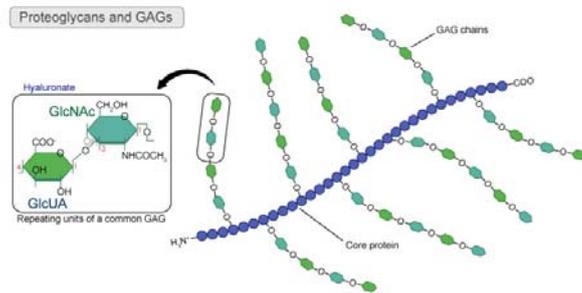


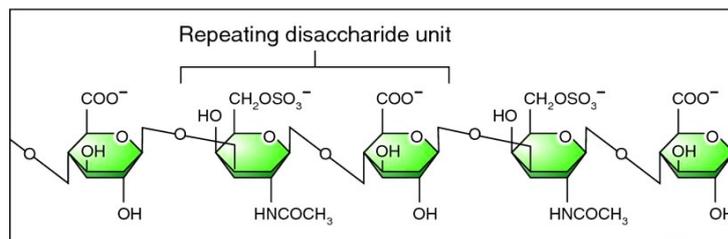
Proteoglicani

- I **proteoglicani** sono una famiglia di glicoproteine altamente glicosilate, in cui le componenti glucidiche sono predominantemente **glicosaminoglicani**.
- Si conoscono le strutture solo di alcuni proteoglicani, ed anche questi manifestano una diversità notevole.

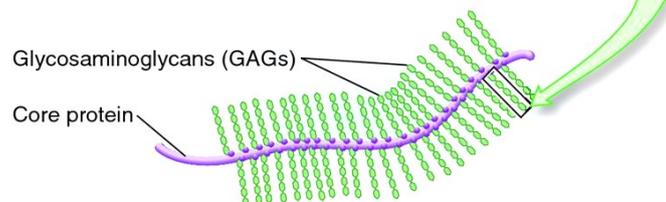


<https://wikispaces.psu.edu/download/attachments/46924793/image-1.jpg>

Glicosaminoglicani e proteoglicani

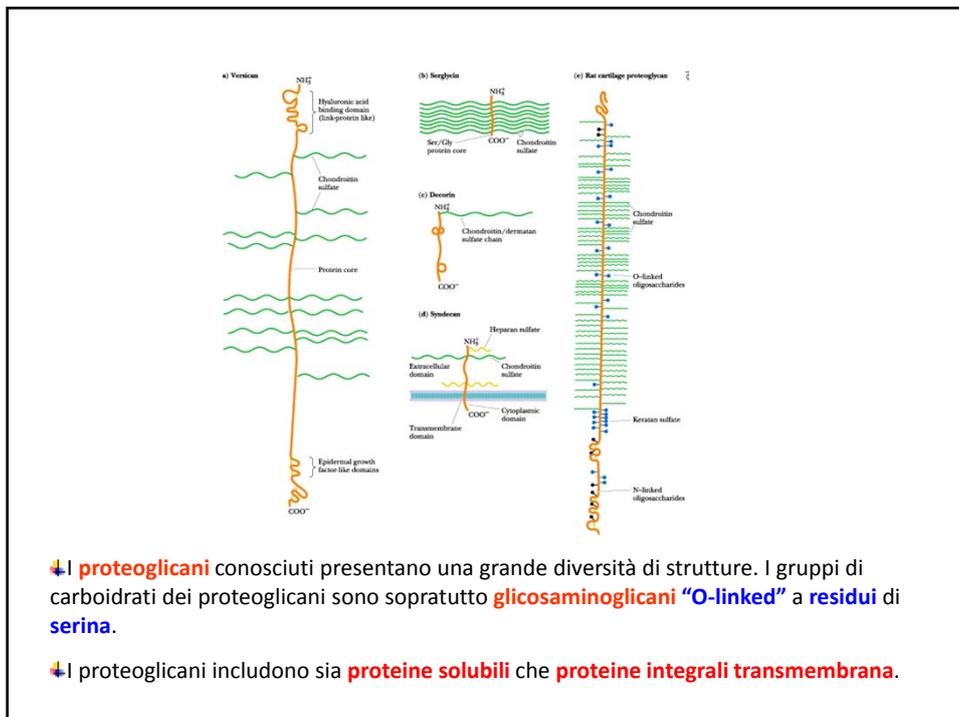
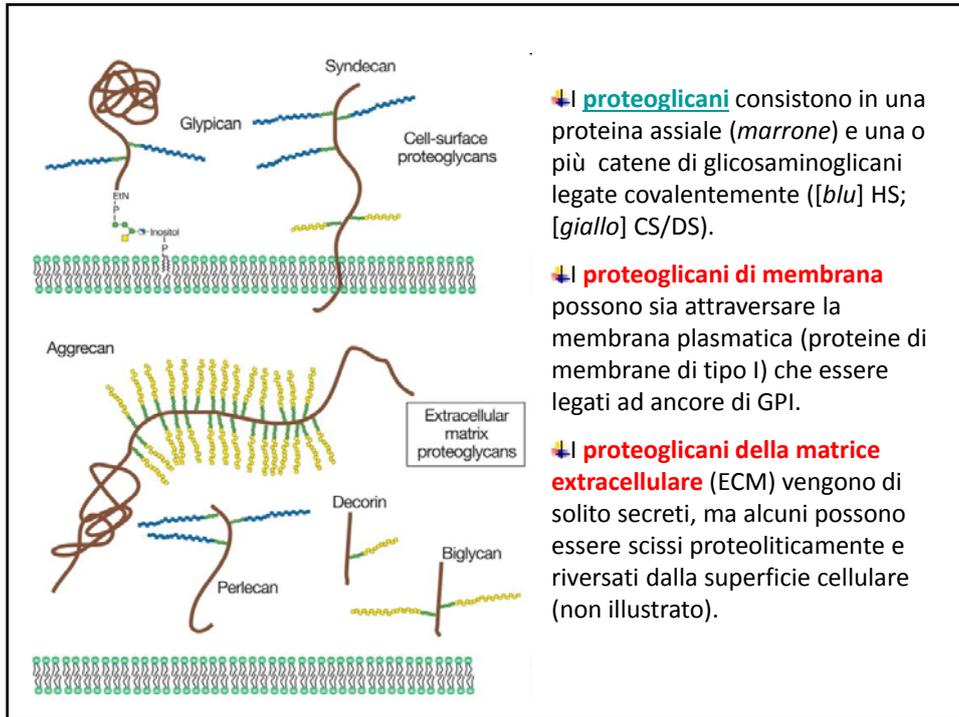


(a) Structure of chondroitin sulfate, a glycosaminoglycan



(b) General structure of a proteoglycan

<http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=283>



Proteoglicani

- ✚ Sono costituiti da un asse proteico a cui si lega covalentemente un elevato numero di **glicosaminoglicani**, che costituiscono circa il 90% della molecola di proteoglicani.
- ✚ Solitamente **alla stessa proteina si lega un singolo tipo di glicosaminoglicani**, ma può essere presente anche **più di un tipo**, come ad es. nel proteoglicano della cartilagine, che contiene quasi in uguale misura **condroitin solfato** e **cheratan solfato**.
- ✚ I glicosaminoglicani si legano all'asse proteico sia mediante legame N-glicosidico analogo a quello delle glicoproteine, sia mediante legame O-glicosidico a cui può partecipare il monosaccaride xiloso oltre a due molecole di galattosamina.

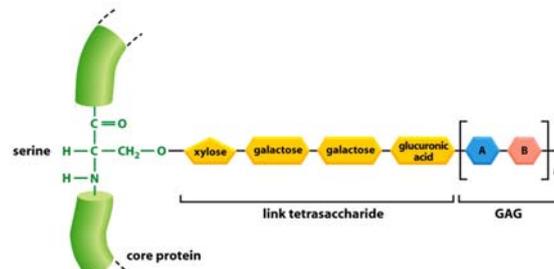


Figure 19-58 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Glicosaminoglicani, GAGs

- ✚ Classe molto eterogenea di macromolecole glucidiche di grande importanza biologica.
- ✚ Sono polimeri derivati da zuccheri semplici tra i quali i più importanti sono gli **acidi uronici** [quali l'**acido D-glucuronico** (in cui la funzione alcolica in posizione C2 è sostituita da una carbossilica) o l'**acido L-iduronico**, un epimero del 1°] e gli **amminozuccheri glucosamina e galattosamina** (in cui la funzione alcolica in posizione C2 è sostituita da una funzione aminica la quale può a sua volta essere **acetilata** come nella N-acetilglucosamina) o **solforata**, come nella N-solfatoglucosamina).
- ✚ Il glicosaminoglicano è quindi costituito dalla **ripetizione per un elevato numero di volte di un'unità disaccaridica** fondamentale, formata da un'esosamina e da un acido uronico.
- ✚ Alcuni glicosaminoglicani di grande importanza biologica contengono nella molecola oltre agli zuccheri ed acidi uronici, **elevate concentrazioni di gruppi solforici**. A causa della **presenza di gruppi acidi, carbossilici e solforici**, queste molecole si comportano come **polianioni** e sono quindi fortemente basofile e spesso metacromatiche.

Glicosaminoglicani

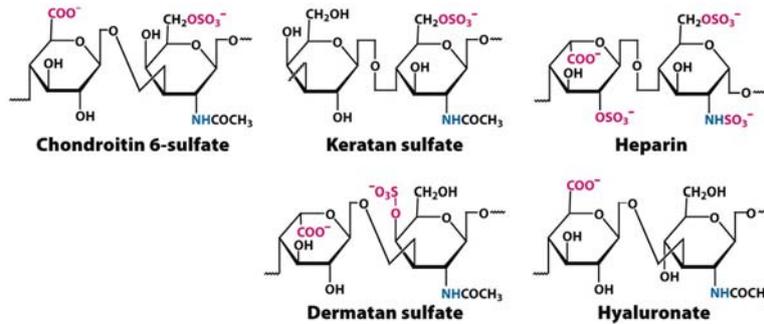
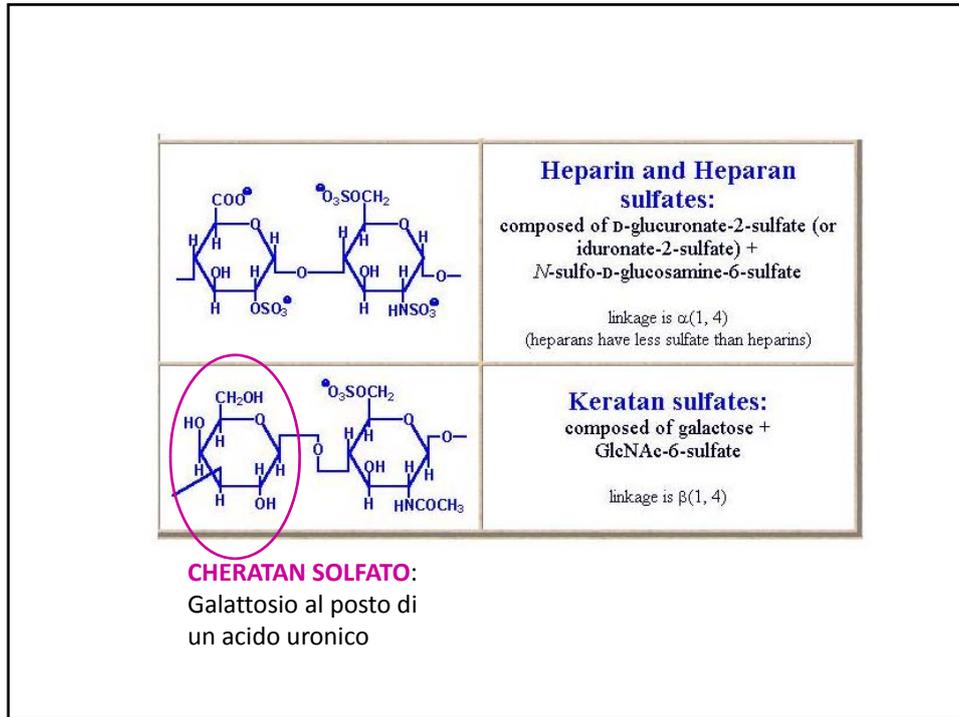


Figure 11.18
Biochemistry, Seventh Edition
 © 2012 W. H. Freeman and Company

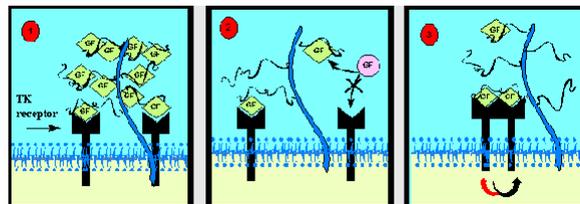
http://oregonstate.edu/instruct/bb450/spring13/stryer7/11/figure_11_18.jpg

	<p style="text-align: center;">Hyaluronates:</p> <p>composed of D-glucuronate + GlcNAc</p> <p style="text-align: center;">linkage is $\beta(1, 3)$</p>
	<p style="text-align: center;">Dermatan sulfates:</p> <p>composed of L-iduronate (many are sulfated) + GalNAc-4-sulfate</p> <p style="text-align: center;">linkages is $\beta(1, 3)$</p>
	<p style="text-align: center;">Chondroitin 4- and 6-sulfates</p> <p style="text-align: center;">:</p> <p>composed of D-glucuronate + GalNAc-4- or 6-sulfate</p> <p style="text-align: center;">linkage is $\beta(1, 3)$ (the figure contains GalNAc 4-sulfate)</p>



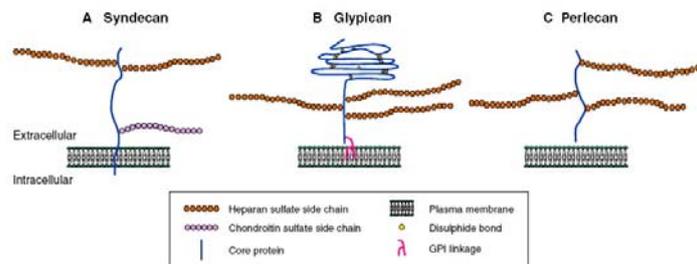
Proteoglicani della membrana ad eparan solfato (HSPGs)

- ✚ Gli HSPGs giocano ruoli cruciali, **regolando le vie di segnalamento del differenziamento**, quali le vie Wnt, Hedgehog, Transforming Growth Factor- β , e Fibroblast Growth Factor.

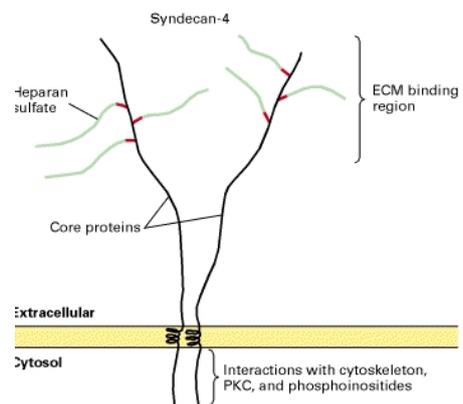


Proteoglicani della membrana ad eparan solfato (HSPGs)

- Le proteine "core" dei **SINDECANI** sono proteine transmembrana che contengono un dominio citoplasmatico C-terminale altamente conservato. Le catene di **eparan solfato** (HS) si legano a **residui di serina distanti dalla membrana cellulare**. Alcuni sindecani contengono inoltre catene di **condroitin solfato** (CS) collegati a **residui di serina vicini alla membrana**.
- Le proteine "core" dei **GLIPLICANI** sono proteine globulari stabilizzate da legami disolfuro (S-S) **ancorate alla membrana da un'ancora di glicosilfosfatidilinositolo (GPI)**. Delle catene di eparan solfato (HS) si legano a residui di serina adiacenti alla membrana plasmatica.
- I **PERLECANI** sono HSPGs che vengono secreti e contengono catene di HS.



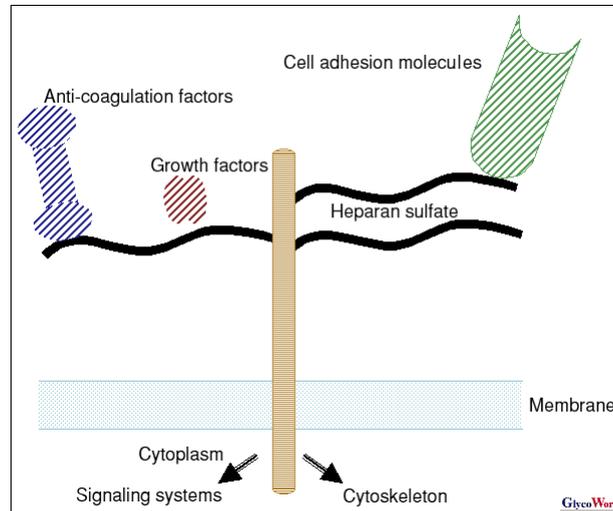
Proteoglicano di membrana Sindecano-4



La proteina assiale di tutti i proteoglicani di tipo sindecano (sindecani-1, -2, -3, e -4) attraversa la membrana plasmatica e **dimerizza** mediante il dominio citoplasmatico. Le proteine assiali dei sindecani hanno dimensioni che vanno da 20,000 MW (sindecano-4) a 45,000 MW (sindecano-3) a causa di differenze nei loro domini extracellulari, ma hanno domini di attraversamento della membrana e citoplasmatici simili. I sindecani contengono tre catene ad eparan solfato e talvolta condroitin solfato.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21706/figure/A6578/>

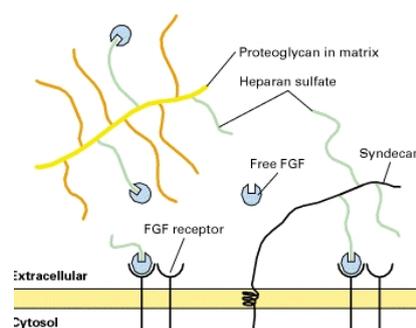
Funzioni del sindecano



<http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/glycogene/GGA02.html>

Modulazione dell'attività del "Fibroblast growth Factor" (FGF) da parte dei proteoglicani ad eparan solfato

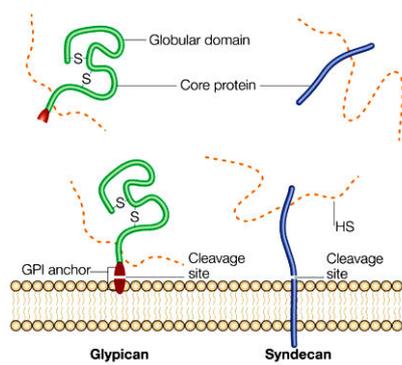
Molto importante



Il FGF libero non è in grado di legarsi ai recettori del FGF sulla membrana plasmatica. Il legame del FGF alle catene di eparan solfato come quelle del sindecano presente sulla superficie cellulare **induce una modificazione conformazionale che permette al FGF di legarsi ai suoi recettori**. Anche il FGF legato a catene di eparan solfato rilasciate mediante proteolisi dei proteoglicani della matrice è in grado di legarsi ai recettori per il FGF. **Il legame del FGF a proteoglicani ad eparan solfato della matrice extracellulare può anche proteggere il fattore di crescita dalla degradazione e formare un serbatoio per FGF attivo.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21706/figure/A6580/>

Glipicani, sindecani



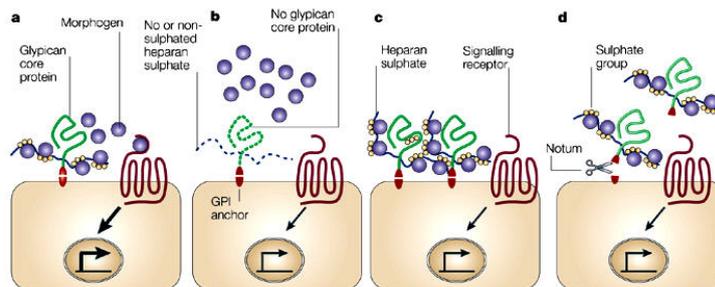
➤ I **glipicani** (a sn.) contengono un dominio N-terminale globulare che è stabilizzato da legami disolfuro. I siti di legame per i glicosaminoglicani (GAGs) sono localizzati vicino al C-terminale, al quale è attaccata un'ancora di glicosilfosfatidilinositolo (GPI) che collega la proteina assiale del glipicano alla membrana cellulare. **L'ancora di GPI può essere scissa** e in questo modo questo **proteoglicano** ad eparan solfato (Heparan sulphate, HS) viene **rilasciato dalla cellula**.

➤ I **sindecani** (a destra) sono proteine transmembrana di tipo I che hanno fino a 5 siti di legame per i GAGs. I sindecani possono avere legati polimeri di HS vicino all'N-terminale del dominio extracellulare e, in alcuni casi, condroitin solfato (CS; non illustrato) e dermatan solfato (DS, non illustrato) vicino alla superficie cellulare. Anche i sindecani possono essere versati mediante scissione proteolitica.

Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

[Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development.](#) Udo Häcker, Kent Nybakken & Norbert Perrimon. Nature Reviews Molecular Cell Biology 6, 530-541

Funzione dei glipicani nel segnalamento mediato da fattori di crescita



a | I glipicani funzionano come proteine a bassa affinità verso le sostanze morfogenetiche secrete. **I glipicani mantengono molecole di segnalamento come WNT, Hedgehog (Hh) o "Transforming Growth Factor-β" (TGF) alla superficie cellulare a livelli tali da attivare i recettori di segnalamento ad alta affinità e da permettere l'attivazione dei geni bersaglio.** b | In assenza della proteina centrale del glipicano o delle catene di glicosaminoglicani (GAG) i livelli di agenti morfogenetici alla superficie sono ridotti e l'attività delle vie di trasduzione di segnale diminuisce. c | Quando i glipicani sono sovraespressi, i livelli di agenti morfogenetici alla superficie cellulare sono elevati a causa dell'aumentata capacità delle ulteriori catene di GAG. La capacità di segnalamento potrebbe essere ridotta a causa dello spostamento dell'equilibrio fra l'attivazione del recettore di segnalamento e il legame ai GAG. d | I glipicani possono essere rilasciati dalla superficie cellulare mediante clivaggio mediato da Notum dell'ancora a glicosilfosfatidilinositolo (GPI). Il versamento dei glipicani potrebbe ridurre localmente l'attività morfogenetica alla superficie cellulare e provocare una diminuita attività delle vie di trasduzione dei segnale.

[Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development.](#) Udo Häcker, Kent Nybakken & Norbert Perrimon Nature Reviews Molecular Cell Biology 6, 530-541