

Кононов Леонид Олегович

# ХИМИЯ УГЛЕВОДОВ И ГЛИКОБИОЛОГИЯ

<https://углеводы.su>

# Лекция 7

## Медицинская гликобиология

Патологии, ассоциированные с углеводами и углевод-  
связывающими белками

6. *Essentials of glycobiology*, A. Varki, et al. (Eds.), 3d edn., 2017, Ch. 41–47, 55, 57, 58.
22. *Glycoscience and Microbial Adhesion*, T. K. Lindhorst, S. Oscarson (Eds.), 2009, 186 pp.
25. *Carbohydrates as Drugs*, P. H. Seeberger, C. Rademacher (Eds.), 2014, 237 pp.
28. S. Hakomori. *Chem. Phys. Lipids*. **1986**, 42, 209-233.
29. D. A. Cumming. *Glycobiology* **1991**, 1, 115-130.
37. M. von Itzstein. *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, 6, 967-974.
44. B. Ernst, J. L. Magnani. *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 661-677.
45. P. Stallforth, B. Lepenies, A. Adibekian, P. H. Seeberger. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5561-5577.
47. R. D. Astronomo, D. R. Burton. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 308-324.
56. Д. С. Ньюбург. *Биохимия* **2013**, 78, 990-1007.
59. F. Peri. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4543-4556.
60. T. R. Branson, W. B. Turnbull. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4613-4622.
61. A. Bernardi, et al. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4709-4727.
63. A. P. Corfield. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, 1850, 236-252.

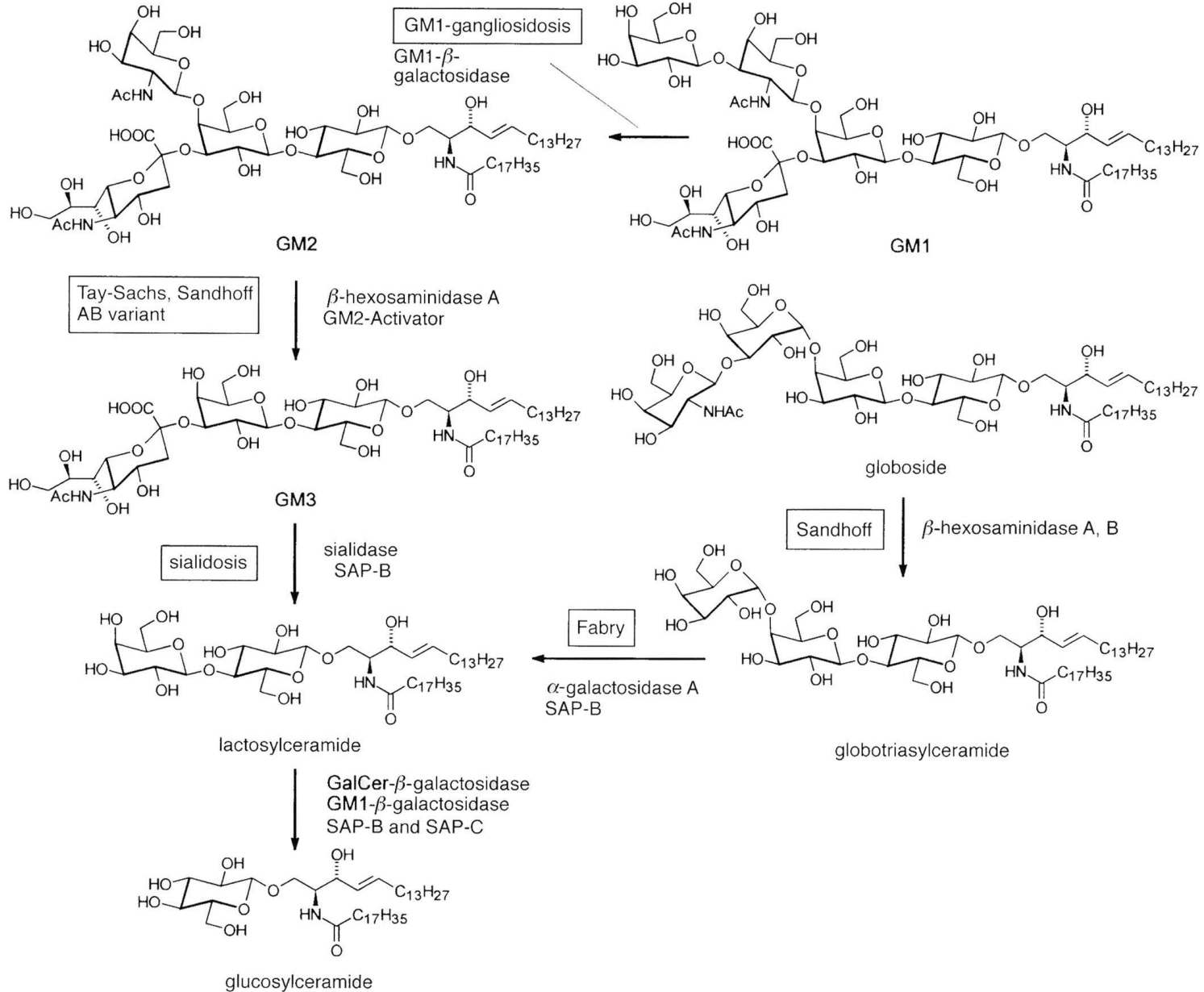
# Медицинская гликобиология

**Болезни, связанные с деградацией углеводов**

# Гликопротеин-деградирующие ферменты

- Экзо-гликозидазы (Fuc-, Gal-, Neu5Ac- etc.)
- Эндо-ферменты N-цепей (endo-N, endo-F, endo-D, etc.):
  - Гликоамидазы (связь OS-NH → Asn)
  - GlcNAc-азы (связь GlcNAc → GlcNAc-Asn)
  - Gal-азы (связь Gal1 → 4GlcNAc комплексных ОС)
- O-гликопротеиназы (пептидные связи вблизи и между O-цепями)
- Эндо-гликозидазы O-цепей (связь GalNAc → Ser/Thr)

# Деградация гликосфинголипидов: гликозидазы и гликозидозы



# Дефекты деградации гликопротеинов и гликолипидов: ГЛИКОЗИДОЗЫ

Disorder	Defect	Glyco-protein	Glyco-lipid	Clinical symptoms
$\alpha$ -Mannosidosis (types I and II)	$\alpha$ -mannosidase	major	none	<i>type I</i> : infantile onset, progressive mental retardation, hepatomegaly, death between 3 and 12 years <i>type II</i> : juvenile/adult onset, milder, slowly progressive
$\beta$ -Mannosidosis	$\beta$ -mannosidase	major	none	severe quadriplegia, death by 15 months in most severe cases; mild cases have mental retardation, angiokeratoma, facial dysmorphism
Aspartylglucosaminuria	aspartyl-glucosaminidase	major	none	progressive, coarse facies, mental retardation
Sialidosis (mucopolidosis I)	sialidase	major	minor	progressive, severe mucopolysaccharidosis-like features, mental retardation
Schindler (types I and II)	$\alpha$ -N-acetyl-galactosaminidase	yes	?	<i>type I</i> : infantile onset, neuroaxonal dystrophy. severe psychomotor and mental retardation, cortical blindness, neurodegeneration <i>type II</i> : mild intellectual impairment, angiokeratoma, corpus diffusum
Galactosialidosis	protective protein/cathepsin A	major	minor	coarse facies, skeletal dysplasia, early death
Fucosidosis	$\alpha$ -fucosidase	major	minor	spectrum of severities includes psychomotor retardation, coarse facies, growth retardation
GM1 gangliosidosis	$\beta$ -galactosidase	minor	major	progressive neurological disease and skeletal dysplasia in severe infantile form
GM2 gangliosidosis	$\beta$ -hexosaminidase	minor	major	severe form: neurodegeneration with death by 4 years less severe form: slower onset of symptoms and variable symptoms, all relating to various parts of the central nervous system

# Дефекты деградации гликолипидов: ГЛИКОЗИДОЗЫ

Disease name	Enzyme or protein deficiency	Clinical symptoms
Tay–Sachs	$\beta$ -hexosaminidase A	<i>severe</i> : neurodegeneration, death by 4 years <i>less severe</i> : slower onset of symptoms, variable symptoms all relating to parts of the nervous system
Sandhoff	$\beta$ -hexosaminidase A and B	same as Tay–Sachs
GM1 gangliosidosis	$\beta$ -galactosidase	see Table 41.1
Sialidosis	sialidase	see Table 41.1
Fabry	$\alpha$ -galactosidase	severe pain, angiokeratoma, corneal opacities, death from renal or cerebrovascular disease
Gaucher’s	$\beta$ -glucocereamidase	<i>severe</i> : childhood or infancy onset, hepatosplenomegaly, neurodegeneration <i>mild</i> : child/adult onset, no neurodegenerative course
Krabbe	$\beta$ -galactoceramidase	early onset with progression to severe mental and motor deterioration
Metachromatic leukodystrophy	arylsulfatase A (cerebroside sulfatase)	infantile, juvenile, and adult forms can include mental regression, peripheral neuropathy, seizures, dementia
Saposin deficiency	saposin precursor	similar to Tay–Sachs and Sandhoff

# Дефекты деградации гликозаминогликанов: мукополисахаридозы

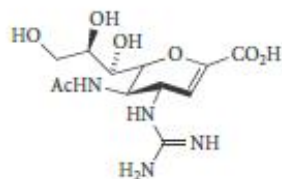
Number	Common name	Enzyme deficiency	Glycosa mino- glycan affected	Clinical symptoms
MPS I H	Hurler, Hurler/Scheie, Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	DS, HS	<i>Hurler</i> : corneal clouding, organomegaly, heart disease, mental retardation, death in childhood <i>Hurler/Scheie and Scheie</i> : less severe, individuals survive longer
MPS II	Hunter	iduronate-2-sulfatase	DS, HS	<i>severe</i> : organomegaly, no corneal clouding, mental retardation, death before 15 years <i>less severe</i> : normal intelligence, short stature, survival age 20–60
MPS III A	Sanfilippo A	heparan N-sulfatase	HS	profound mental deterioration, hyperactivity, relatively mild somatic manifestations
MPS III B	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	HS	similar to III A
MPS III C	Sanfilippo C	acetyl CoA: $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase	HS	similar to III A
MPS III D	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine 6-sulfatase	HS	similar to III A
MPS IV A	Morquio A	galactose-6-sulfatase	KS, CS	distinctive skeletal abnormalities, corneal clouding, odontoid hypoplasia, milder forms known to exist
MPS IV B	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	KS	same as IV A
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase	DS	corneal clouding, normal intelligence, survival to teens in severe form; milder forms known to exist
MPS VII	Sly	$\beta$ -glucuronidase	DS, HS, CS	wide spectrum of severity, including hydrops fetalis and neonatal form
	multiple sulfatase deficiency	sulfatase modifying factor converts cysteine→formyl glycine	all sulfated glycans	hypotonia, retarded psychomotor development, quadriplegia



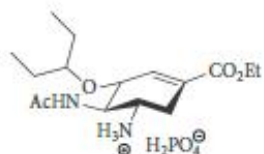
# Медицинская гликобиология

**Углеводные лекарства:  
антагонисты углевод-белковых взаимодействий**

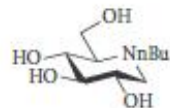
# Углеводные лекарства



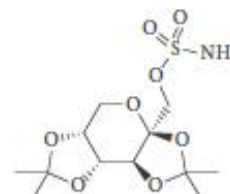
Zanamivir (Relenza)<sup>7</sup>



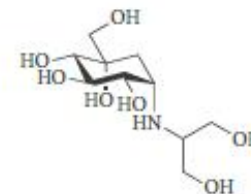
Oseltamivir phosphate (Tamiflu)<sup>9</sup>



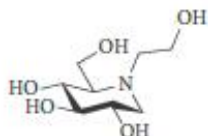
Miglustat (Zavesca)<sup>226</sup>



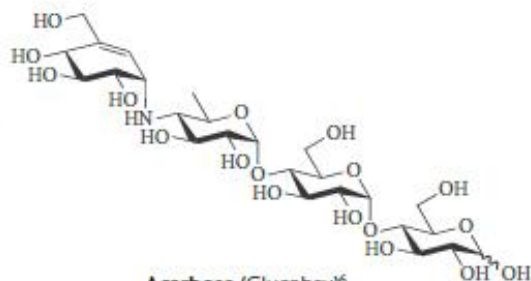
Topiramate (Topamax)<sup>227</sup>



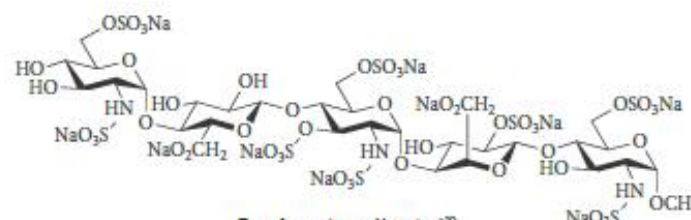
Voglibose (Glustat)<sup>4</sup>



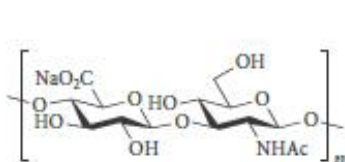
Miglitol (Glyset)<sup>5</sup>



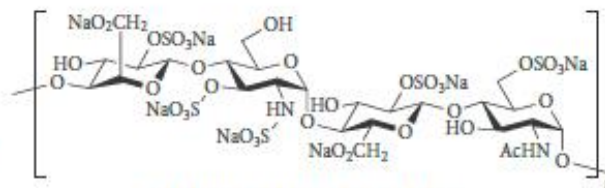
Acarbose (Glucobay)<sup>6</sup>



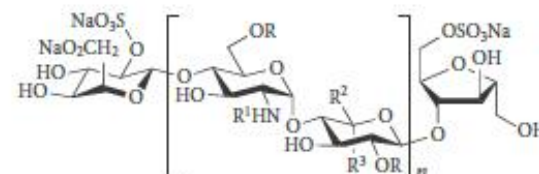
Fondaparinux (Arixtra)<sup>30</sup>



Sodium hyaluronate (Orthovisc)<sup>228</sup>

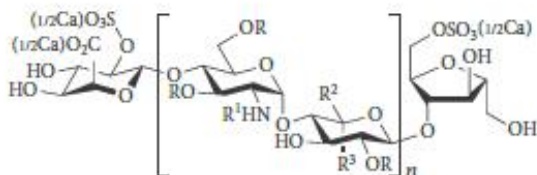


Ardeparin sodium (Normiflo)<sup>229</sup>



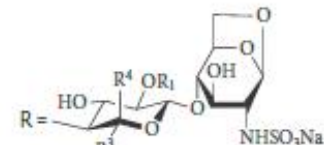
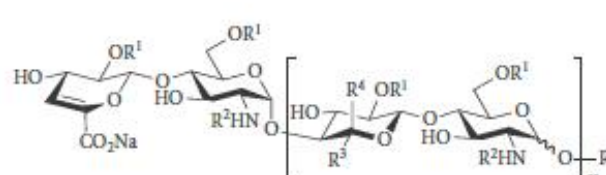
$n = 3-20$ ;  $R = H$  or  $SO_3Na$ ;  $R^1 = SO_3Na$  or  $Ac$   
 $R^2 = H$ ,  $R^3 = CO_2Na$  or  $R^2 = CO_2Na$ ,  $R^3 = H$

Dalteparin sodium (Fragmin)<sup>229</sup>



$R = H$  or  $SO_3(1/2Ca)$ ;  $R^1 = H$ ,  $SO_3(1/2Ca)$  or  $Ac$   
 $R^2 = H$ ,  $R^3 = CO_2(1/2Ca)$  or  $R^2 = CO_2(1/2Ca)$ ,  $R^3 = H$

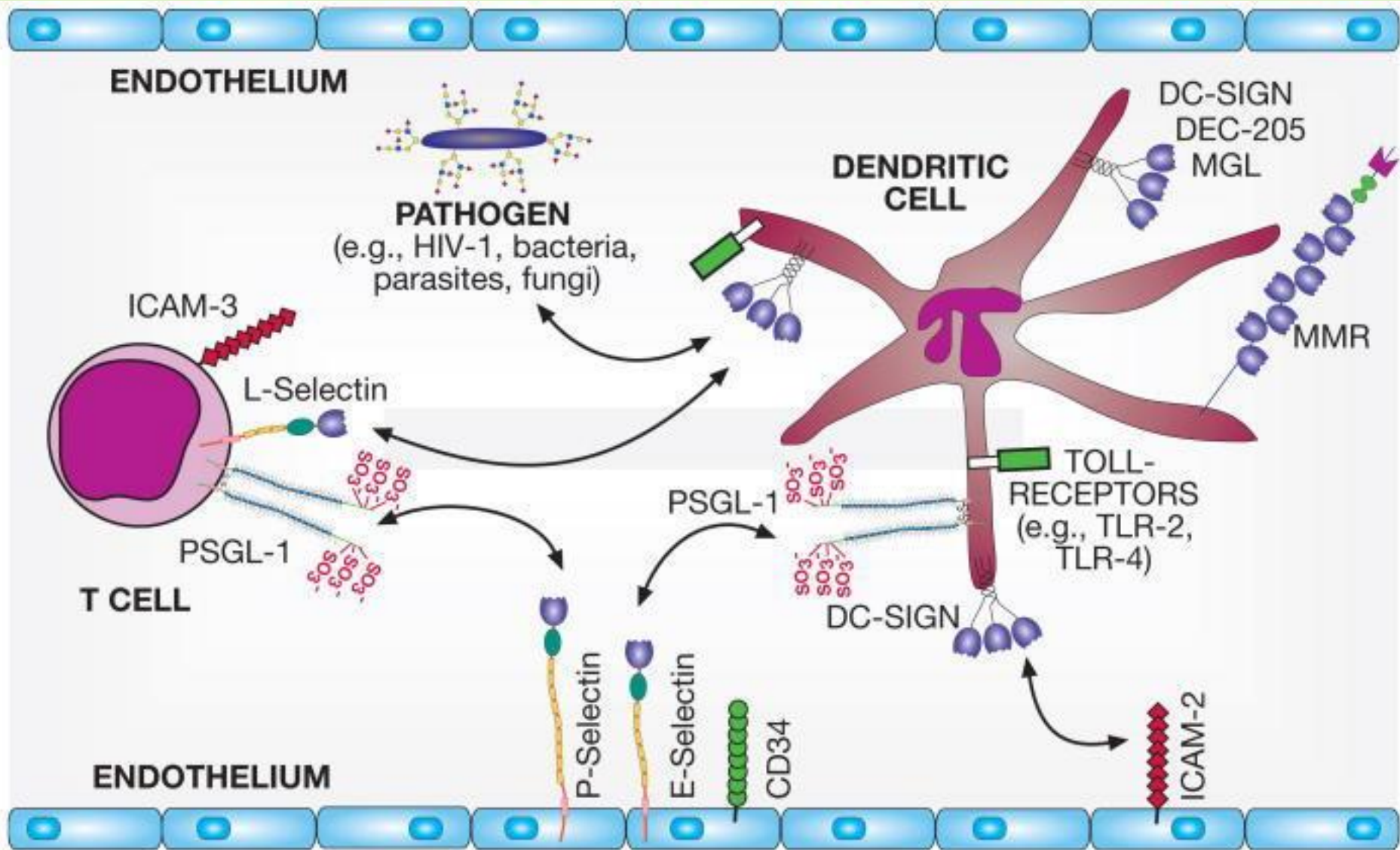
Nadroparin calcium (Fraxiparin)<sup>229</sup>



15-25%,  $n = 0-20$ ;  
 $R = H$ ; 75-85%,  $n = 1-21$   
 $R^1 = H$ ,  $SO_3Na$ ;  $R^2 = SO_3Na$ ,  $Ac$ ;  
 $R^3 = H$ ,  $R^4 = CO_2Na$   
 or  $R^3 = CO_2Na$ ,  $R^4 = H$

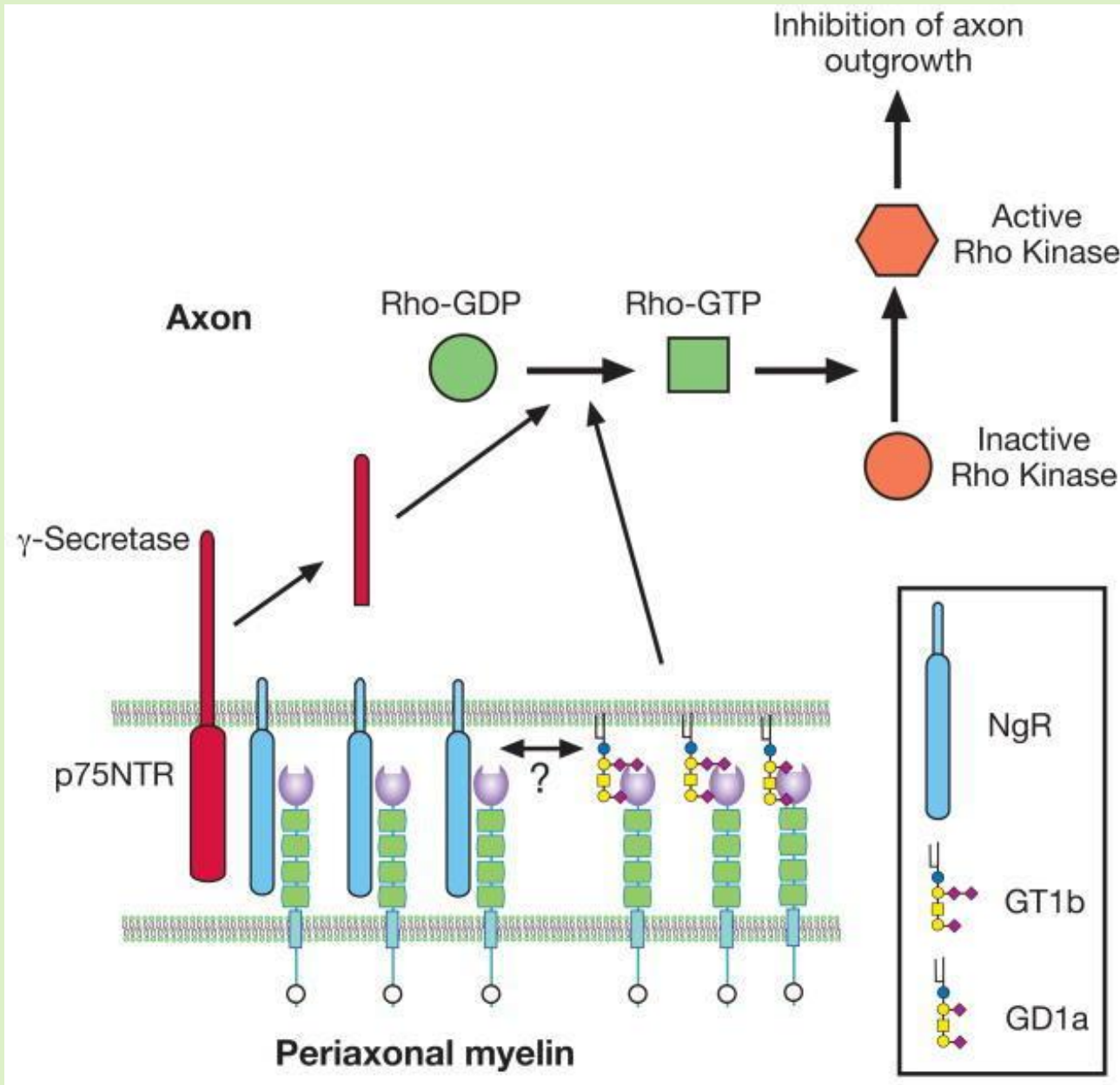
Enoxaparin (Lovenox)<sup>229</sup>

# Лектины: система врожденного иммунитета, распознавание патогенов и клеточная адгезия



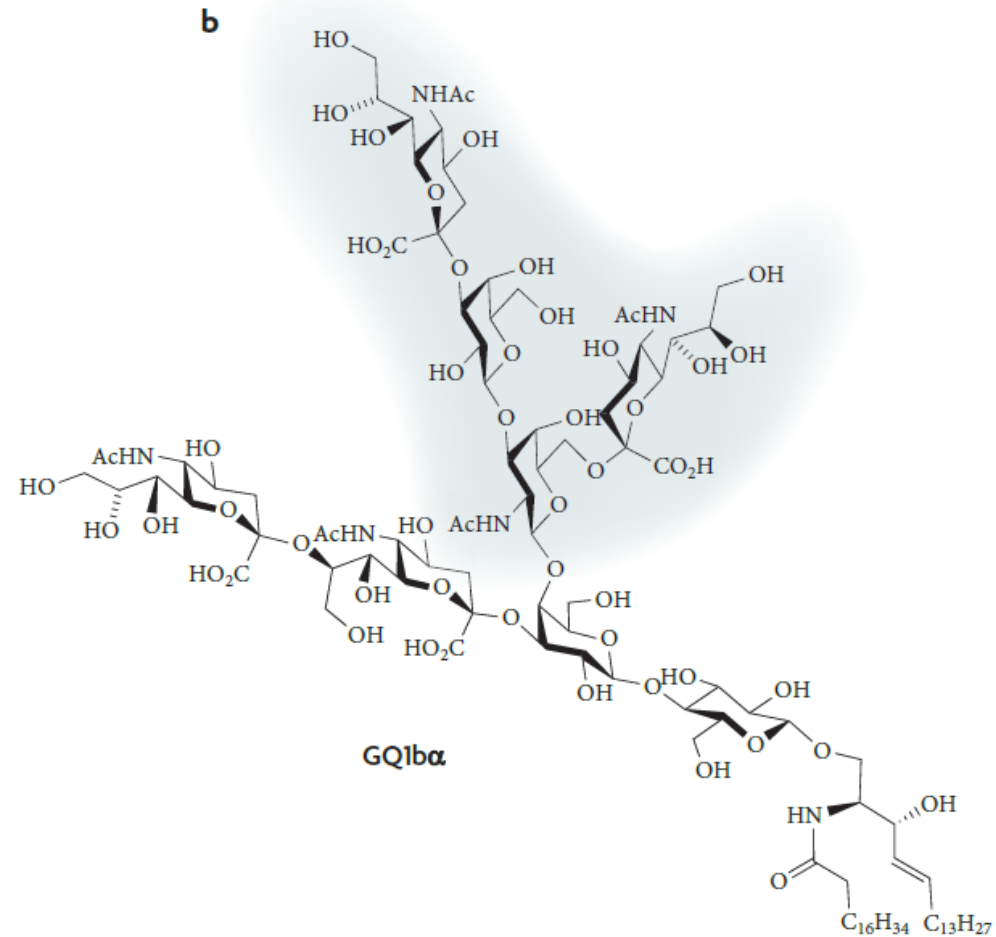
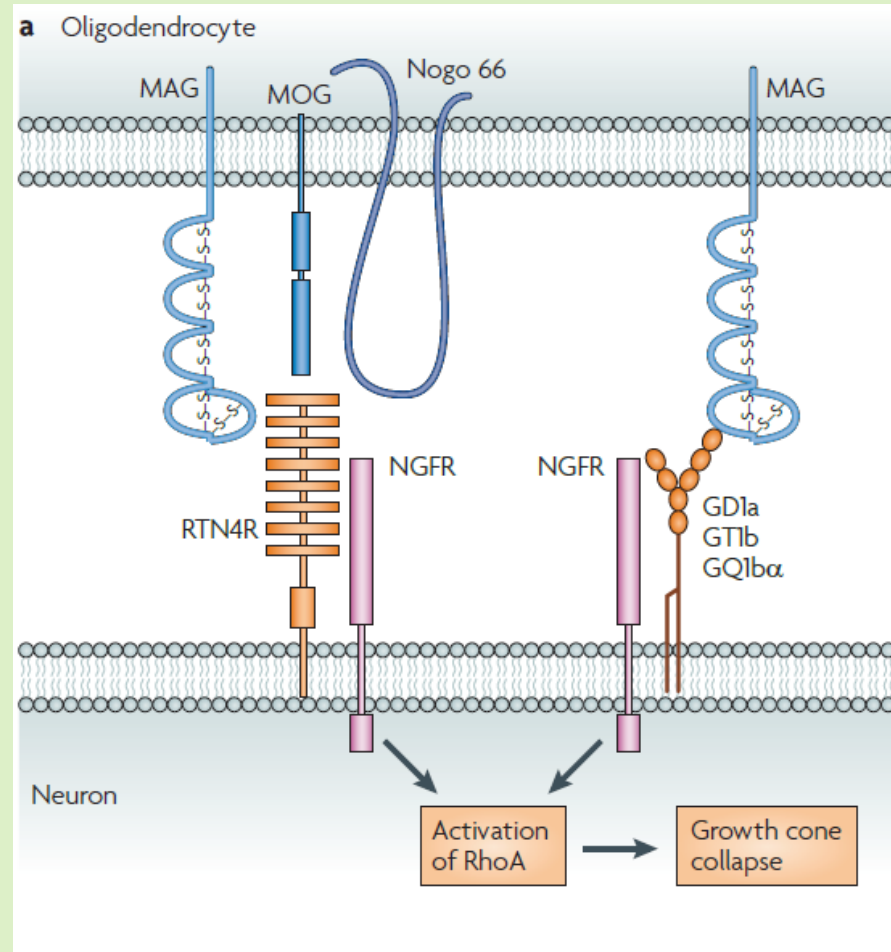
# Ингибирование роста аксонов сиглеком-4 (MAG)

12



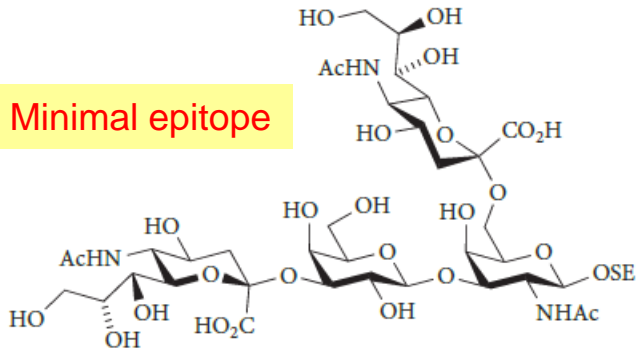
# Взаимодействие сиглека-4 (MAG) с GQ1b $\alpha$

13

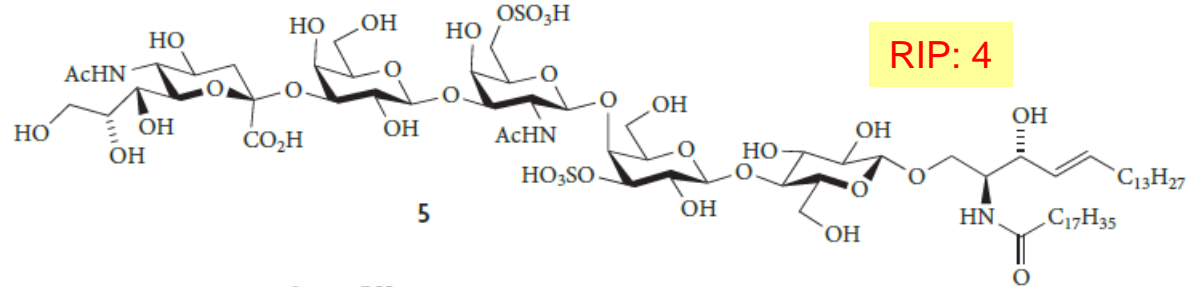


# Антагонисты взаимодействия сиглека-4 (MAG) с **14** GQ1b $\alpha$ – стимуляторы пластичности нейронов

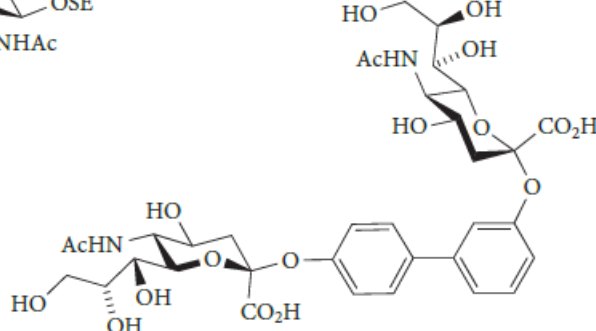
Minimal epitope



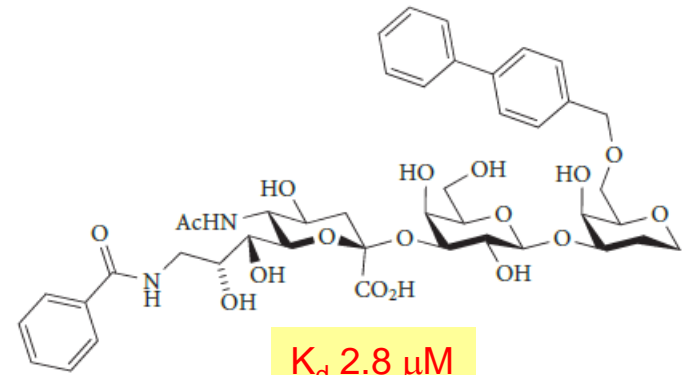
$K_d$  180  $\mu$ M



RIP: 4

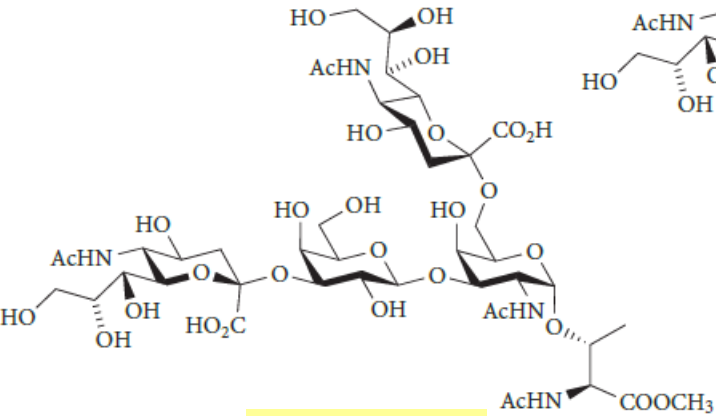


RIP: 0.41

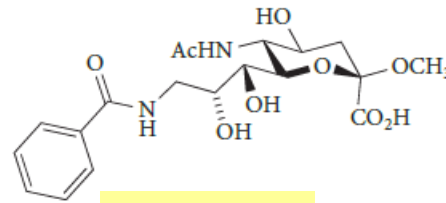


$K_d$  2.8  $\mu$ M

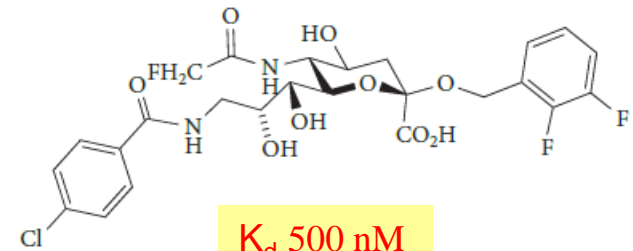
$IC_{50}$  300 nM



$K_d$  143  $\mu$ M

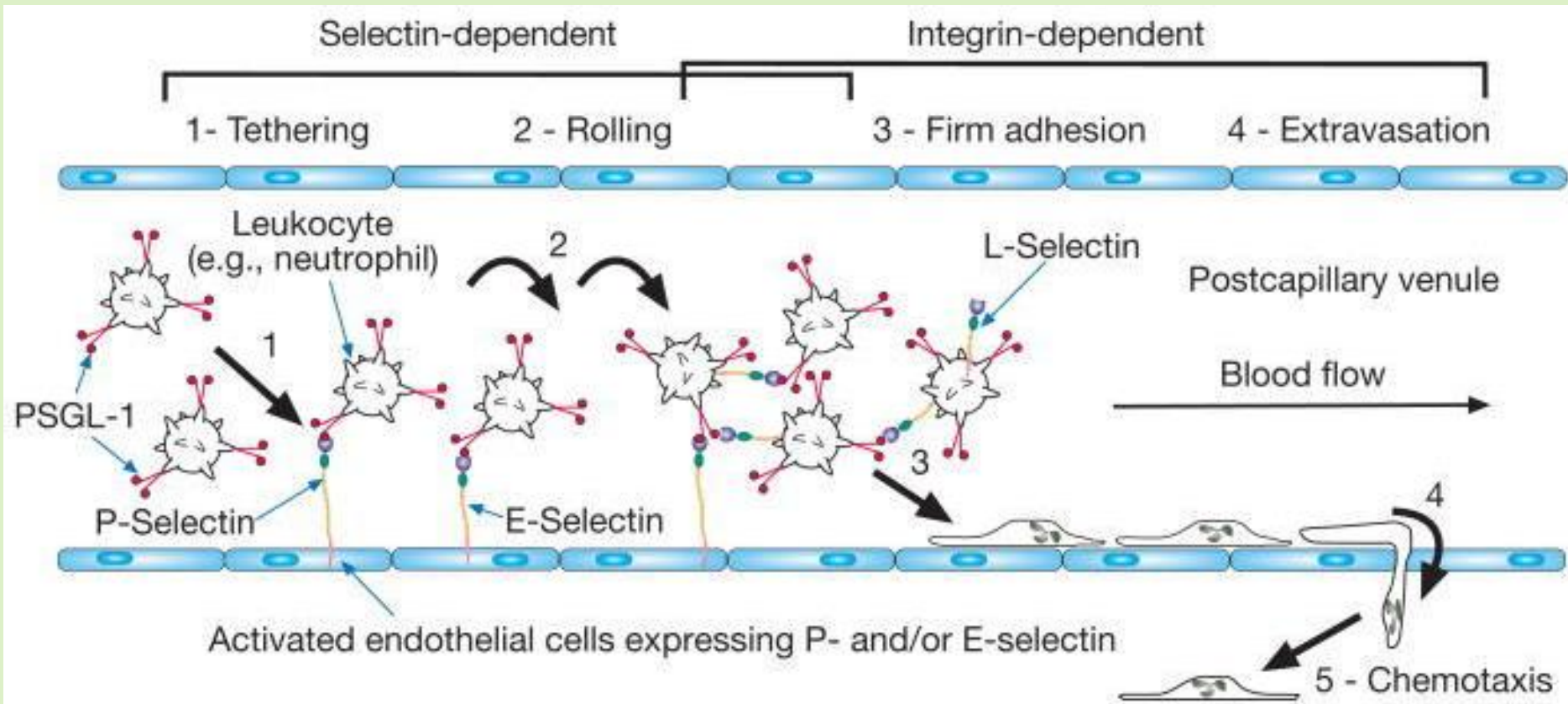


$K_d$  500 nM



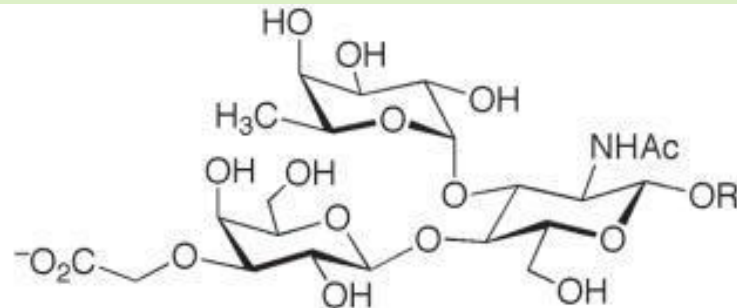
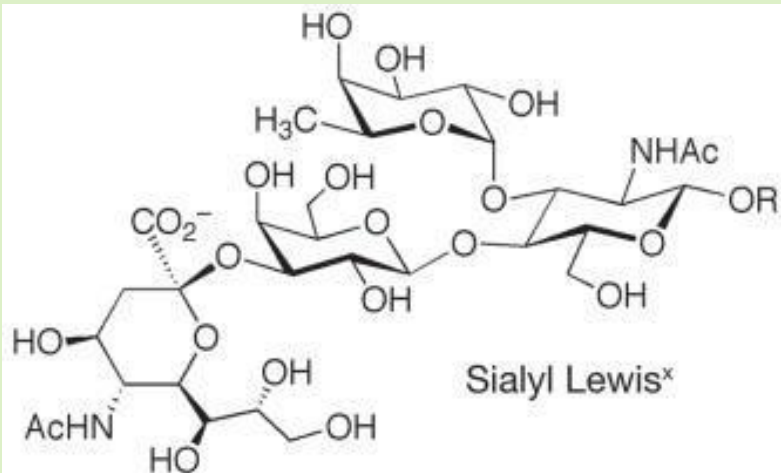
# Мобилизация лейкоцитов к сайту воспаления: участие селектинов

15

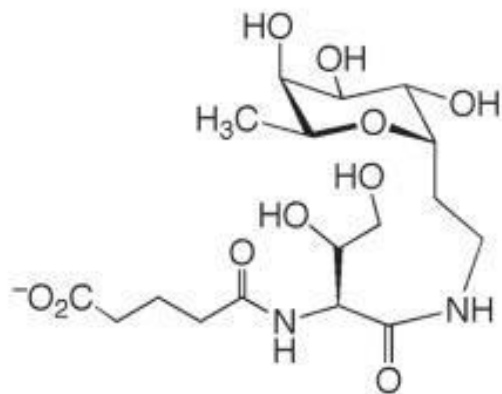


# Ингибиторы E-селектина – аналоги SiaLe<sup>x</sup>

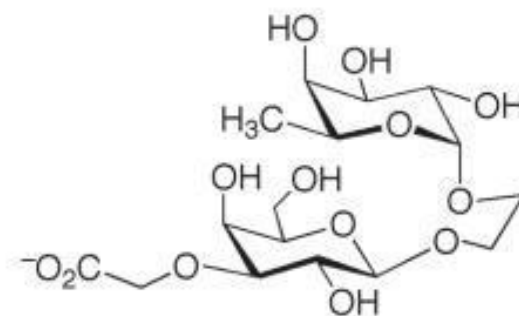
16



Similar E-selectin binding affinity as sialyl Lewis<sup>x</sup>



E-Selectin binding affinity similar to sialyl Lewis<sup>x</sup>

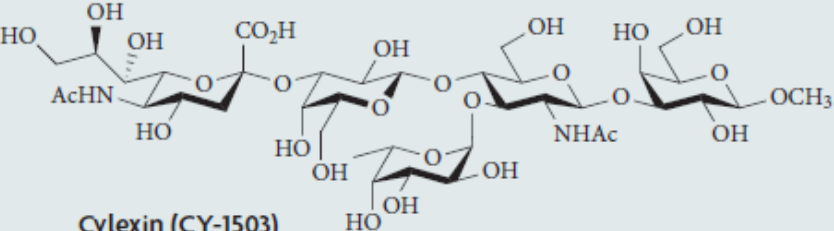
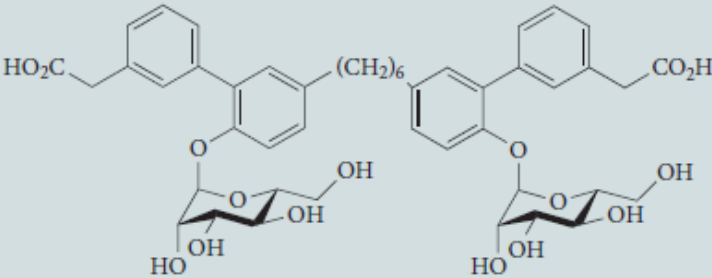
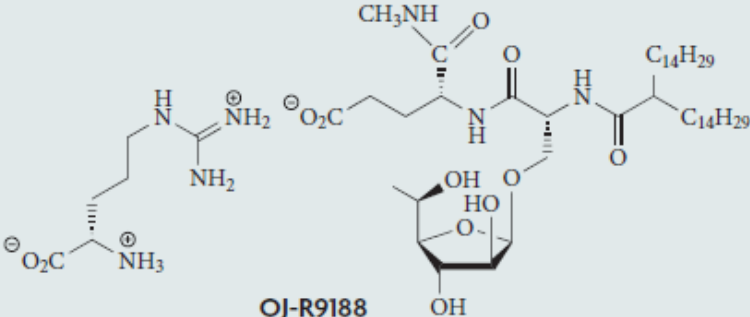


Twofold lower E-selectin binding affinity than sialyl Lewis<sup>x</sup>

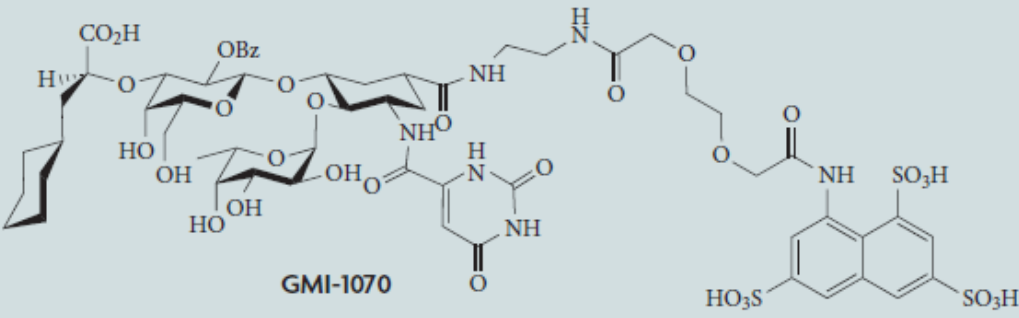
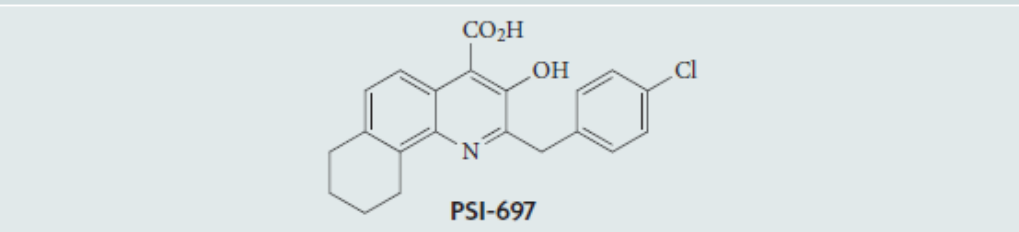
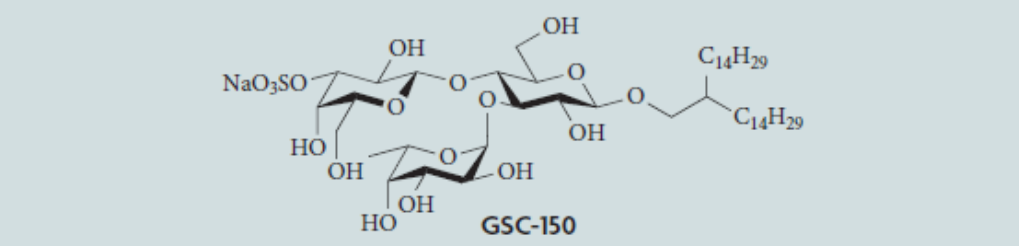
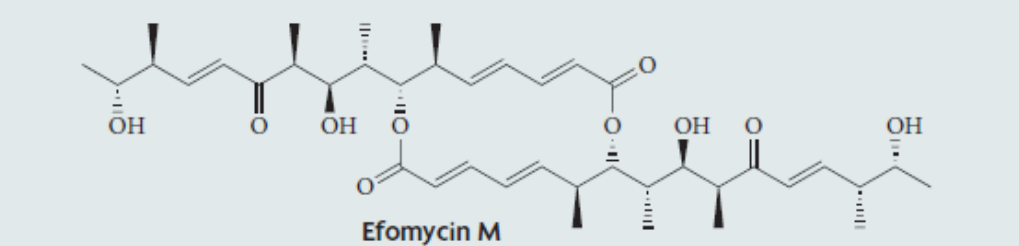


# Антагонисты селектинов

Table 1 | Small-molecule selectin antagonists in preclinical and clinical trials

Name and structure	Specificity	Disease	Institution	Status	Refs
 <p>Cylexin (CY-1503)</p>	E-, P- and L-selectin	Cardio-vascular injury	Cytel	Stopped	179
 <p>Bimosiamose (TBC-1269)</p>	E-, P- and L-selectin	Asthma and psoriasis	Revotar	Phase IIa	180
 <p>OJ-R9188</p>	E-, P- and L-selectin	Allergic dermatitis	Nippon Organon	Preclinical	181

# Антагонисты селектинов

 <p><b>GMI-1070</b></p>	E-, P- and L-selectin	Sickle cell crisis	Glyco-Mimetics	Phase I	182
 <p><b>PSI-697</b></p>	P-selectin	Athero-thrombotic and venous thrombotic diseases	Wyeth	Phase I	183
 <p><b>GSC-150</b></p>	E-, P- and L-selectin	Metastatic cancer	Kanebo	Unknown	184
 <p><b>Efomycin M</b></p>	E- and P-selectin	Psoriasis	Bayer	Preclinical	185

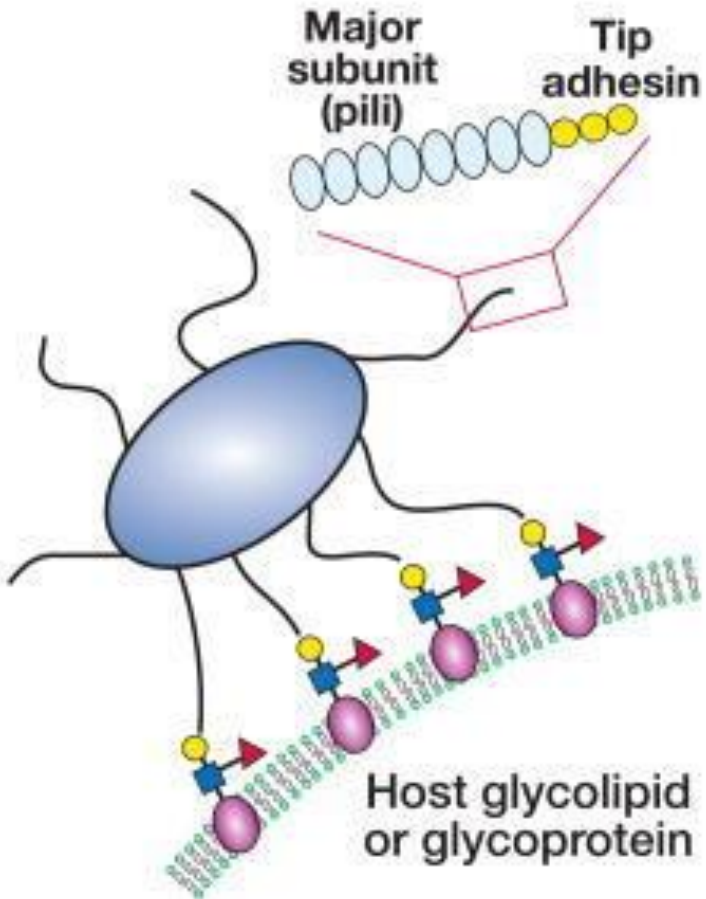
# Медицинская гликобиология

**Бактериальная адгезия**

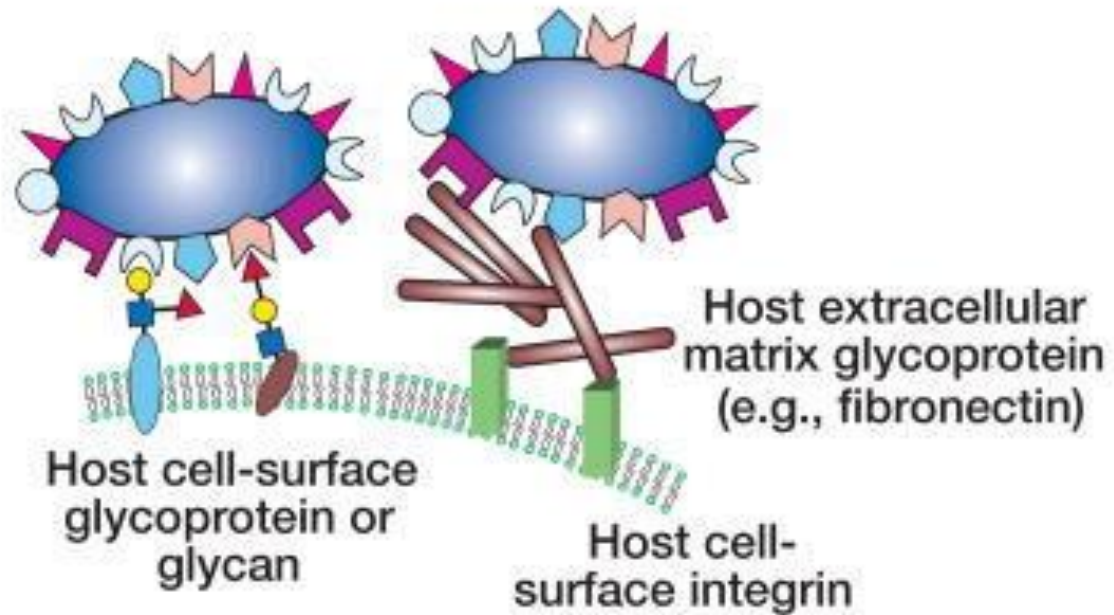
**Анти-адгезионная анти-бактериальная терапия**

# Бактериальная адгезия: варианты

## a) Pili or Fimbriae



## b) Afimbrial Adhesins

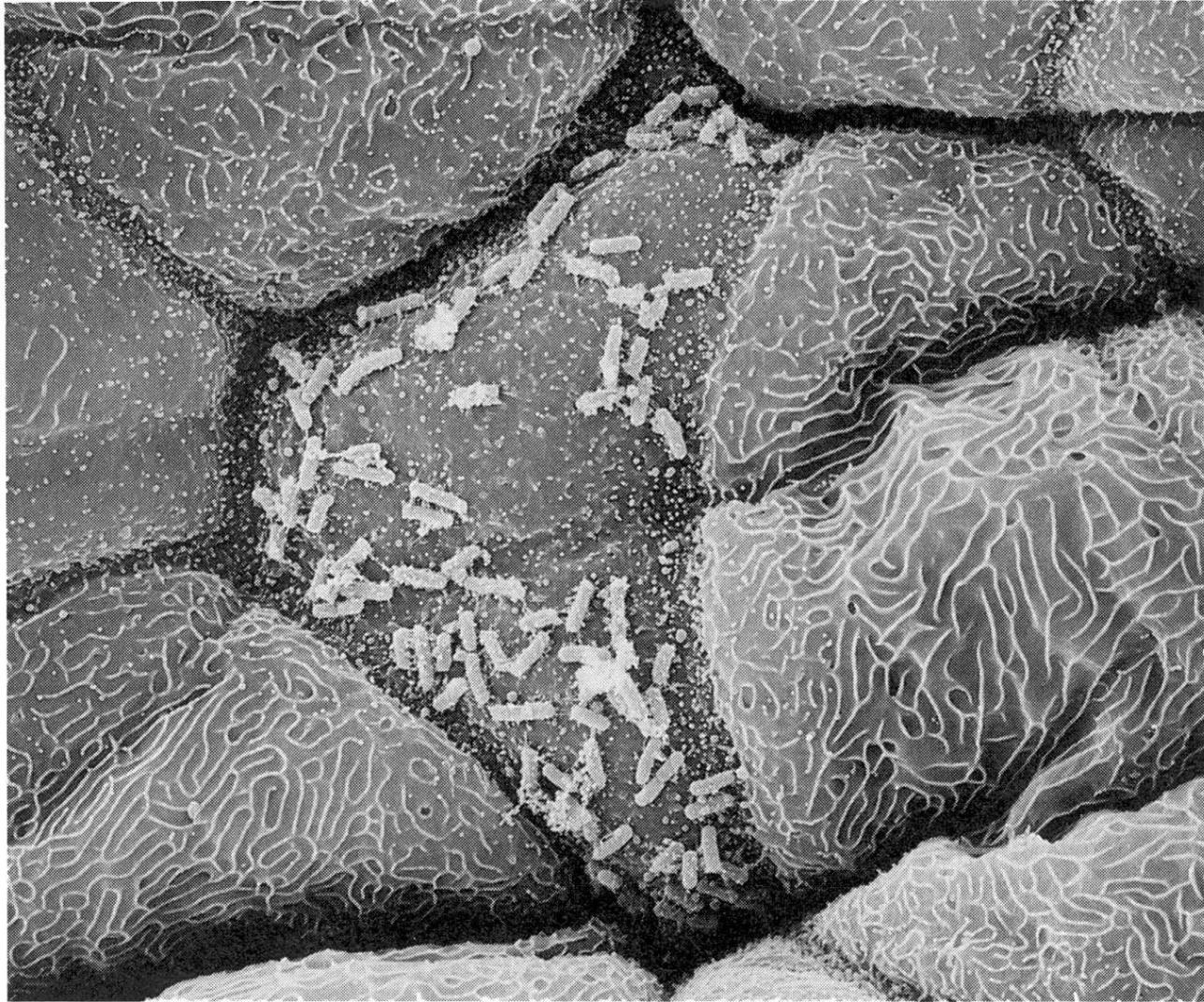


# Углеводы поверхности клеток – сайты присоединения бактериальных патогенов

Organism	Target tissue	Carbohydrate	Structure
<i>E. coli</i> Type 1	Urinary	Man $\alpha$ 3Man $\alpha$ 6Man	GP
<i>E. coli</i> P	Urinary	Gal $\alpha$ 4Gal	GL
<i>E. coli</i> S	Neural	NeuAc ( $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 3GalNAc	GL
<i>E. coli</i> CFA/1	Intestinal	NeuAc ( $\alpha$ 2-8)	GP
<i>E. coli</i> F1C	Urinary	GalNAc $\beta$ 4Gal $\beta$	GL
<i>E. coli</i> F17	Urinary	GlcNAc	GP
<i>E. coli</i> K1	Endothelial	GlcNAc $\beta$ 4GlcNAc	GP
<i>E. coli</i> K99	Intestinal	NeuAc( $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 4Glc	GL
<i>C. jejuni</i>	Intestinal	Fuc $\alpha$ 2Gal $\beta$ GlcNAc	GP
<i>H. pylori</i>	Stomach	NeuAc( $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 4GlcNAc Fuc $\alpha$ 2Gal $\beta$ 3(Fuc $\alpha$ 4)Gal	GP GP
<i>K. pneumoniae</i>	Respiratory	Man	GP
<i>N. gonorrhoea</i>	Genital	Gal $\beta$ 4Glc(NAc)	GL
<i>N. meningitidis</i>	Respiratory	[NeuAc( $\alpha$ 2-3)] Gal $\beta$ 4GlcNAc $\beta$ 3Gal $\beta$ 4GlcNAc	GL
<i>P. aeruginosa</i>	Respiratory	L-Fuc	GP
	Respiratory	Gal $\beta$ 3Glc(NAc) $\beta$ 3Gal $\beta$ 4Glc	GL
<i>S. typhimurium</i>	Intestinal	Man	GP
<i>S. pneumoniae</i>	Respiratory	NeuAc $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1- 3Gal $\beta$ 1-4Glc	GL
<i>S. suis</i>	Respiratory	Gal $\alpha$ 4Gal $\beta$ 4Glc	GL

GP = glycoprotein, GL = glycolipids

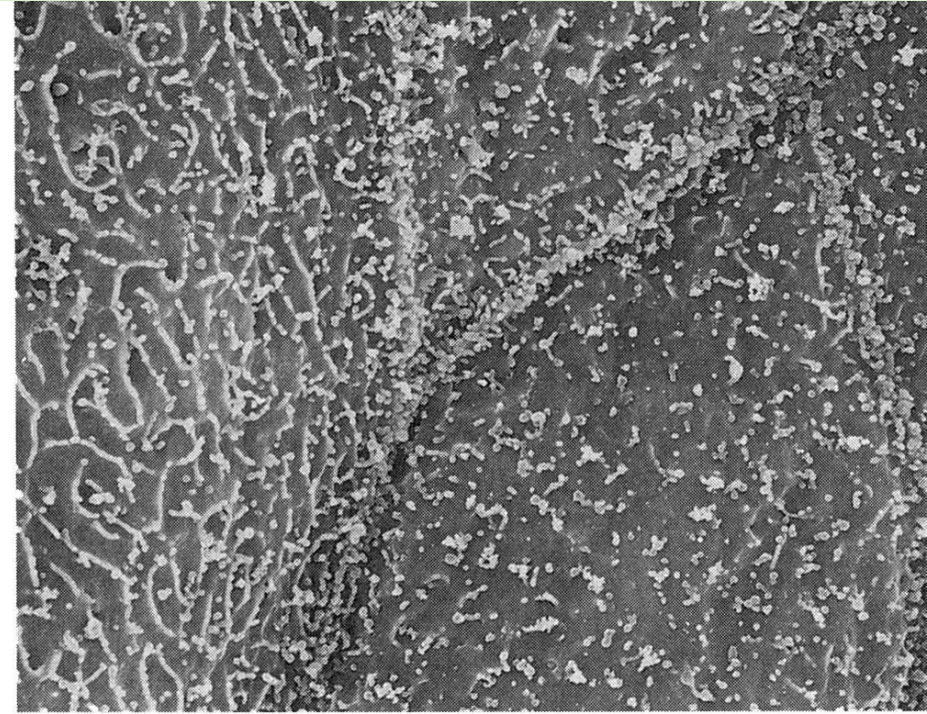
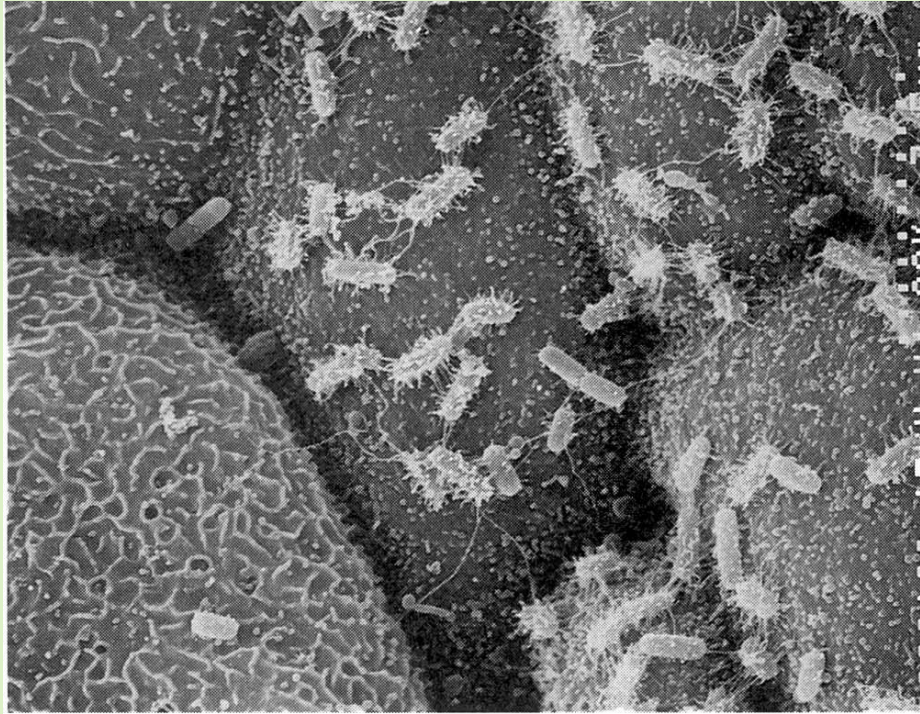
## Селективность адгезии *E. coli*



**BACTERIA ADHERE** to tissues selectively. Hairlike protrusions called fimbriae on the bacteria bind exclusively to certain surface carbohydrates. These interactions determine which tissues are susceptible to bacterial invasion. Rod-shaped *Escherichia coli* bacteria are shown here on tissue from the urinary tract.

# Селективность бактериальной адгезии (слева) и ингибирование адгезии (справа): *E. coli*

23



SELECTIVE EFFECTS of carbohydrates on bacteria are illustrated in these photographs. These *E. coli* have a lectin for the P glycolipid. Bacteria incubated in the sugar mannose

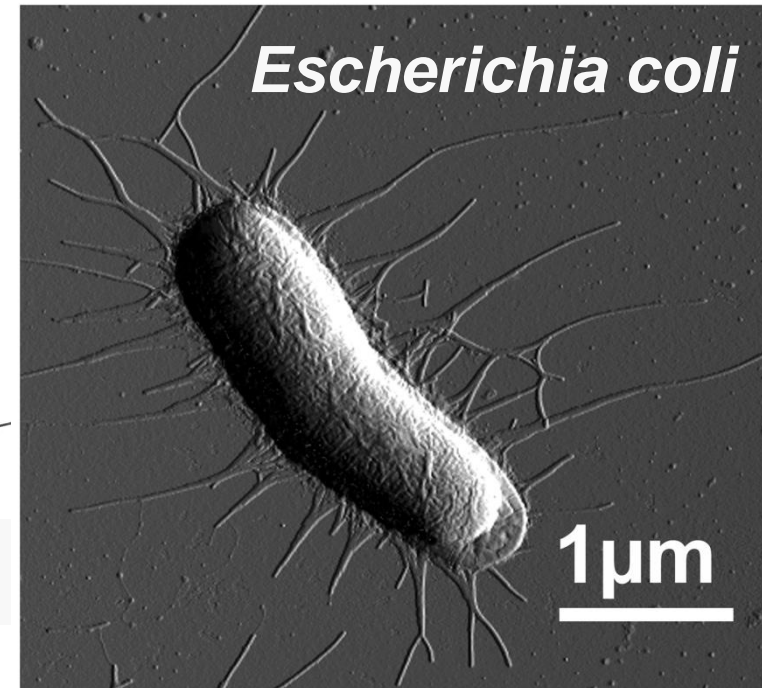
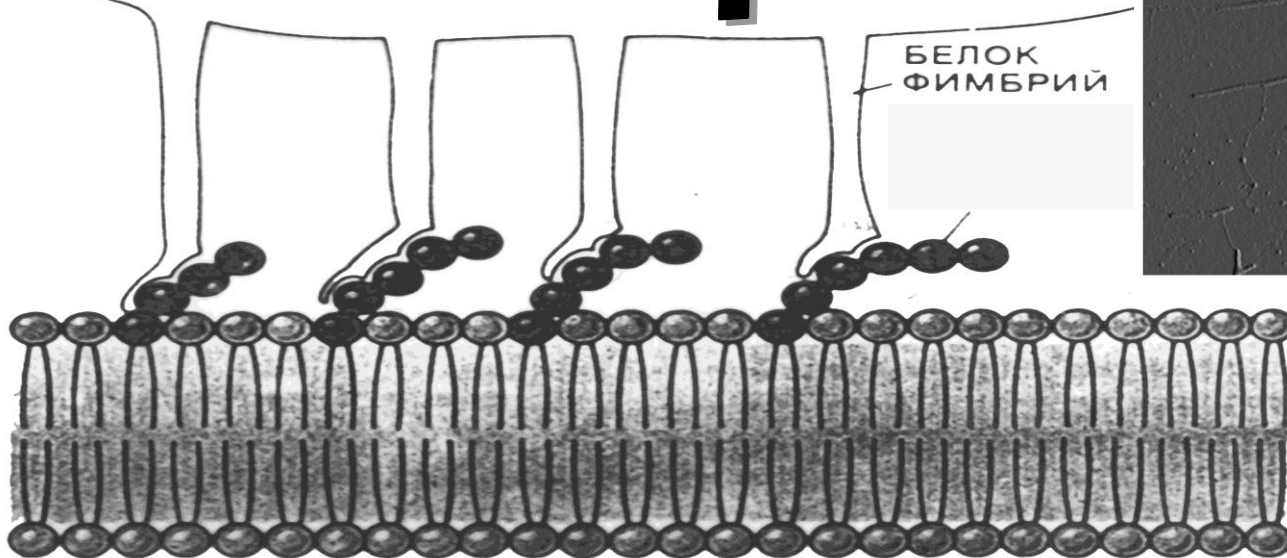
can still cling to epithelial tissue (*left*). A constituent of the P glycolipid binds to the bacteria's lectin and prevents adhesion (*right*).

# Узнавание углеводов клетки-хозяина лектином бактерии – первый этап адгезии

24

R-Фимбрии – С: галабиоза  
Фимбрии типа 1 – FimH: манноза

## бактерия



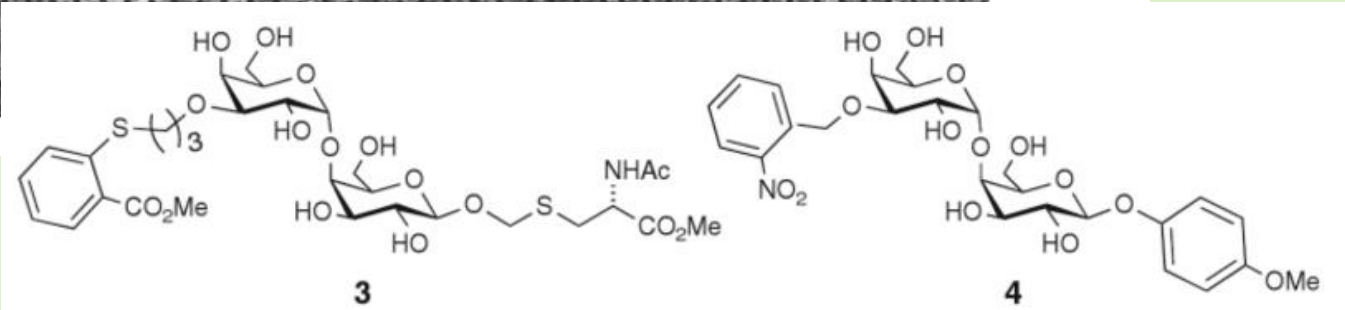
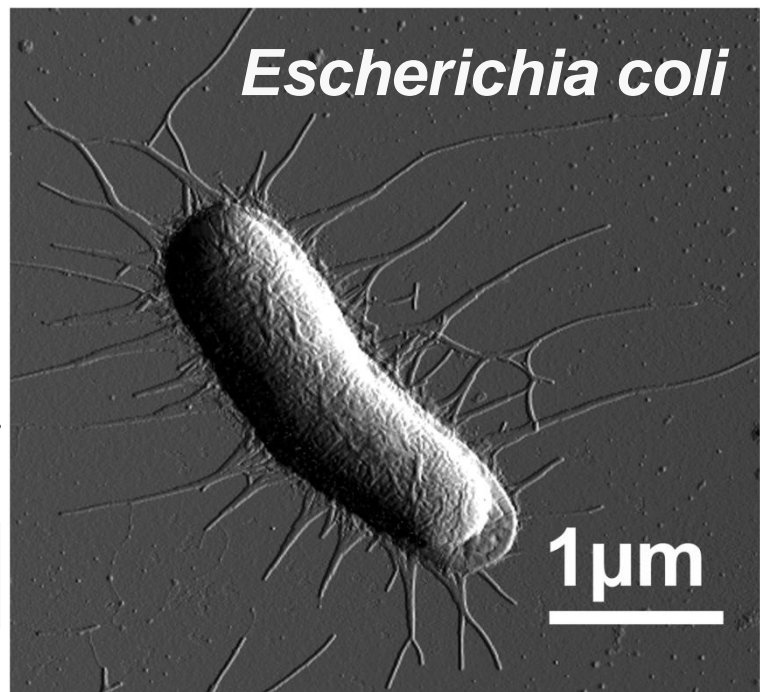
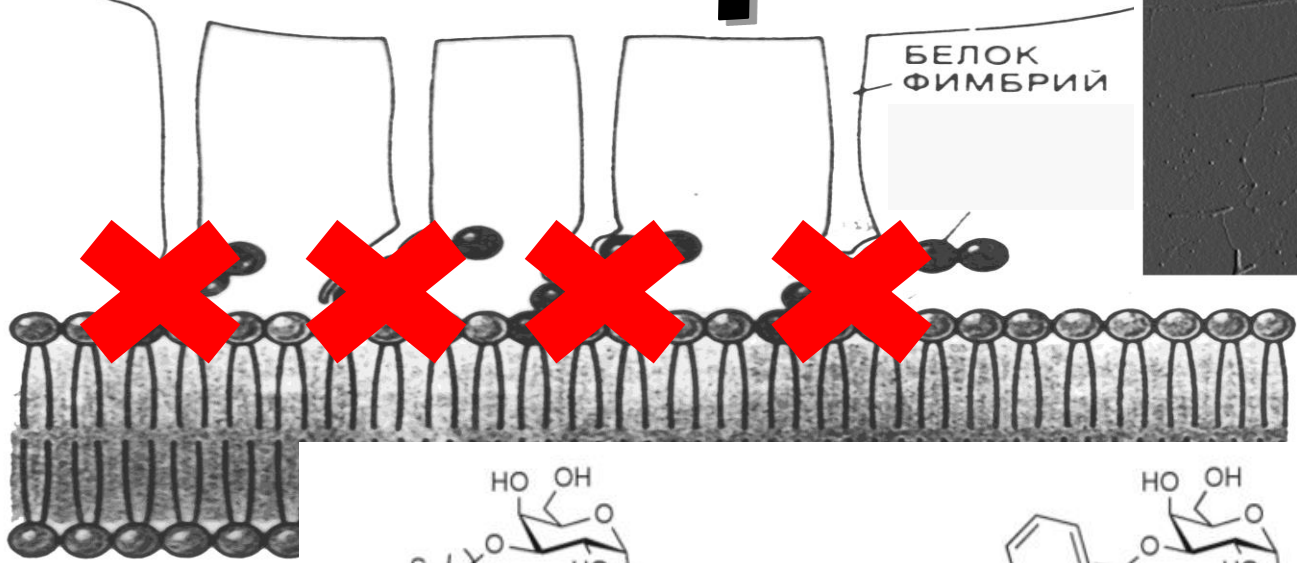
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007, Ch. 3.28.3.1, p. 636 (2346).
22. *Glycoscience and Microbial Adhesion*. K. Lindhorst, S. Oscarson (Eds.), 2009, 186 pp.
61. A. Bernardi, *et al.* Multivalent glycoconjugates as anti-pathogenic agents. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4709.



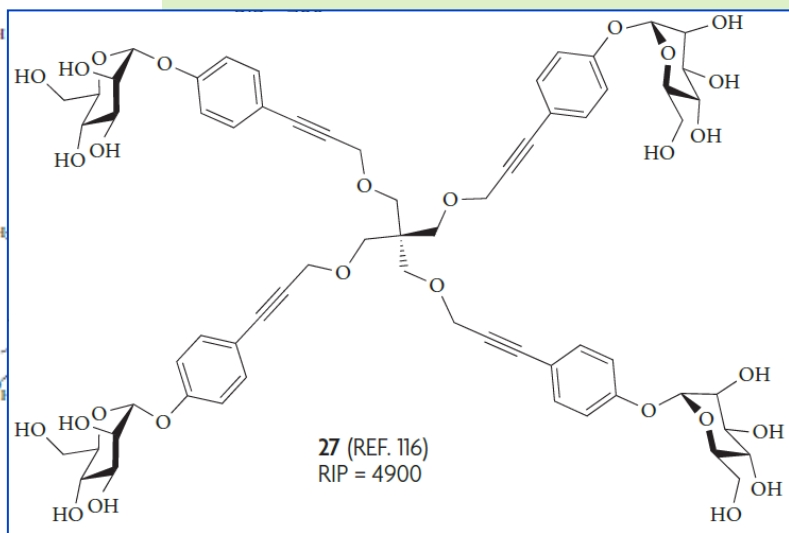
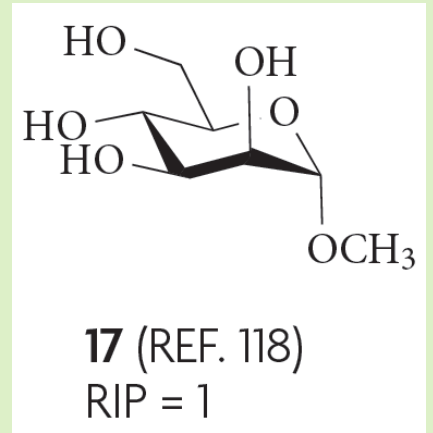
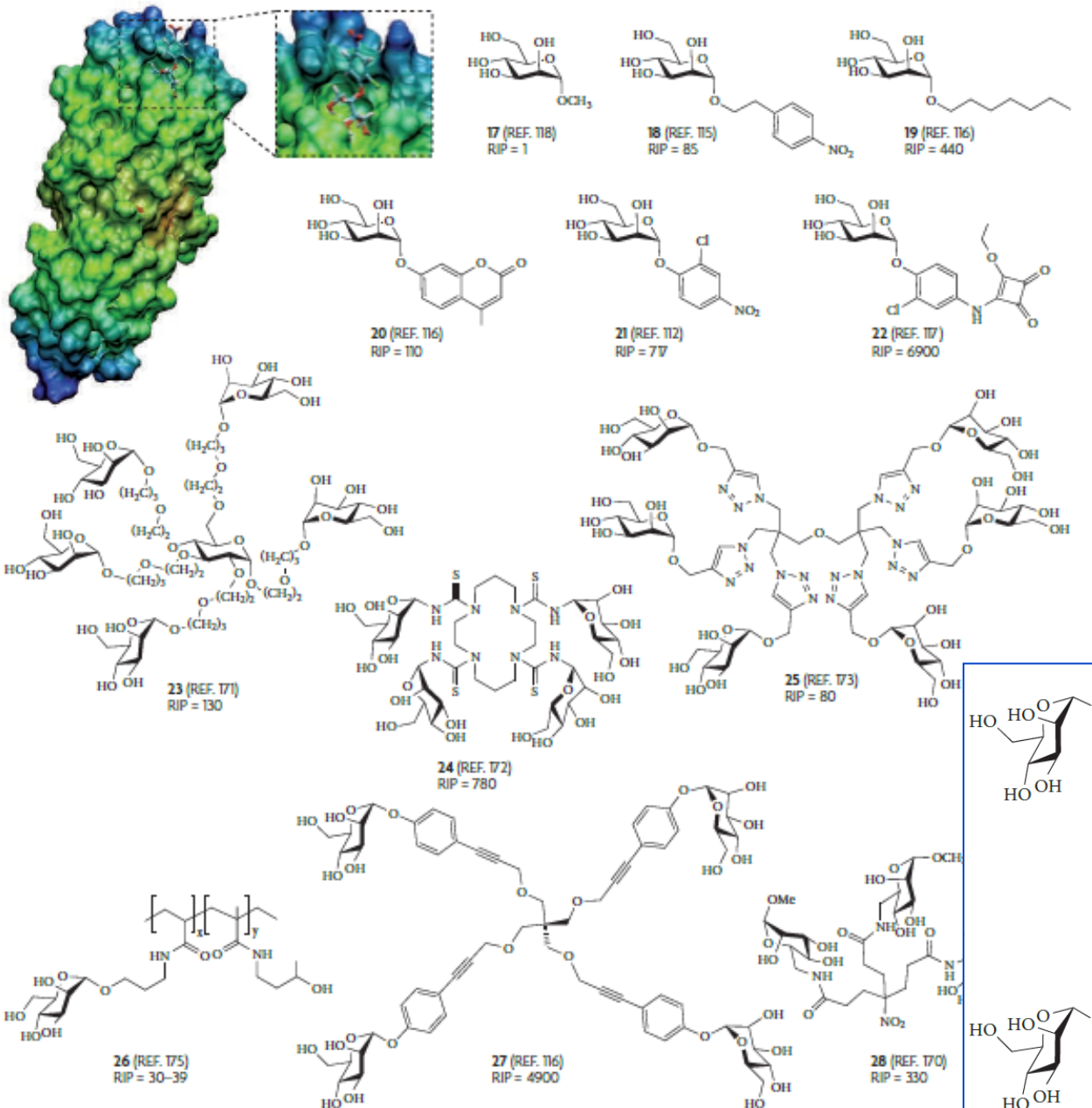
# Ингибирование связывания лектина бактерии с 25 углеводами клетки – анти-адгезионная терапия

**P-Фимбрии – PapG: галабиоза**  
**Фимбрии типа 1 – FimH: манноза**

## бактерия



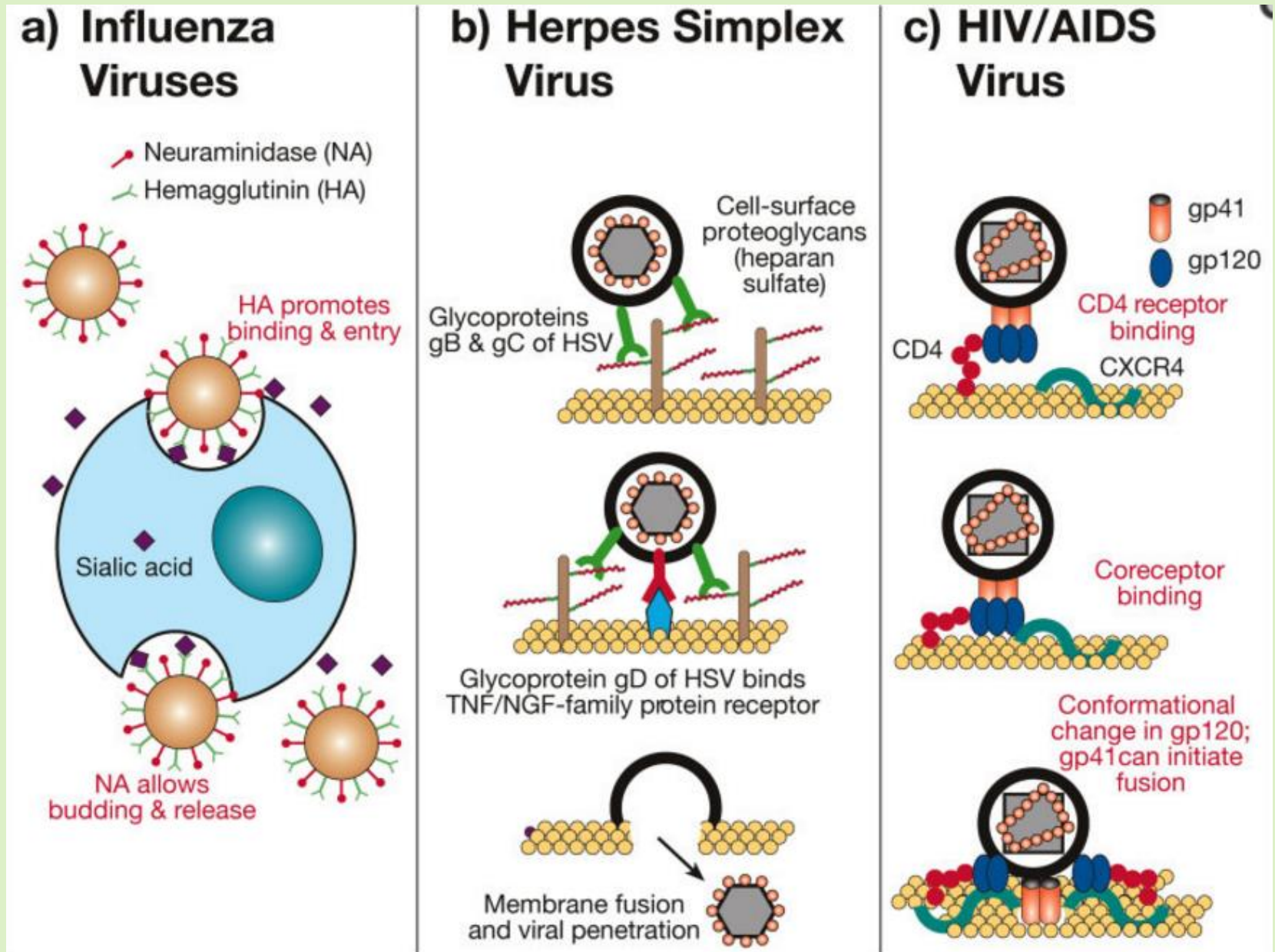
# Антагонисты FimH: мультивалентность



# Медицинская гликобиология

**Анти-адгезионная терапия  
(вирусы)**

# Механизм проникновения вируса в клетку хозяина



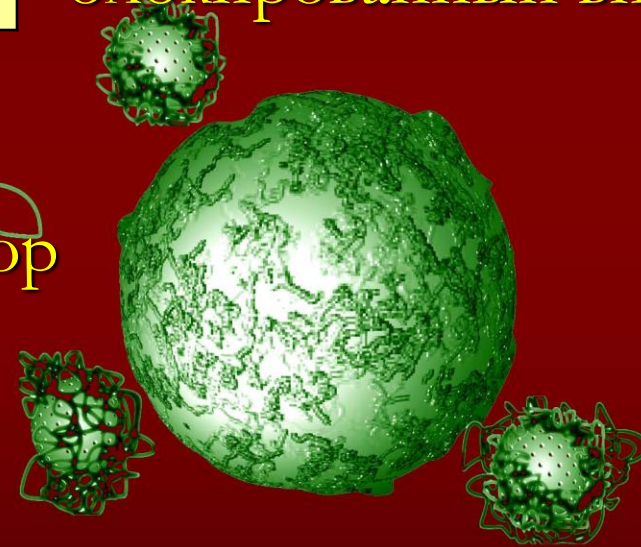
# Некоторые данные по рецепторам вирусов

Вирус	Углевод-рецептор
<b>REOVIRUSES</b> (gastroenterites, respiratory diseases, conjunctivite)	<b>Sialo-oligosaccharides (sialo-OS)</b>
<b>ORTOMIXOVIRUSES</b> (influenza):  A, B C	<b>Sialo-OS</b> <b>Neu5Ac<math>\alpha</math>2-6Gal<math>\beta</math>1-4GlcNAc<math>\beta</math>-</b> <b>9-O-Ac-Neu5Ac<math>\alpha</math>-</b>
<b>PARAMIXOVIRUSES: SEV, NDV</b> (respiratory diseases)	<b>Sialo-OS</b>
<b>ADENOVIRUSES</b> (gastroenterites, respiratory diseases, conjunctivite)	<b>Sialo-OS</b>
<b>CORONAVIRUSES</b> (gastroenterites, respiratory diseases)	<b>Neu5Ac<math>\alpha</math>2-3Gal<math>\beta</math>1-4Glc<math>\beta</math>-</b>
<b>PAPOVAVIRUSES</b> (oncology)	<b>Neu5Ac<math>\alpha</math>2-3Gal<math>\beta</math>1-4Glc<math>\beta</math>-</b>
<b>PHYLOVIRUSES</b> (hemorrhagic fever)	<b>GAGs</b>
<b>HERPESVIRUSES: HSV, EBV, CMV</b> (oncology)	<b>GAGs</b>
<b>CALICIVIRUSES: NV</b> (gastroenterites)	<b>H (type 1)</b>
<b>RETROVIRUSES: HIV-1, 2</b> (AIDS)	<b>GalCer</b>

# Принцип анти-адгезионной терапии гриппа

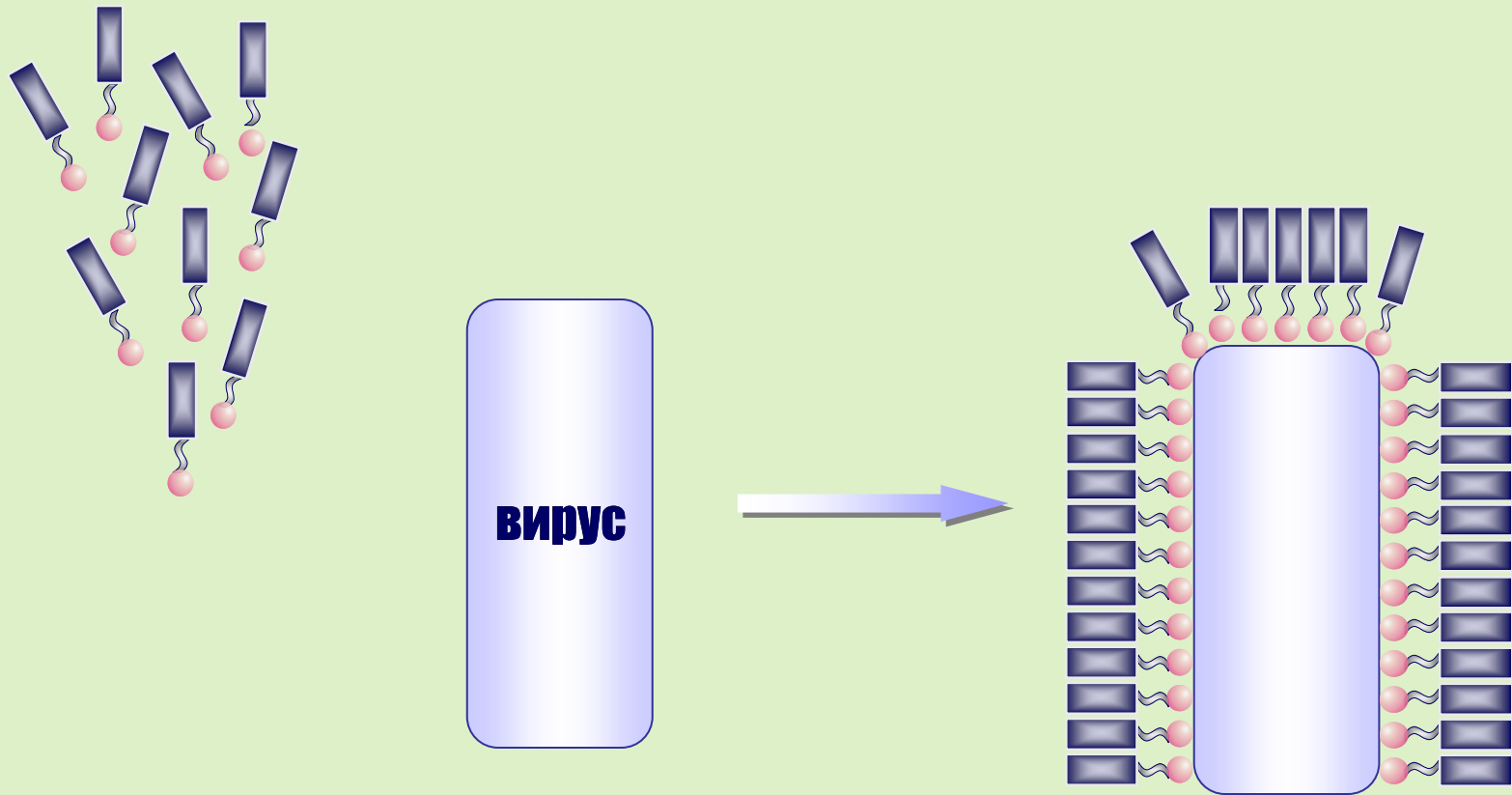
Inhibitors	Viruses			
	A/NIB/23/89M (H1N1)		A/NIB/26/90M (H3N2)	
	$K_{diss}$	$IC_{90\%}$	$K_{diss}$	$IC_{90\%}$
Human tracheal mucin	0.1	>10	0.5	>10
Human nasal mucin	0.2	>10	1	>10
6`SLN-PAA	0.01	0.05	0.02	0.5

блокированный вирус

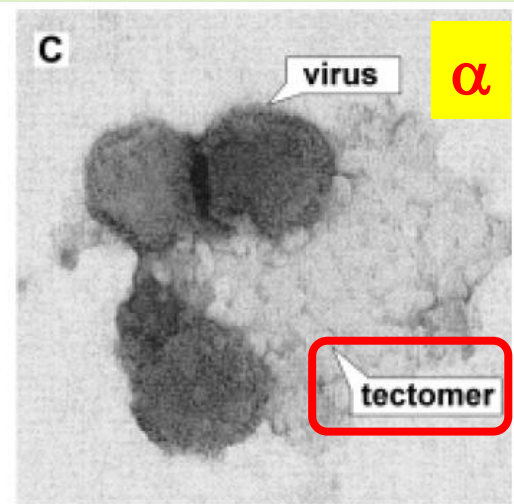
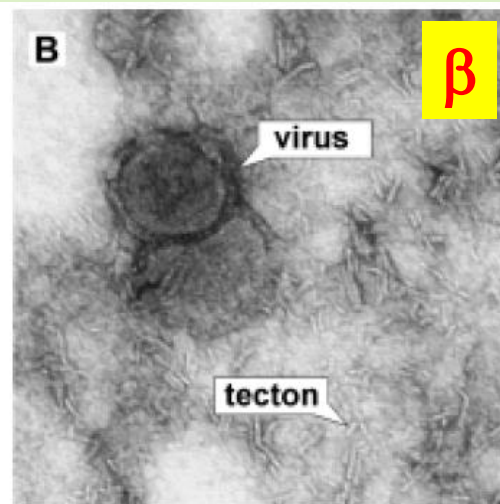
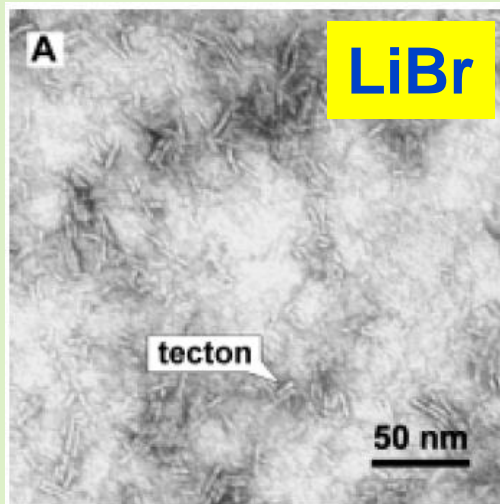
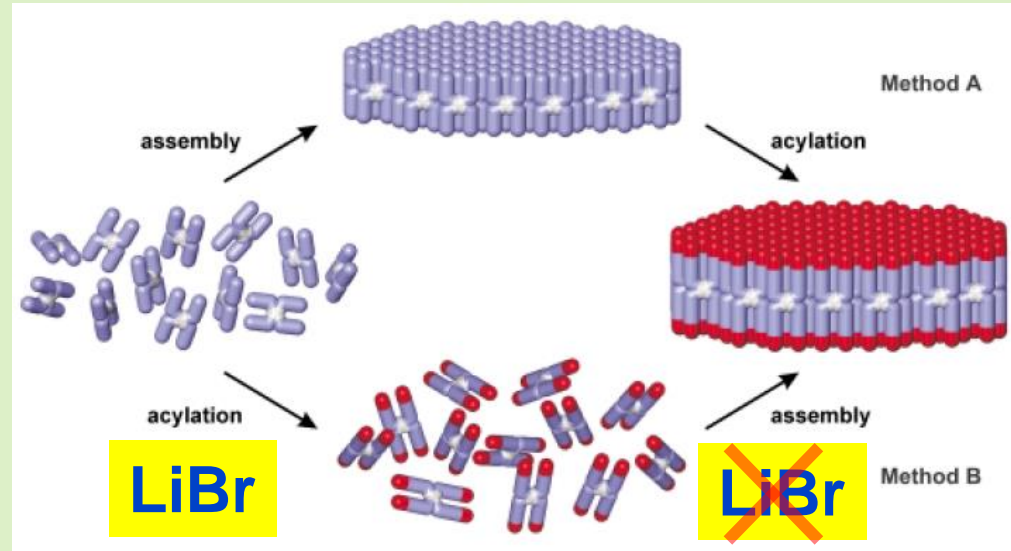
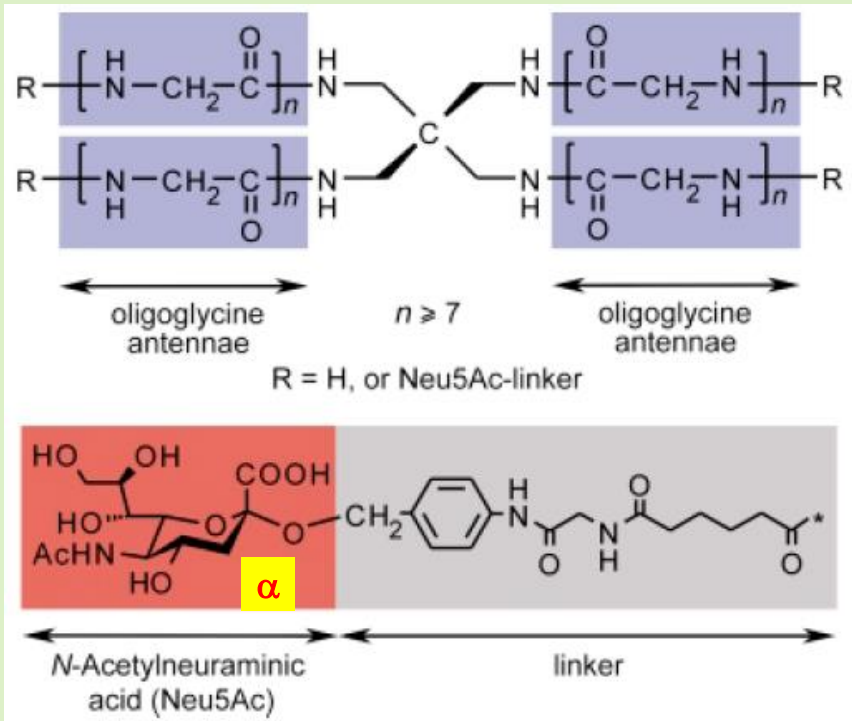


# Ассоциация гликопептида, промотированная вирусом

31

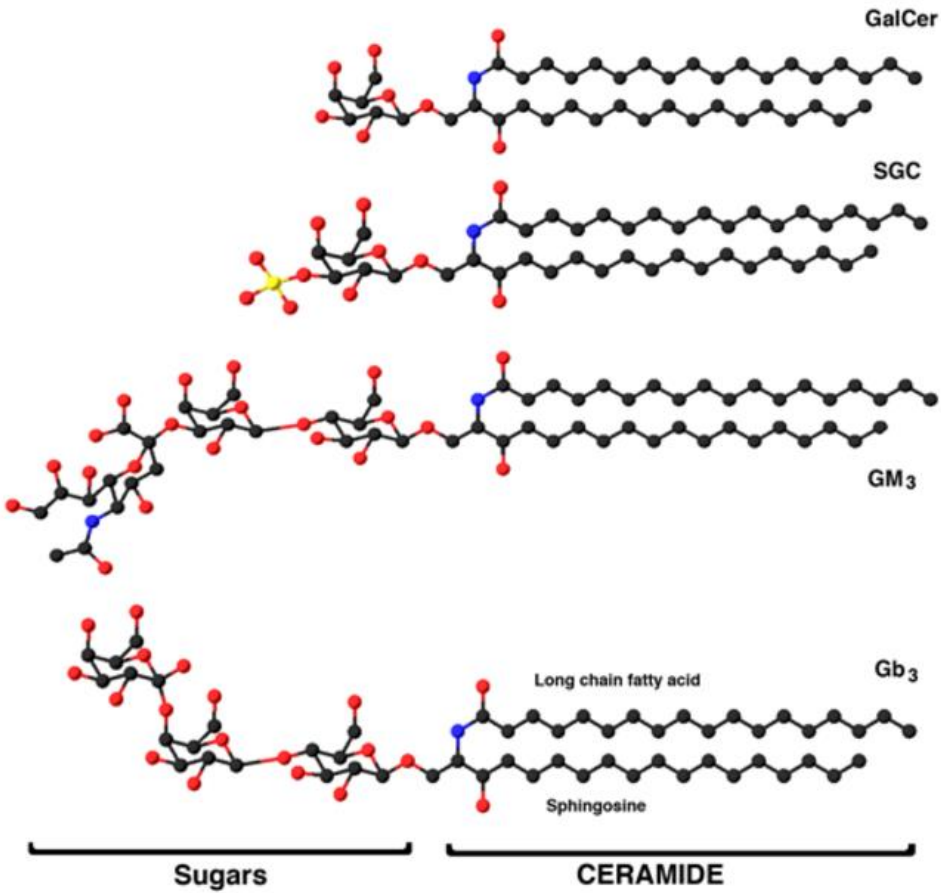
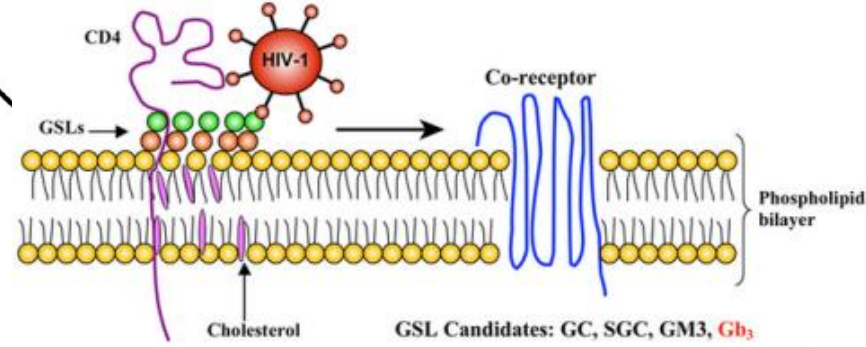
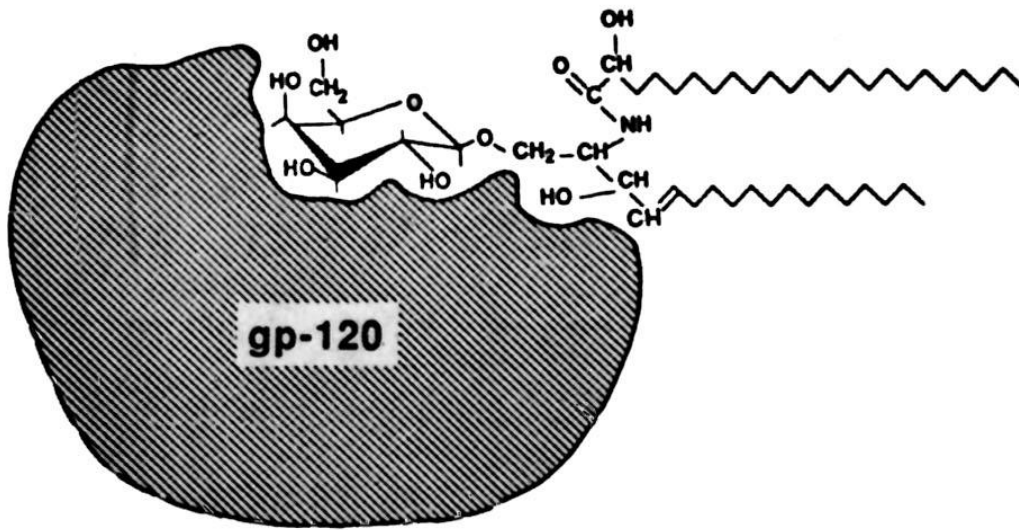


# Ассоциация гликопептида, промотированная вирусом



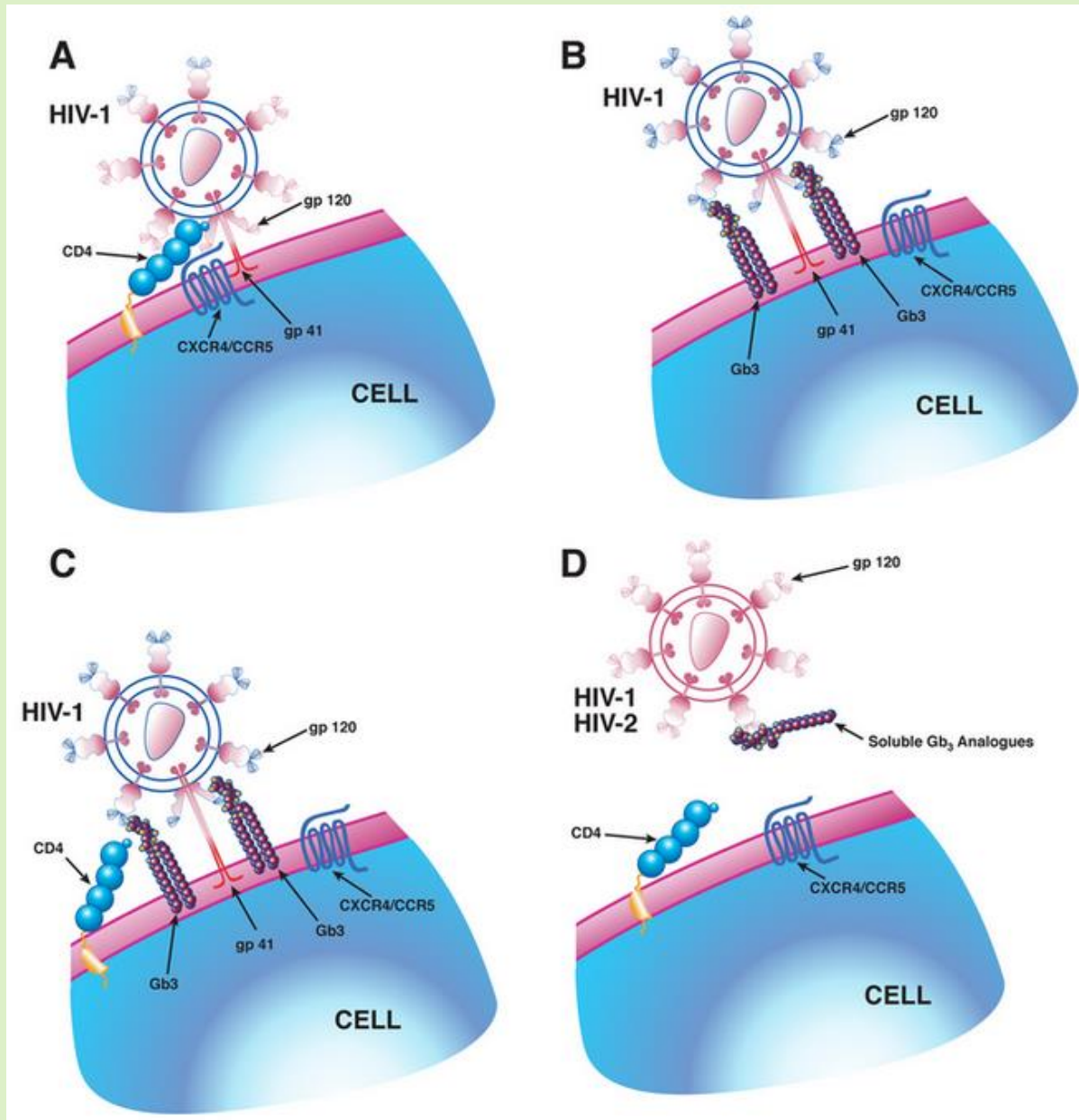


# Вирус иммунодефицита человека: $\beta$ -GalCer и др.



Glycosphingolipid	Role in HIV Infection
Galactosyl ceramide	gp120 receptor on CD4 negative
Galactosyl ceramide	Viral transmission to CD4 T cells
GM3 ganglioside	gp120 receptor, fusion cofactor
GM3 ganglioside	Resistance to HIV
Gb <sub>3</sub>	gp120 receptor, fusion cofactor
Gb <sub>3</sub>	Resistance to HIV

# ВИЧ: гликосфинголипиды – потенциальные ингибиторы связывания вируса

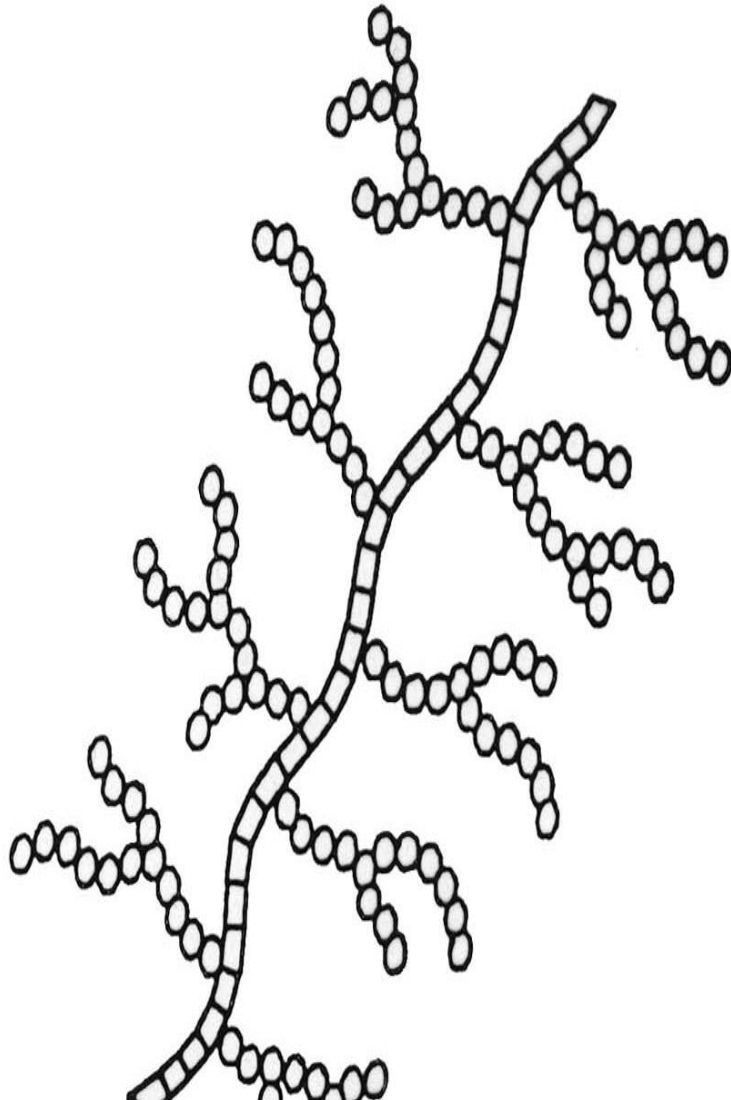


# Медицинская гликобиология

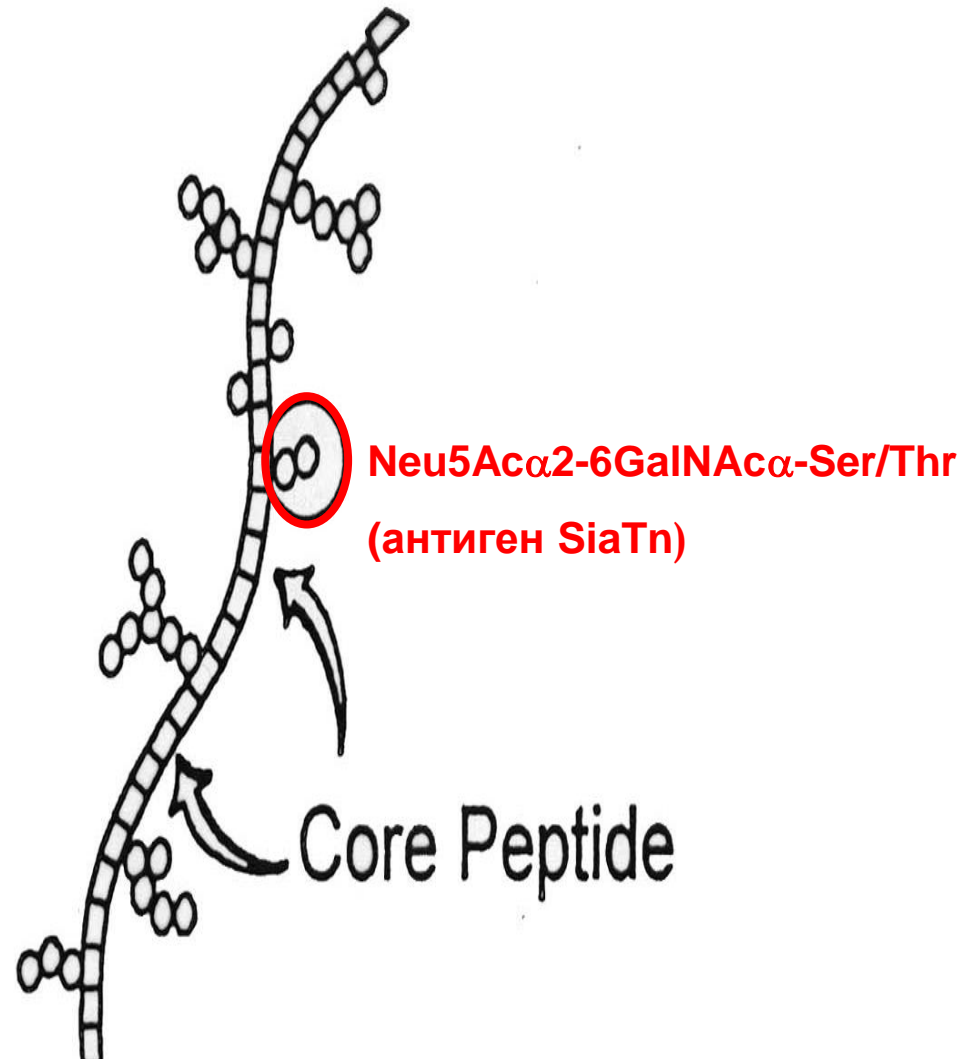
**Онкология**

# Опухоль-ассоциированный антиген SiaTn

Нормальный муцин



Муцин онкобольных



# Опухоль-ассоциированные углеводные цепи

- ▶ Почему «ассоциированные», а не «специфические»?
  - ▶ «Опухолевые маркеры» – соединения, которые продуцируются опухолевыми клетками или организмом в ответ на развитие опухоли.
    - ▶ Опухоль-специфические антигены экспрессируются только клетками опухоли.
    - ▶ Опухоль-ассоциированные антигены слабо экспрессированы в нормальных тканях и характеризуются более высокой степенью экспрессии в опухолевых клетках по сравнению с нормальными (или «не в то время, не в том месте»).
- ▶ Зачем клетки опухоли меняют профиль гликозилирования?
  - ▶ Измененное гликозилирование помогает уходить от иммунного ответа. Некоторые механизмы этого ухода:
    - ▶ перманентная экспрессия новых антигенов (или «хорошо забытых»).
    - ▶ увеличение секреции гликопротеинов и гликосфинголипидов: функции «ложная цель» и иммуносупрессия.
  - ▶ Адаптация к новому соседству.
  - ▶ Новые цепи способствуют метастазированию (лиганды галектинов)
  - ▶ Новые цепи участвуют в ангиогенезе (SiaLe<sup>x</sup>).
- ▶ Измененное гликозилирование – причина или следствие?

# Примеры углеводных опухоль-ассоциированных антигенов

Обозначение	Структура
SiaTn	Neu5Ac $\alpha$ 2-6GalNAc $\alpha$ -Ser/Thr
Tn	GalNAc $\alpha$ -Ser/Thr
TF (T)	Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\alpha$ -Ser/Thr
GD3	Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal
GD2	GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal
GM2	GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal
Globo-H	Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-3Gal $\alpha$
FucGM1	Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal
Le <sup>y</sup>	Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-4(Fuc $\alpha$ 1-3)GlcNAc
Dimeric Le <sup>x</sup>	Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>3</p> <p> </p> <p>Fuc<math>\alpha</math>1</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>3</p> <p> </p> <p>Fuc<math>\alpha</math>1</p> </div> </div>
Polysialic acid	(Neu5Ac $\alpha$ 2-8) <sub>n</sub>
SiaLe <sup>a</sup>	Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4 (Fuc $\alpha$ 1-3)GlcNAc

# Профили экспрессии углеводных опухоле-ассоциированных антигенов в различных опухолях/тканях/органах

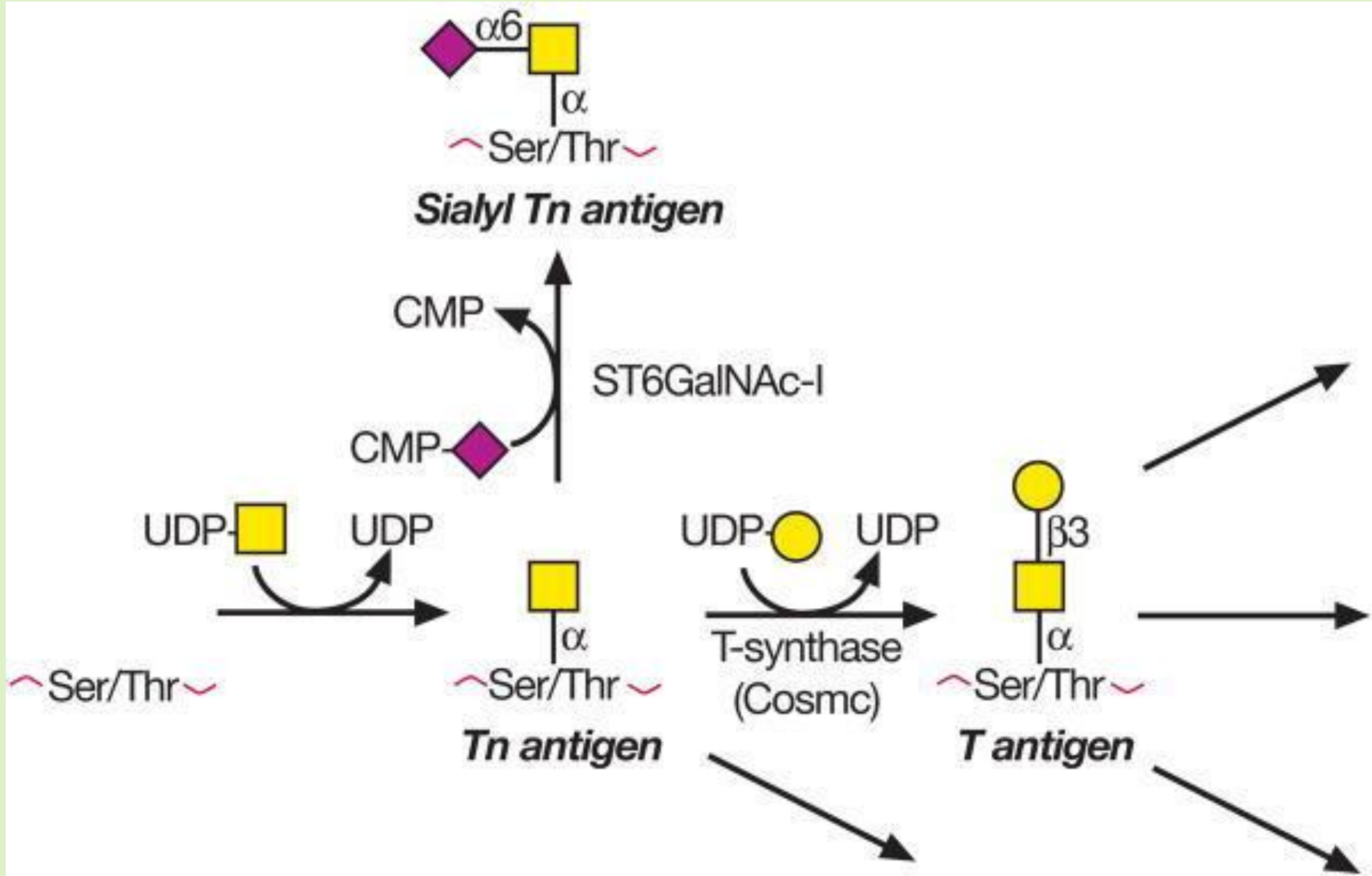
Table 3 | Expression profiles of tumour-associated carbohydrate antigens on malignant tissues

Tumour	Tumour-associated carbohydrate antigens*													
	sLe <sup>x</sup>	Le <sup>x</sup>	sLe <sup>a</sup>	Le <sup>a</sup>	sTn	Tn	TF	Le <sup>y</sup>	Globo H	PSA	GD2	GD3	Fucosyl GM1	GM2
B-cell lymphoma	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	✓	ND	ND	✓
Breast	ND	ND	✓	ND	✓	✓	✓	✓	✓	ND	ND	ND	ND	✓
Colon	ND	ND	✓	ND	✓	ND	✓	✓	ND	ND	ND	ND	ND	✓
Lung	✓	ND	ND	ND	✓	ND	ND	✓	✓	ND	ND	ND	ND	✓
Melanoma	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	✓	✓	ND	✓
Neuroblastoma	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	✓	✓	✓	ND	✓
Ovary	ND	ND	ND	ND	✓	ND	✓	✓	✓	ND	ND	ND	ND	✓
Prostate	ND	ND	ND	ND	✓	✓	✓	✓	ND	ND	ND	ND	ND	✓
Sarcoma	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	✓	✓	ND	✓
Small cell lung	ND	ND	✓	ND	ND	ND	ND	ND	✓	✓	ND	ND	✓	✓
Stomach	ND	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	ND	ND	ND	ND	✓

Globo H, globohexaosylceramide; Le, Lewis; ND, not detected at given threshold; PSA, polysialic acid; s, sialyl; TF, Thomsen–Friedenreich; Tn, 2-6- $\alpha$ -N-acetyl-galactosaminyl. \*Antigens present on at least 50% of cancer cells in at least 60% of biopsy specimens based on REFS 191, 192.

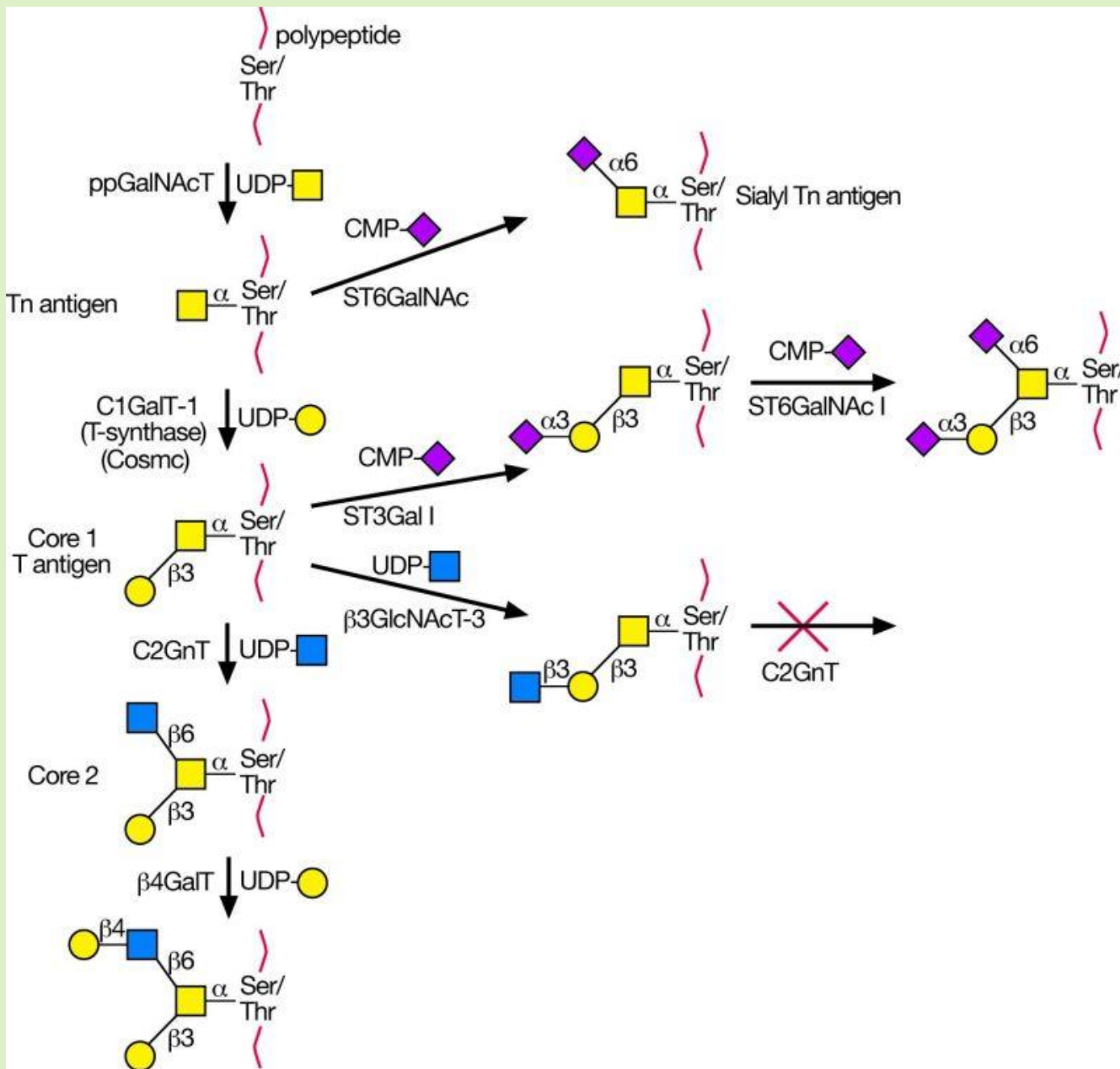
# Незавершенное гликозилирование O-цепей: антигены Tn, SiaTn («тупиковая» структура) и T

40

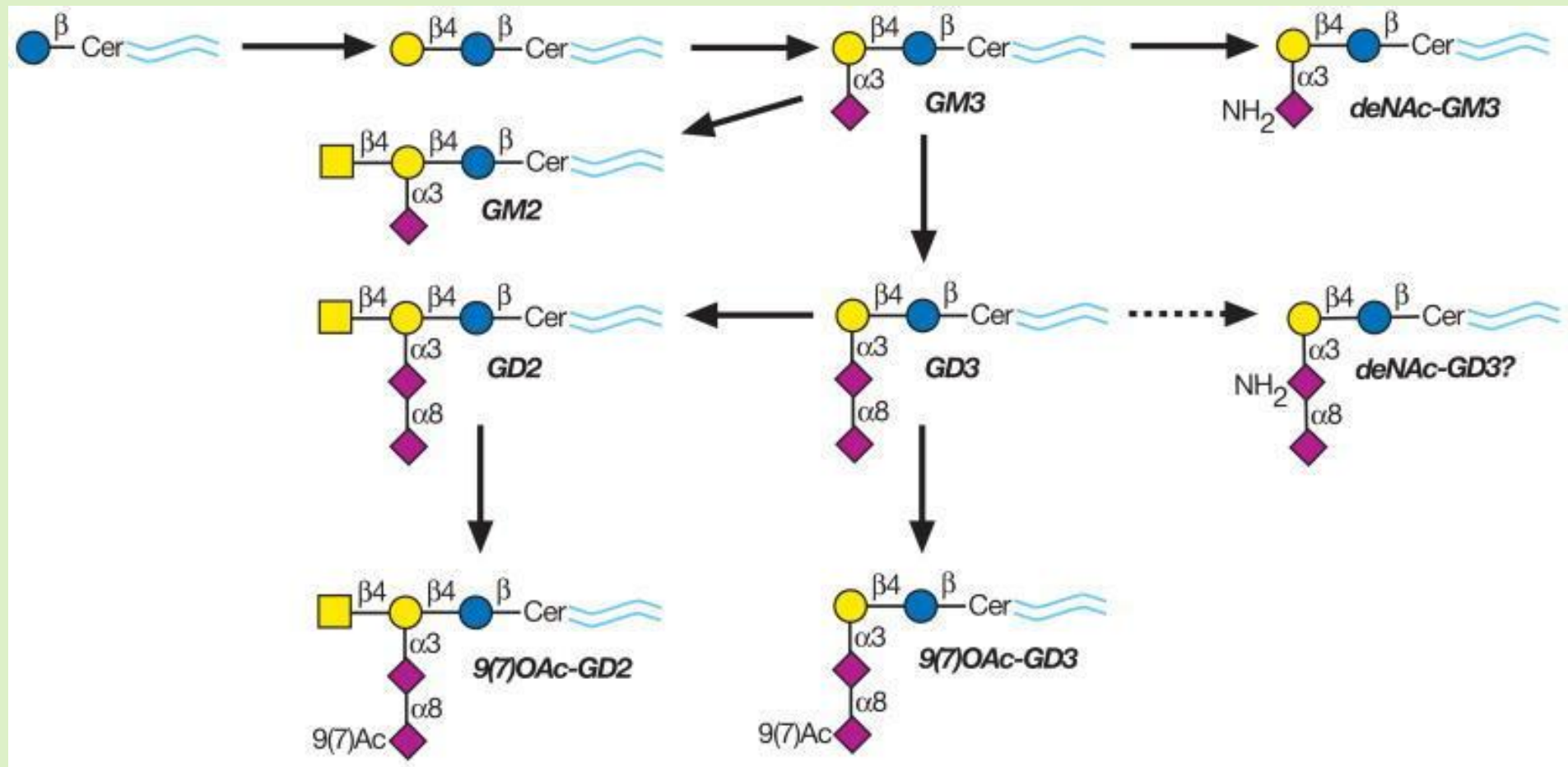




# Биосинтез некоторых О-гликанов с корами 1 и 2

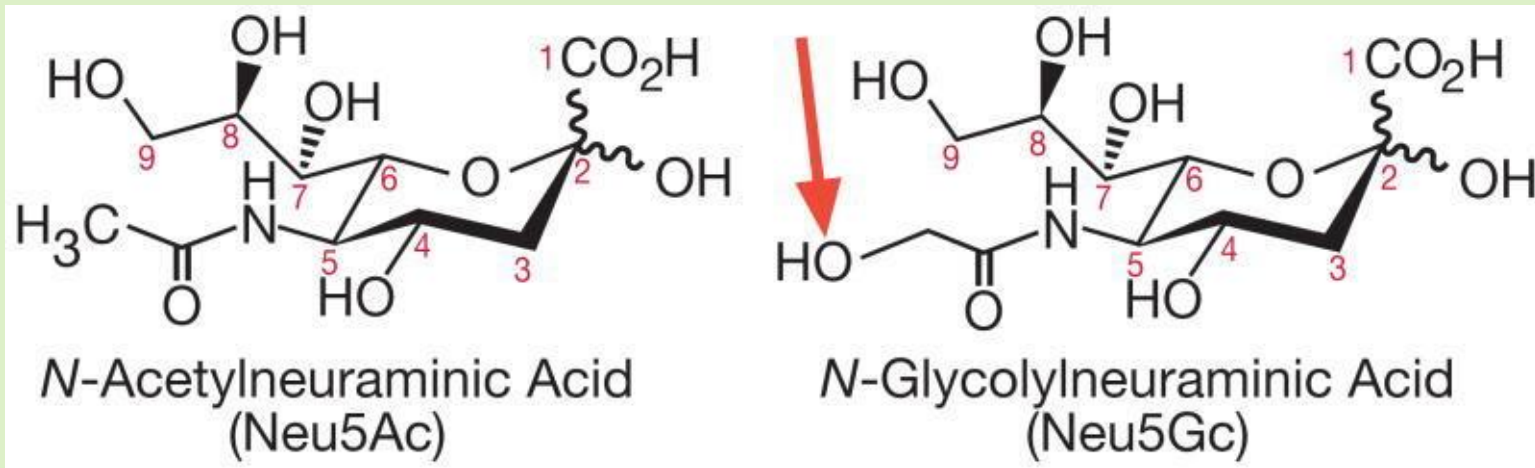


# Гиперэкспрессия ганглиозидов



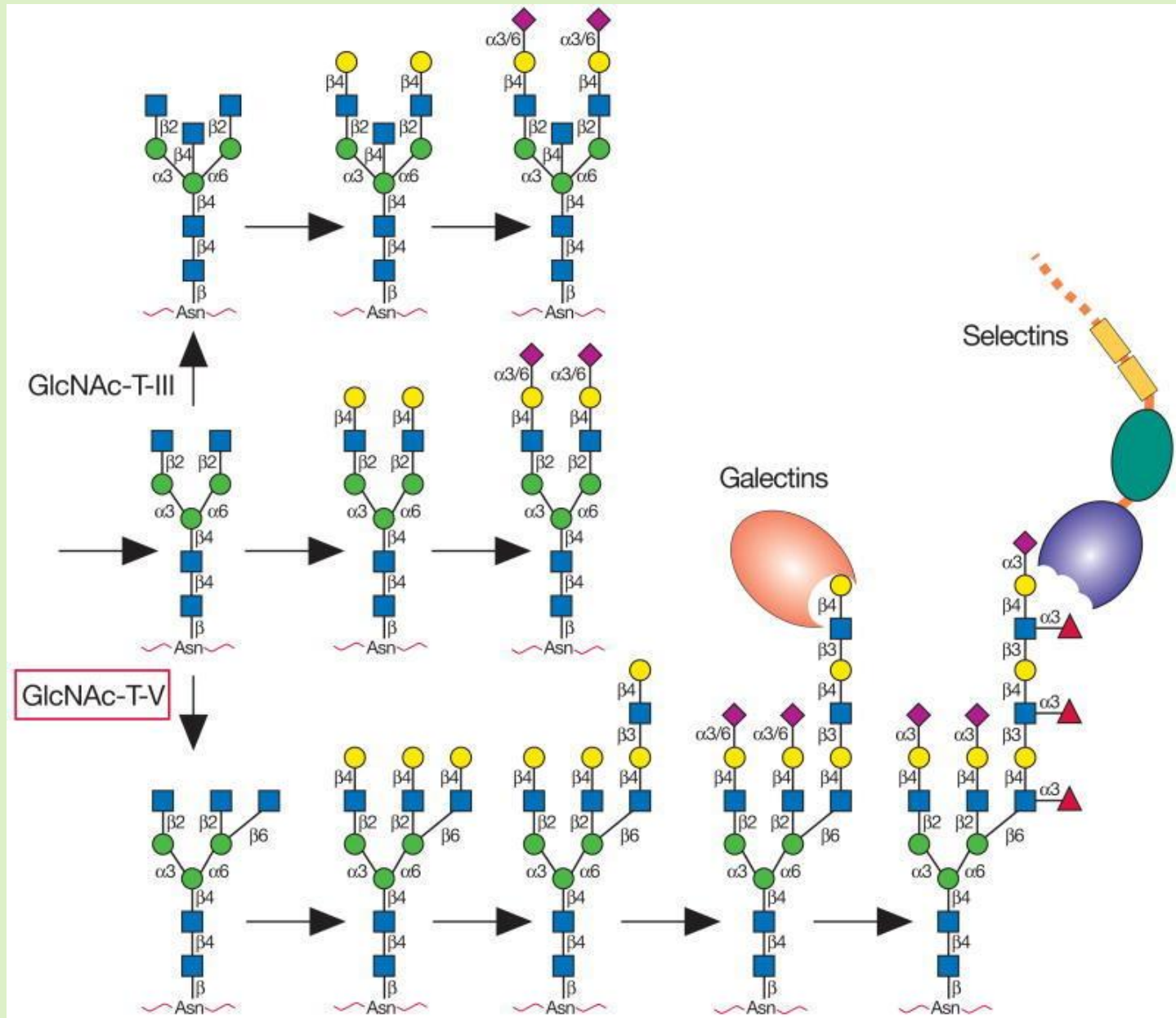
# Гиперэкспрессия нетипичной для человека *N*-гликолилнейраминовой кислоты (Neu5Gc)

43



- ▶ Путь биосинтеза Neu5Gc у человека не известен: (мутация фермента гидроксилазы при переходе от приматов к человеку)
- ▶ Источник – животная пища (→ вегетарианство?)
- ▶ Выработка антител против Neu5Gc
- ▶ Слабый иммунный ответ выгоден для опухоли:
  - ▶ Усиливает хроническое воспаление
  - ▶ Усиливает ангиогенез

# Увеличение размеров N-гликанов при онкотрансформации: GNT-III и GNT-V



# Муцины при онкотрансформации: растворимые и мембранные

45

**NORMAL**

**CANCER**

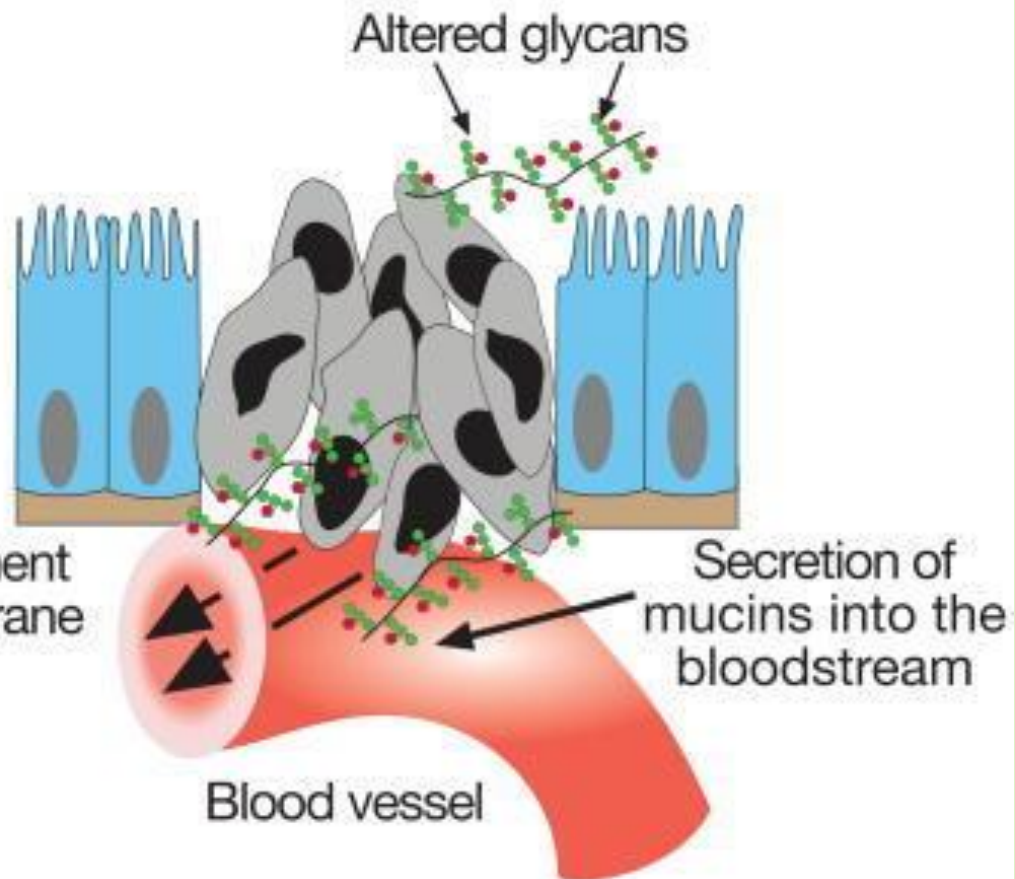
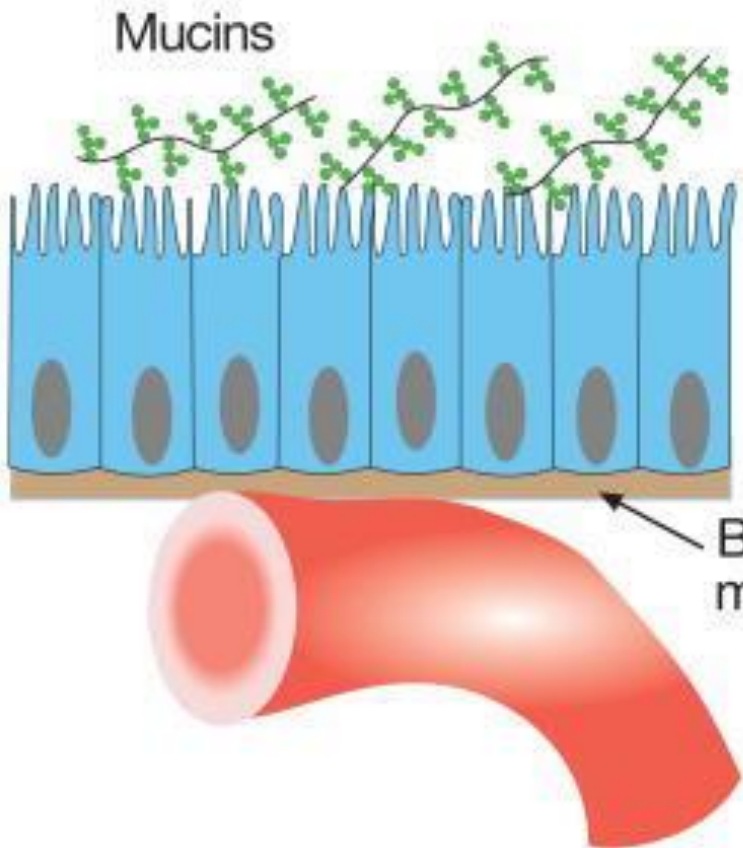
Mucins

Altered glycans

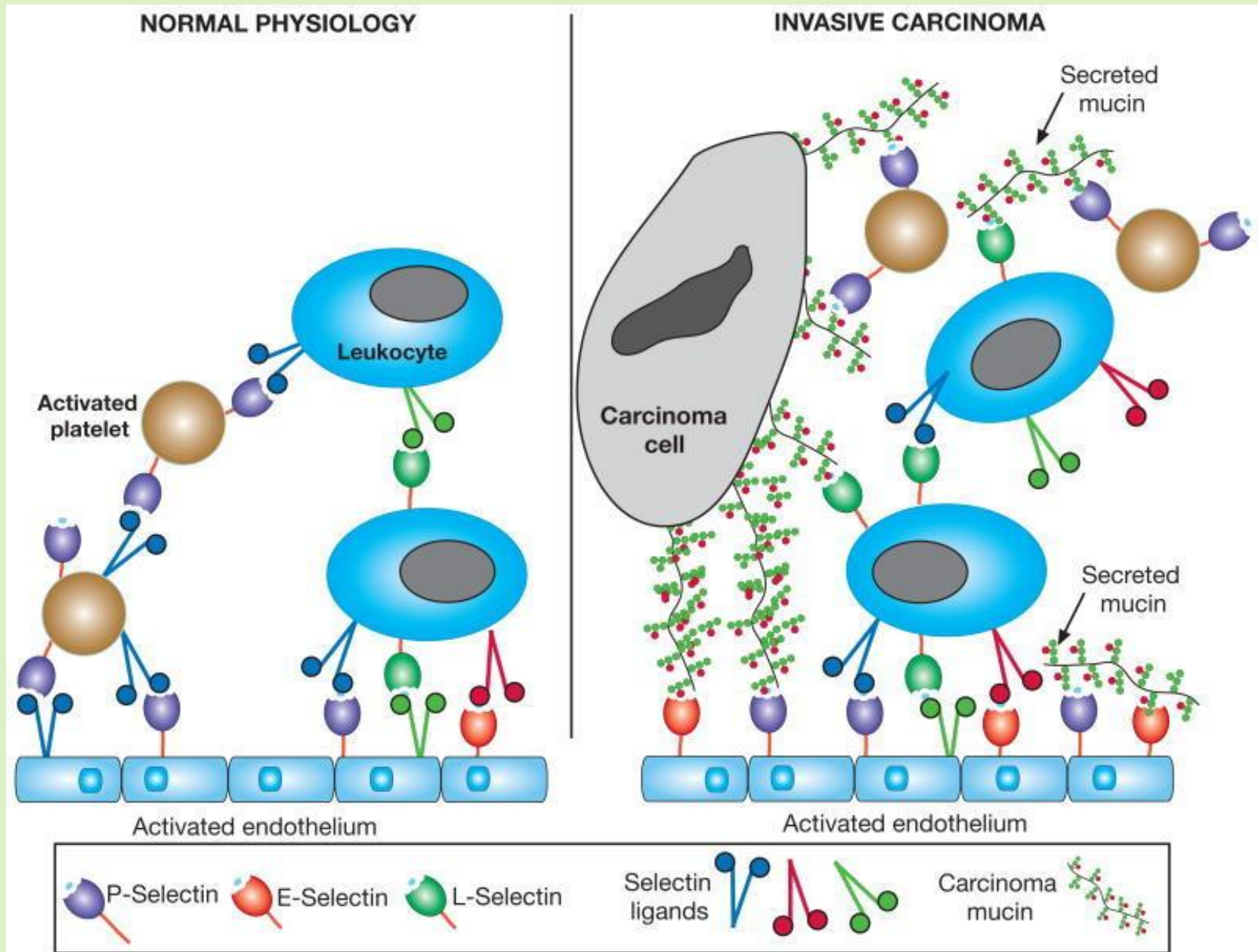
Basement membrane

Secretion of mucins into the bloodstream

Blood vessel



# Возможные взаимодействия с селектинами



# Возможные пути использования углеводов для лечения рака

Disease pathway	Therapeutic opportunity	Examples of carbohydrate-based therapies
Biosynthesis of unnatural carbohydrates on the tumor surface	Raise antibodies to the tumor-associated carbohydrate antigens to develop a vaccination strategy	Carbohydrate antigens on protein carrier for potential treatment of prostate, colon and breast cancer; theratope (sialyl-Tn antigen conjugate vaccine) for metastatic colorectal and breast cancer
Biosynthesis of unnatural carbohydrates on the tumor surface	Use antibodies generated from the tumor-associated carbohydrate antigens to deliver agents to cancer cells	Ligand-targeted liposomal therapeutics
Biosynthesis of unnatural carbohydrates on the tumor surface	Inhibit the carbohydrate processing enzymes	Naturally occurring aza and imino sugars, as well as synthetic derivatives—inhibition of metastatic tumors and tumor growth, as well as pulmonary and colon cancers
Biosynthesis of unnatural carbohydrates on the tumor surface	Inhibit the interactions of the tumor-associated carbohydrates with the lectin receptors, to minimize metastasis	Multivalent sialyl-Le <sup>x</sup> derivatives, as potential antimetastatic agents

# Онковакцины

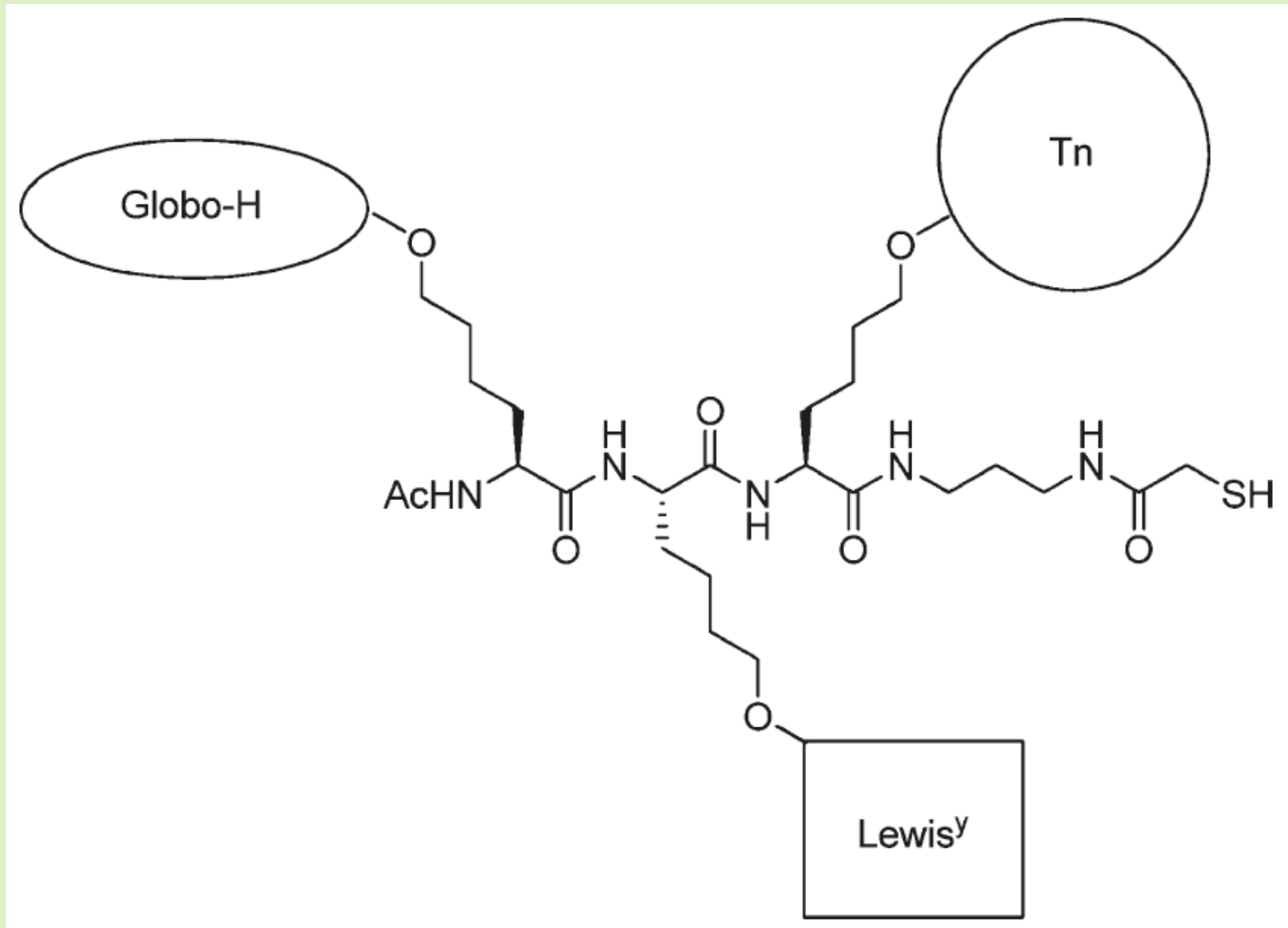


- ▶ Выявление подходящего антигена
- ▶ Дизайн иммуногена и синтез вакцины
- ▶ Иммунизация: антительный и Т-клеточный ответ



# Поливалентный прототип онковакцины

49



# Медицинская гликобиология

**Углеводные вакцины**

# На пути к углеводным вакцинам: антигены

## Bacteria

**Neisseria meningitidis serotypes**

**A**  $\left( \begin{array}{c} \alpha 6 \\ \text{P} \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$   $\left( \begin{array}{c} \alpha 6 \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$   
 3/4 OAc 3/4 OAc

**B**  $\left( \begin{array}{c} \alpha 2,8 \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$


**C**  $\left( \begin{array}{c} \alpha 4 \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$   $\left( \begin{array}{c} \alpha 2 \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$   
 9OAc

**W135**  $\left( \begin{array}{c} \alpha 2,9 \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$   
 7/8 OAc 7/8 OAc

**Y**  $\left( \begin{array}{c} \alpha 4 \\ \text{OAc} \end{array} \right)_n$   
 9OAc


**Shigella dysenteriae**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2 \\ \alpha 3 \\ \alpha 3 \\ \alpha 4 \end{array} \right)_n$



**Haemophilus influenzae**

$\left( \begin{array}{c} \text{D-Rib-ol} \\ \text{P} \end{array} \right)_n$



## Fungi


**Cryptococcus neoformans**

**A**  $\left( \begin{array}{c} \beta 2 \\ \beta 2 \\ \beta 2 \\ \alpha 3 \end{array} \right)_n$

**B**  $\left( \begin{array}{c} \beta 2 \\ \beta 2 \\ \beta 2 \\ \alpha 3 \end{array} \right)_n$


**C**  $\left( \begin{array}{c} \beta 2 \\ \beta 2 \\ \beta 2 \\ \beta 4 \\ \alpha 3 \\ \alpha 3 \\ \beta 4 \end{array} \right)_n$

**D**  $\left( \begin{array}{c} \beta 2 \\ \alpha 3 \\ \alpha 3 \end{array} \right)_n$



**Candida, Cryptococcus, Aspergillus fumigatus**


$\left( \begin{array}{c} \beta 6 \\ \beta 6 \\ \beta 3 \\ \beta 3 \end{array} \right)_n$



## Parasites


**Plasmodium falciparum**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2 \\ \alpha 2 \\ \alpha 6 \\ \alpha 4 \\ \alpha 6 \end{array} \right)_n$



**Trichinella spiralis**


$\left( \begin{array}{c} \beta 3 \\ \beta 4 \\ \alpha 3 \\ \beta \end{array} \right)_n$



**Schistosoma**


$\left( \begin{array}{c} \beta 4 \\ \beta 2 \\ \alpha 6 \\ \beta 4 \\ \beta 4 \\ \alpha 6 \\ \text{Asn} \end{array} \right)_n$

$\alpha 3$  (if LDNF)



**Leishmania**


$\left( \begin{array}{c} \beta 4 \\ \alpha 2 \\ \alpha 2 \end{array} \right)_n$   $\left( \begin{array}{c} \beta 4 \\ \alpha 3 \\ \alpha 6 \\ \beta 3 \\ \alpha 3 \\ \alpha 4 \\ \alpha 6 \end{array} \right)_n$



## Tumours

**Globo H**

$\left( \begin{array}{c} \beta 3 \\ \beta 3 \\ \alpha 4 \\ \beta 4 \\ \alpha 2 \end{array} \right)_n$ -cer



**Fucosyl GM1**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2 \\ \beta 3 \\ \alpha 4 \\ \beta 4 \\ \alpha 2,3 \end{array} \right)_n$ -cer

**Le<sup>Y</sup>**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2 \\ \beta 4 \\ \alpha 3 \end{array} \right)_n$

**TF**

$\left( \begin{array}{c} \beta 3 \end{array} \right)_n$

**Tn**

$\left( \begin{array}{c} \alpha \end{array} \right)_n$

**sTn**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2,6 \end{array} \right)_n$

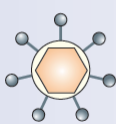
**PSA**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2,8 \end{array} \right)_n$

## Viruses

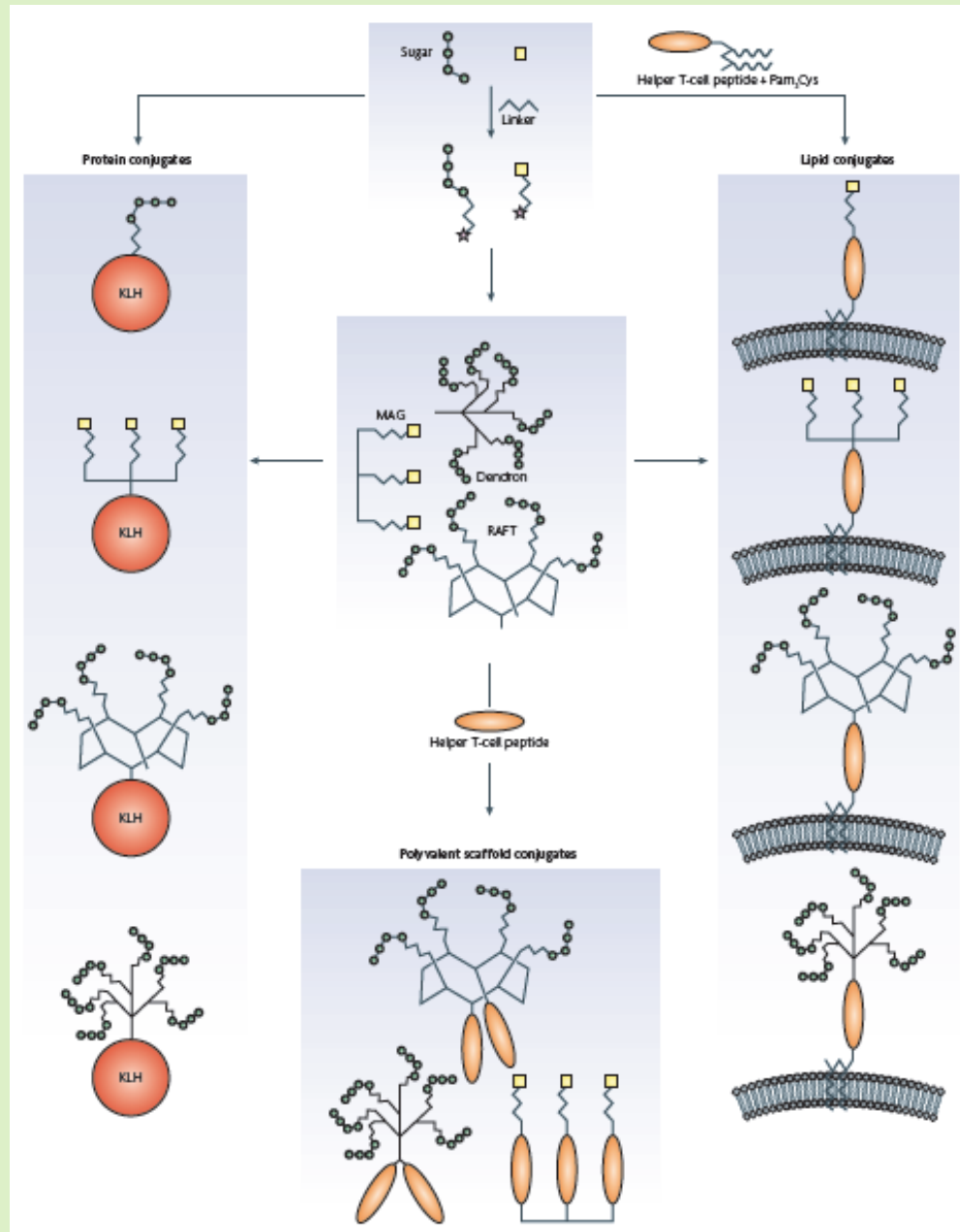
**HIV**

$\left( \begin{array}{c} \alpha 2 \\ \alpha 6 \\ \alpha 3 \\ \alpha 2 \\ \alpha 2 \\ \alpha 3 \end{array} \right)_n$   $\left( \begin{array}{c} \beta 4 \\ \beta 4 \end{array} \right)_n$ -Asn



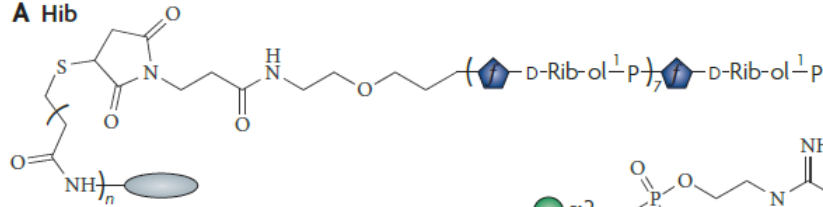
● Galactose	◇ Sialic acid	■ N-acetyl galactosamine	◆ Ribose
● Mannose	◇ Tyvelose	■ N-acetyl glucosamine	● Myo-inositol 1,2-cyclophosphate
● Glucose	◇ Glucuronic acid	■ N-acetyl mannosamine	▲ Fucose
★ Xylose	∩ Furanose form	■ Glucosamine	△ Rhamnose

# Дизайн гликоконъюгатного иммуногена

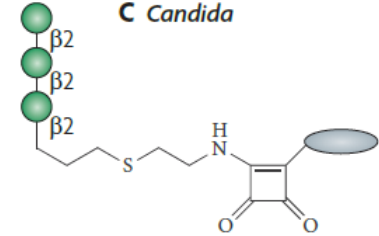


# Синтетические углеводные иммуногены – существующие или потенциальные вакцины

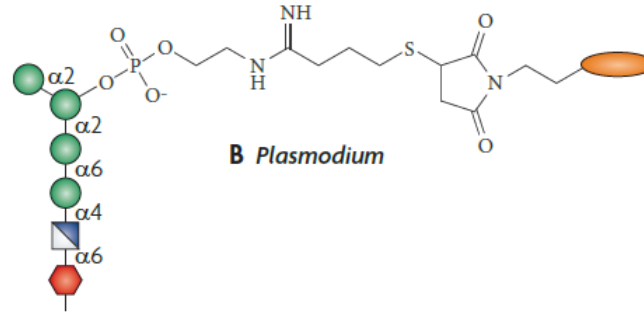
**A Hib**



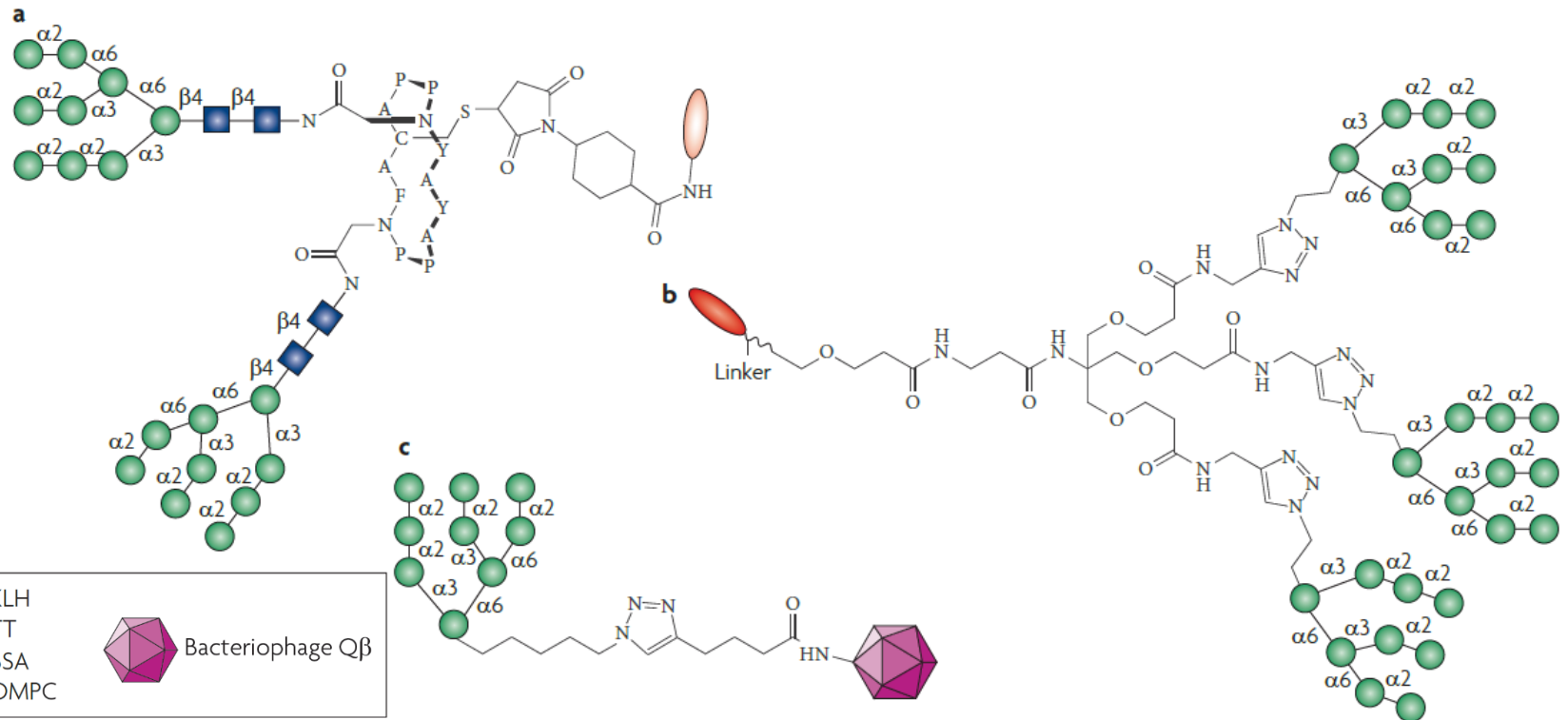
**C Candida**



**B Plasmodium**

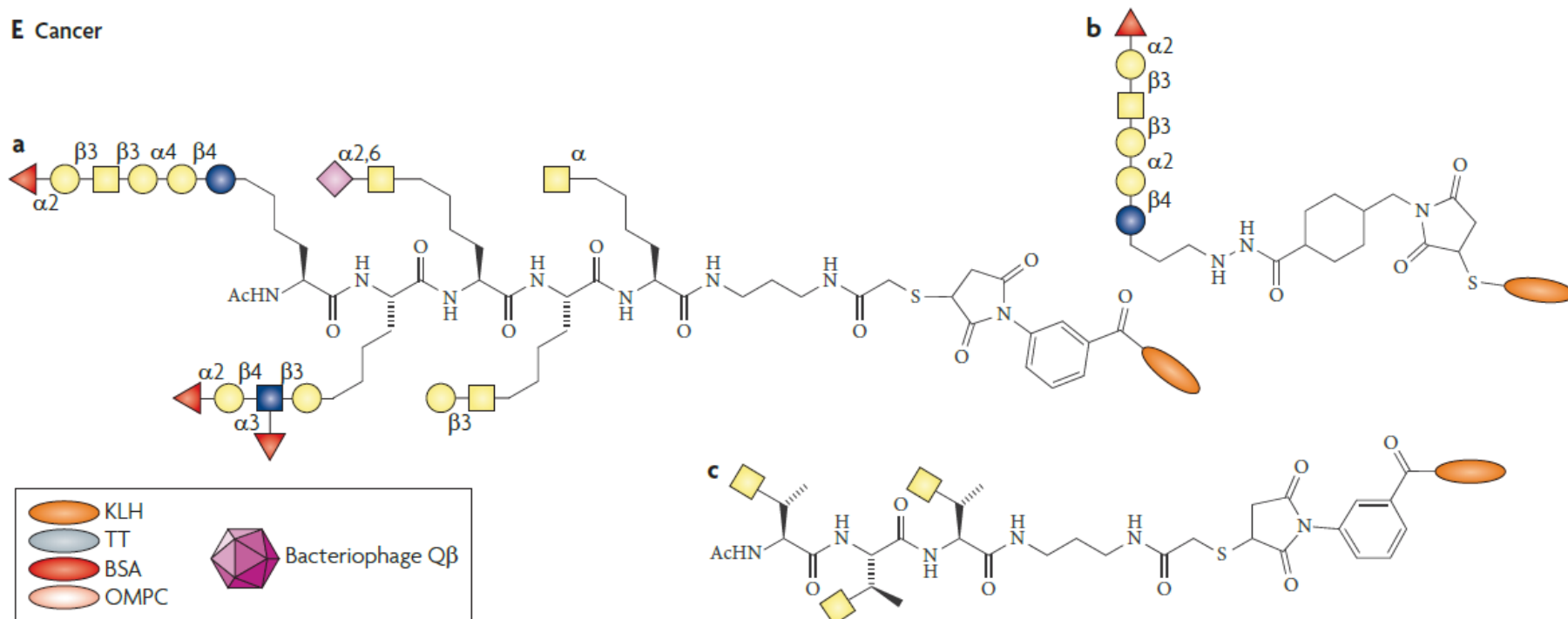


**D HIV**



# Синтетические углеводные иммуногены – существующие или потенциальные вакцины

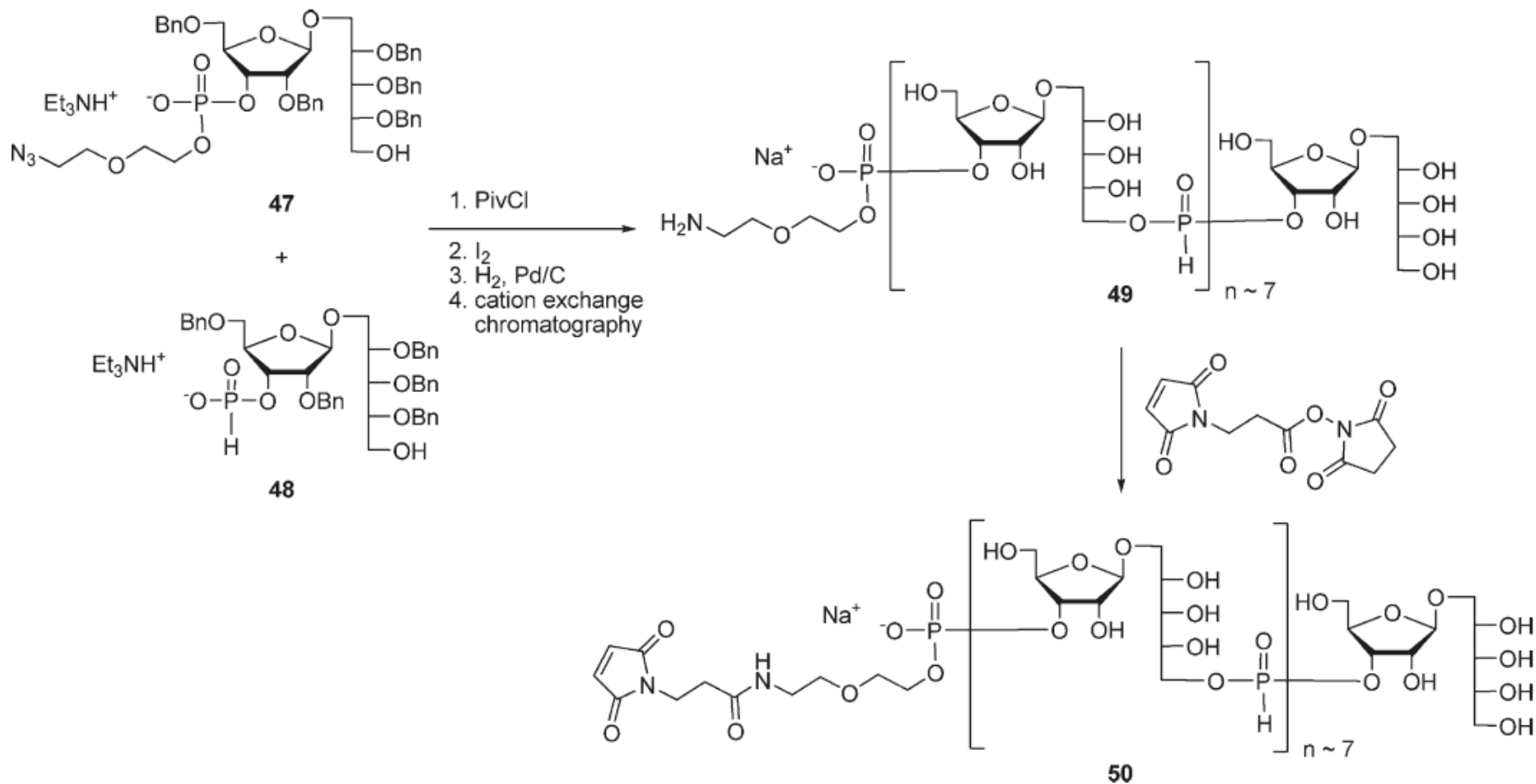
E Cancer



# Синтез углеводного гаптена для первой синтетической Hib-вакцины (Куба, 2003)

55

Scheme 8. Synthesis of Hib Capsular Repeating Unit 50 Used for Conjugation to Human Serum Albumin or Tetanus Toxoid



# Лицензированные углеводные вакцины (США)

Table 1 | Licensed carbohydrate-based vaccines

Indication	Vaccine	Manufacturer (Trade name)
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	Glycoconjugate, polysaccharide with tetanus toxoid (TT)	Sanofi Pasteur (ActHIB); GlaxoSmithKline Biologicals (Hiberix)
	Diphtheria toxoid (DT), TT and acellular pertussis adsorbed, inactivated poliovirus and Hib–TT conjugate vaccine	Sanofi Pasteur (Pentacel)
	Hib conjugate (meningococcal protein conjugate)	Merck & Co (PedvaxHIB)
	Hib conjugate (meningococcal protein conjugate) and hepatitis B (recombinant) vaccine	Merck & Co (Comvax)
<i>Neisseria meningitidis</i> A, C, Y and W-135	Glycoconjugate, meningococcal polysaccharide with DT	Sanofi Pasteur (Menactra)
	Meningococcal polysaccharide	Sanofi Pasteur (Menomune–A/C/Y/W-135)
<i>Salmonella typhi</i>	Vi capsular polysaccharide	Sanofi Pasteur (TYPHIM Vi)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F	Pneumococcal polysaccharide 7-valent–CRM197 conjugate	Wyeth Pharmaceuticals (Prevnar)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F and 33F	Pneumococcal polysaccharide, 23-valent	Merck & Co (Pneumovax 23)



# Углеводные вакцины в разработке

Table 2 | **Examples of carbohydrate-based vaccines in development**

Indication	Vaccine	Phase of development
Enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i>	O-specific polysaccharide–protein conjugate	Phase I <sup>182</sup>
Group A <i>Streptococcus</i> spp.	Glycoconjugate of Group A polysaccharide with TT	Preclinical <sup>183</sup>
Group B <i>Streptococcus</i> spp.	Glycoconjugates of type Ia, Ib, II, III and V polysaccharides linked to carrier proteins	Phase II <sup>184</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (non-typeable)	Subunit-detoxified lipooligosaccharide conjugate	Preclinical <sup>185</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Octavalent glycoconjugate of O-polysaccharide with toxin A	Phase III <sup>186</sup>
<i>Salmonella typhi</i>	rEPA–Vi conjugate vaccine	Phase III <sup>33, 187</sup>
<i>Shigella dysenteriae</i>	O-specific polysaccharide–protein conjugate	Preclinical <sup>42</sup>
<i>Shigella flexneri</i>	O-specific polysaccharide–protein conjugate	Phase II <sup>188</sup>
<i>Shigella sonnei</i>	O-specific polysaccharide–protein conjugate	Phase III <sup>189</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Glycoconjugates of synthetic 6B polysaccharide motifs	Preclinical <sup>43</sup>
<i>Vibrio cholerae</i>	Lipopolysaccharide–protein conjugate	Phase I <sup>190</sup>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	$\beta$ -Glucan–CRM197 conjugate	Preclinical <sup>65, 66</sup>
<i>Candida albicans</i>	Cell surface oligomannosyl epitope (various conjugates)	Preclinical <sup>63, 64</sup>
	$\beta$ -glucan–CRM197 conjugate	Preclinical <sup>65, 66</sup>

# Углеводные вакцины в разработке

<i>Cryptococcus neoformans</i>	Glycoconjugate of capsular polysaccharide with TT	Phase I <sup>50</sup>
	$\beta$ -glucan–CRM197 conjugate	Preclinical <sup>65,66</sup>
<i>Leishmania</i> spp.	Lipophosphoglycan	Preclinical <sup>97</sup>
	Lipophosphoglycan conjugates	Preclinical <sup>103</sup>
<i>Plasmodium falciparum</i>	Glycosylphosphatidylinositol–KLH conjugate	Preclinical <sup>93</sup>
HIV-1	Man $\alpha(1\rightarrow2)$ Man oligomannosyl epitope (various conjugates, engineered yeast strains and modified glycoproteins)	Preclinical <sup>17, 113–118,165</sup>
Breast cancer	Unimolecular hexavalent conjugates  (Globo H–GM2–Lewis <sup>y</sup> –sTn–TF–Tn–R)	Preclinical <sup>149</sup>
	sTn(c)–KLH plus QS-21 as adjuvant	Phase I <sup>137</sup>
Epithelial cancer	Globo H–GM2–Lewis <sup>y</sup> –MUC1-32(aa)–sTn(c)–TF(c)–Tn(c)–KLH conjugate vaccine plus QS-21 as adjuvant	Phase I <sup>147</sup>
Melanoma	GM3NPhAc–KLH	Preclinical <sup>152</sup>
Prostate cancer	Unimolecular hexavalent conjugates (Globo H–GM2–Lewis <sup>y</sup> –sTn–TF–Tn–R)	Preclinical <sup>149</sup>
	TF(c)–KLH plus QS-21 as adjuvant	Phase I <sup>138</sup>
	Tn(c)–KLH and Tn(c)–palmitic acid	Phase I <sup>139</sup>
	Globo H–GM2–Lewis <sup>y</sup> –MUC1-32(aa)–TF(c)–Tn(c)–KLH conjugate vaccine plus QS-21 as adjuvant	Phase II <sup>148</sup>

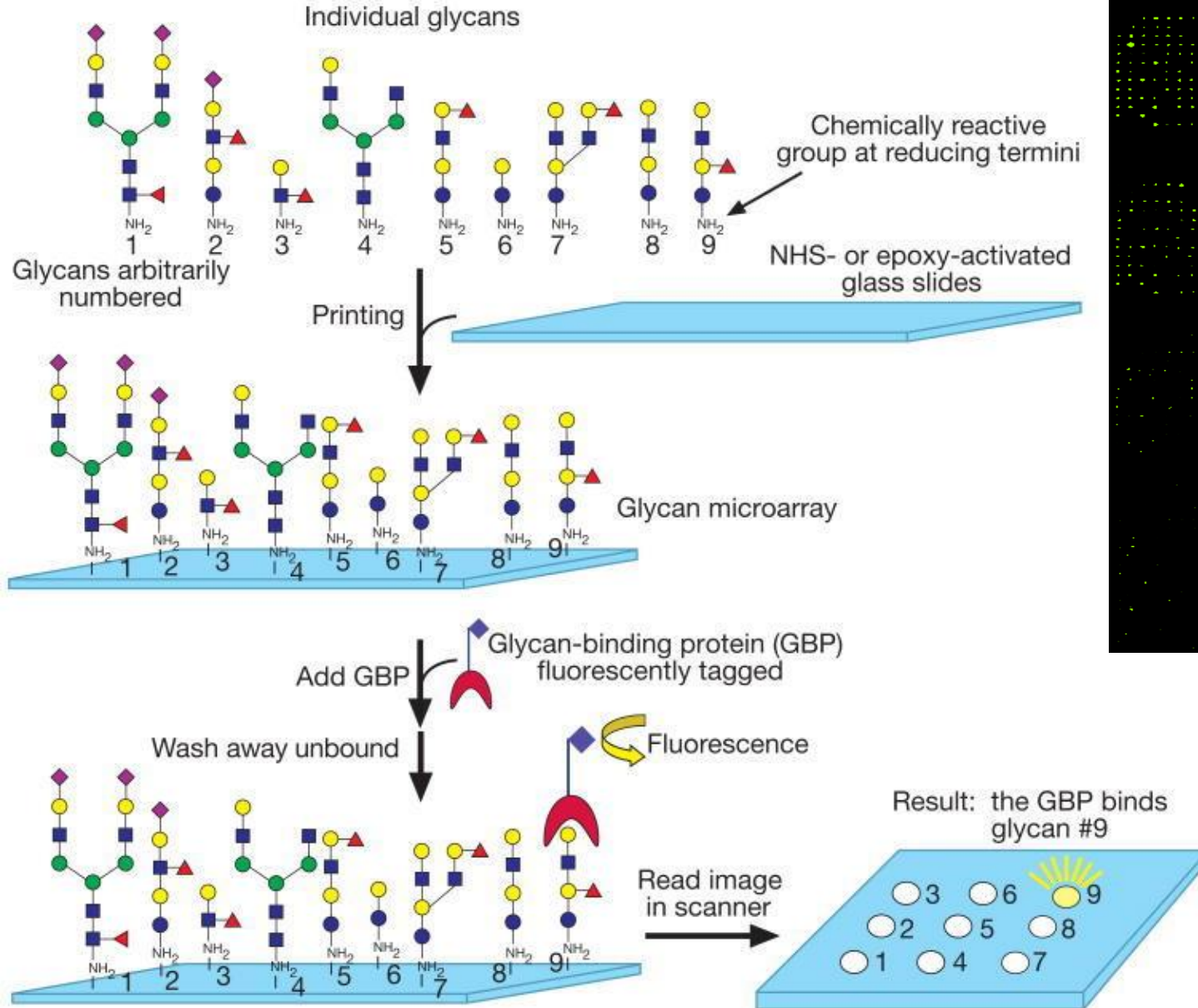
# Медицинская гликобиология

**Анти-гликановые «естественные» антитела**

# Анти-гликановые «естественные» антитела человека

- ▶ Есть всегда, независимо от внешнего иммуногена
- ▶ Репертуар в норме у всех людей сходен, стабилен
- ▶ Низкоаффинные, изотип IgM
- ▶ Надзорная роль за:
  - ▶ чужим
  - ▶ аберрантным своим
- ▶ Репертуар и уровень меняется при патологиях

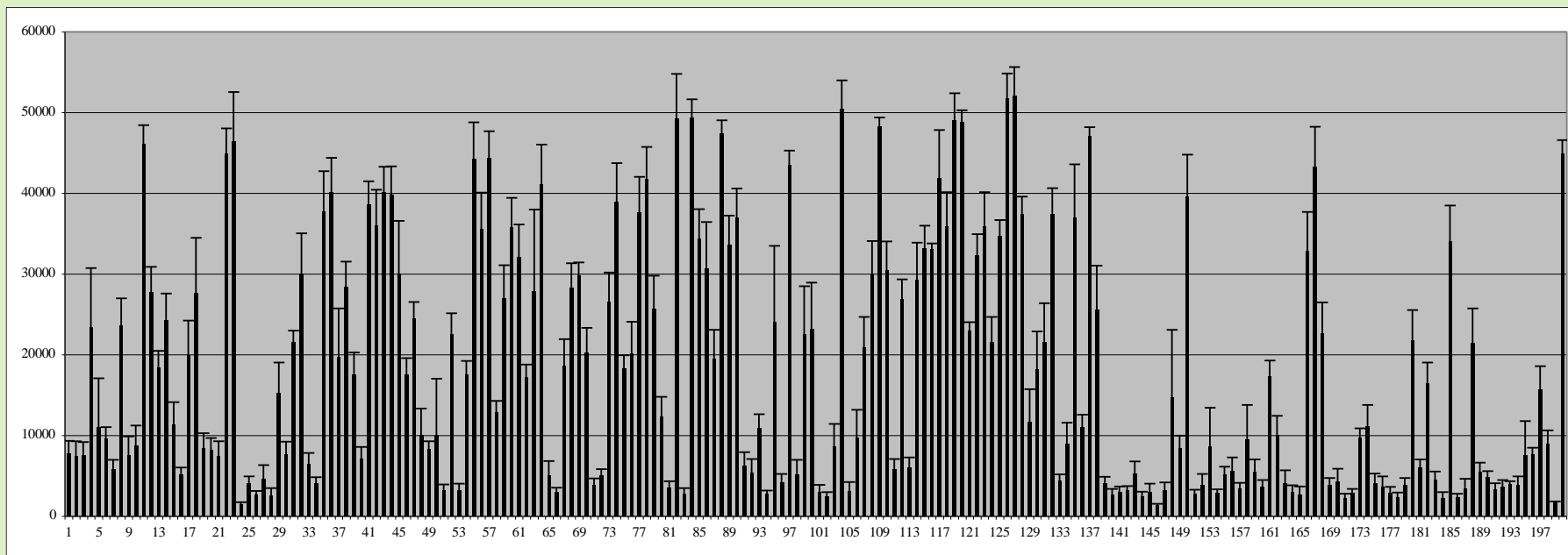
# Гликочип – основной инструмент



- Низкий фон
- Количественный анализ
- Великолепный динамический диапазон
- Слабые величины связывания также достоверны

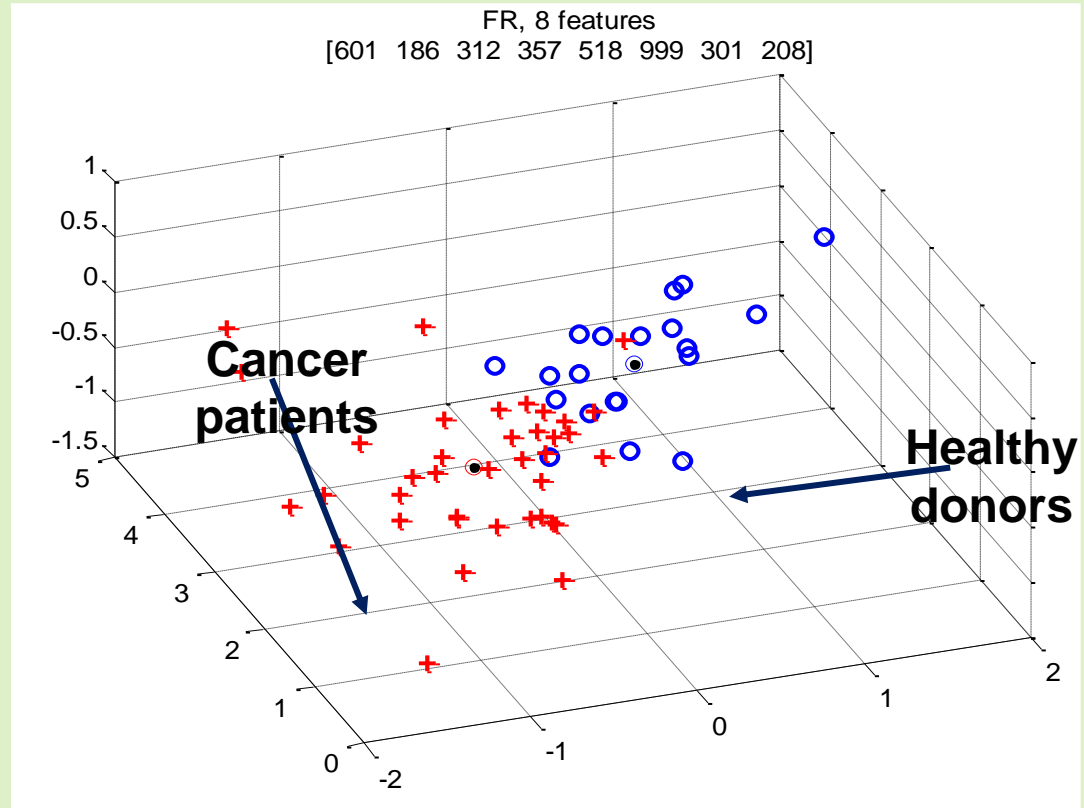
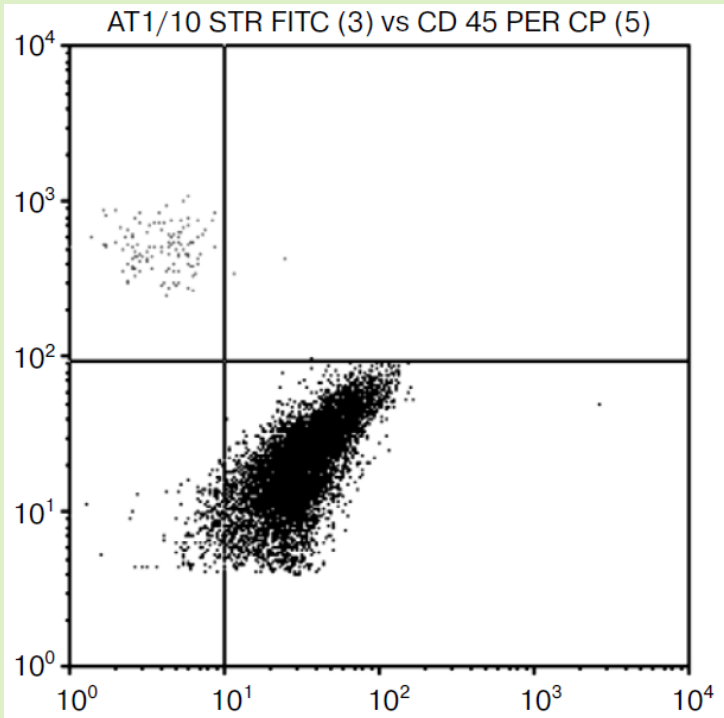
# Репертуар анти-гликановых естественных антител человека

Интенсивность флуоресценции



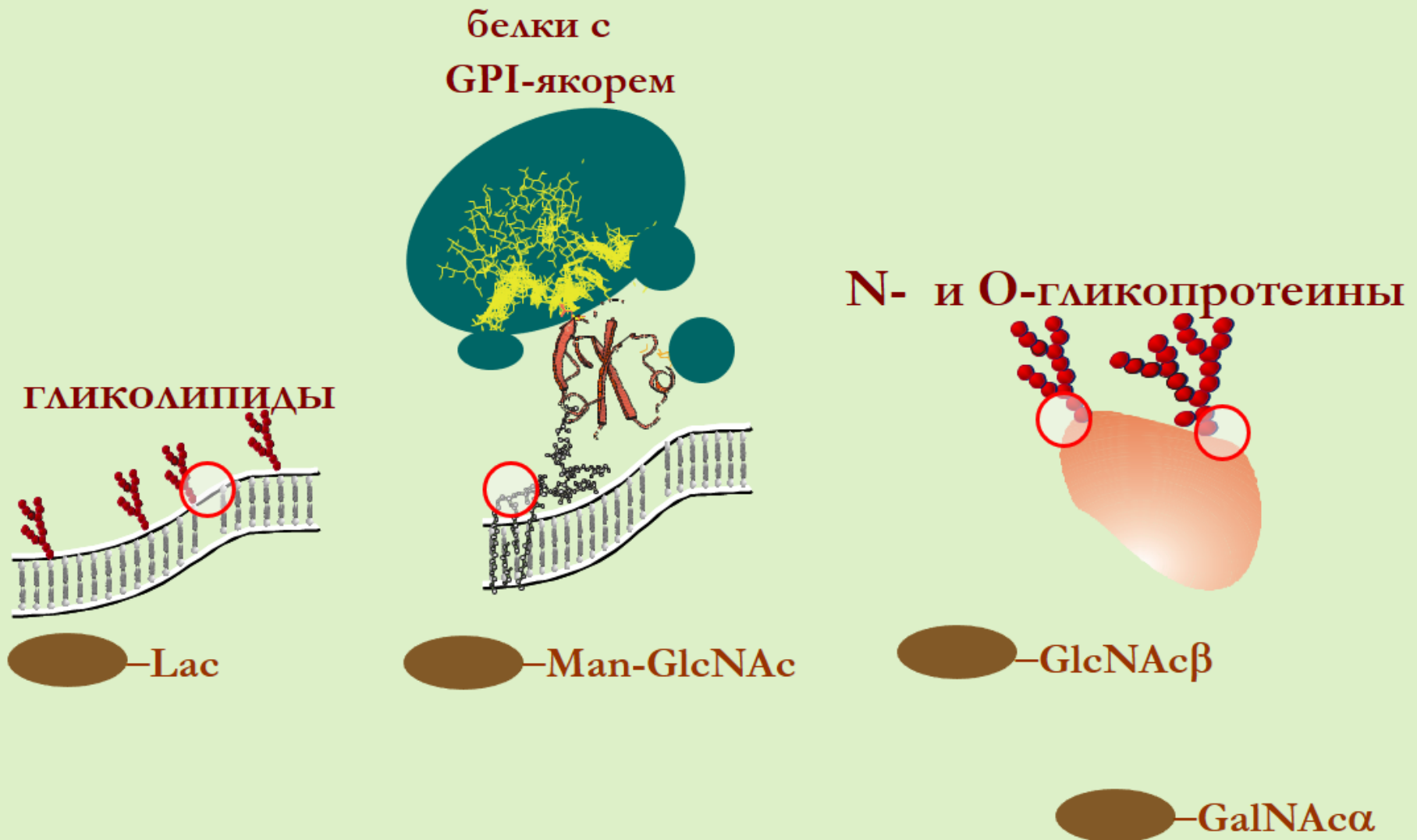
200 гликанов, типичных для млекопитающих

# Профили анти-гликановых естественных антител здоровых людей и онкобольных неидентичны



- ▶ Диагностический «усилитель»: возможна ранняя диагностика
- ▶ Для диагностики значимы совсем НЕ хорошо известные опухольассоциированные антигены

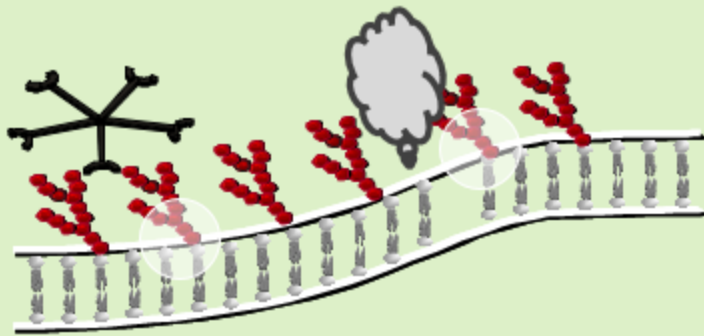
# Антитела (IgM) к «коровым» участкам гликанов



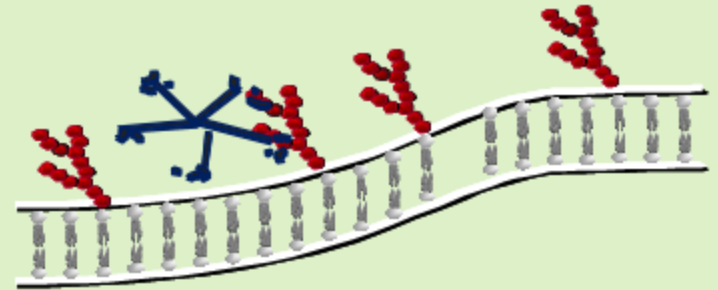


# Гипотеза об антителах к коровым участкам: это «надзорные» антитела против скрытых в норме эпитопов

65



нормальная мембрана

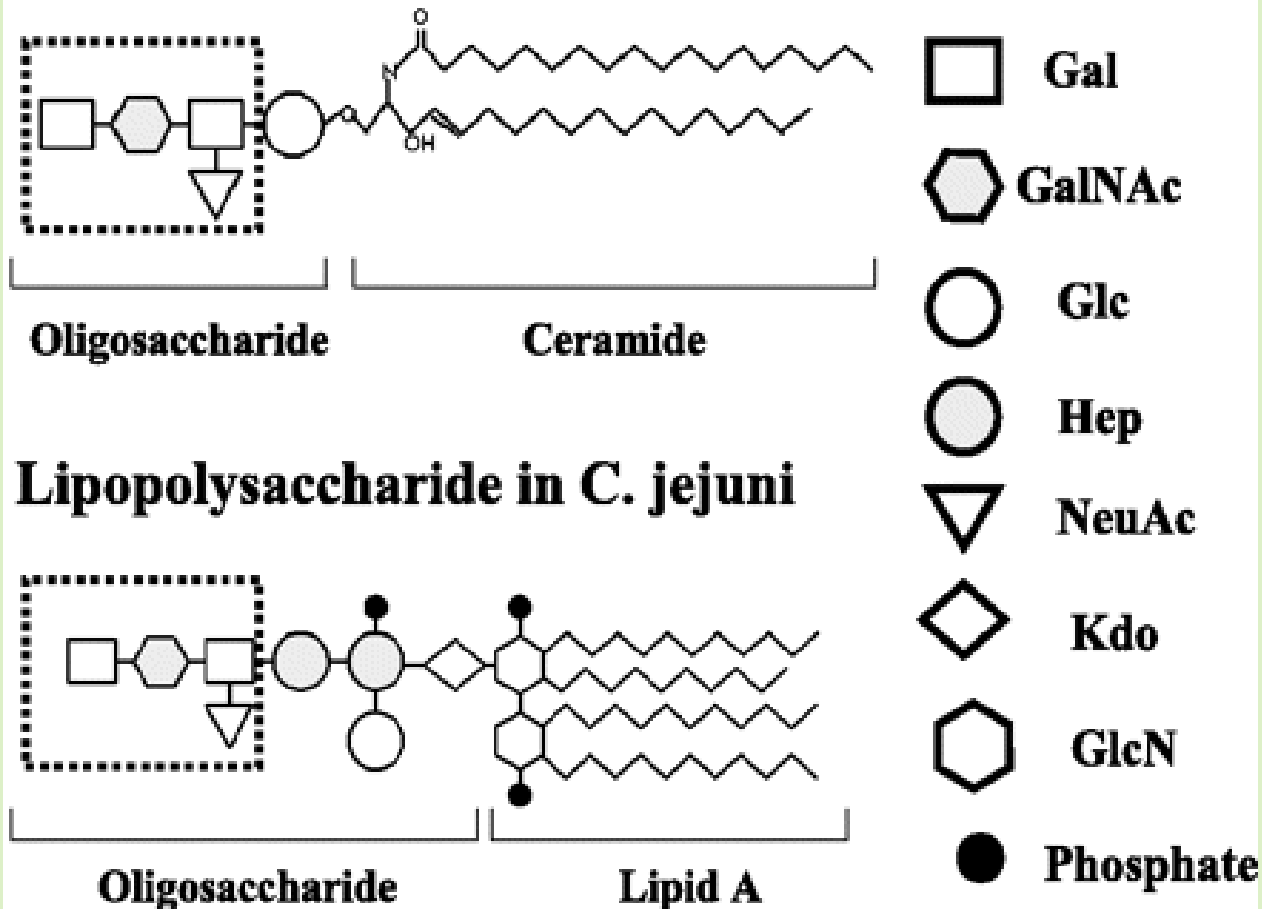


что-то «не так»

# Медицинская гликобиология

**Аутоиммунные заболевания**

## GM1 ganglioside in nerve cell membrane



Другой пример – язва желудка  
(*Helicobacter pylori*): Le<sup>X</sup>, Le<sup>Y</sup>

# Антитела к гликолипидам

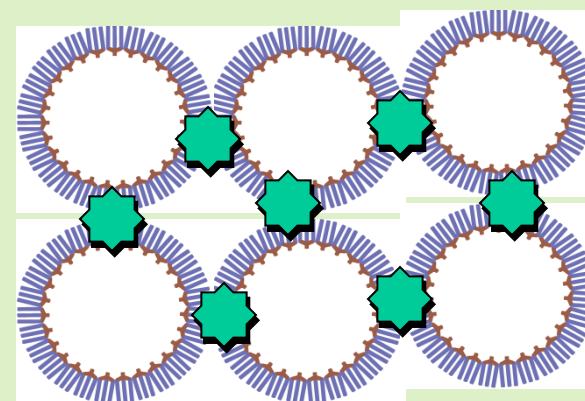
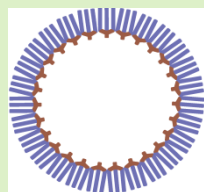
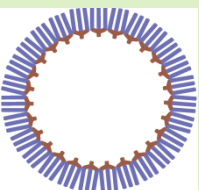
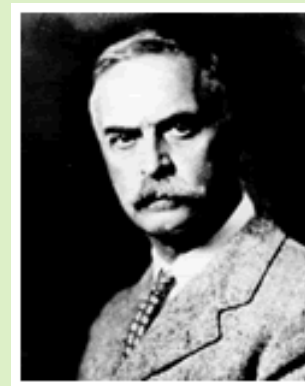
Glycolipid	Pathology
Sulfatide	chagasic cardiomyopathy diabetic neuropathy leprosy neuropsychiatric systemic lupus erythematosus paraproteinemic neuropathy sudden deafness <b>Guillain-Barré syndrome</b> primary biliary cirrhosis + neuropathy chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy transverse myelitis
Neolactotetraosylceramide	hepatitis leukemia/lymphoma idiopathic thrombocytopenic purpura mixed connective tissue disease systemic lupus erythematosus
Galactosylceramide	neuropsychiatric-systemic lupus erythematosus multiple sclerosis <b>Guillain-Barré syndrome</b>
GalNAc-globotetraosylceramide	rheumatoid and osteoarthritis leukemia/lymphoma mixed connective tissue disease
Sulfoglucuronylparagloboside (SGPG)	paraproteinemic neuropathy <b>Guillain-Barré syndrome</b> chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Gangliosides	<b>Guillain-Barré syndrome</b>

# Медицинская гликобиология

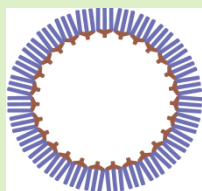
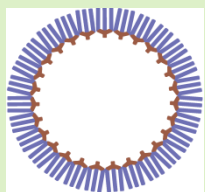
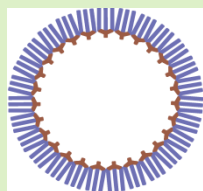
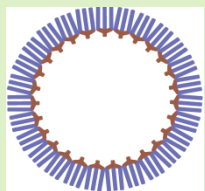
**Трансплантация и переливание крови**

# К. Ландштайнер, 1900 г.

70



гемагглютинация



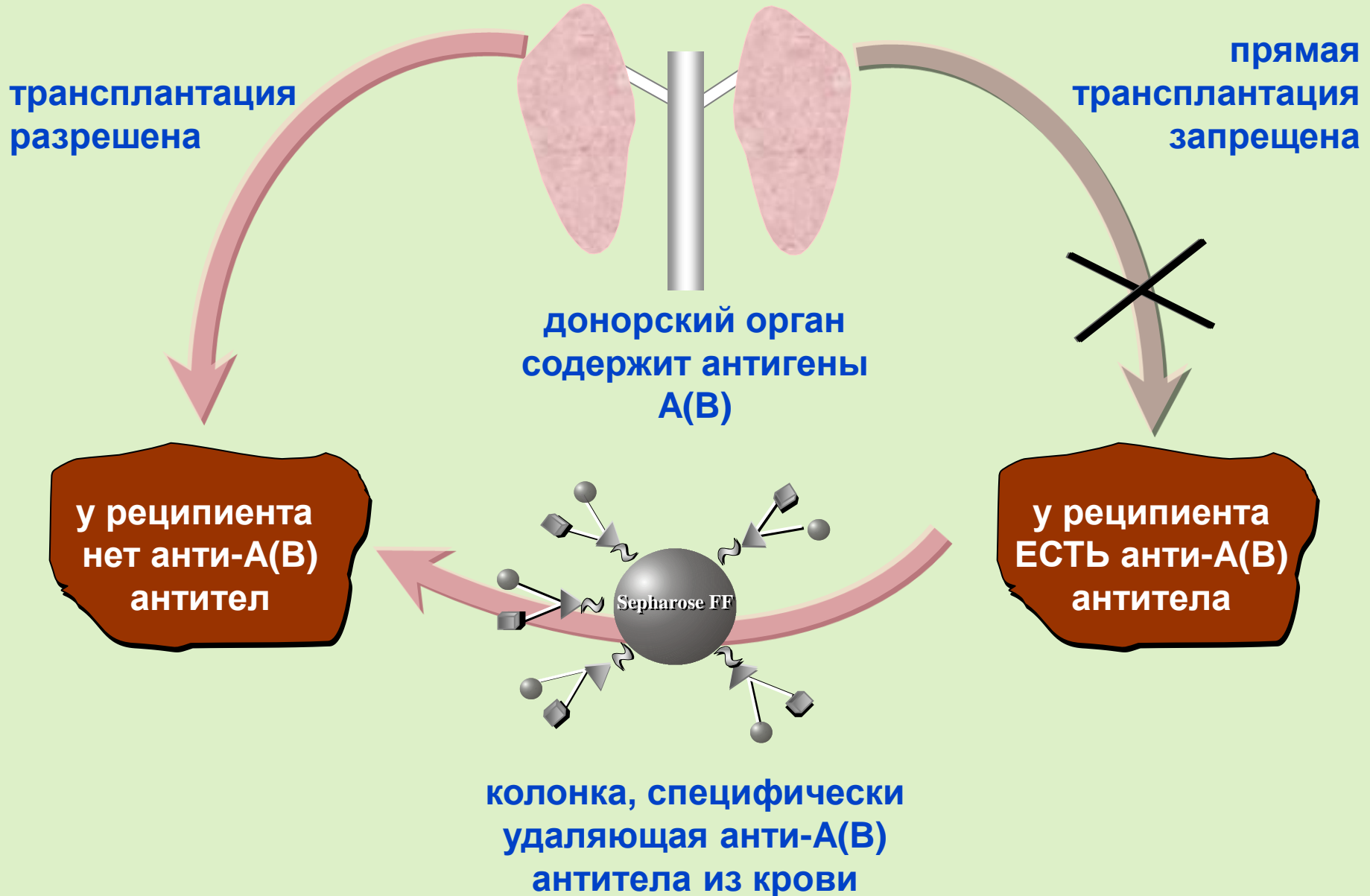
Группа крови				
	Структура антигена на эритроцитах и <u>тканях</u>	Название антигена	Наличие антител у человека с данной группой крови	Особенности как донора
0 (I)	Fuc $\alpha$ 1-2Gal	H	анти-A + анти-B	универсальный донор
A (II)	Fuc $\alpha$ 1-2Gal GalNAc $\alpha$ 1-3	A	анти-B	только для реципиентов A и AB
B (III)	Fuc $\alpha$ 1-2Gal Gal $\alpha$ 1-3	B	анти-A	только для реципиентов B и AB
AB (IV)	оба		ни тех, ни других	совместим только с AB

# 33 Системы групп крови

No.	System name	System symbol	Chromosomal location	CD numbers
001	ABO	ABO	9q34.2	
002	MNS	MNS	4q31.21	CD235
003	P	P1	22q11.2–qter	
004	Rh	RH	1p36.11	CD240
005	Lutheran	LU	19q13.32	CD239
006	Kell	KEL	7q34	CD238
007	Lewis	LE	19p13.3	
008	Duffy	FY	1q23.2	CD234
009	Kidd	JK	18q12.3	
010	Diego	DI	17q21.31	CD233
011	Yt	YT	7q22.1	
012	Xg	XG	Xp22.33	CD99†
013	Scianna	SC	1p34.2	
014	Dombrock	DO	12p12.3	CD297
015	Colton	CO	7p14.3	
016	Landsteiner-Wiener	LW	19p13.2	CD242
017	Chido/Rodgers	CH/RG	6p21.3	
018	H	H	19q13.33	CD173
019	Kx	XK	Xp21.1	
020	Gerbich	GE	2q14.3	CD236
021	Cromer	CROM	1q32.2	CD55
022	Knops	KN	1q32.2	CD35
023	Indian	IN	11p13	CD44
024	Ok	OK	19p13.3	CD147
025	Raph	RAPH	11p15.5	CD151
026	John Milton Hagen	JMH	15q24.1	CD108
027	I	I	6p24.2	
028	Globoside	GLOB	3q26.1	
029	Gill	GIL	9p13.3	
30	Rh-associated glycoprotein	RHAG	6p21-qter	CD241
31	Forsman	Fs	<i>Fs</i>	

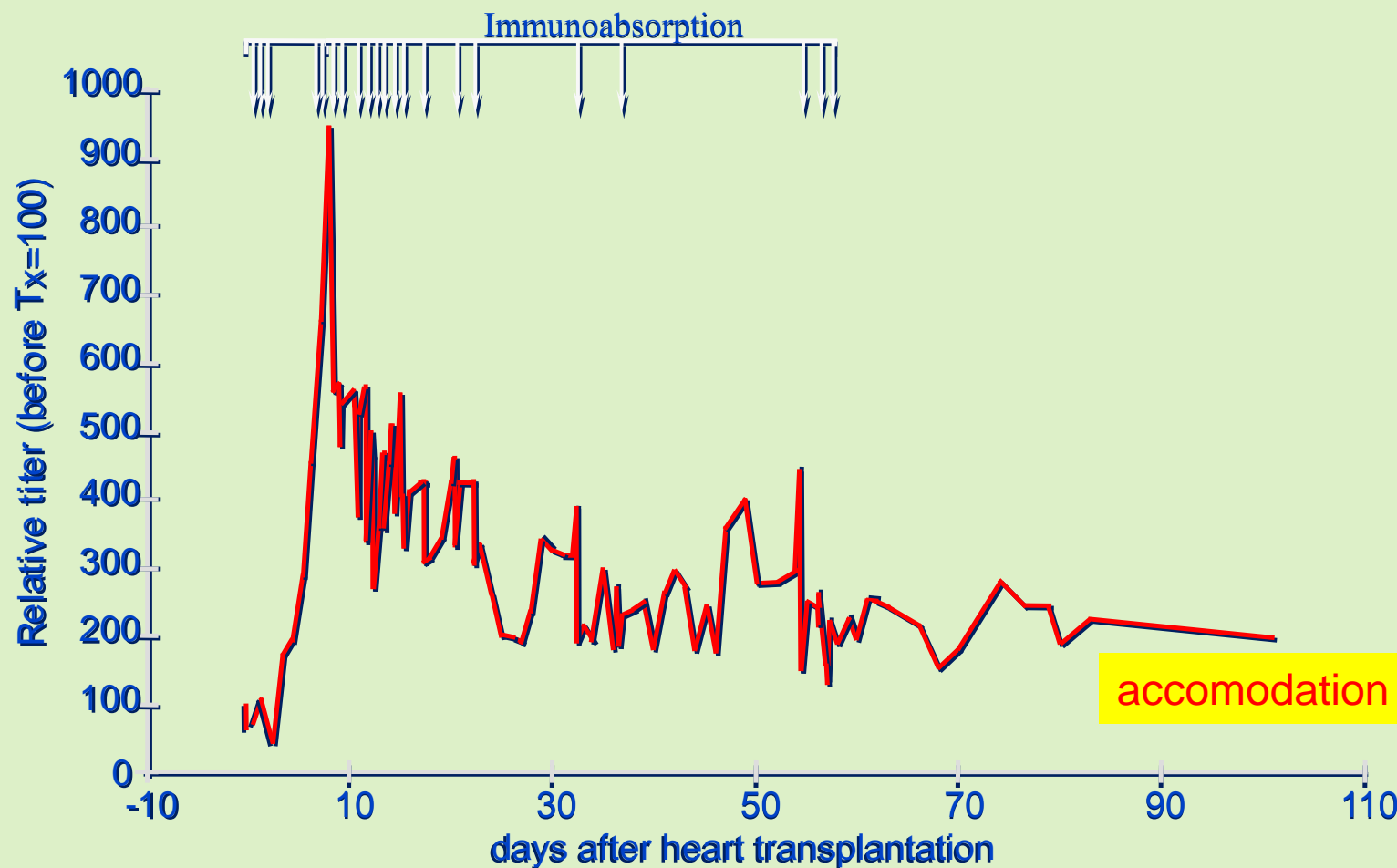


# A(B)-несовместимая трансплантация



# Уровень анти-В антител в крови пациента с «неправильно» пересаженным сердцем: динамика адсорбции

74



# Ксенотрансплантация

75

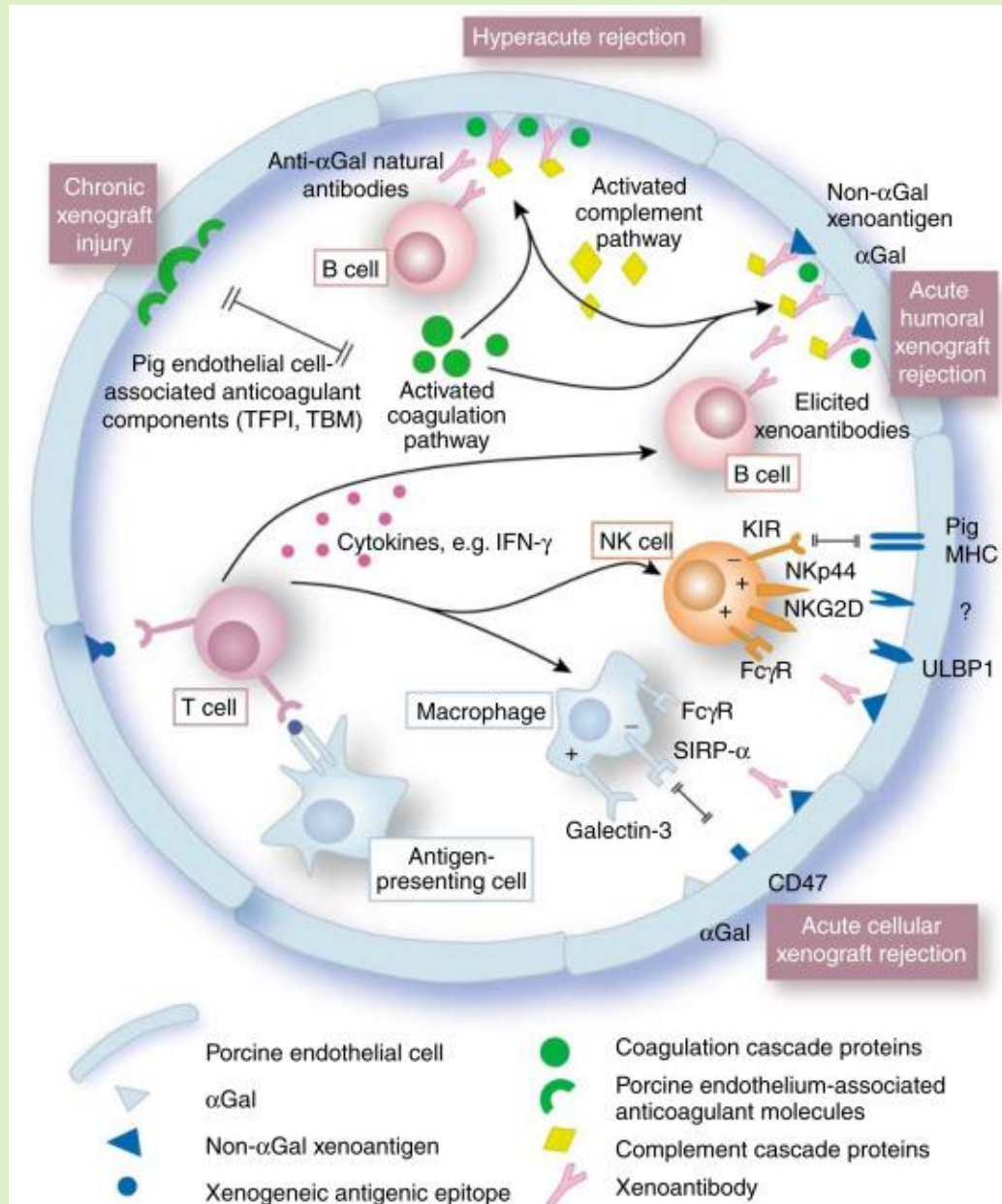
(пересадка органов между разными видами)

$\alpha$ -Gal эпитоп ( $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc-R}$ )

	фермент $\alpha$ Gal-трансфераза	антиген $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}$	антитела к $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}$
свинья	есть	есть	нет
человек	нет	нет	высокий уровень

Трансгенные свиньи

# Ксенотрансплантация: не только $\alpha$ -Gal антиген



# Медицинская гликобиология

**Рекомбинантные гликопротеины**

# Рекомбинантные гликопротеины

## Системы экспрессии:

- *E. coli*
- дрожжи
- СНО

## ПРИМЕРЫ:

- Цередаза (GlcCer-глюкозидаза)
- GM-CSF (гранулоцит- макрофаг колониестимулирующий фактор)
- IL (интерлейкины)
- EPO (эритропоэтин)

## ПРОБЛЕМЫ:

(возникают, если гликозилирование неправильное, или вовсе отсутствует)

- нет активности
- неправильная фармакокинетика
- нестабильность
- иммуногенность ( $\alpha$ Gal)

# Системы экспрессии: гликозилирование?

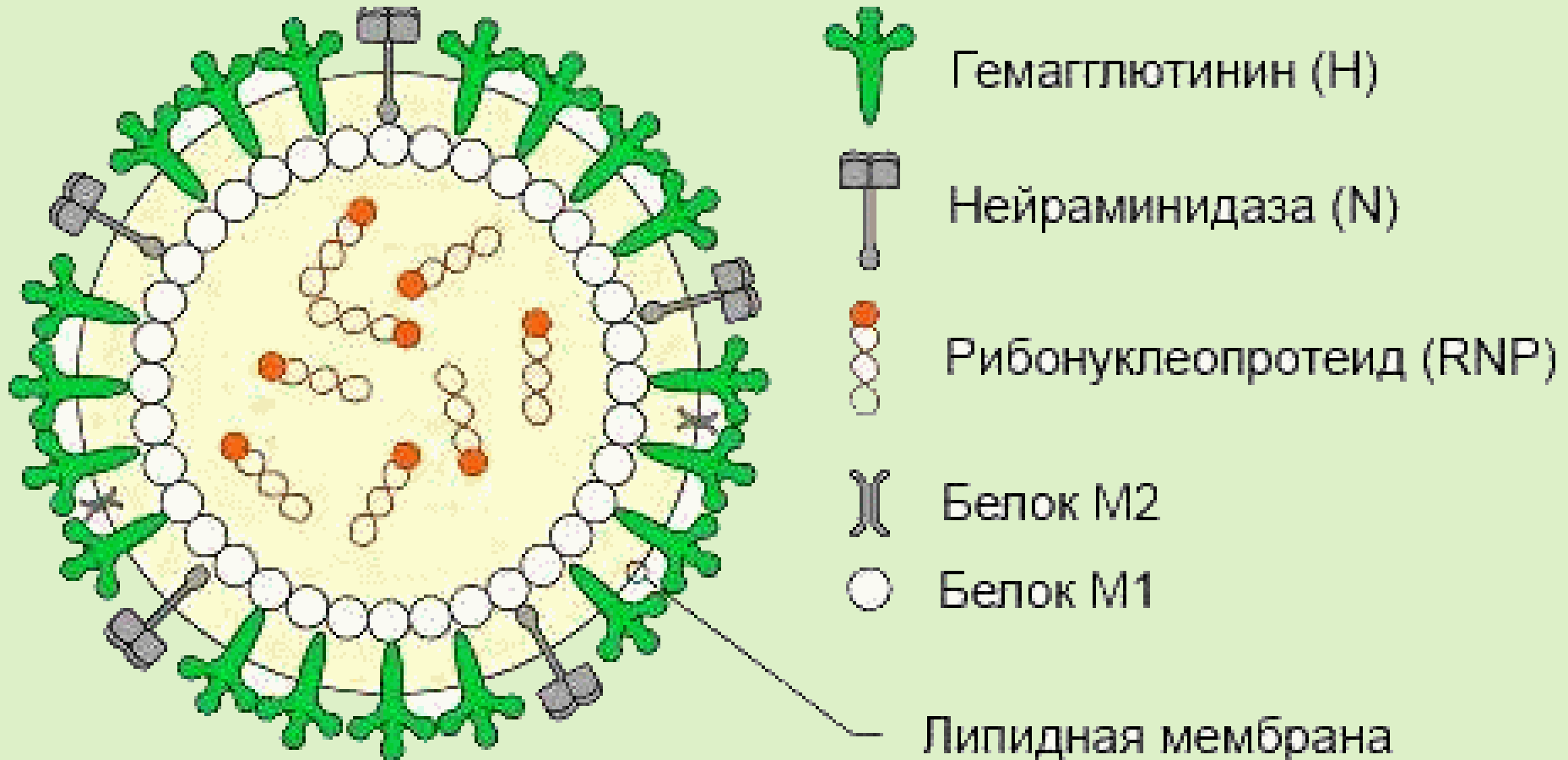
Generic Designation	Therapeutic Protein	Expression System	Glycosylation <sup>a</sup>
Agalsidase alfa	$\alpha$ -galactosidase A	Human cell line	N-links [5, 6]
Agalsidase beta	$\alpha$ -galactosidase A	CHO cells	N-links [5, 6]
Aldesleukin	Interleukin 2	<i>E. coli</i>	None
Alefacept	The extracellular CD2-binding portion of the human leukocyte function antigen-3 (LFA-3) linked to the Fc portion of human IgG1	CHO cells	N-links [7]
Alglucosidase alfa	Acid glucosidase	CHO cells	N-links [8, 9]
Alteplase	Tissue plasminogen activator	CHO cells	N-links [10–13]
Anakinra	Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra)	<i>E. coli</i>	None
Anti-hemophilic factor	Factor VIII	BHK & CHO cells	N-links & O-links [14, 15]
Antithrombin alfa	Antithrombin	Transgenic goat's milk	N-links [16, 17]
Becaplermin	Platelet-derived growth factor	<i>S. cerevisiae</i>	None
Calcitonin-salmon	Salmon calcitonin	<i>E.coli</i>	None
Chorionic Gonadotropin alfa	Chorionic Gonadotropin	CHO cells	N-links & O-links [18–20]
Darbepoietin alfa	Engineered erythropoietin with 2 extra N-glycans (long-acting)	CHO cells	N-links & O-links [21, 22]
Denileukin diftitox	Diphtheria toxin fragments A and B (Met1-Thr387)-His followed by the sequences for interleukin-2 (IL-2; Ala1-Thr133)	<i>E.coli</i>	None
Diboterminal alfa	Bone morphogenic protein 2 (BMP-2)	CHO cells	N-links
Dornase alfa	Deoxyribonuclease I	CHO cells	N-links [23]
Drotrecogin alfa (activated)	Activated Protein C	Human kidney cell line (293 cells)	N-links [24]

# Медицинская гликобиология

**Вирус гриппа:  
ингибиторы нейраминидазы**

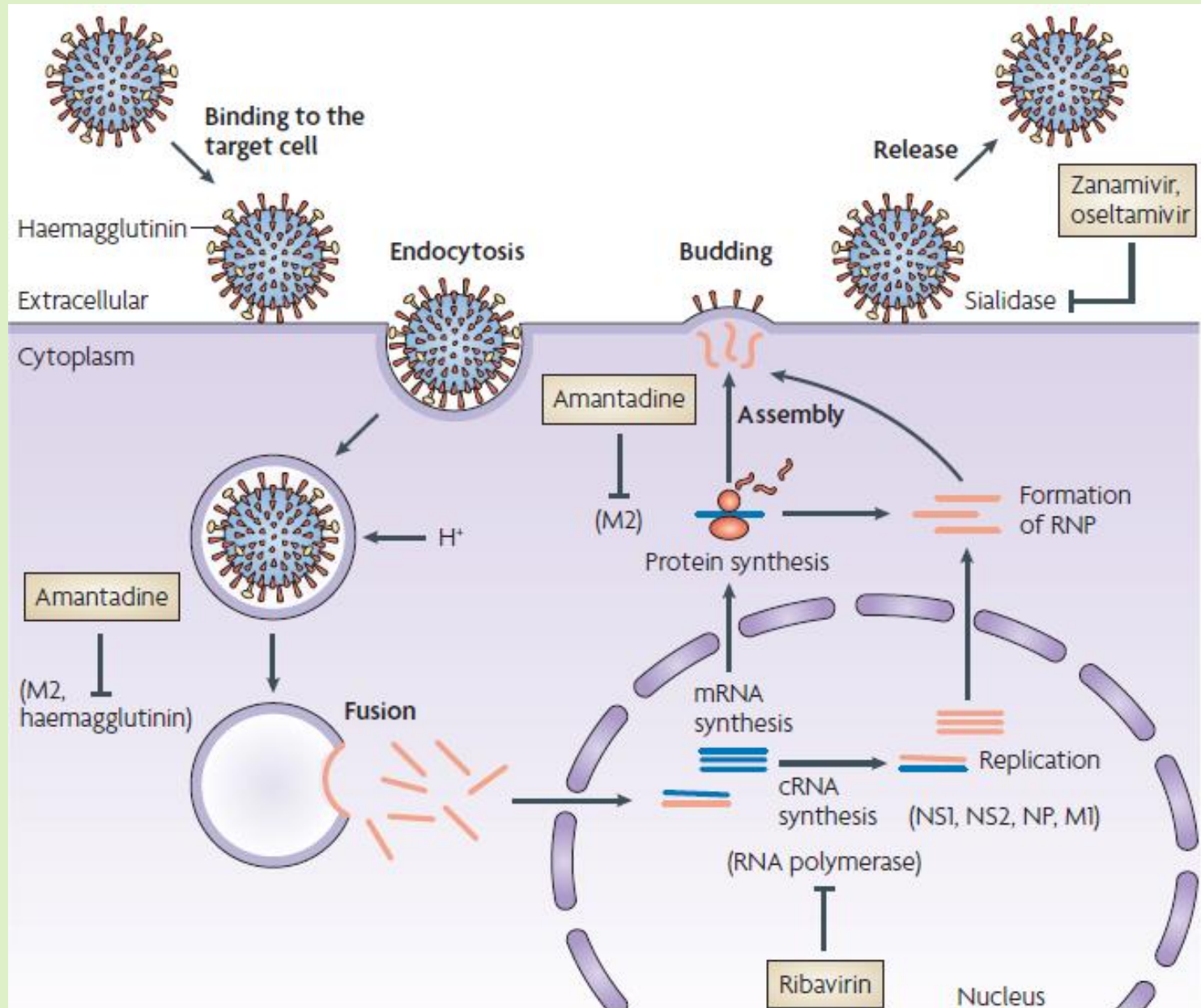


# Строение вируса гриппа



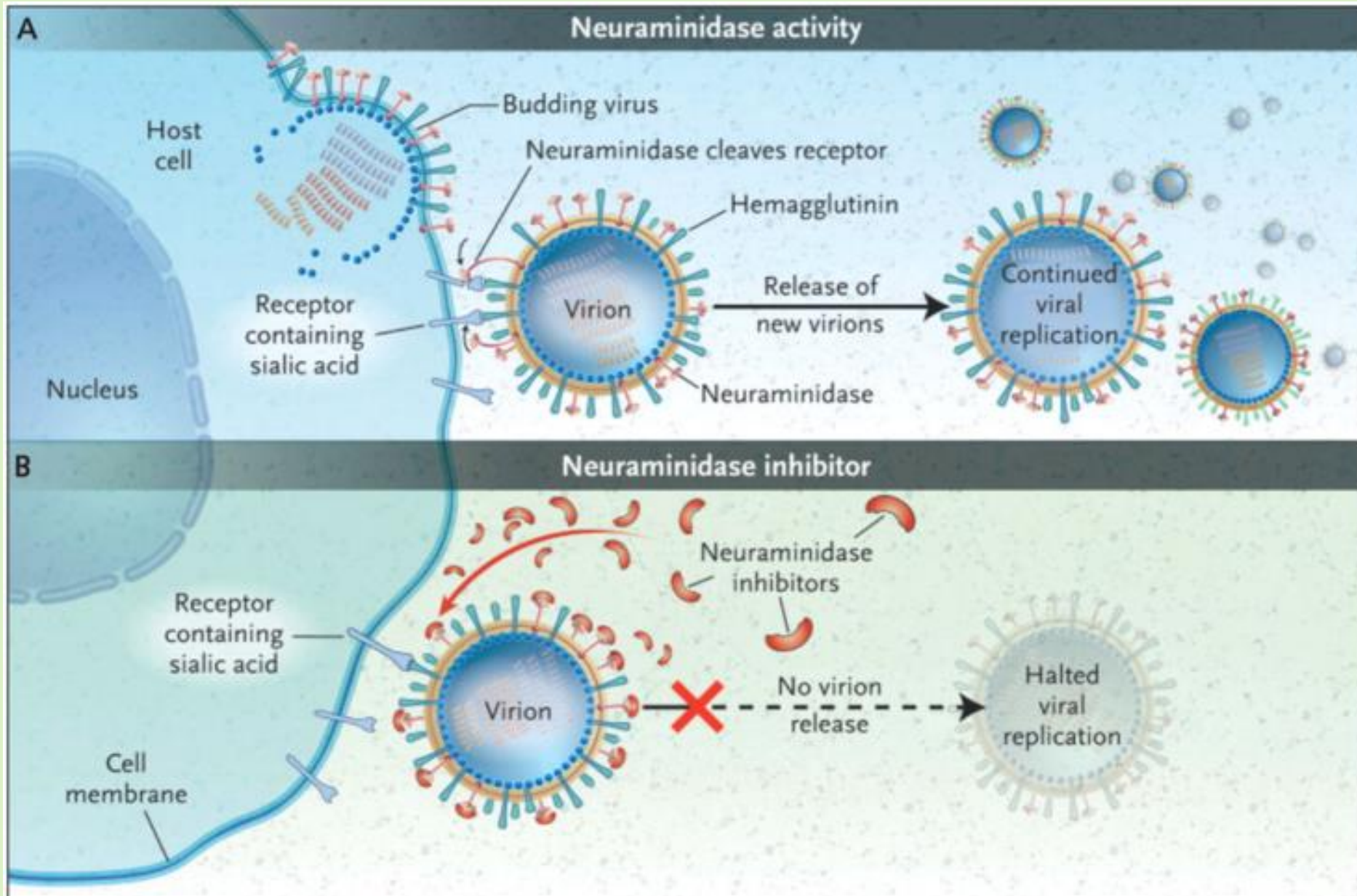
# Жизненный цикл вируса гриппа: мишени для терапии

82

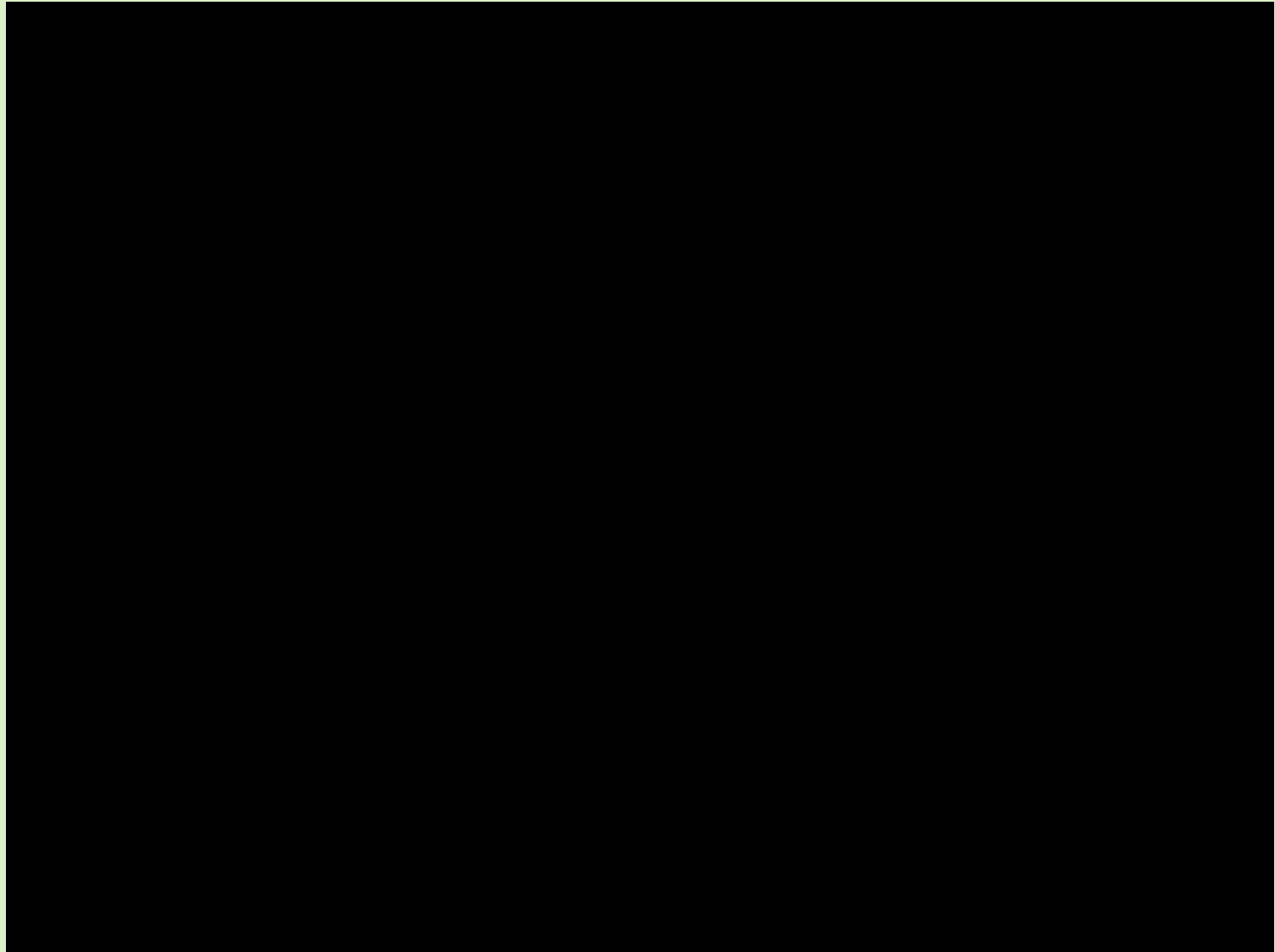


# Ингибирование нейраминидазы – остановка жизненного цикла вируса гриппа

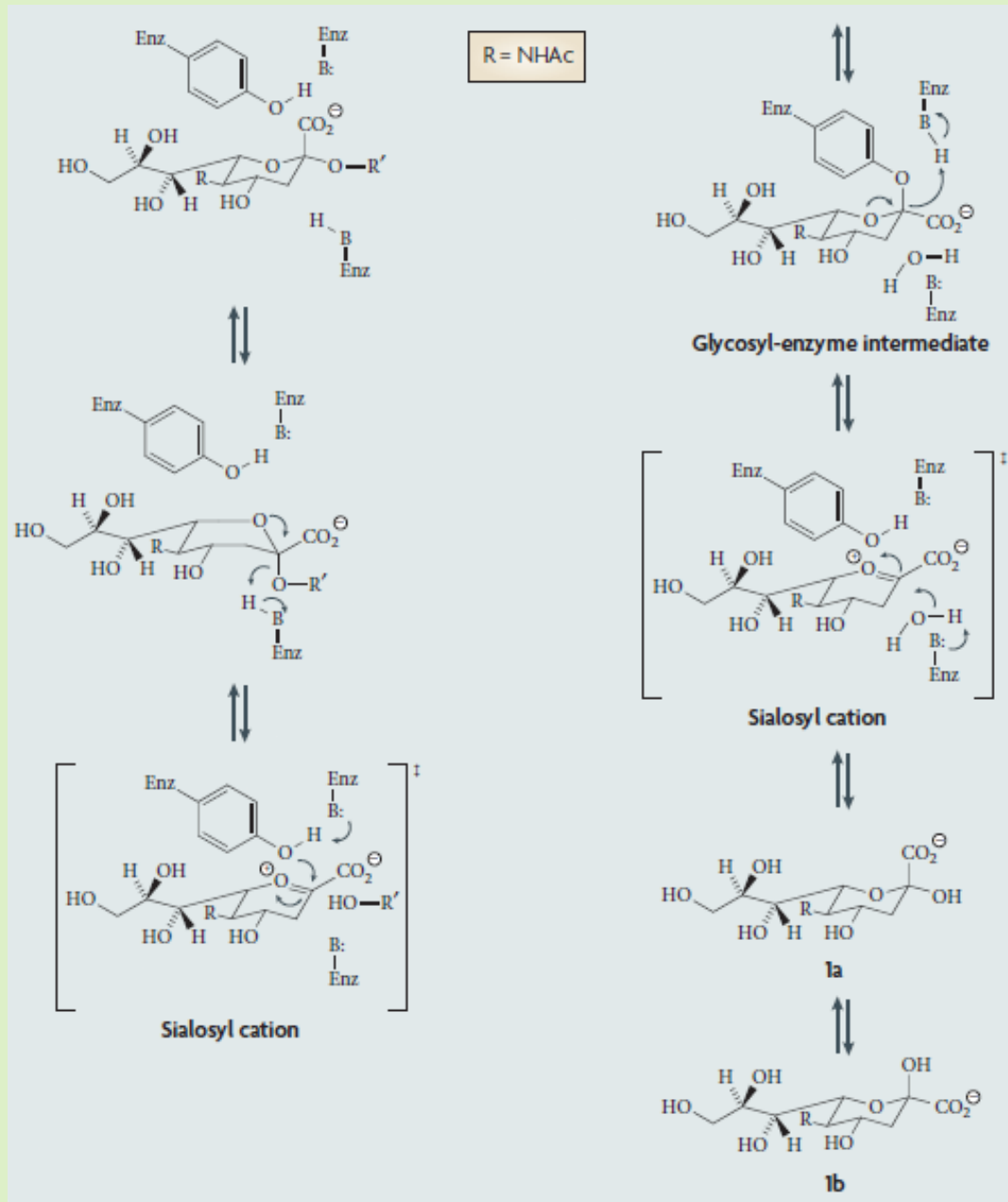
83



# Вирус гриппа: жизненный цикл и ингибиторы

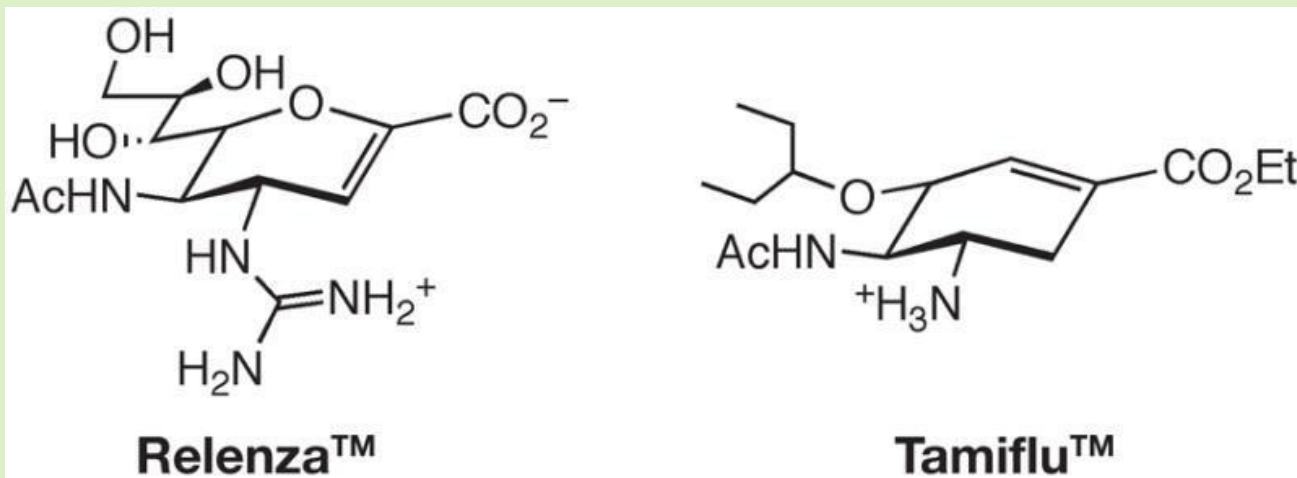


# Механизм действия нейраминидазы вируса гриппа

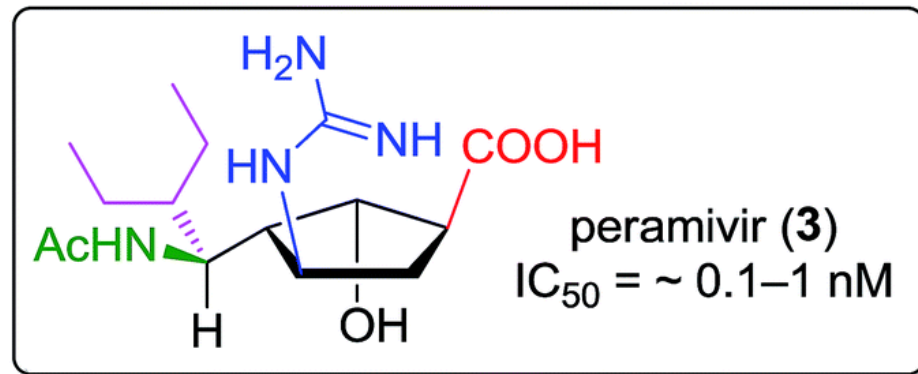
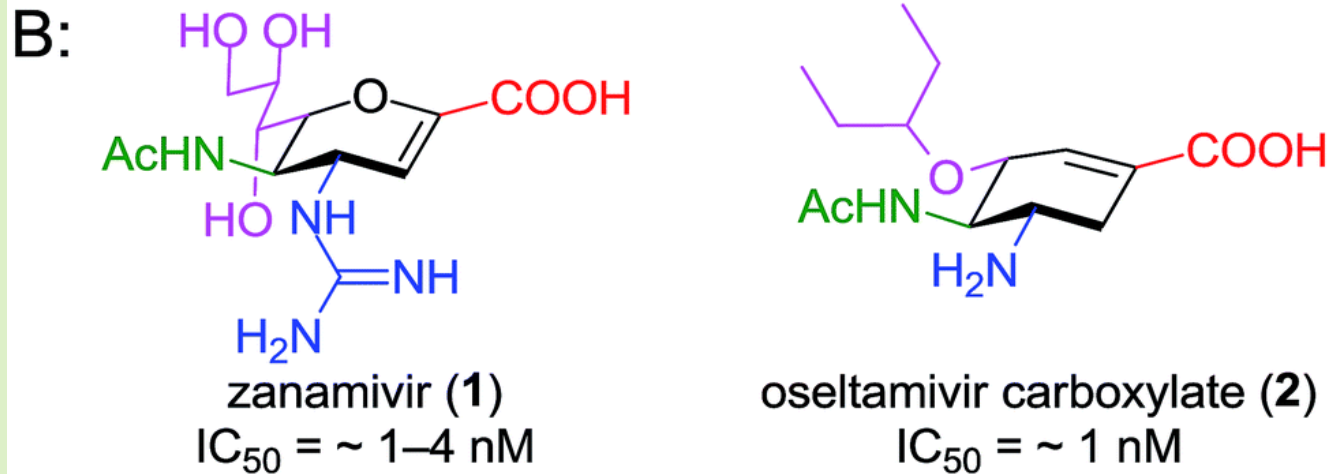
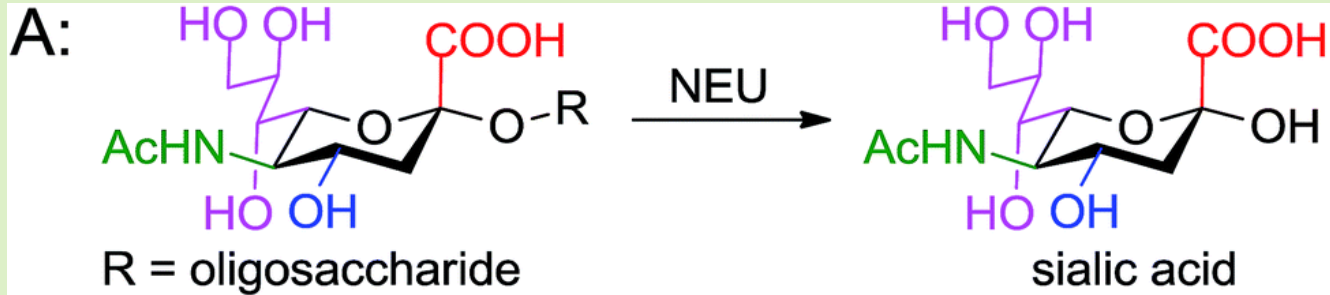


# Relenza™ и Tamiflu™: «родственность» строения

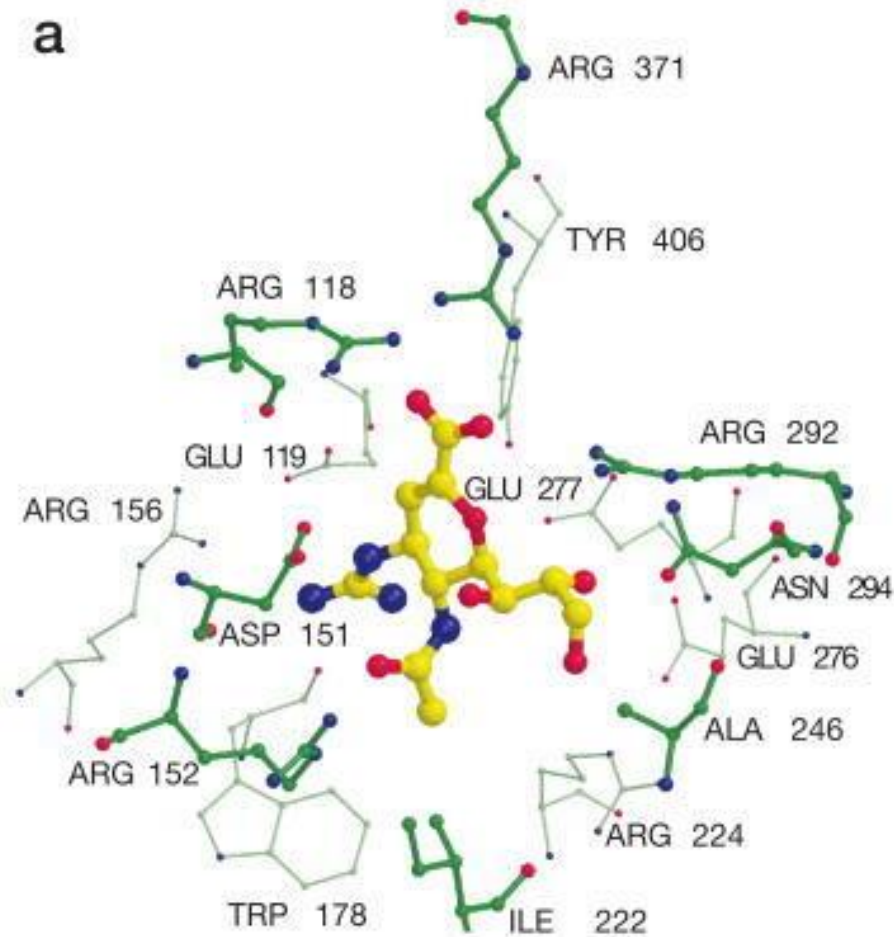
86



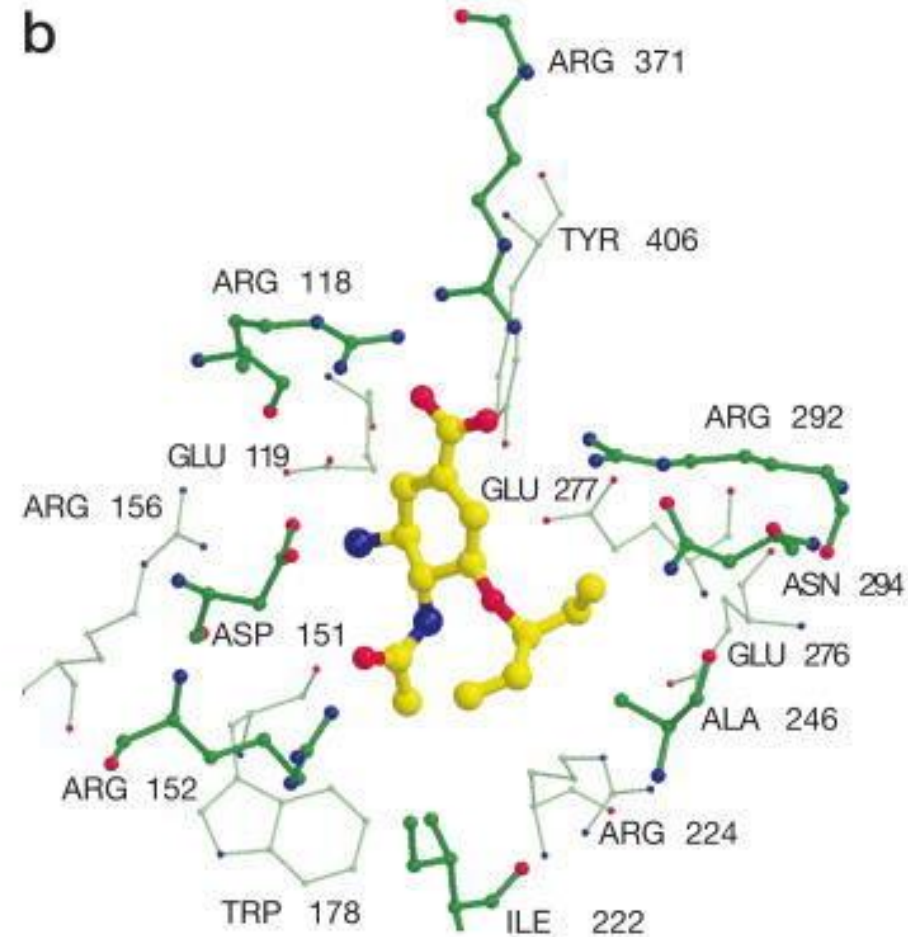
# Ингибиторы нераминидазы вируса гриппа



# Нейраминидаза + ингибиторы



**Relenza™ (zanamivir)**  
**(4-guanidino-Neu5Ac2en)**



**De-esterified Tamiflu™**  
**(oseltamivir)**



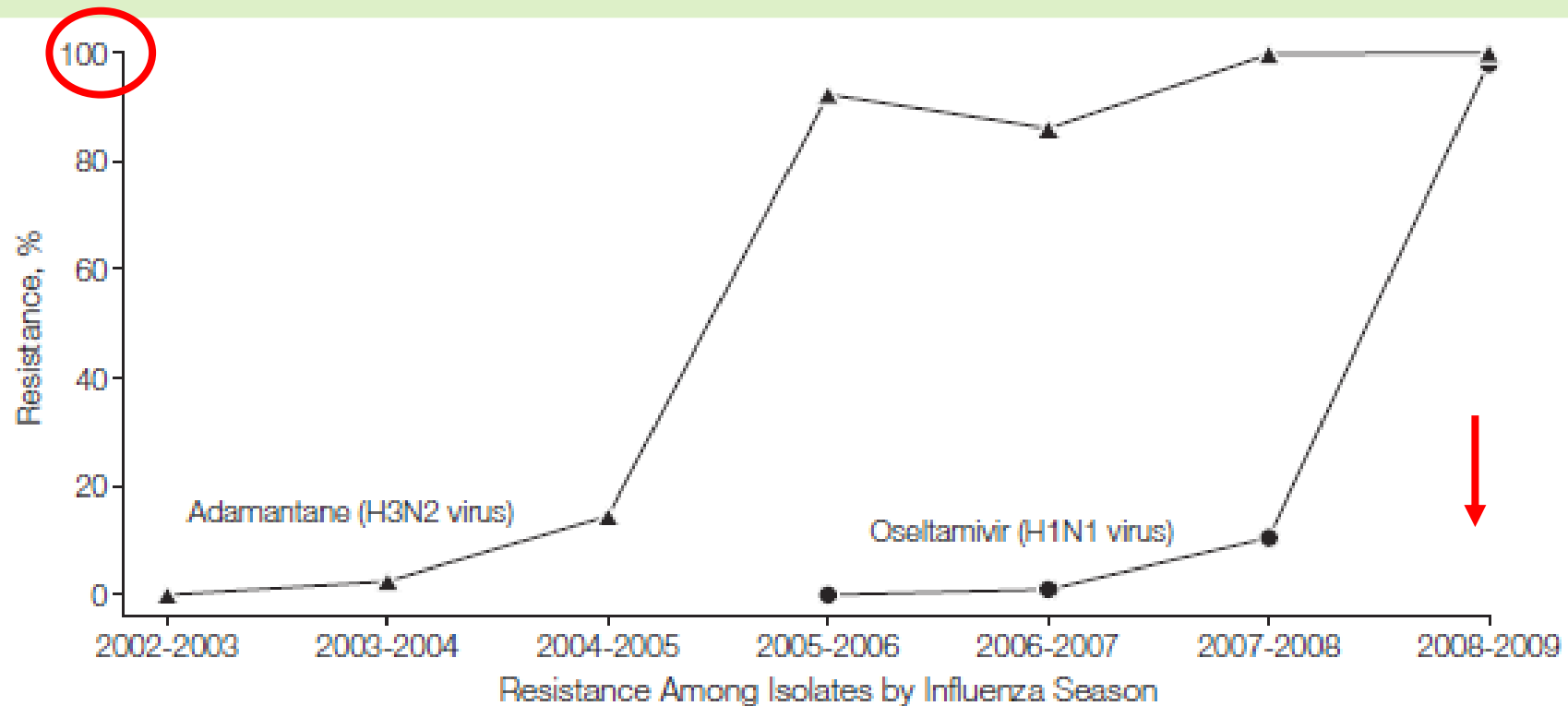


# Резистентность вирусов гриппа к препаратам

Таблица 1. Сводные данные о преобладании устойчивости к противовирусным препаратам у циркулирующих в настоящее время вирусах сезонного гриппа в течение сезона 2008-2009 в северном полушарии.

	% устойчивых к противовирусным препаратам изолятов из числа протестированных во всем мире (количество протестированных изолятов)		
	озельтамивир	занамивир	адамантаны
Сезонный грипп типа А (H1N1)	96% (3902)	0% (447)	2% (1821)
Сезонный грипп типа А (H3N2)	0% (1027)	0% (724)	100% (1150)
Вирус гриппа типа В	0% (703)	0% (621)	-

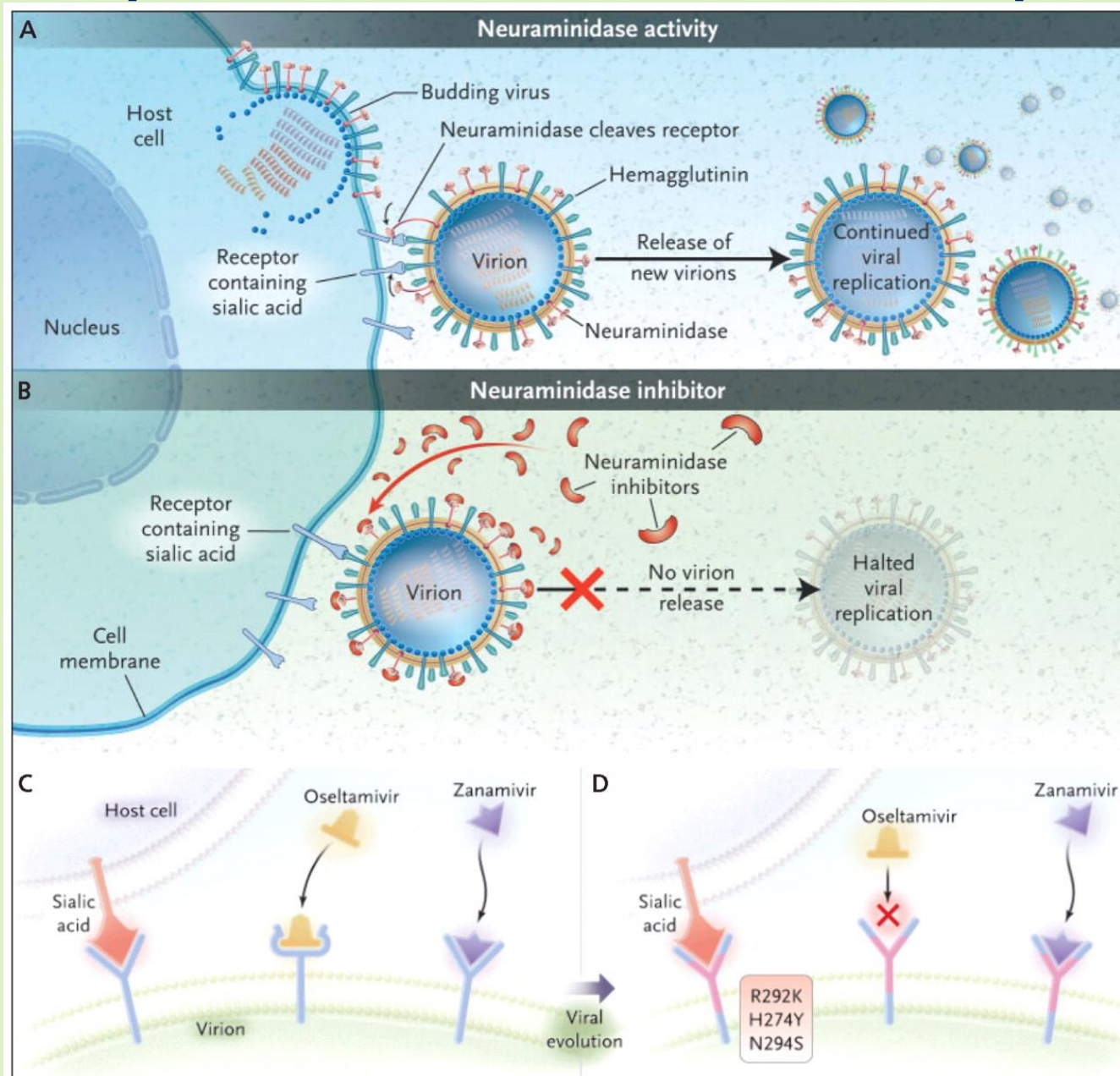
# Устойчивость вирусов гриппа H1N1 к озельтамивиру в США



Adamantane, No.  
 Resistant isolates  
 Isolates tested  
 Oseltamivir, No.  
 Resistant isolates  
 Isolates tested

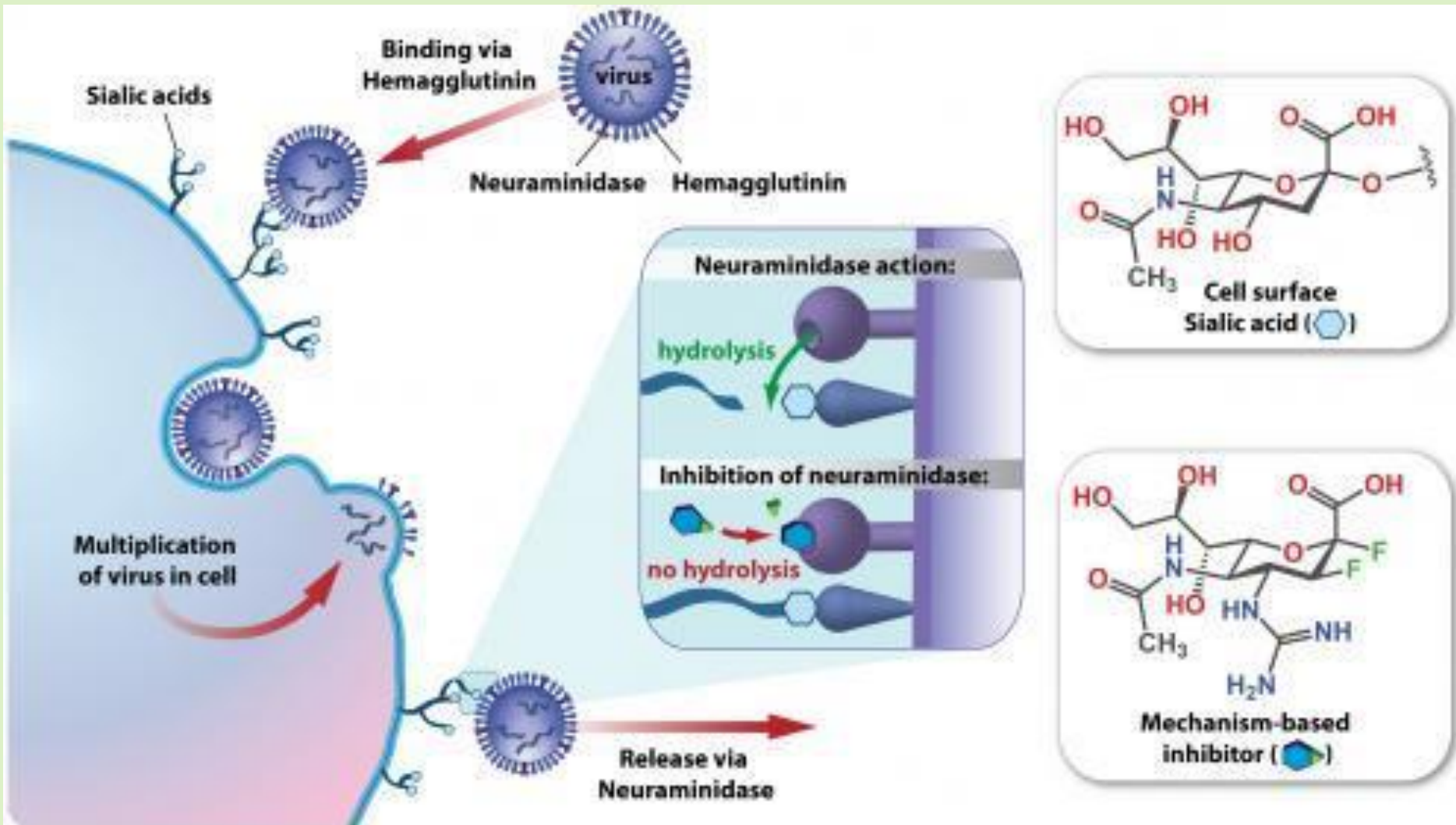
3	9	92	193	NA	524	49
174	466	636	209	395	525	49
			0	4	111	264
			NA	588	1020	268

# Результат мутации – резистентность: занамивир связывается, а озельтамивир нет



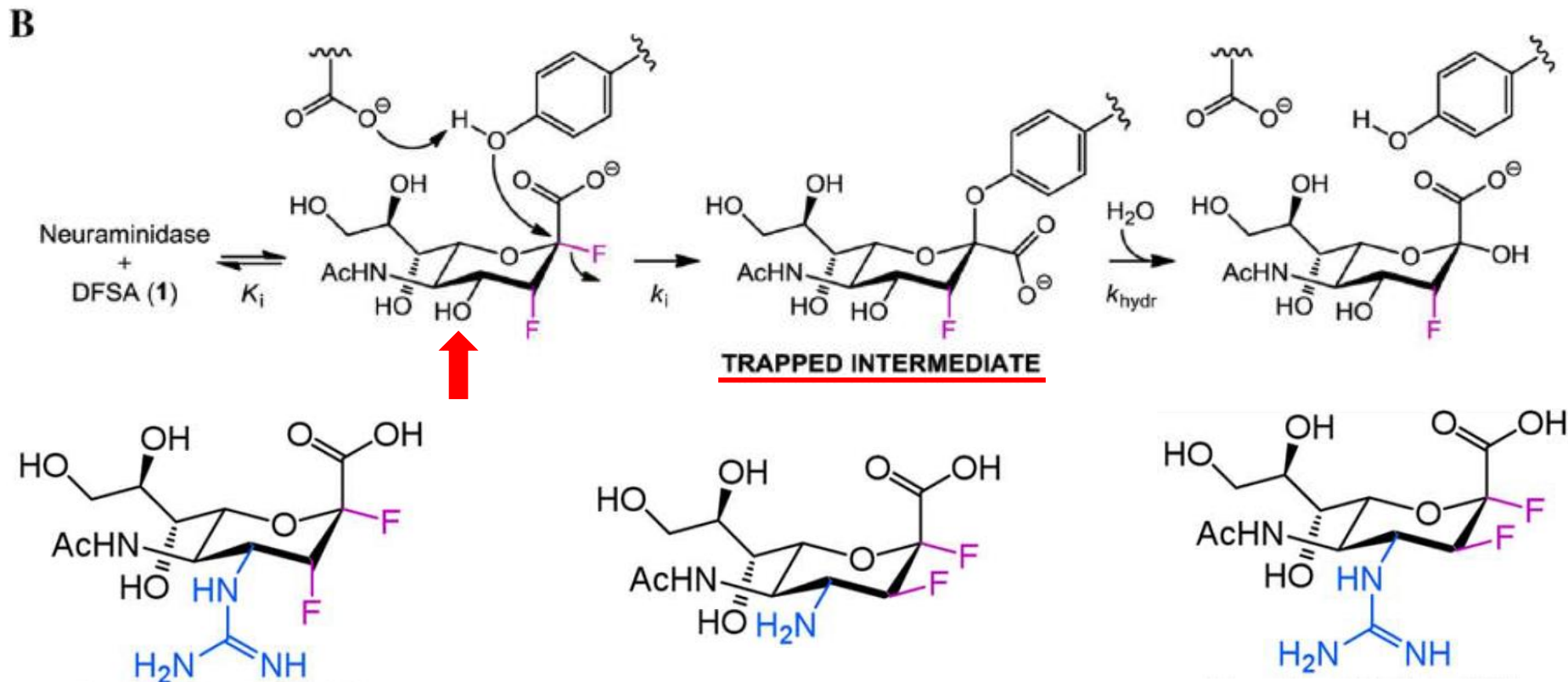
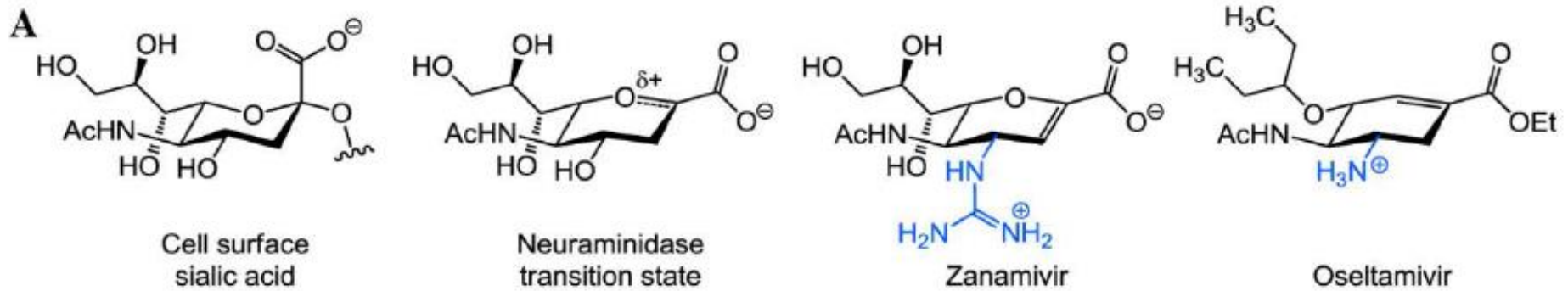
# Ингибиторы, ковалентно связывающиеся с нейраминидазой («сломанный ключ в замке»)

93



# Ингибиторы, ковалентно связывающиеся с нейраминидазой (“mechanism-based inhibitors”)

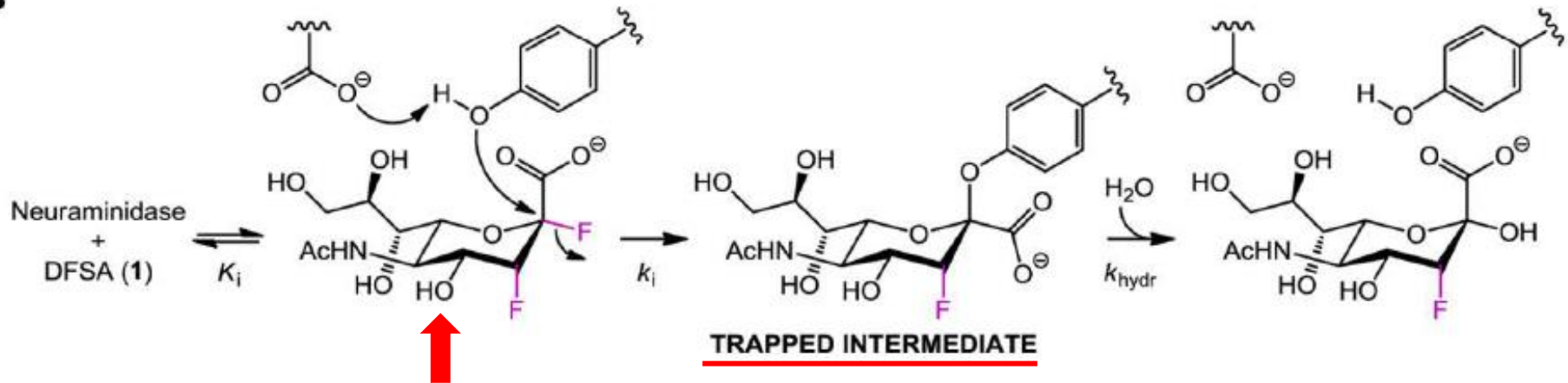
94



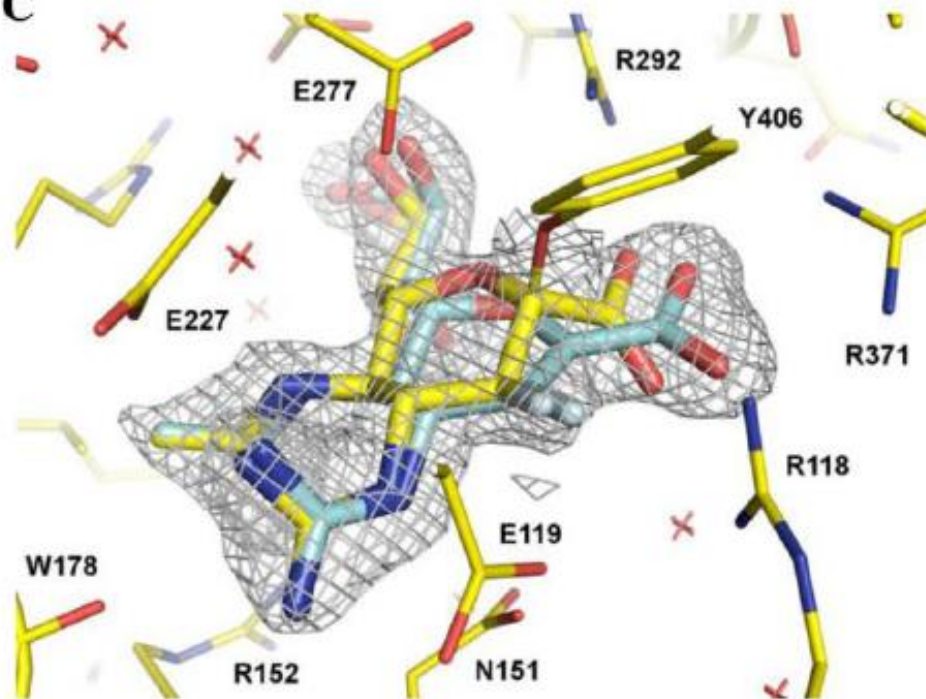
# Ингибиторы, ковалентно связывающиеся с нейраминидазой (“mechanism-based inhibitors”)

95

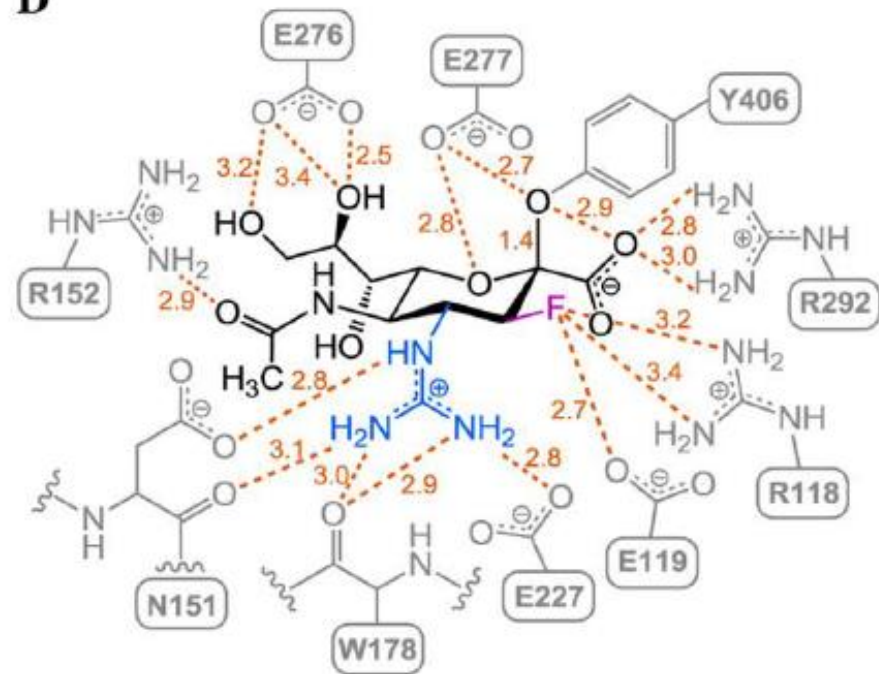
B



C



D



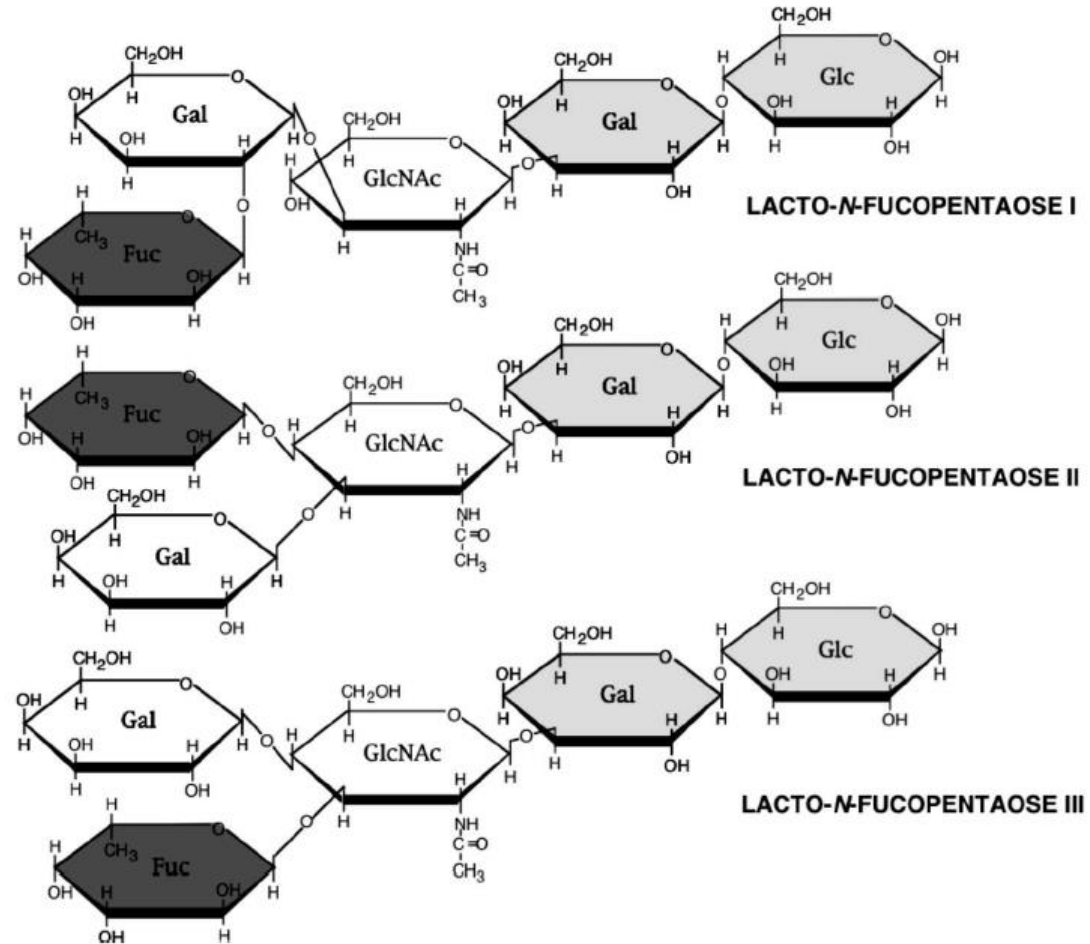
# Медицинская гликобиология

Общие вопросы



# Как борется наш организм с патогенами?

- ▶ Муцины, олигосахариды молока, секреторные антитела IgA (sIgA) и др.
- ▶ «Ловушки»-макрофаги
- ▶ Эволюционные изменения углеводных цепей:
  - в частности, антигенов АВ0 и ксено-антигенов; появление соответствующих антител.



# Разнообразие как эволюционный путь выживания человека, или зачем нужны группы крови?


## ▶ Межвидовые различия:

- ▶ Антитела к ксено-антигену Gal $\alpha$ 1-3Gal – это барьер для вирусной инфекции животное → человек (вирус использует гликозилирующий аппарат клетки-хозяина)

## ▶ Внутривидовые различия:

- ▶ Антигены групп крови (например, системы АВН) как рецепторы адгезии, являются барьером для внутривидового инфицирования.

# Гены, ответственные за группу крови

Фенотип	Агглютинация	Аминокислотная замена в ферменте
A <sub>1</sub>	<b>A</b>	-
A <sub>2</sub>		156(Pro→Leu)
A <sub>3</sub>		291(Asp→Asn)
A <sub>x</sub>		216(Phe→Ile)
cis-AB		156(Pro→Leu), 268(Gly→Ala)
B(A)		176(Arg→Gly), 266(Leu→Met), 268(Gly→Ala)
B	<b>B</b>	176(Arg→Gly), 235(Gly→Ser), 266(Leu→Met), 268(Gly→Ala)
O		сдвиг рамки считывания

**A-трансфераза:**  
донор - GalNAc-UDP

**B-трансфераза:**  
донор - Gal-UDP

Конец лекции 7

<https://углеводы.su>

# Список рекомендуемой литературы

101

все файлы – на сайте [углеводы.su](http://углеводы.su) Пароль: \*\*\*\*

## IN ENGLISH:

6. *Essentials of glycobiology*, A. Varki et al. (Eds.), 3<sup>d</sup> edn., 2017.  
Открытый доступ к книге (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310274>).  
Доступен файл 1-го издания (1999).
7. *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to System Biology*, 2007.
9. *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, 2008. Глава 1: Ch1\_General Aspects.
42. I. Robina, et al. Glycosylation Methods in Oligosaccharide Synthesis. *Curr. Org. Synth.*, 2008. Доступен файл обобщающего обзора (2005; 75 стр.).

## ПО-РУССКИ:

3. Т. С. Орецкая и др., *Моно- и дисахариды*, 2010, тт. 1 и 2.
13. Н. К. Кочетков и др. *Химия углеводов*. 1967.
15. А. Ф. Бочков и др., *Углеводы*. 1980.
16. Р. Хьюз. *Гликопротеины*. 1985.

*Примечание:* Нумерация литературы соответствует списку на сайте [углеводы.su](http://углеводы.su)