

### Glicosaminoglicani (GAGs) - 1

↓ 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 alcoolica 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 alcoolica in posizione C2 è sostituita da una funzione amminica 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**.

(a)  $\alpha$ -L-iduronic acid

(b)  $\beta$ -D-Glucuronic acid

(c)  $\alpha$ -D-glucosamine

### Glicosaminoglicani (GAGs) - 2

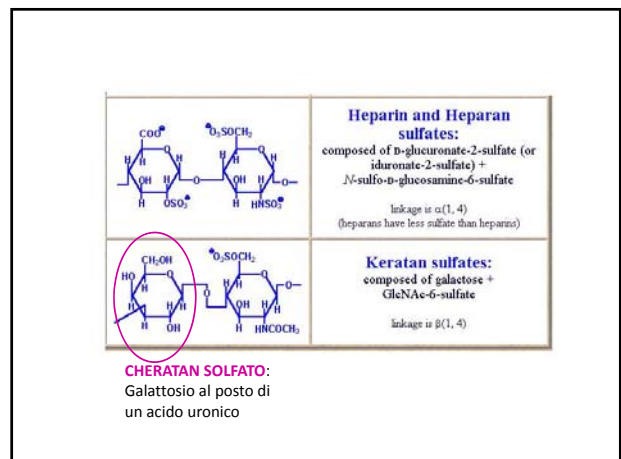
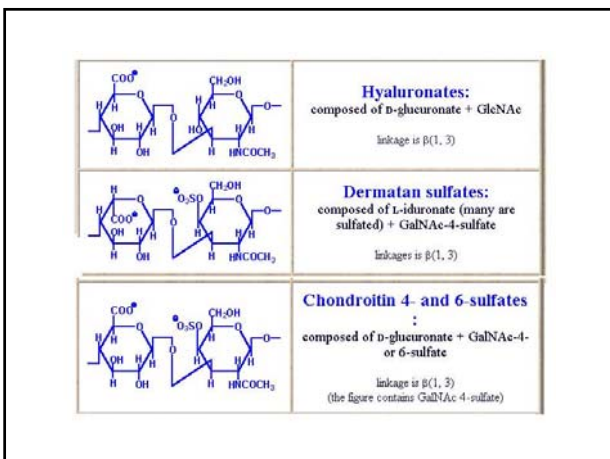
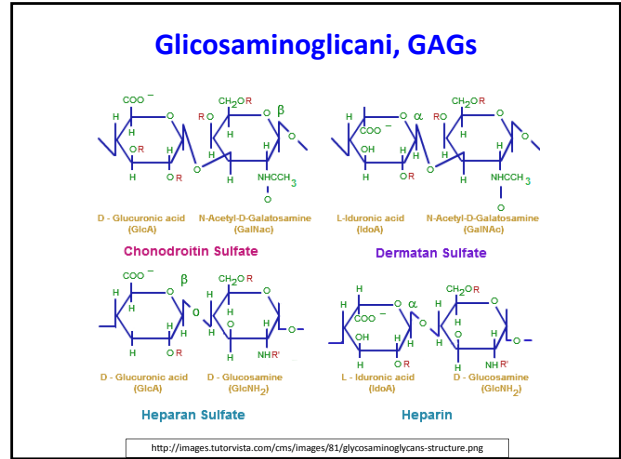
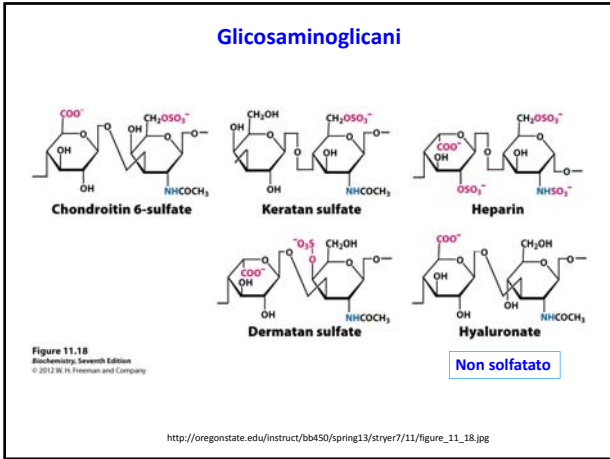
↓ Alcuni glicosaminoglicani di grande importanza biologica contengono nella molecola elevate concentrazioni di **gruppi solforici** legati sia agli zuccheri che agli acidi uronici. A causa della **presenza di gruppi acidi, carbossilici e solforici**, queste molecole si comportano come **polianioni** e sono quindi fortemente **basofile** e spesso metacromatiche.

**Chondroitin Sulfate**  
Sulfate Displacement Leads to Chromatic Change

**Heparan Sulfate**  
Sulfate Displacement Leads to Chromatic Change

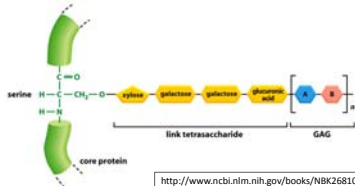
**Glucosamine Sulfate**  
Sulfate Displacement Leads to Chromatic Change

<http://chemistry.caltech.edu/groups/hsieh/hsieh1/GAGclasses2.gif>



### Proteoglicani

- Sono costituiti da un **asse proteico («core protein»)** 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 mediante **legame N-glicosidico** analogo a quello delle glicoproteine, oppure mediante legame **O-glicosidico** a cui può partecipare il monosaccaride xiloso oltre a due molecole di galattosamina.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3543/?report=objectonly>

### GAG attachment to core protein



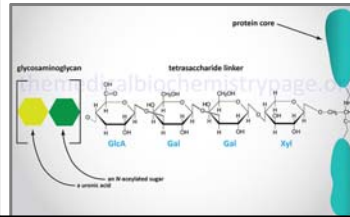
<http://www.fastbleep.com/biology-notes/31/179/1026>

fastbleep

### Struttura del legame tra un GAG alla proteina nei proteoglicani.

La maggior parte dei GAGs collegati a proteina per formare un proteoglicano è collegata mediante un tetrasaccaride di collegamento che consiste in GlcA-Gal-Gal-Xyl-residuo di Ser nel «core».

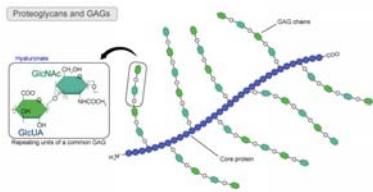
Ciò è valido per la maggior parte ma non tutti i polimeri di eparina, eparan solfato e dermatan solfato collegati a proteine nei proteoglicani.



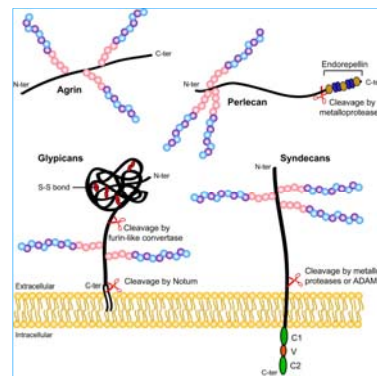
<http://themedicalbiochemistrypage.org/glycans.php>

### 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>



Poullain FE, Yost HJ. Heparan sulfate proteoglycans: a sugar code for vertebrate development? Development. 2015 Oct 15;142(20):3456-67.

**proteoglicani** consistono in una proteina assiale (*marrone*) a cui sono legate covalentemente una o più catene di glicosaminoglicani ([*blu*] HS; [*giallo*] CS/DS).

**proteoglicani di membrana** possono sia attraversare la membrana plasmatica (proteine di membrane di tipo I) che essere legati ad ancore di GPI.

**proteoglicani della matrice extracellulare (ECM)** vengono di solito secreti, ma alcuni possono essere scissi proteoliticamente e riversati dalla superficie cellulare (non illustrato).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1900/>

### 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 **GLIPICANI** sono proteine globulari stabilizzate da legami disolfuro (S-S) **ancorate alla membrana da un'ancora di glicosilfosfatidilinositolo (GPI)**. 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.

### Syndecans

GAG chains: CS / HS    HS    CS / HS    HS

Syndecan 1    Syndecan 2    Syndecan 3    Syndecan 4

<http://www.fastbleep.com/biology-notes/31/179/1026>

### 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- $\beta$ , e Fibroblast Growth Factor.

**Modelli di interazione tra HS-PG (proteoglicano ad eparan solfato) con il Fibroblast Growth Factor (FGF) e con FGFR (recettore del FGF).**

(A) Le catene di HS del HSPG interagiscono con due o più molecole di FGF inducendo la dimerizzazione richiesta per il segnalamento mediato dal recettore.

(B) Il segnalamento richiede la formazione di un complesso trimerico contenente HS, FGF, e FGFR.

<http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/proteoglycan/PGA01E.html>

**Glypicans**  
Regulate signalling of growth factors

Wnt, Hhs, FGF, BMP

Glypican 1, Glypican 2, Glypican 3, Glypican 4, Glypican 5, Glypican 6

<http://www.fastbleep.com/biology-notes/31/179/1026>

**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 pesi molecolari che vanno da 20,000 (sindecano-4) a 45,000 (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 di eparan solfato e talvolta di condroitin solfato.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21706/figure/A6576/>

**Glycoforum**

Funzioni del sindecano - 4

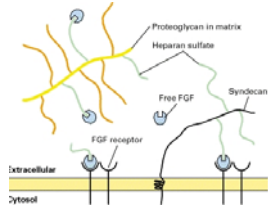
Anti-coagulation factors, Growth factors, Cell adhesion molecules, Heparan sulfate

Signaling systems, Cytoskeleton

<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**

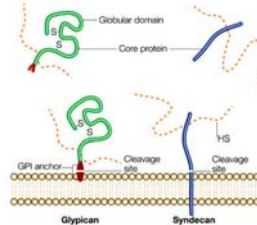
Molto importante



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**



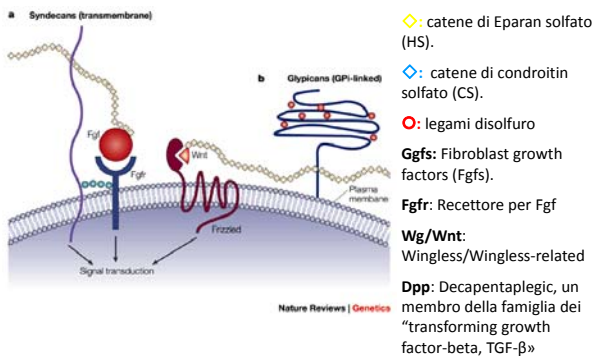
I **glipicani** (a sn.) contengono un dominio N-terminale globulare che è stabilizzato da legami disolfuro. I siti di legame per i glicosaminoglicani (GAGs) sono localizzati vicino al C-terminale, al quale è attaccata un'ancora di glicosilfosfatidilinositolo (GPI) che collega la proteina assiale del 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, di condroitin solfato (CS; non illustrato) e di 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, 530-544

**Proteoglicani di membrana**



◇: catene di Eparan solfato (HS).  
◇: catene di condroitin solfato (CS).  
○: legami disolfuro  
**Ggfs:** Fibroblast growth factors (Fgfs).  
**Fgfr:** Recettore per Fgf  
**Wg/Wnt:** Wingless/Wingless-related  
**Dpp:** Decapentaplegic, un membro della famiglia dei "transforming growth factor-beta, TGF-β"

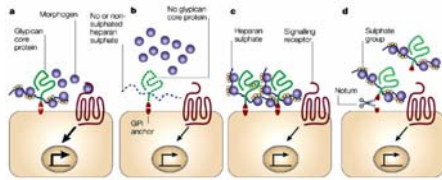
[http://www.nature.com/nrg/journal/v3/n7/fig\\_tab/nrg842\\_F4.html](http://www.nature.com/nrg/journal/v3/n7/fig_tab/nrg842_F4.html)  
Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. Nat Rev Genet. 2002 Jul;3(7):533-43.

**Didascalia Figura Vainio & Lin**

- I **sindecani** sono protein transmembrane che portano **catene di eparan solfato (HS)** nella regione del loro dominio extracellulare più lontana dalla membrane plasmatica e **catene di chondroitin solfato (CS)** nel dominio più vicino alla membrane plasmatica.
- I **glipicani** sono legati covalentemente ad un'ancora di GPI sul foglietto esterno della membrana. I glipicani consistono in proteine assiali globulari stabilizzate da legami S-S dovuti alla presenza di 14 residui di cisteina conservati. I legami disolfuro illustrati nella figura sono arbitrari. I **proteoglicani ad HS legano diversi fattori di crescita mediante le loro catene di HS. Nel caso dei "fibroblast growth factors, Fgfs", le catene laterali di HS del glipicano e del sindecano si legano sia al Fgf che ad un sito nel suo recettore (Fgfr) formando un complesso di legame ad alta affinità.** L'omologo del glipicano nella Drosophila, Dally, è stato implicato nel segnalamento mediato da Wg/Wnt (Wingless/Wingless-related) e Dpp (Decapentaplegic, un membro della famiglia TGF-β). Dally funge da co-recettore per il recettore Frizzled. Il legame delle proteina Wnt alle catene laterali di HS dei proteoglicani è fondamentale per il loro segnalamento.

[http://www.nature.com/nrg/journal/v3/n7/fig\\_tab/nrg842\\_F4.html](http://www.nature.com/nrg/journal/v3/n7/fig_tab/nrg842_F4.html)  
Vainio S, Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting. Nat Rev Genet. 2002 Jul;3(7):533-43.

### Funzione dei glicipiani nel segnalamento mediato da fattori di crescita



a | I glicipiani funzionano come proteine a bassa affinità verso le sostanze morfogenetiche secrete. I glicipiani mantengono molecole di segnalamento come WNT, Hedgehog (Hh) o "Transforming Growth Factor- $\beta$ " (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 glicipiano 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 glicipiani 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 al GAG. d | I glicipiani possono essere rilasciati dalla superficie cellulare mediante clivaggio mediato da Notum dell'ancora a glicosilfosfatidilinositolo (GPI). Il versamento dei glicipiani potrebbe ridurre localmente l'attività morfogenetica alla superficie cellulare e provocare una diminuita attività delle vie di trasduzione dei segnali.

Häcker U, Nybakken K, Perrimon N. Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005 Jul;6(7):530-41.