

Características e aplicações dos Glicosaminoglicanos: uso de subprodutos da indústria de alimentos**Characteristics and applications of glycosaminoglycans: use of by-products of the food industry**

DOI:10.34115/basrv4n3-053

Recebimento dos originais:10/04/2020

Aceitação para publicação:24/05/2020

Heloisa Cristina de Moura

Mestranda em Tecnologia de Alimentos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Endereço: Rua Pitangueira, 172, Nova Prata do Iguaçu, Paraná, Brasil
E-mail: heloisademoura18@gmail.com

Cláudio Roberto Novello

Doutor em Ciências pela Universidade Estadual de Maringá
Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná,
Endereço: Linha Santa Barbara, SN, Zona Rural, Francisco Beltrão, Paraná, Brasil.
E-mail: crnovello@utfpr.edu.br

Alexandre da Trindade Alfaro

Professor Doutor em Engenharia de Alimentos pela Universidade Federal de Pelotas
Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Endereço: Linha Santa Bárbara s/n , Francisco Beltrão, Paraná, Brasil
E-mail: alexandre@utfpr.edu.br

Helyn Priscila de Oliveira Barddal

Doutora em Ciências-Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná.
Endereço: Rua Jacob Wellner ,312 casa 1, bairro Vista Alegre, Curitiba Paraná, Brasil.
E-mail: barddalh@gmail.com

Evellin Balbinot Alfaro

Doutoranda em Engenharia e Ciência dos Alimentos pela Universidade Federal de Rio Grande – FURG
Mestre em Ciência dos Alimentos pela Universidade Federal de Santa Catarina
Instituição: Universidade Federal de Rio Grande
Endereço: Av. Itália, km 8 - Bairro, Carreiros – Rio Grande RS, Brasil
E-mail: evebalbinot@gmail.com

Elisângela Düsman

Doutora em Biologia das Interações Orgânicas (Biologia Comparada) pela Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Endereço: Linha Santa Bárbara S/N, Francisco Beltrão-Paraná, Brasil

E-mail: edusman@utfpr.edu.br

RESUMO

Os glicosaminoglicanos (GAG's) são polissacarídeos aniônicos, lineares, compostos basicamente por hexosamina, ácido urônico e galactose. São eles o sulfato de condroitina (CS), sulfato de dermatana (DS), ácido hialurônico (HA), sulfato de queratana (KS), heparina (HE) e sulfato de heparana (HS). A diferença de densidade de cargas negativas e o grau de sulfatação determinam suas propriedades estruturais e biológicas. As propriedades terapêuticas dos GAG's estão correlacionadas com sua capacidade de se ligar as proteínas. Os GAG's sulfatados têm sido amplamente utilizados como anticoagulantes, com destaque para a heparina (HE). Diversos estudos também apontam para atividades regenerativa, antiviral, antiproliferativa e anti-inflamatória. A crescente demanda por GAG's está impulsionando uma série de pesquisas para a descoberta de novas fontes de isolamento. Os subprodutos da indústria de alimentos são uma potencial fonte para obtenção de glicosaminoglicanos.

Palavras chave: Polissacarídeos. GAG's. Propriedades terapêuticas.**ABSTRACT**

Glycosaminoglycans (GAGs) are anionic, linear polysaccharides, basically composed of hexosamine, uronic acid and galactose. They are chondroitin sulfate (CS), dermatan sulfate (DS), hyaluronic acid (HA), keratan sulfate (KS), heparin (HE) and heparan sulfate (HS). The difference in the density of negative charges and the degree of sulfation determine its structural and biological properties. The therapeutic properties of GAGs are correlated with their ability to bind of proteins. Sulfated GAGs have been widely used as anticoagulants, especially heparin (HE). Several studies also point to regenerative, antiviral, antiproliferative and anti-inflammatory activities. The growing demand for GAGs is driving a series of researches to discover new sources of insulation. By-products from the food industry are a potential source for obtaining glycosaminoglycans.

Keywords: Polysaccharides; GAGs; Therapeutic properties; By-products.**1 INTRODUÇÃO**

Os glicosaminoglicanos são polímeros compostos por unidades dissacarídeas, de hexosamina, ácido urônico, ou galactose, são cadeias lineares, não ramificadas, na maioria das vezes sulfatadas, com exceção do ácido hialurônico (RUDD et al., 2009). São encontrados na superfície celular da maioria dos tecidos animais e na matriz extracelular (MEC). Podendo ainda apresentar-se livres ou ligados a proteínas (VALCARCEL, et al., 2017).

Os GAGs mais comuns são sulfato de condroitina (CS), sulfato de dermatana (DS), ácido hialurônico (HA), sulfato de queratana (KS), heparina (HE) e sulfato de heparana (HS), (NAKANO et al., 2010). As principais diferenças entre os GAG's estão associadas às diferenças de cargas negativas e as distintas propriedades estruturais e biológicas.

Os GAG's estão envolvidos em várias funções fundamentais para a comunicação celular, diferenciação e crescimento. Tem-se estudado os potenciais terapêuticos associados a esses compostos, a heparina tem sido utilizada como uma droga anticoagulante a décadas, sendo um dos GAG's mais estudados. No entanto, há relatos de outros GAG's sulfatados que apresentam propriedades anticoagulantes (GOMES et al., 2010; KRYLOV et al., 2011; NOGUEIRA, 2019). Ainda, há relatos da utilização dos GAG's na medicina regenerativa, atividade antiviral, antiproliferativa e antiinflamatória (VALCARCEL, et al., 2017).

Dentro desse contexto, diversos estudos estão sendo realizados para descobrir novas aplicações e fontes para obtenção de glicosaminoglicanos. Essa revisão tem como intuito, relatar as principais características, aplicações dos GAG's, bem como, a potencial obtenção de GAG's a partir de subprodutos da indústria de alimentos.

2 CARACTERÍSTICAS DOS GLICOSAMINOGLICANOS

Os glicosaminoglicanos (GAG's) pertencem a uma família de polissacarídeos aniônicos, formados por cadeias não ramificada, compostas por unidades dissacarídicas repetitivas de hexosamina (glucosamina ou galactosamina), ácido urônico (ácido glucurônico ou idurônico), ou galactose (RUDD et al., 2009; NAKANO et al., 2010). As diferentes densidades de cargas negativas faz com que os GAG's tenham propriedades estruturais e biológicas distintas (TINGBO et al., 2012).

Nos GAGs mais comuns CS, DS, HA, KS, HE e HS (NAKANO et al., 2010), na grande maioria dos casos o amino-açúcar que os compõe é acetilado, exceto para a HE. O ácido urônico pode-se apresentar em suas diferentes conformações, tais como, ácido glucurônico ou ácido idurônico. O CS e o DS apresentam o mesmo amino-açúcar (GalNAc) com o ácido urônico nas conformações de ácido glucurônico e ácido idurônico, respectivamente (VALCARCEL, et al., 2017). Para o KS, a sulfatação ocorre exclusivamente no posição 6 do anel de galactose e acetilgalactosamina, sendo que os demais GAG's apresentam maior diversidade na posição de sulfatação (figura 1).

Figura 1. Características estruturais dos glicosaminoglicanos

GLICOSAMINOGLICANOS	P.M. ¹	Monossacarídeos ²	Posição do Sulfato	Ligação Glicosídica
Condroitim 4-sulfato	2-5 x 10 ⁴	β-D-N-acetilgalactosamina ácido β-D-glucurônico	4 -	β(1-3) β(1-4)
Dermatam sulfato	2-5 x 10 ⁴	β-D-N-acetilgalactosamina ácido β-D-glucurônico ácido α-L-idurônico	4 - -	β(1-3) β(1-4) α(1-4)
Condroitim 6-sulfato	2-7 x 10 ⁴	β-D-N-acetilgalactosamina ácido β-D-glucurônico	6 -	β(1-3) β(1-4)
Ácido hialurônico	5-50 x 10 ⁵	β-D-N-acetilglucosamina ácido β-D-glucurônico	- -	β(1-3) β(1-4)
Queratam sulfato	1-3 x 10 ⁴	β-D-N-acetilglucosamina β-D-galactose	6 -/6	β(1-3) β(1-4)
Heparam sulfato	1-6 x 10 ⁴	α-D-glucosamina α-D-N-acetilglucosamina ácido β-D-glucurônico ácido α-L-idurônico	2/6 -/6 - -/2	α(1-4) α(1-4) β(1-4) α(1-4)
Heparina	0,5-5x 10 ⁴	α-D-glucosamina ácido β-D-glucurônico ácido α-L-idurônico	2/6 - -/2	α(1-4) β(1-4) α(1-4)

1. Peso molecular médio varia neste intervalo de acordo com a origem dos glicosaminoglicanos.

2. Todos os açúcares estão na configuração D, exceto o ácido Idurônico que apresenta a configuração L.

Fonte: Sampaio e Nader (2006)

Os GAG's ocorrem nos tecidos como proteoglicanos (PGs), exceto o HA. Os PGs são macromoléculas que podem estar tanto na superfície celular ou na matriz extracelular que apresentam núcleo proteico, onde uma ou mais cadeias de GAG's podem se ligar covalentemente. Os GAG's sulfatados estão presentes em todas as espécies que apresentam organização tecidual no reino animal, já nos reinos Plantae, Fungi e Protista os GAG's sulfatados são ausentes.

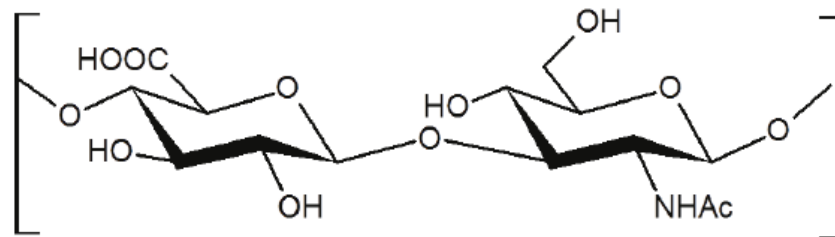
Existe uma grande diversidade de compostos que podem ser isolados principalmente no ambiente marinho, porém há certa dificuldade em coletar esses organismos. No ambiente terrestre há também grande diversidade, porém pouco explorada. Há estudos que tem buscado isolar esses compostos em diversas estruturas, bem como nos subprodutos gerados com o processamento industrial.

2.1 ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico é um copolímero de N-acetilglicosamina e ácido glucurônico, porém, diferente dos demais GAG's, não está ligado covalentemente a proteína e não apresenta grupamentos sulfatados. É um polissacarídeo polianiónico e quando em solução aquosa neutra, ocorrem pontes de hidrogênio entre os grupamentos carboxila e N-acetil, apresentando alta capacidade de absorção de água e dureza conformacional (CHON; BLANK, 1998).

Devido às características da molécula, a solução de HA apresenta alta viscoelasticidade, consistência gelatinosa e elevado grau de hidratação. Pode ser encontrado em vários tecidos conectivos no reino animal, na pele e nas cartilagens, desempenhando um importante papel na flexibilidade e na manutenção dos tecidos. Além disso, atua como lubrificante no fluido das articulações proporcionando proteção para as células (KIM et al., 1996).

Figura 2: Unidade dissacarídica repetitiva de HA, $\rightarrow 4$ - β -D-GlcA-(1 \rightarrow 3)- β -D-GlcNAc-(1 \rightarrow).



Fonte: Nogueira, et al., (2019).

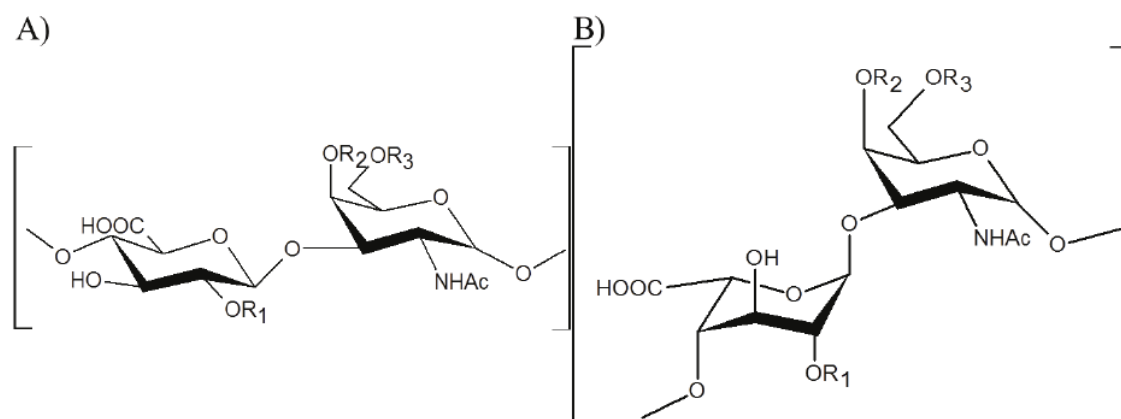
2.2 SULFATO DE CONDROITINA E DERMATANA

Amplamente encontrado em superfícies celulares e na matriz extracelular na forma de proteoglicanos (PG). De acordo com a sulfatação dos dissacarídeos, diferentes tipos de CS são conhecidos, onde os principais são: condroitim 4-sulfato (C4S), ou condroitim sulfato A (CS-A), rico em dissacarídeos sulfatados na posição 4 da N-acetil-galactosamina (~65% Di4S) e condroitim 6-sulfato (C6S), ou condroitim sulfato C (CS-C), que possui essencialmente N-acetil-galactosamina sulfatada na posição 6 (~90% Di6S). O DS, conhecido anteriormente como CS-B, possui uma estrutura híbrida devido à modificação do resíduo de ácido glucurônico, envolvendo epimerização do C-5 para formar ácido idurônico (LAMARI e KARAMANOS, 2006; VOLPI, 2007). CS é o GAG mais abundante nas articulações atua na lubrificação das juntas e também participa da ativação da enzimas extracelulares. O CS é amplamente utilizado na medicina no tratamento de osteoartrite, melhorando a mobilidade e aliviando as dores (NOGUEIRA et al, 2019).

O dermatan sulfato é composto por resíduos de ácido α -L-idurônico ou ácido β -D-glucurônico, ligados à galactosamina, constituindo unidades dissacarídicas de ácido urônico. Podendo apresentar O-sulfatação em C-4 e C-6 da galactosamina e em C-2 do ácido idurônico, sendo assim mais sulfatado que o condroitim sulfato, sua massa molecular pode variar de 11 a 25 kDa (MAIMONE e TOLLEFSEN, 1990).

Ao contrário da heparina, a droga antitrombótica mais usada, o DS inibe a trombina associada aos coágulos, age de maneira sistêmica sem efeitos colaterais, inibindo seletivamente a ação da trombina através do cofator II da heparina. Além disso há relatos de que possui efeito pró fibrinolítico (LAURICELLA et al., 2013). Já foram identificados DS com propriedades antitrombóticas em uma ampla variedade de tecidos bovinos (OSBORNE et al., 2015), e em estruturas marinhas (VOLPI e MACARRI, 2009).

Figura 3: Unidade dissacarídica repetitiva de CS e DS, \rightarrow 4)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow 3)- β -D-GlcNAc-(1 \rightarrow) (A). Unidade dissacarídica repetitiva de DS, \rightarrow 4)- α -L-IdoA-(1 \rightarrow 3)- β -D-GlcNAc-(1 \rightarrow) (B). R1 – SO₃⁻/H, R2– SO₃⁻/H, R3– SO₃⁻/H.



Fonte: Nogueira, et al., (2019).

2.3 HEPARINA E SULFATO DE HEPARANO

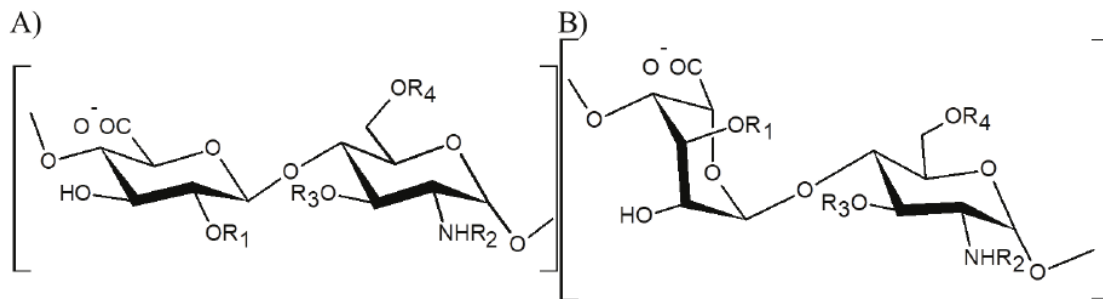
A heparina é composta basicamente por ácido urônico, o qual consiste basicamente de 90% de ácido idurônico e 10% de ácido glucurônico. Apresenta de 2 a 7 grupos sulfatados por unidade dissacarídica, sendo altamente substituída com resíduos de N-sulfato na posição C-2 e O-sulfato na posição C-6. Sua massa molecular varia de 5 a 40 kDa, girando em média de 18 kDa (TORRI e GUERRINI, 2008).

O HS possui características únicas, apesar de ser muito semelhante à heparina, é um heteropolímero linear, composto predominantemente por ácido glucurônico, podendo ainda apresentar níveis importantes de ácido idurônico. Normalmente o HS apresenta pelo menos um grupamento sulfato

por unidade dissacarídica, podendo ocorrer na forma de O-sulfato na posição C-2 do ácido idurônico, ou na forma de N-sulfato na posição C-2 e O-sulfato na posição C-6 dos resíduos de glucosamina. Sua massa molecular pode variar de 5 a 50 kDa, com peso médio de 29 kDa (HILEMAN et al., 1998).

A heparina é encontrada em tecidos de vertebrados e invertebrados, principalmente nas mucosas de intestinos e pulmões. Diferentemente da heparina, o HS se encontra na face externa da membrana plasmática e na MEC, é produzido por todos os tecidos na forma de diferentes tipos de PGs (CARLSSON e KJELLÉN, 2012).

Figura 4: Unidade dissacarídica repetitiva de Heparina e HS, $\rightarrow 4$)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcN-(1 \rightarrow (A). $\rightarrow 4$)- α -L-IdoA-(1 \rightarrow 4)- α -D-GlcN-(1 \rightarrow (B). R1 – SO₃⁻/H, R2– SO₃⁻/H, R3– SO₃⁻/Ac, R4 – SO₃⁻/H.



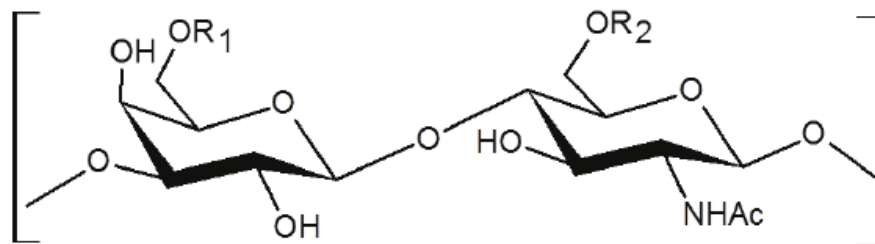
Fonte: Nogueira, et al., (2019).

2.4 SULFATO DE QUERATANA

Constituído por unidades repetitivas de galactose e acetilglucosamina que geralmente são O-sulfatadas em C-6 de um ou ambos os monossacarídeos constituintes. Podendo sua massa molecular variar de 6 kDa a mais de 50 kDa dependendo do tecido e de onde for extraído (POMIN, 2015).

O KS está altamente presente na matriz extracelular das córneas, ossos e do cérebro. A cartilagem é o principal tecido que contém KS, sua presença na urina, soro ou líquido sinovial pode ser usada como um indicador de doenças degenerativas (VOLPI, 2006). O tamanho da molécula e o grau de sulfatação variam de acordo com a idade, tipo de célula e órgão (ROTH, et al., 2008).

Figura 5: Unidade Dissacarídica repetitiva de KS, $\rightarrow 3$)- β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcN-(1 \rightarrow . R1 – SO₃⁻/H, R2– SO₃⁻/H.



Fonte: Nogueira, et al., (2019).

3 OBTENÇÃO DE GLICOSAMINOGLICANOS DE SUBPRODUTOS

Os subprodutos da indústria de alimentos têm ganhado destaque como possíveis fontes para obtenção de GAG's. Os subprodutos representam a fração não aproveitada, com limitações tecnológicas e mercadológicas, porém que possui características químicas com amplas possibilidades de utilização (SUCASAS, 2011). A exploração integral dos recursos disponíveis, agrega valor à cadeia, e portanto, de grande interesse para as empresas processadoras.

Osborne et al. (2016), utilizaram couro bovino como fonte de glicosaminoglicanos, e obtiveram DS. O qual apresentou atividade antitrombótica equivalente ao DS comercial, proveniente de mucosa suína. Srichamroen et al, (2013) extraíram CS de cartilagens de frango de corte mediante autólise, e constataram que se pode obter altas concentrações de compostos de interesse com processos relativamente simples e baratos.

Flengsrud et al. (2010) em estudo com intestino e guelras de salmão (*Salmo salar*), obtiveram heparina parcialmente purificada, com potencial atividade anticoagulante tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O estudo partiu do processo de hidrólise enzimática com papaína, seguida de purificação em coluna de troca aniônica, seguido pela caracterização por RMN e cromatografia de exclusão de tamanho de partícula.

Arima et al. (2013) estudaram a diferença na composição de CS, DS e HA em diferentes tecidos (escamas, cabeça, estômago, intestino e átrio) de diferentes espécies de peixes (tilápia do nilo, cavala do atlântico e atum do pacífico). A extração foi conduzida por um processo de hidrólise enzimática, utilizando a protease N Amano G. Com os resultados obtidos no estudo os autores constataram que há variações de quantidade e grau de sulfatação dos GAG's dependendo do tecido e da espécie analisada.

Nogueira (2019) extraiu mediante hidrólise enzimática com Alcalase e identificou diferentes GAG's das vísceras de tilápia do Nilo e pacu, utilizando as técnicas de RMN e eletroforese em gel. As frações obtidas em ambas às amostras mostraram um perfil semelhante quanto aos GAG's, com base nas análises de eletroforese e RMN. Todas as frações isoladas apresentaram atividade anticoagulante.

Considerando a grande importância dos GAG's para a produção de medicamentos, a descoberta de novas fontes de isolamento desses compostos tem grande relevância. Os subprodutos da indústria de alimentos apresentam grande potencial para serem utilizados como fonte de compostos de interesse e alto valor agregado.

4 GLICOSAMINOGLICANOS E SEUS AGENTES TERAPEUTICOS

Os GAG's estão envolvidos em inúmeras funções, como a comunicação celular, diferenciação, crescimento e ainda alguns potenciais terapêuticos como é o caso da heparina, que tem sido usada como

anticoagulante há décadas (GULATI e POLURI, 2016). A bioatividade e propriedades terapêuticas dos GAG's dependem de sua capacidade de se ligar as proteínas, que são em grande parte influenciadas pelo grau de sulfatação (SOARES DA COSTA et al., 2017).

O uso potencial dos GAG's na medicina regenerativa é basicamente pelo envolvimento do CD e DS nos mecanismos de reparo do sistema nervoso central, desenvolvimento hepático e reparo no tecido conjuntivo (PLACE et al., 2009). O padrão de sulfatação e as sequências específicas dentro das cadeias desses compostos são fundamentais para a interação com proteínas bioativas relacionadas à proliferação de células tronco neurais e hepáticas (SHUHEI e KAZUYUKI, 2008).

A utilização de GAG's na regeneração de cartilagem é outro viés de aplicação, (MUZZARELLI et al., 2012), o CS usado na engenharia de tecidos é comumente derivado de traquéia bovina, embora também seja utilizado CS da cartilagem de tubarão. Ambos diferem principalmente na composição do dissacarídeo, pois o CS bovino é rico em unidades (4-sulfatado) e CS de cartilagem de tubarão em unidades C (6-sulfatadas) (UNGER et al., 2010).

No sistema nervoso central (SNC), os proteoglicanos contendo CS e DS interagem com fatores de crescimento e fatores neurotróficos (SUGAHARA e MIKAMI, 2007), podendo múltiplas sequências de CS ligar-se a proteína funcional (PURUSHOTHAMAN et al., 2012). Organismos marinhos são uma fonte de CS e DS super sulfatados, foram abordados trabalhos nos quais se extraiu cadeias de CS e DS de tubarão, ascídia, ouriço do mar, lula e polvo (HIGASHI et al., 2015). Alguns desses GAG's apresentam as mesmas sequências dos mamíferos. Há ainda fatores de regeneração de neurônios com o uso de células tronco (XU et al., 2011). As células-tronco transplantadas são colocadas na presença de CS para reproduzir melhor o ambiente do SNC em desenvolvimento. Existe um amplo e promissor espectro de aplicação quando o CS é usado no sentido de regeneração (SERRANO et al., 2014).

A heparina tem sido usada a cerca de 30 anos como uma droga anticoagulante, porém a crescente demanda e a preocupação com a segurança tem alavancado o interesse por novas fontes desse material. Os animais aquáticos podem ser uma alternativa, já que a heparina está presente em invertebrados como equinodermos, ascídias, crustáceos e moluscos. A heparina extraída da mucosa suína, apresenta um rendimento de 0,14 mg / g (PHARMA, 2012) e atividade anticoagulante de 180 unidades USP / mg.

A coagulação é um mecanismo de defesa do organismo que atua na prevenção de hemorragias e complicações hemorrágicas, envolve uma série de etapas que culminam na formação de um coágulo. Existem inúmeras estratégias utilizadas na prevenção desses problemas, o que vem sendo amplamente utilizado é a trombina inibidora (DAHLBACK, 2000). A heparina é utilizada como um anticoagulante e antitrombótico, bloqueando a formação de tromboplastina, um fator de coagulação do sangue. Apesar do amplo espectro de utilização, ainda há possibilidades de gerar problemas de saúde para humanos e

animais, há um grande interesse pelo desenvolvimento de anticoagulantes de fontes naturais com elevado nível de segurança. Há estudos que indicam que GAG's sulfatados poderiam prevenir distúrbios hemorrágicos.

A heparina comercial tem sido isolada de fontes consideradas como subprodutos industriais, tais como mucosa intestinal suína e intestino e pulmão bovino. Caráter este extremamente vantajoso do ponto de vista econômico e ambiental, viabilizando assim os sistemas de produção e consumo. Já se tem isolado a HE de cabeça de camarão, esta, porém com baixo rendimento, e baixo peso molecular (BRITO et al., 2014). Também são encontrados em ascídias (GANDRA et al., 2000), caranguejos (ANDRADE et al., 2013) e ouriços do mar (MEDEIROS et al., 2000). Apesar de algumas fontes apresentarem baixa atividade anticoagulante, algumas delas demonstram também atividade antitrombótica (SANTOS et al., 2007). O HS, DS e CS também apresentam atividade anticoagulante, porém mais baixa que a heparina (GOMES et al., 2010; KRYLOV et al., 2011).

A atividade antiviral é outra possibilidade de aplicação dos GAG's, está relacionada com a interação de CS-E com proteínas de ligação do envelope viral inibindo assim a entrada na célula hospedeira (KATO et al., 2010). Há ainda a possibilidade de GAG's atuarem como inibidores da progressão de células cancerígenas, mais especificamente HS, CS e DS, livres ou na forma de proteoglicanos, (AFRATIS et al., 2012). A interação das células que formam o tecido conjuntivo circundante às células cancerígenas influencia muito o crescimento e a progressão do câncer. As células tumorais liberam citocinas e fatores de crescimento, os quais influenciam as capacidades migratórias, proliferativas e de sobrevivência das células malignas (AFRATIS et al., 2012).

Um estudo realizado *in vitro* relatou atividade antiproliferativa positivo de GAGs sulfatados extraídos da lagosta da Noruega (*Neprops norvegicus*) contra células de carcinoma do cólon humano. Esses GAGs sulfatados eram compostos por HS e DS, mas não estavam separados, impossibilitando atribuir atividades a compostos específicos (SAYARI et al., 2016). Estudos com ratos confirmam o potencial inibitório de CS-E extraído de lula. Células de osteossarcoma capazes de formar tumores no fígado de camundongos continha grande proporção de CS / DS, a formação do tumor foi inibida pela pré-administração de CS-E de lulas (BASAPPA et al., 2009).

Como parte dos proteoglicanos, os GAG's estão envolvidos recrutando os leucócitos nos vasos sanguíneos e facilitando sua migração através do endotélio para o tecido ferido. A inflamação nada mais é do que uma resposta ofensiva do organismo á uma lesão, que é alcançada com o movimento dos glóbulos brancos para o local do dano (POMIN, 2015). Possivelmente relacionados as suas propriedades anticoagulantes, os GAG's são considerados benéficos contra processos inflamatórios (MOUSAVI et al., 2015; ODUAH et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

Os glicosaminoglicanos possuem diversas aplicações como agentes terapêuticos. Os GAG's possuem uma larga utilização na produção de medicamentos, o que torna importante a descoberta de novas fontes de isolamento desses compostos.

Recentes estudos indicam que os subprodutos da indústria de alimentos apresentam grande potencial para obtenção de GAG's. A exploração integral dos recursos disponíveis agrega valor à cadeia com a redução de descarte pelas indústrias processadoras.

REFERÊNCIAS

AFRATIS, N. et al. **Glycosaminoglycans: key players in cancer cell biology and treatment**. FEBS Journal, v. 279, n. 7, p. 1177–1197, Apr, 2012.

ANDRADE, G.P.V. et al. **A heparin-like compound isolated from a marine crab rich in glucuronic acid 2-O-sulfate presents low anticoagulant activity**. Carbohydrate Polymers, v. 94, n.1, p. 647–654, 2013.

ARIMA, K. et al. **Amounts and compositional analysis of glycosaminoglycans in the tissue of fish**. Carbohydrate Research, v. 366, p. 25-32, 2013.

BASAPPA, M. S. et al. **Involvement of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells**. Glycobiology, v.19, n. 7, p. 735–742. Jul. 2009.

BRITO, A.S. et al. **A non-hemorrhagic hybrid heparin/ heparan sulfate with anticoagulant potential**. Carbohydrate Polymers. v. 99, p. 372–378, 2014.

CARLSSON, P.; KJELLÉN, L. Heparin Biosynthesis. In: LEVER, R.; MULLOY, B.; PAGE, C. P. **Heparin – A Century of Progress**, Springer, 2012, p. 23-42.

CHON, B. F.; BLANK, L. **Metabolic engineering of hyaluronic acid production**. The department of chemical engineerinf, university of Queensland, St. Lucia, Australia, 1998.

DAHLBACK, B. **Blood coagulation**. Lancet, v. 355, p. 1627-1632, 2000.

FLENGSRUD, R.; LARSEN, M. L., ODEGAARD, O. R. **Purification, characterization and *in vivo* studies of salmon heparin.** Thrombosis Research, v. 126, p. 409-417, 2010.

GANDRA, M., CAVALCANTE, M.C., PAVÃO, M.S. **Anticoagulant sulfated glycosaminoglycans in the tissues of the primitive chordate *Styela plicata* (Tunicata).** Glycobiology, v. 10, n. 12, p. 1333–1340, 2000.

GOMES, A.M. et al. **Unique extracellular matrix heparan sulfate from the bivalve *Nodipecten nodosus* (Linnaeus, 1758) safely inhibits arterial thrombosis after photochemically induced endothelial lesion.** Journal Biological Chemistry, v. 285, n. 10, p. 7312–7323, 2010.

GULATI, K., POLURI, K.M. **Mechanistic and therapeutic overview of glycosaminoglycans: the unsung heroes of biomolecular signaling.** Glycoconjugate Journal, v. 33, n.1, p. 1–17, 2016.

HIGASHI, K. et al. **Functional chondroitin sulfate from *Enteroctopus dofleini* containing a 3-Osulfo glucuronic acid residue.** Carbohydrate Polymers, v. 134, p. 557–565, 2015.

HILEMAN, R.E., FROMM, J.R., WEILER, J.M., LINHARDT, R.J. **Glycosaminoglycan-protein interactions: definition of consensus sites in glycosaminoglycan binding proteins.** BioEssays, v.20, n. 2, p. 156–167, 1998.

KATO, D. **Antiviral activity of chondroitin sulphate E targeting dengue virus envelope protein.** Antiviral Research, v. 88, n. 2, p. 236–243, 2010.

KIM, J. et al. **Selecion of a *Streptococcus equi* mutant and optimization of culture conditions for the production of high molecular weight hyaluronic acid.** Enzyme and Microbial Technology, v. 19, p. 440-445, 1996.

KRYLOV, V.B. **Preliminary structural characterization, anti-inflammatory and anticoagulant activities of chondroitin sulfates from marine fish cartilage.** Russian Chemical Bulletin, v.60, n. 4, p. 746, 2011.

LAMARI, F. N.; KARAMANOS, N. K. **Structure of Chondroitin Sulfate**. In: VOLPI, N. (Ed.). *Chondroitin Sulfate: Structure, Role and Pharmacological Activity*. Advances in Pharmacology, Elsevier, v. 53, p. 1-568, 2006.

LAURICELLA, A.M., CASTANON, M.M., KORDICH, L.C., QUINTANA, I.L. **Alterations of fibrin network structure mediated by dermatan sulfate**. *Journal Thrombosis and Thrombolysis*, v.35, p. 257–263,2013.

MAIMONE, M. M.; TOLLEFSEN, D. M. **Structure of a dermatan sulfate hexasaccharide that binds to heparin cofactor II with high affinity**. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 265, p. 18263-18271, 1990.

MEDEIROS, G.F. et al, **Distribution of sulfated glycosaminoglycans in the animal kingdom: widespread occurrence of heparin-like compounds in invertebrates**. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*, v. 1475, n. 3, p. 287–294, 2000.

MOUSAVI, S., MORADI, M., KHORSHIDAHMAD, T., MOTAMEDI, M. **Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review**. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, v.2015, p. 1-14, 2015.

MUZZARELLI, R.A., GRECO, F., BUSILACCHI, A., SOLLAZZO, V., GIGANTE, A., **Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: a review**. *Carbohydrate Polymers*, v. 89, n. 3, p. 723–739, 2012.

NAKANO, T., BETTI, M., PIETRASIK, Z. **Extraction, isolation and analysis of chondroitin sulfate glycosaminoglycans**. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, v. 2, p. 61-74, 2010.

NOGUEIRA, A. V. et al. **Viscera of fishes as raw material for extraction of glycosaminoglycans of pharmacological interest**. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 121, p. 239-248, 2019.

ODUAH, E., LINHARDT, R., SHARFSTEIN, S. **Heparin: past, present, and future**. *Pharmaceuticals*, v.9, n. 3, p. 38, 2016.

OSBORNE, S.A., DANIEL, R.A., DESILVA, K., SEYMOUR, R.B. **Antithrombin activity and disaccharide composition of dermatan sulfate from different bovine tissues.** *Glycobiology*, v. 18, p. 225–234, 2008.

OSBORNE, S. A. et al. **Extraction, purification and characterisation of dermatan sulphate from bovine collagen waste liquor.** *Food and Bioproducts Processing*, v.99, p. 244-251, 2016.

PHARMA, L., 2012. **Green Accounts**, Esbjerg. p. 2012.

PLACE, E.S., EVANS, N.D., STEVENS, M.M. **Complexity in biomaterials for tissue engineering.** *Nature Materials*. v.8, n. 6. p. 457–470, 2009.

POMIN, V.H., 2014. **Holothurian fucosylated chondroitin sulfate.** *Marine Drugs*, v. 12, n. 1, p. 232–254, 2014.

POMIN, V. H., 2015. **Dilemma in the glycosaminoglycan – Based therapy synthetic or naturally unique molecules?** *Medicinal Research Reviews*, v. 35, n. 6, p. 1195-210, 2015.

PURUSHOTHAMAN, A., SUGAHARA, K., FAISSNER, A. **Chondroitin sulfate “Wobble Motifs” modulate maintenance and differentiation of neural stem cells and their progeny.** *Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n.5, p. 2935–2942, 2012.

ROTH, M.; PAPAKONSTANTINO, E.; KARAKIULAKIS, G.. **Biological function of glycosaminoglycans.** In: Garg, H. G.; Cowman, M. K.; Hales, C. A. *Carbohydrate chemistry, biology and medical applications.* Elsevier, 2008, p. 209-226.

RUDD, T, R. et al. **Glycosaminoglycan origin and structure revealed by multivariate analysis of NMR and CD spectra.** *Glycobiology*, v. 19, p. 52-67, 2009.

SAYARI, N. et al. **Anticoagulant properties and cytotoxic effect against HCT116 human colon cell line of sulfated glycosaminoglycans isolated from the Norway lobster (*Nephrops norvegicus*) shell.** *Biomed Pharmacother*, v.80, p. 322–330, 2016

SAMPAIO, L. O.; NADER, H. B. **Emergence and structural characteristics of chondroitin sulfates in the animal kingdom.** *Advances in Pharmacology* v. 53, n. 05, p. 233–251, 2006.

SANTOS, J.C. et al. **Isolation and characterization of a heparin with low antithrombin activity from the body of *Styela plicata* (Chordata-Tunicata). Distinct effects on venous and arterial models of thrombosis.** *Thrombosis Research*, v. 121, n. 2, p. 213–223, 2007.

SHUHEI, Y., KAZUYUKI, S. **Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/ dermatan sulfate.** *Current Drug Discovery Technologies*, v. 5, n. 4, p. 289–301, 2008.

SERRANO, M.C. et al. **Chondroitin sulphate-based 3D scaffolds containing MWCNTs for nervous tissue repair.** *Biomaterials*, v. 35, n. 5, p.1543–1551, 2014.

SOARES DA COSTA, D., REIS, R.L., PASHKULEVA, I. **Sulfation of glycosaminoglycans and its implications in human health and disorders.** *Annual Review of Biomedical Engineering*.v. 19, p. 1-26, 2017.

SRICHAMROEN, A. et al., **Chondroitin sulfate extraction from broiler chicken cartilage by tissue autolysis**, v. 50, p. 607-612, 2013.

SUCASAS, L. F. A. **Avaliação do resíduo do processamento de pescado e desenvolvimento de co-produtos visando o incremento da sustentabilidade da cadeia produtiva.** 2011. 166f. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo, São Paulo.

SUGAHARA, K., MIKAMI, T. **Chondroitin/dermatan sulfate in the central nervous system.** *Current Opinion Structural Biology*, v. 17, n. 5, p. 536–545, 2007.

TINGBO, M. G. et al. **Type of carbohydrate in feed affects the expression of small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) glycosaminoglycans (GAGs) and interleukins in skeletal muscle of Atlantic cod (*Gadus morhua* L.).** *Fish e Shellfish Immunology*, v. 32, p. 582-589, 2012.

TORRI, G., GUERRINI, M. **Quantitative 2D NMR analysis of glycosaminoglycans.** In: HOLZGRABE, U., WAWER, I., DIEHL, B.). NMR spectroscopy in pharmaceutical analysis, p. 407-428, Elsevier, 2008

UNGER, S. et al. **Phenotypic features of carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3) deficiency in 24 patients: congenital dislocations and vertebral changes as principal diagnostic features.** American Journal of Medical Genetics, v. 152, n. 10, p. 2543–2549, 2010.

VALCARCEL, J. et al., Glycosaminoglycans from marine sources as therapeutic agents. **Biotechnology Advances;** v. 35, p. 711-725, 2017.

VOLPI N. Therapeutic applications of glycosaminoglycans. **Current Medicinal Chemistry;** v. 13, p. 1799-1810, 2006.

VOLPI, N. **Analytical Aspects of Pharmaceutical Grade Chondroitin Sulfates.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 96, n. 12, p. 3168-3180, 2007.

VOLPI, N., MACCARI, F. **Structural characterization and antithrombin activity of dermatan sulfate purified from marine clam *Scapharca inaequivalvis*.** Glycobiology, v. 19, p. 356–367, 2009.

XU, H., YAN, Y., LI, S. **PDLLA/chondroitin sulfate/chitosan/NGF conduits for peripheral nerve regeneration.** Biomaterials, v. 32, n. 20, p. 4506–4516, 2011.