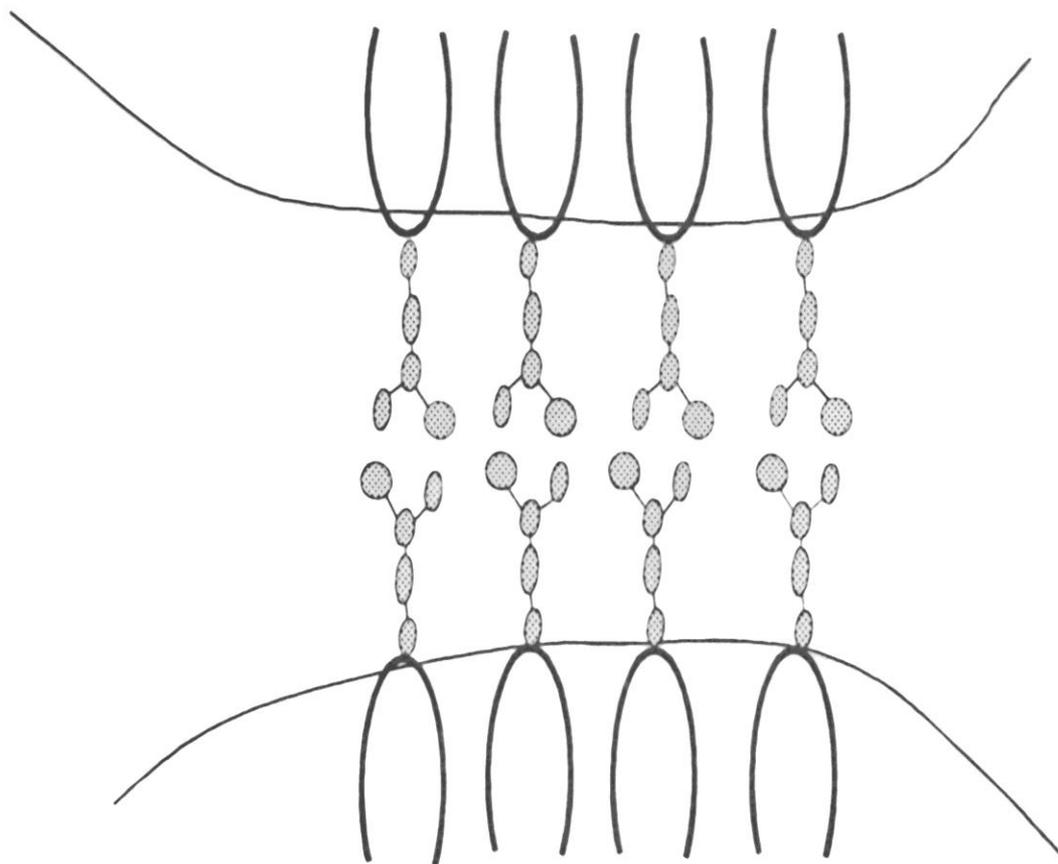
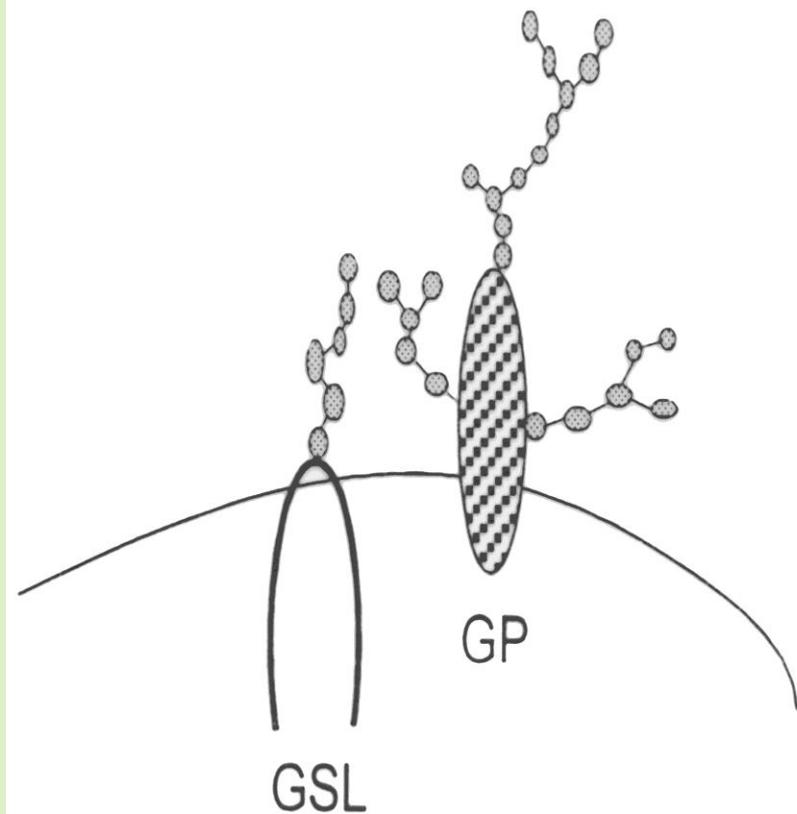


Углевод-углеводные взаимодействия: *цис* и *транс*

95

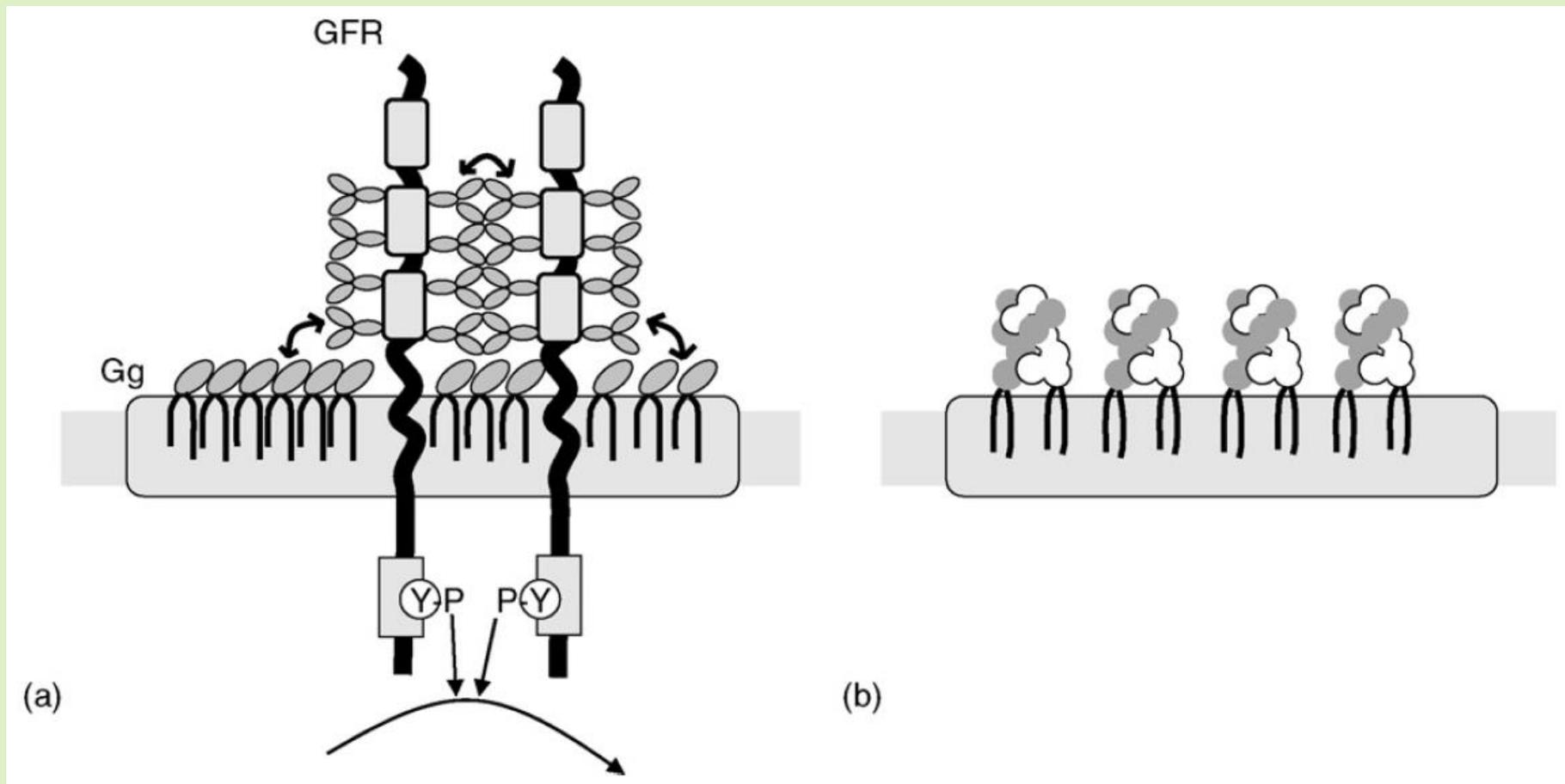
цис

транс



Углевод-углеводные взаимодействия: цис

96



EGFR + GM3

Как GM3^{exo}, так и GM3^{endo} ингибируют автофосфорилирование рецептора (тирозин-киназа)

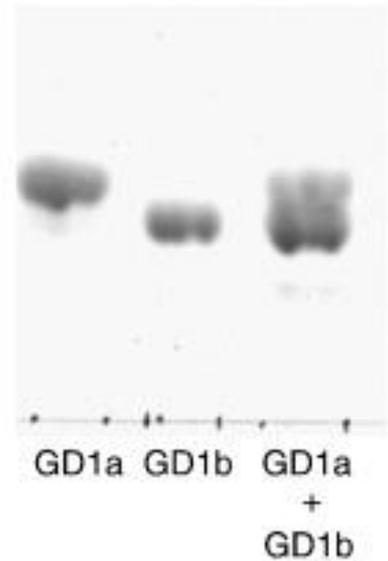
EGFR = epidermal growth factor receptor

GD1a + GD1b

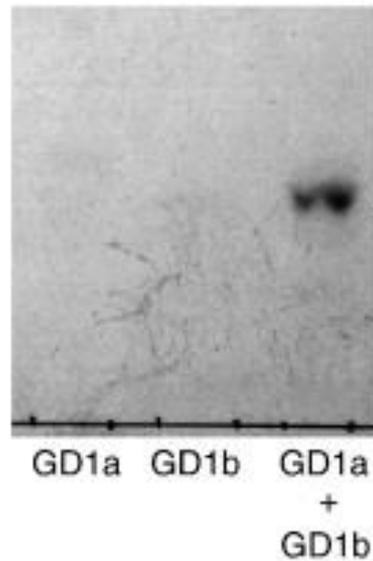
Комплекс GD1a + GD1b имеет иные антигенные свойства, чем GD1a или GD1b

Гликолипиды формируют устойчивые комплексы: GD1a + GD1b

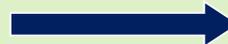
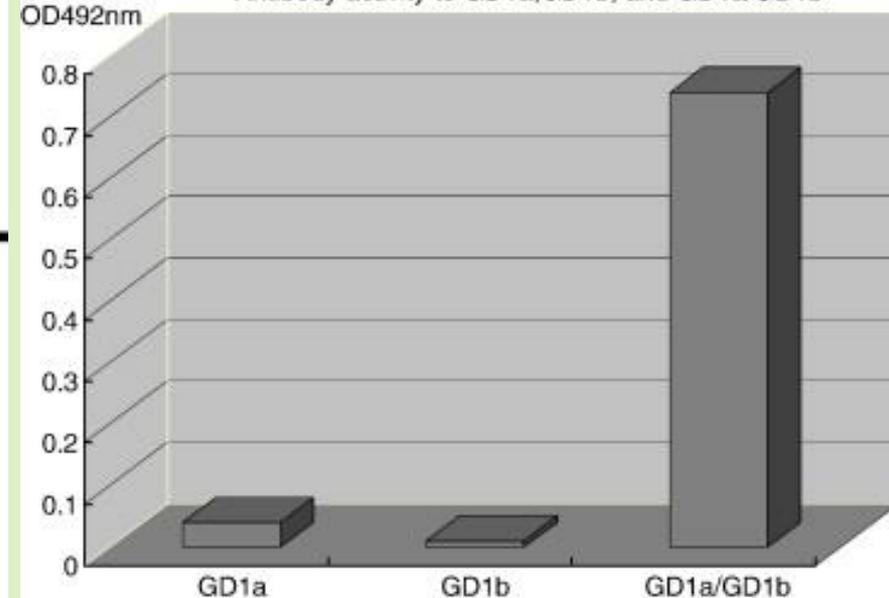
TLC stained with orcinol



TLC-immunostaining



Antibody activity to GD1a, GD1b, and GD1a/GD1b

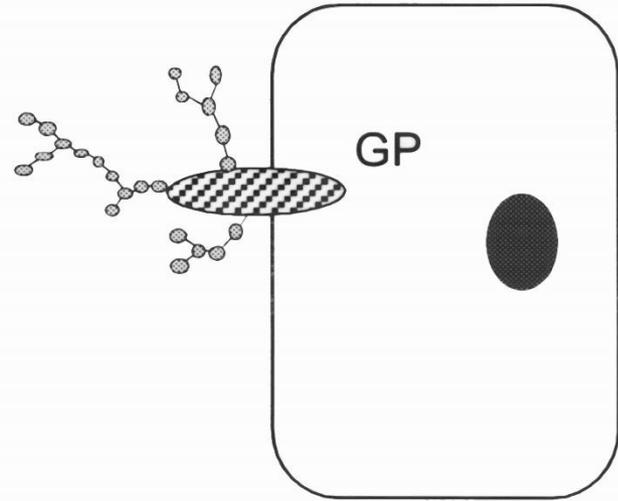


Углевод-углеводные взаимодействия с участием полисахаридов

1. Glycoprotein/polysaccharide

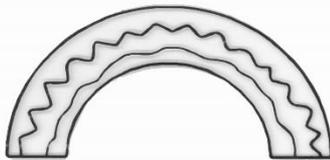


+



animal cell

2. Polysaccharide/ polysaccharide (in cell wall)



3. Polysaccharide/ polysaccharide (between yeast cells)



Углевод-углеводные и углевод-белковые взаимодействия

- ▶ слабые (на моновалентном уровне)
- ▶ мультивалентные
- ▶ часто динамические, первичные в ступенчатом процессе

Конец лекции 4