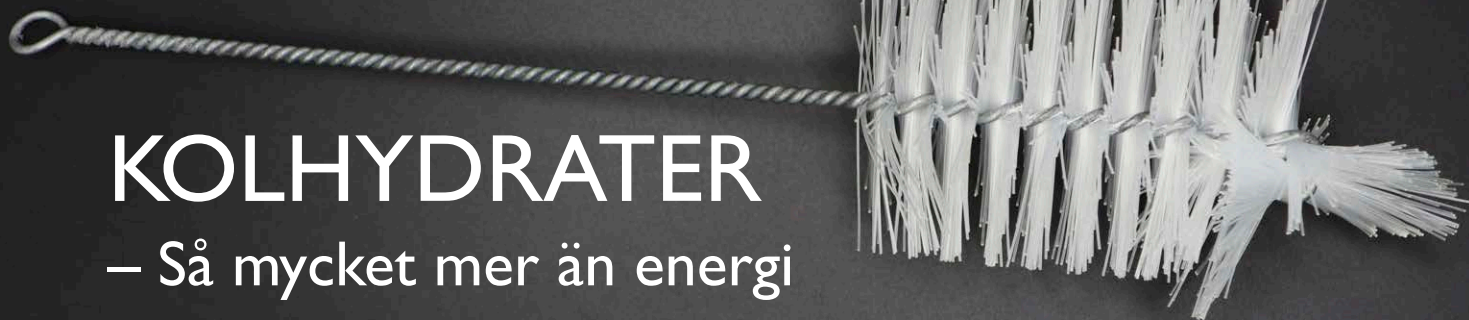


Proteoglykanerna i brosk har hundratals polysackaridkedjor bundna till sig och påminner till utseendet om flaskborstar. På illustrationen till höger visas en proteoglykan med endast två kolhydratkedjor.



KOLHYDRATER

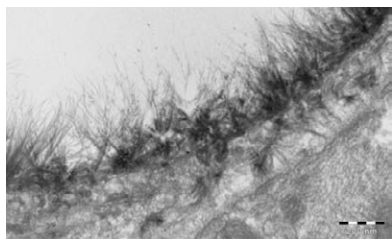
– Så mycket mer än energi

Lena Kjellén, professor i medicinsk glykobiologi vid Uppsala universitet, lena.kjellen@imbim.uu.se

Kolhydrater förknippar vi gärna med mat och energi. Men de har många andra livsviktiga funktioner – de skyddar magsäckens slemhinna, ger brosket stötdämpande egenskaper och påverkar såväl embryonalutveckling som blodets förmåga att koagulera.

Kolhydrater hos däggdjur kan bestå av en enda monosackarid, som glukos. De kan också utgöras av tusentals monosackarider på rad, som polysackariden hyaluronan, som finns bland annat i huden och i brosk. Alla kolhydrater utom de allra minsta, som mono- och disackarider, kallas också *glykaner*.

Alla celler i en eukaryot organism har kolhydrater på cellytan. Dessutom är de allra flesta proteinerna hos däggdjur *glykoproteiner*, med kovalent bundna kolhydrater. Det finns även *glykolipider* – lipider i cellernas membran som har kolhydrater fästa till sig. Glykoproteiner är



Ytan som vetter mot blodet på ett litet blodkärl i ett råtthjärta. "Håren" på cellytan består av polysackariden hyaluronan och proteoglykaner.

REFERENS: Van den Berg, B.M. m. fl. (2003) The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circulation Research*, 92, s. 592–594.

framför allt förankrade på cellytan eller finns i den extracellulära matrixen mellan cellerna.

Vissa glykoproteiner på cellytan, så kallade *muciner*, är mycket effektiva på att binda vatten och bilda slem (*mucus*). I magsäcken är de särskilt viktiga där de skyddar epitelcellerna mot den sura magsaften. En liknande skyddande funktion har de i lungorna. Muciner kan också skydda cellerna mot virus och bakterier eftersom de utgör en barriär som gör det svårt för angriparna att binda till receptorer på cellytan.

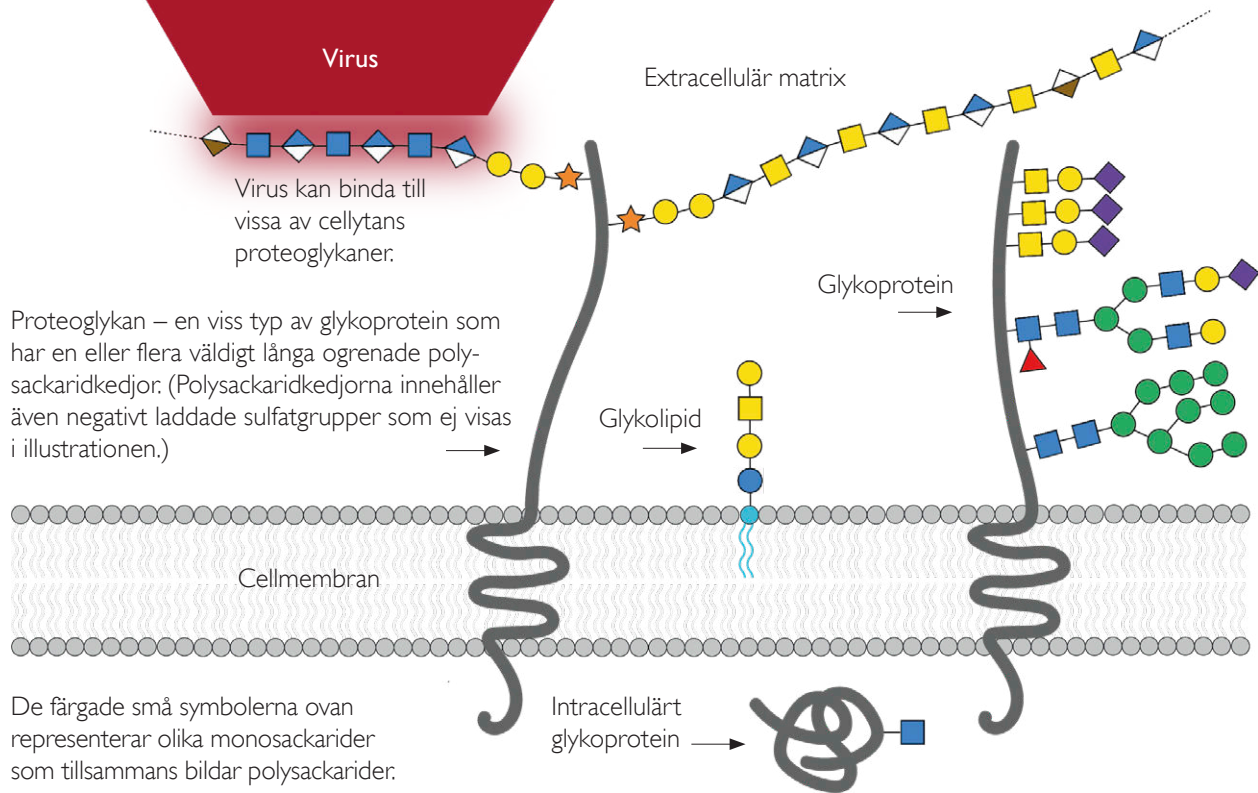
Så bildas glykoproteiner

Proteiner som ska exporteras ut från cellen eller fästas på cellytan tillverkas på ribosomer och transporteras sedan vidare genom det endoplasmatiska nätverket (ER) och golgiapparaten, där kolhydratkedjor sätts fast på proteinerna. Steg för steg kommer sedan enzymer att plocka bort monosackarider från dessa, samtidigt som veckningen kontrolleras. Denna kvalitetskontroll har till uppgift att tillse att bara funktionella proteiner bildas. Är det något fel på proteinets tredimensionella utseende kommer det att skrotas.

Länge trodde man att det bara är de extracellulära proteinerna (de på cellytan eller mellan cellerna) som bär kolhydrater. Nu vet man att också intracellulära proteiner kan vara glykoproteiner. På dessa proteiner är det bara enskilda monosackarider som blir fastsatta, men det kan få proteinernas egenskaper att förändras. Till exempel kan ett protein som normalt slår på vissa gener istället stänga av dem, när en eller flera monosackarider satts fast på proteinet.

En viktig undergrupp

Ett 40-tal av glykoproteiner tillhör en grupp som kallas *proteoglykaner*. Dessa finns spridda i hela kroppen och en del finns i väldigt många exemplar. Proteoglykaner bär en eller flera väldigt långa ogrenade polysackaridkedjor. De flesta har ett fåtal men det finns också en typ med hundratals polysackaridkedjor. Dessa stora proteoglykaner finns i den extracellulära matrixen i brosk, där de också bildar stora aggregat tillsammans med polysackariden hyaluronan. Polysackariderna bär på negativa laddningar som repellerar varandra och därför ser de stora proteoglykanerna i brosk ut som



flaskborstar. De negativa laddningarna gör att polysackaridkedjorna kan binda både vatten och positivt laddade joner, vilket gör att brosket fungerar som en stötdämpare och motverkar kompression i leder och mellan ryggradens kotor.

Proteoglykaner på cellytor har helt andra funktioner. De innehåller bara några få polysackaridkedjor och sitter förankrade i cellmembranet.

Heparansulfats många funktioner

Cellytans proteoglykaner kan till exempel fungera som ett första bindningsställe för bakterier och virus, innan de tas in i cellen (se illustration ovan). Mycket forskning har under pandemin ägnats åt att studera bindningen av coronavirus till heparansulfat, den vanligaste polysackariden på cellytans proteoglykaner. Flera andra virus typer använder också proteoglykaner som inkörspport.

Men cellyteproteoglykaner har också många positiva egenskaper. En viktig funktion är att hjälpa receptorer på cellytan att ta emot signaler från omvärlden. Heparansulfatkedjorna innehåller sulfatgrupper som bildar mönster som känns igen av signalmolekyler, till exempel tillväxtfaktorer som

får celler att dela sig eller differentiera till nya celltyper. Mönstren kan varieras av cellen och passar olika signalmolekyler olika bra. Det gör att proteoglykanerna kan modulera signalstyrkan. Ibland krävs också att heparansulfatkedjan själv binder till receptorn för att signalen ska kunna tas emot. Hjälpfunktionen brukar beskrivas som att proteoglykanen agerar som co-receptorer.

Att heparansulfatets funktioner är livsviktiga visas med tydlighet av att embryonalutvecklingen hos möss avstannar i frånvaro av heparansulfat. Det har man kunnat visa genom att slå ut funktionen hos ett av enzymerna som bygger upp polysackariden. Vid många sjukdomar, till exempel cancer, förändras också heparansulfatets sulfatmönster.

Heparin, som har stor klinisk betydelse, liknar heparansulfat men innehåller ännu fler sulfatgrupper. Varje år används tonvis av heparin i sjukvården världen över för att hämma blodets koagulation. Polysackariden renas fram från slaktavfall från grisar och klyvs i mindre bitar för att få bättre farmakologiska egenskaper. Heparinet binder sig till ett protein, antitrombin, som fungerar som en hämmare av enzymer som får blodet att koagulera. Utan heparin

är antitrombin inte en särskilt bra hämmare, men med heparin bundet till sig ändrar antitrombinet sin tredimensionella struktur och blir ungefär tusen gånger mer effektivt. För att heparinet ska fungera optimalt krävs att sulfatmönstret är helt perfekt och passar precis där det ska binda till antitrombin.

Att kolhydrater är viktiga för många grundläggande fysiologiska processer råder ingen tvekan om, det som tagits upp här är bara några exempel. Det finns många fler – och mycket återstår att lära och upptäcka!

NOBELPRISET I KEMI 2022

Jämfört med DNA, RNA och proteiner har kolhydrater varit svåra att analysera. En av förra årets Nobelpristagare i kemi, Carolyn Bertozzi, har utvecklat en metod som gör att man lättare kan följa glykaner i levande organismer och karakterisera de biologiska processer de deltar i. Tillsammans med nya sätt att analysera kolhydrater strukturellt kommer hennes metod att göra stor nytta för att förstå kolhydraters biologi.

Läs om Nobelpriset i kemi på webbplatsen www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022