

**БИОСИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ
КОЛЛАГЕНА,
ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ И
ПРОТЕОГЛИКАНОВ**

Содержание

- Синтез и катаболизм коллагена.
- Заболевания, связанные с нарушением синтеза и созревания коллагена
- Синтез и катаболизм эластина.
- Синтез муцинов, особенности их аминокислотного состава и олигосахаридных цепей.
- Роль муцинов в построении пелликулы.
- Биосинтез гликозаминогликанов.
- Разрушение гликозаминогликанов, и ферменты, принимающие участие в этом процессе.
- Синтез и распад протеогликанов.

ЭТАПЫ СИНТЕЗА И СОЗРЕВАНИЯ КОЛЛАГЕНА

Коллаген синтезируют и поставляют в межклеточный матрикс почти все клетки (фибробласты, хондробласты, остеобласты, одонтобласты, цементобласты, кератобласты и др.).

- Синтез коллагена включает два этапа.

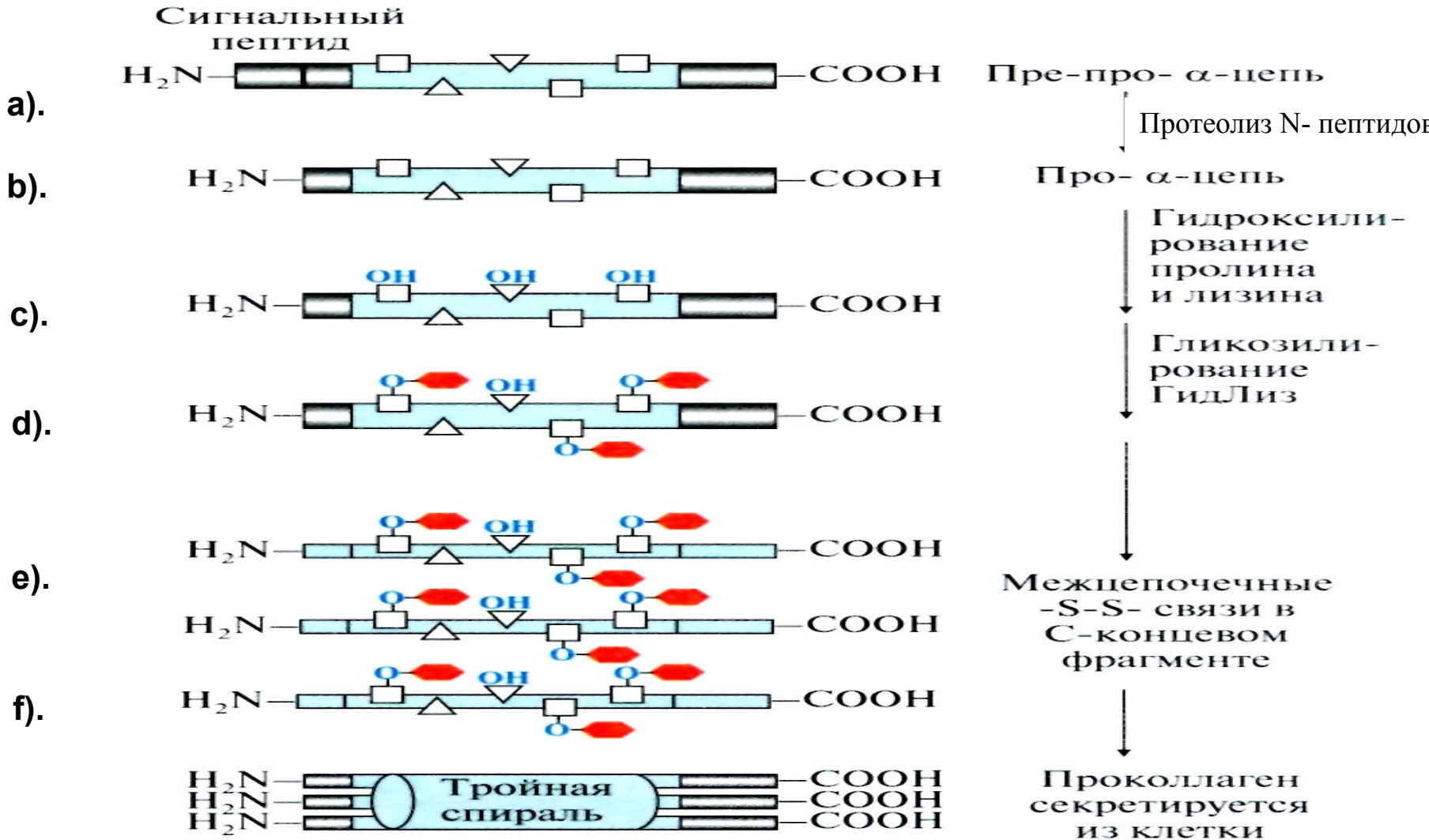
I - внутриклеточный

II - внеклеточный

На *внутриклеточном этапе* происходит трансляция и посттрансляционная модификация полипептидных цепей, и на *внеклеточном* - модификации белка, завершающаяся образованием коллагеновых волокон.

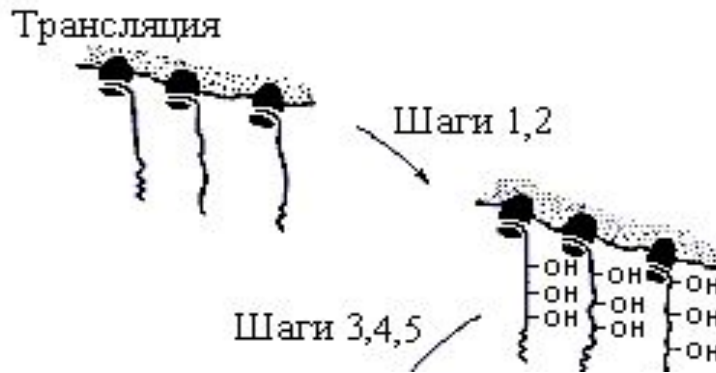
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СТАДИИ СИНТЕЗА КОЛЛАГЕНА (ЭТАП I)

Внутриклеточные стадии синтеза коллагена



Внутриклеточный этап синтеза коллагена

1. Синтез α -цепей коллагена на полирибосомах – пре-про- коллагена.



2. Сигнальный пептид ориентирует синтез молекулы в полость ЭР. Здесь он отщепляется - образуется "проколлаген", который имеет в своем составе дополнительные участки – N- и С-концевые пептиды 100 и 250 аминокислот соответственно. В состав С-концевого пептида входят остатки ЦИС, которые нужны для образования внутри- и межцепочечные дисульфидные связи.

Гидроксилирование остатков пролина и лизина, которое начинается в период трансляции полипептидной цепи вплоть до её отделения от рибосом. Эти реакции катализируют **гидроксилазы**.

- ❖ Гидроксилазы пролина и лизина в активном центре содержат Fe^{2+} , а аскорбиновая кислота, которая легко окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту, необходима для сохранения атома железа в ферроформе

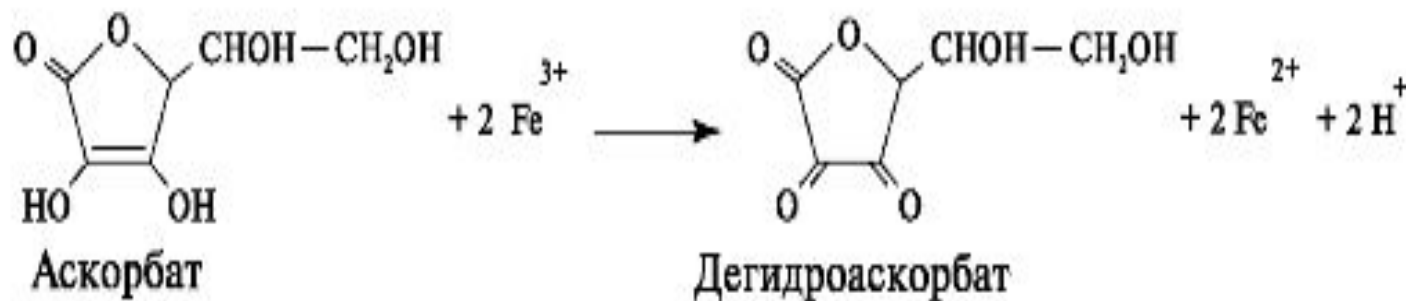


Рис. 1.2. Структурная формула аскорбиновой кислоты.

Реакция гидроксирования:

- один атом кислорода присоединяется к четвёртому атому углерода в остатке пролина;
- второй атом кислорода включается в янтарную кислоту, которая образуется при декарбоксилировании 2-оксоглутарата.

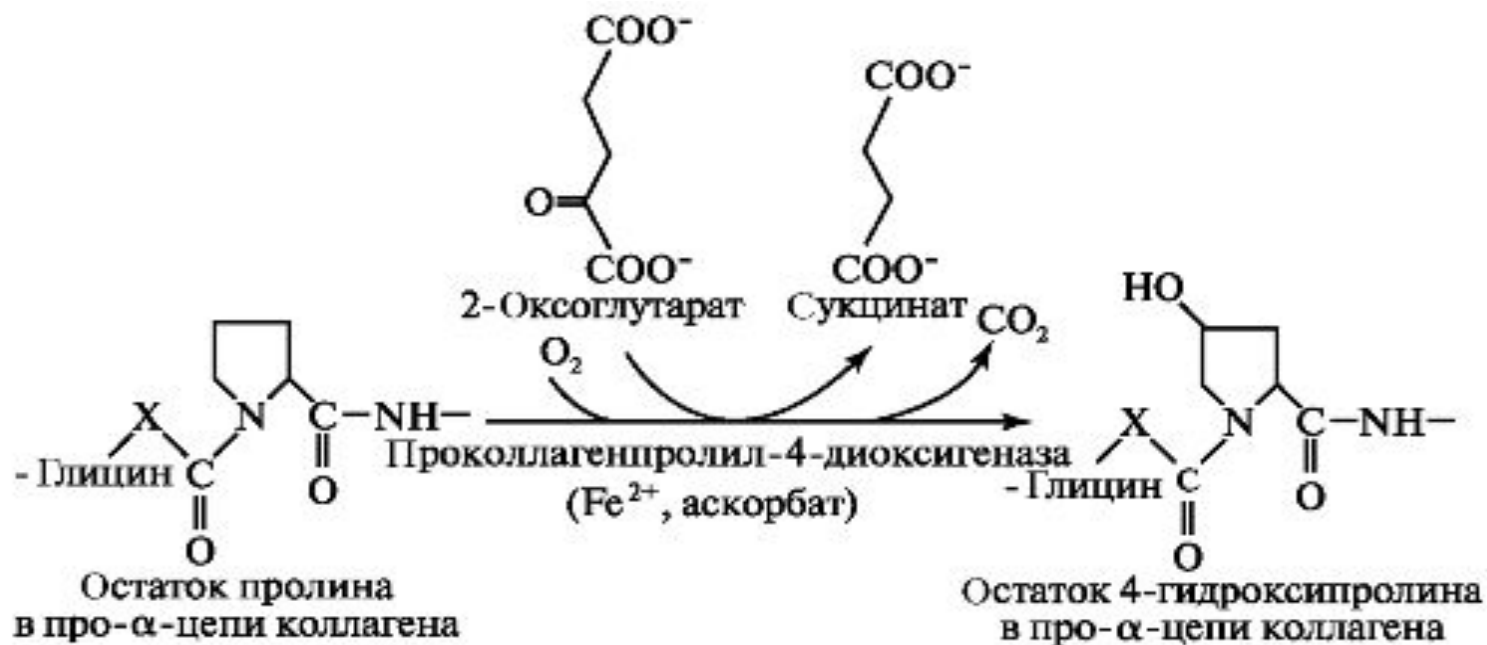
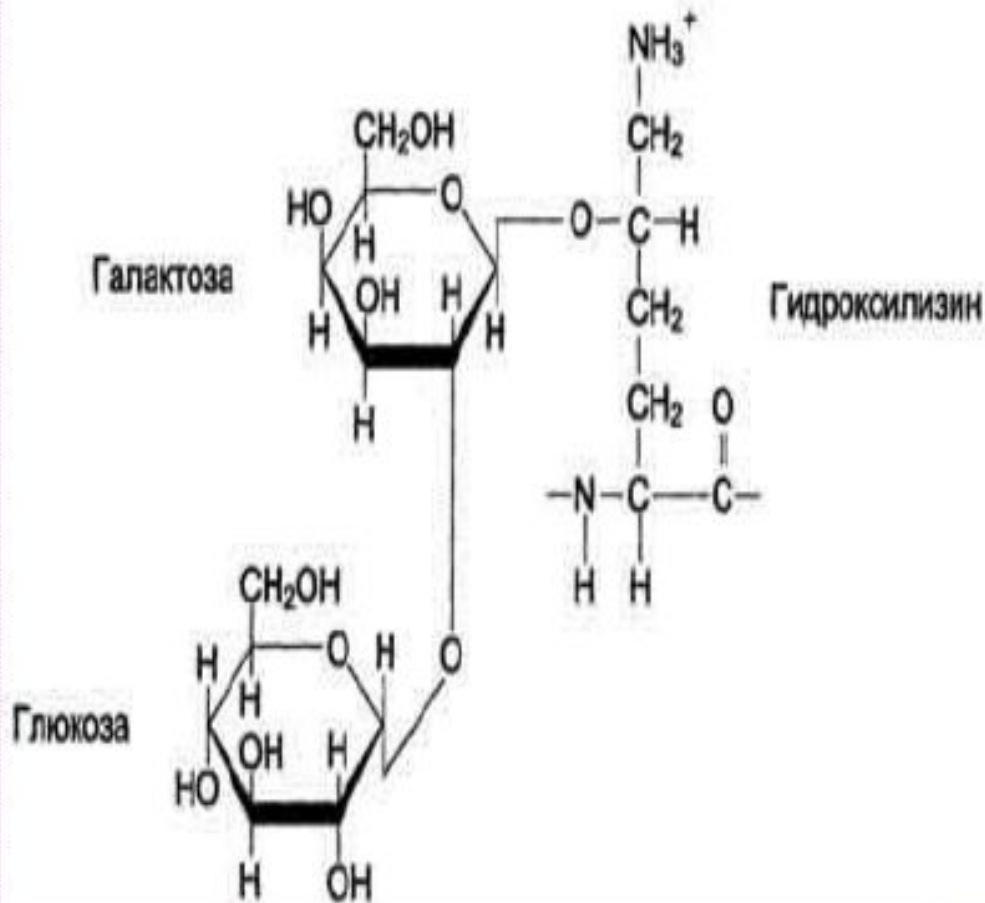


Рис. 1.3. Гидроксирование остатков пролина в проколлагеновой α -цепи с образованием 4-гидроксипролина.

Гидроксипролин участвует в образовании водородных связей в тройной спирали коллагена.

Гидроксилизин подвергается гликозилированию и образуется **аллизин**, который участвует в образовании сшивок между молекулами коллагена при сборке фибрилл.

Следующая посттрансляционная модификация радикалов аминокислот про- α -цепи коллагена — гликозилирование остатков гидроксилизина. К ОН — группам радикала гидроксилизина гликозилтрансферазы могут присоединять остатки галактозы, глюкозы (d).



Углеводные компоненты связываются с ОН - группами гидроксилизина **O - гликозидными связями с образованием **аллизина**.**

Чаще всего углеводными компонентами являются **глюкоза или дисахарид **галактозил-глюкоза**.**

Формирование **тройной спирали проколлагена**, который затем **секретируется из клетки.**

По окончании гидроксилирования и гликозилирования три про- α -цепи коллагена соединяются между собой водородными связями, в С- концевых фрагментах формируются дисульфидные мостики (e) и происходит формирование молекул проколлагена (f). Далее молекулы проколлагена из ЭПР перемещаются в *аппарат Гольджи*, где они включаются в секреторные гранулы и в их составе поступают во *внеклеточное пространство* (g).

Каждая **α – цепь проколлагена** соединяется **водородными связями** с двумя другими α – цепями проколлагена.

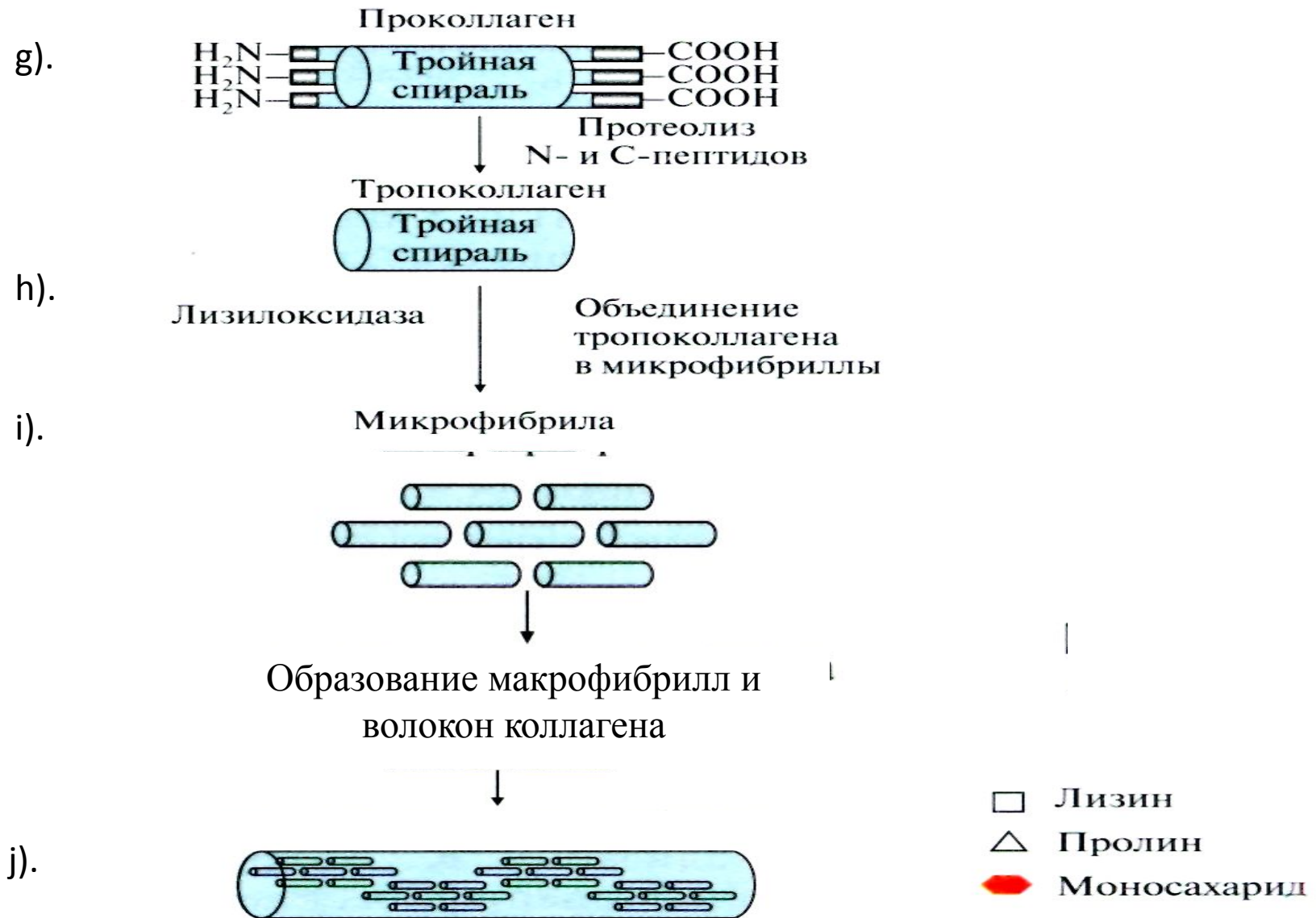
Образуются **дисульфидные связи** внутри- и между полипептидными цепями.

Дисульфидные связи внутри цепей возникают между остатками **цистеина** на С- и N- концах проколлагена (С- и N – пептиды).

Дисульфидные связи на С- и N-концах проколлагена важны для предотвращения образования крупных фибрилл.



Внеклеточные стадии синтеза коллагена (этап II)



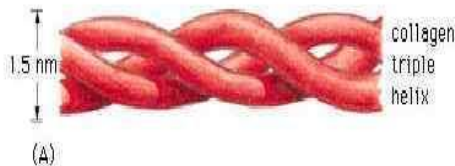
Этапы формирования коллагенового волокна

II. Внеклеточный этап - модификация молекул проколлагена

Первой модификацией внеклеточного этапа является частичный протеолиз. Под действием аминопептидазы и карбоксипептидазы отщепляются N- и C-концевые пептиды. Три полипептидные цепи спирально навиваются друг на друга, в результате образуется тройная спираль коллагена – **тропоколлаген (h)**.

Структурная единица коллагена –

тропоколлаген.



Аминокислотный состав

коллагена:

1/3 – глицин;

1/5 – пролин и

гидроксипролин;

1/10 – аланин.

Гидроксилирование и гликозилирование лизина необходимо также для сборки из молекул тропоколлагена коллагеновых микрофибрилл (**i**), а затем макрофибрилл - коллагеновых волокон (**j**).

Внеклеточный этап - модификация молекул проколлагена

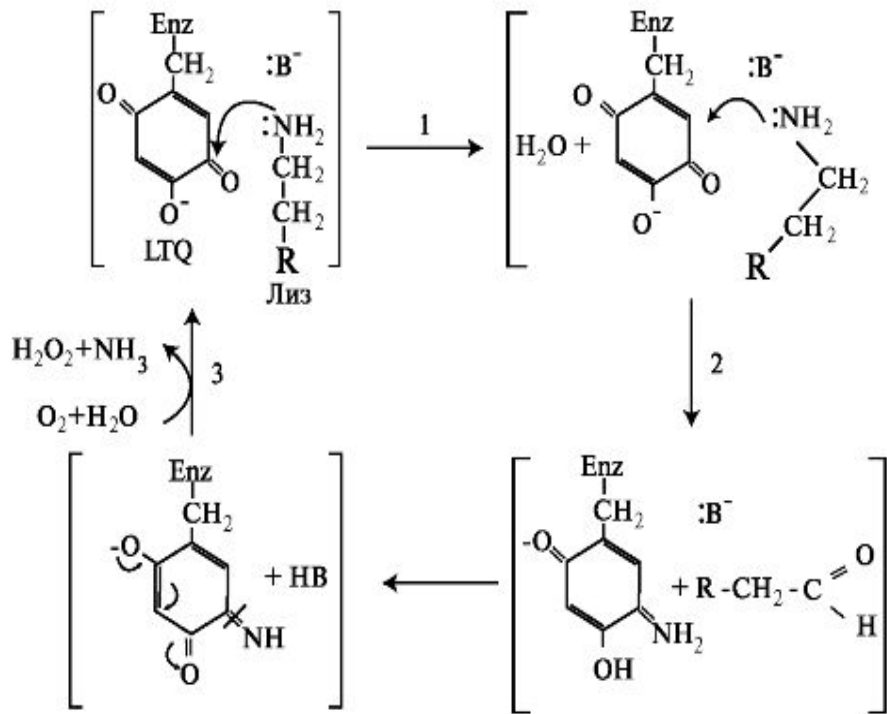
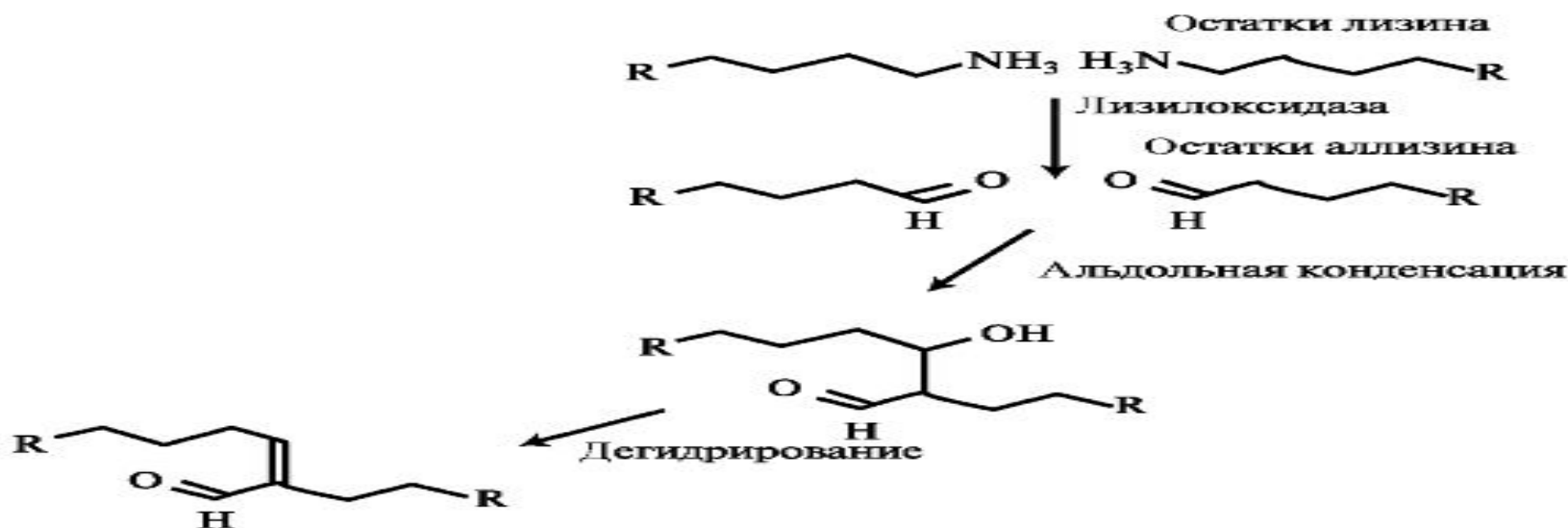


Рис. 1.4. Окисление лизина в структуре коллагена:

1 - формирование фермент-субстратного комплекса; 2 - NH_3^+ переносится на тирозинхинон (LTQ) и происходит окисление лизина с последующим вытеснением аллизина из активного центра; 3 - в активный центр фермента входят молекулы O_2 и H_2O и происходит освобождение NH_3 и H_2O_2 . При этом LTQ возвращается в исходное состояние (Enz - фермент).

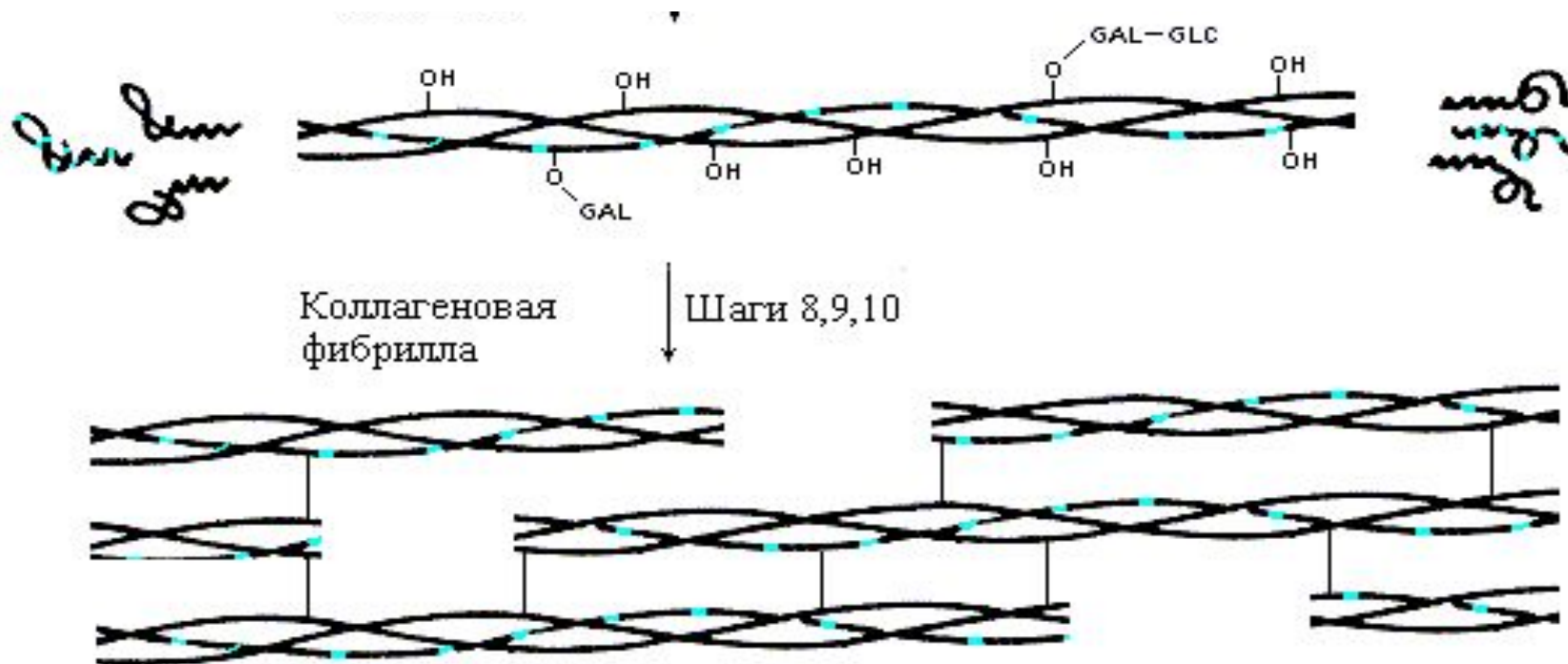
Объединению молекул тропоколлагена в микрофибриллы (фибриллогенез) способствует также образование аллизина (альдегид лизина) и гидроксиаллизина (альдегид гидроксилизина). Ковалентное «сшивание» молекулы тропоколлагена по принципу «конец-в-конец» с образованием нерастворимого коллагена. В процессе принимает участие фермент лизилоксидаза (содержит ФАД и Cu^{2+}). После этого коллаген приобретает свою уникальную прочность, становится нерастяжимым волокном.

На следующем этапе аллизин и 5-гидроксиаллизин конденсируются вместе с лизиловыми и гидроксизиловыми остатками; формируются внутри- и межмолекулярные поперечные связи. В реакции конденсации аллизина с остатком лизина другой цепи образуется основание Шиффа. В случае альдольной конденсации двух остатков аллизина образуются альдольные межмолекулярные связи (лизиннорлейцин). **Альдольная конденсация характерна для коллагена костной ткани и дентина, а основания Шиффа наиболее часто встречаются в коллагенах сухожилий.**



Окисление лизина и формирование альдольной межмолекулярной связи в реакциях альдольной конденсации двух остатков аллизина.

Ассоциация молекул коллагена по принципу «бок-в-бок».



Ассоциация молекул («сшивка») нерастворимого коллагена по принципу «бок-в-бок». Сборка фибрилл происходит таким образом, что каждая последующая цепочка сдвинута на $1/4$ своей длины относительно предыдущей цепи. **В твердых тканях эти просветы выполняют роль центров минерализации.**

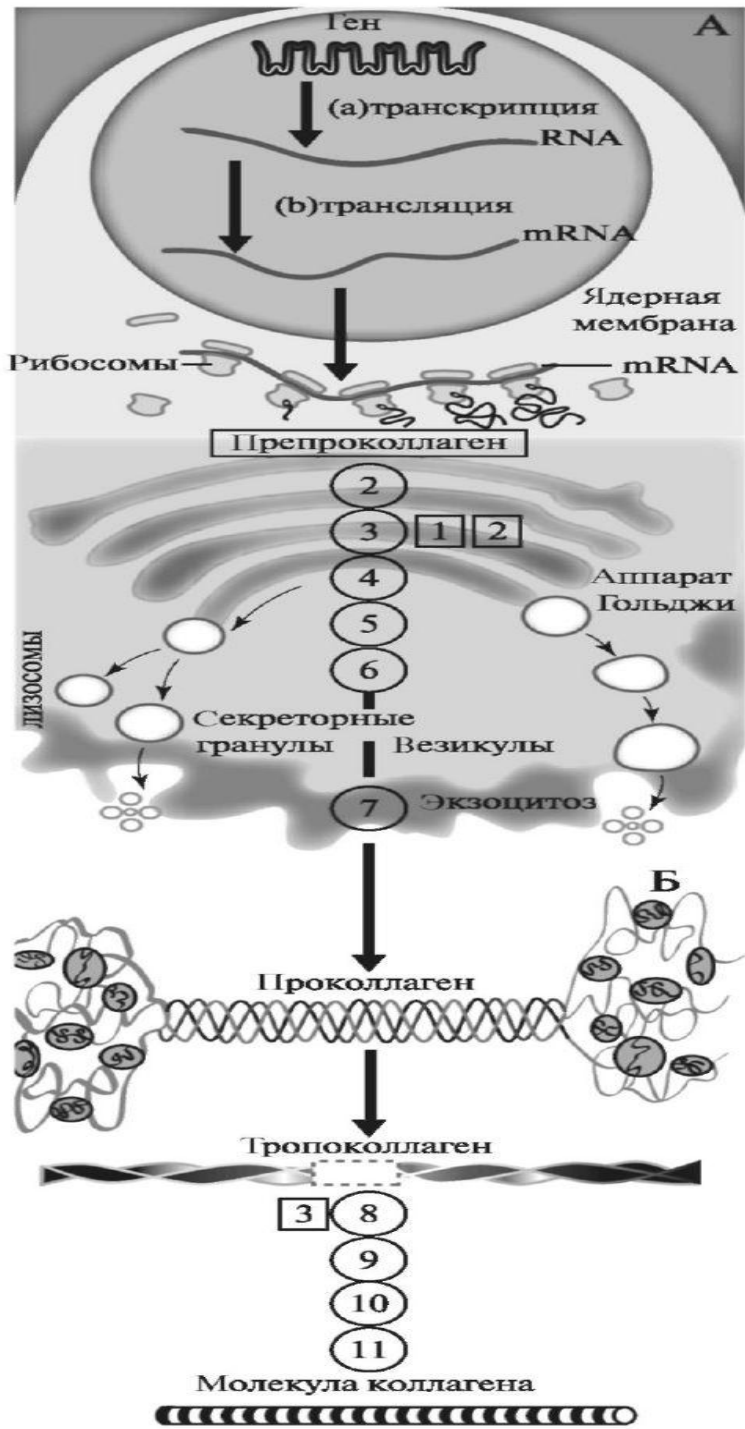


Рис. 1.1. Синтез коллагена. Схема синтеза коллагена: *А* - внутриклеточный этап, *Б* - внеклеточная модификация белка. Цифрами обозначены реакции синтеза. *1a* - транскрипция, *1b* - трансляция проколлагеновых цепей, *2* - отщепление сигнального пептида, *3* - гидроксирование остатков пролина и лизина, *4* - гликозилирование, *5* - гидроксирование и аспарагина, *6* - образование дисульфидных связей в N- и C- концевых пептидах, *7* - экзоцитоз белковой молекулы, *8* - отщепление N- и C- концевых пептидов, *9* - регулируемая сборка фибрилл, *10* - окисление лизина и 5- гидроксизина до аллизинов, *11* - образование поперечных сшивок с формированием полимерных пептидов

Ферменты:

- 1* - проколлагенпролин-4-диоксигеназа;
- 2* - проколлагенлизин-5-диоксигеназа;
- 3* - протеин-лизин-6-оксидаза.

Прочность соединения молекул
тропоколлагена в микрофибриллах
обеспечивается поперечными
ковалентными сшивками, которые
образуются между радикалами
аминокислот — лизина, гидроксизина,
аллизина, гидроксиаллизина. Для
формирования этих связей необходимо
присутствие не только витамина С, но
также витаминов В₃, В₆, ионов Fe²⁺, Cu²⁺.

Все типы коллагенов в зависимости от структуры делят на несколько групп:

- фибриллообразующие,
- ассоциированные с фибриллами коллагена,
- сетевидные,
- микрофибриллы,
- заякоренные фибриллы и др.

Основная масса коллагенов, присутствующих в тканях полости рта, относится к фибриллообразующим.

Типы коллагеновых белков в тканях полости рта

Ткани полости рта	Типы коллагена
Дентин зуба	I, III, IV, V, VI
Пульпа зуба	I, III, V, VI
Цемент зуба	I, II, III, V, XII, XIV
Периодонтальные волокна	I, III, V, VI
Слизистая оболочка	III, IV, V, VI, XII
Костная ткань	I, III, IV, V, VI
Хрящевая ткань	II, VI, IX, XII, XIV

Таблица 1.1

Локализация основных типов коллагеновых белков в тканях полости рта.

Для тканей полости рта характерно присутствие коллагена I, III, V и VI типов.

Регуляция обмена коллагена

Синтез коллагена регулируется разными способами.

1. Сам коллаген и N-про-пептиды после своего отщепления тормозят трансляцию коллагена по принципу отрицательной обратной связи.
2. Аскорбиновая кислота стимулирует синтез коллагена и протеогликанов, а также деление фибробластов.
3. Гормональная регуляция:
 - Глюкокортикоиды тормозят синтез коллагена (путём снижения уровня мРНК проколлагена и ингибированием активности ферментов пролил- и лизилгидроксилазы. Недостаточное гидроксирование остатков пролина и лизина повышает чувствительность коллагена к действию коллагеназы и неспецифических протеаз). Это проявляется уменьшением толщины дермы, а также атрофией кожи в местах продолжительного парентерального введения этих гормонов.
 - Половые гормоны. Обмен коллагена в матке находится под контролем половых гормонов. Синтез коллагена кожи зависит от содержания эстрогенов (усиливается). Поэтому у женщин в менопаузе снижается содержание коллагена в дерме. Т
 - тиреоидный и паратиреоидный гормоны повышают активность коллагеназ и усиливают внеклеточную деградацию коллагеновых фибрилл. В противоположность им ряд факторов роста, а также инсулин и соматомедин, стимулирующие рост и деление клеток, способствуют их образованию.

Table 4-2. Some Mediators That Affect Collagen Synthesis

Mediator	Major Source	Collagen Synthesis
Growth factors		
PDGF	Platelets, macrophages, smooth muscle cells, epithelium	↑
TGF-β*	Platelets, macrophages	↑
FGF	Platelets, macrophages, matrix	↑
IGF	Serum, matrix	↑
Cytokines/lymphokines		
IL-1 _{α,β} †	Macrophages, most cells	↓
IFN-γ	Lymphocytes	↓
TNF-α	Monocytes/macrophages	↓
Hormones		
Glucocorticoids‡	...	↓
Others		
PGE ₂	Monocytes/macrophages	↓

* Stimulates synthesis of other matrix components as well, and TIMP; decreases MMP synthesis.

† Enhances matrix degradation through MMP synthesis.

Катаболизм коллагена



- Распад коллагена происходит медленно под действием **коллагеназ**.
- Основной фермент - **Ca^{2+} , Zn^{2+} - зависимая коллагеназа (металлопротеиназа)** расщепляет пептидные связи в определенных участках коллагена.
- Образующиеся фрагменты спонтанно денатурируют и становятся доступными для действия других **протеолитических ферментов**.

Основной маркер распада коллагена - **гидроксипролин**



- Важнейшим метаболитом, характеризующим скорость распада коллагена, является **гидроксипролин - 85-90%** этой аминокислоты освобождается в результате гидролиза коллагена.
- Повышение содержания **гидроксипролина** в плазме крови увеличивается при распаде коллагена и нарушениях его созревания, что может приводить к развитию патологий - **коллагенозов и фиброзов.**

Нарушение синтеза коллагеновых белков у человека

Любые нарушения в синтезе коллагеновых белков клинически проявляются, в первую очередь

- ✓ изменением со стороны зубочелюстной системы в виде кровоточивости дёсен,
- ✓ подвижности и выпадения зубов,
- ✓ множественного кариеса.

Причины:

- ✓ недостаток в организме витаминов
- ✓ ионов Cu^{2+} , Fe^{2+}
- ✓ генетические дефекты и аутоиммунные состояния.

При цинге - заболевании, возникающем вследствие недостатка аскорбиновой кислоты, страдает гидроксирование остатков пролина и лизина в структуре проколлагена. Структуры, используемые для сборки коллагеновых фибрилл, а затем волокон, рассыпаются, что приводит к хрупкости и ломкости кровеносных сосудов (кровоточивости десен), разрушению и выпадению зубов. Нарушение синтеза коллагена в пульпе и дентине приводит к развитию множественного кариеса, страдают периодонтальные связки.

Структура коллагена при сахарном диабете

- При сахарном диабете вследствие неспособности клеток захватывать глюкозу из плазмы крови нарушается процесс внутриклеточного гликозилирования проколлагеновых α-цепей.
- При попадании проколлагена во внутриклеточное пространство присоединение углеводов происходит неферментативным путем, что также нарушает структуру коллагеновых фибрилл и неколлагеиновых белков.
- Развивается тяжелая форма пародонгига, плохо поддающаяся лечению.
- У детей, которые родились от матерей, страдающих сахарным диабетом 1-т типа, диагностируют системные гипоплазии твердых тканей зуба.

Несовершенный остеогенез— это генетическое нарушение, которое вызывает в организме недостаточное или неправильное образование фиброзной ткани, основным компонентом которой является коллаген.



У пациентов с таким диагнозом нередко отмечают патологические проявления в виде: атрофии мышечных тканей; зубных аномалий; гипермобильности суставов; тугоухости в прогрессирующей форме; деформации костных тканей.

МЕТАБОЛИЗМ ЭЛАСТИНА

Синтез эластина:

Синтез и созревание белка эластина состоит из двух этапов: *внутриклеточный* и *внеклеточный*.

1. Синтез тропоэластина.
2. Образование нерастворимого эластина.

I. Внутриклеточный этап. Мономерная форма эластина синтезируется *на рибосомах, связанных с ЭПР*, и называется тропоэластином. В ЭПР происходит ограниченное гидроксилирование пролина.

II. Внеклеточный этап. Молекулы эластина связываются в волокнистые тяжи с помощью поперечных сшивок - десмозина и изодесмозина (рис.), придающие ему особенные эластические свойства. Десмозин и изодесмозин образуются из 4 остатков аминокислот лизина, соединенных так, что возникает подобие пиридинового кольца. Благодаря этой структуре, десмозин и изодесмозин способны присоединять четыре полипептидные цепи белка эластина и формировать волокна эластина.

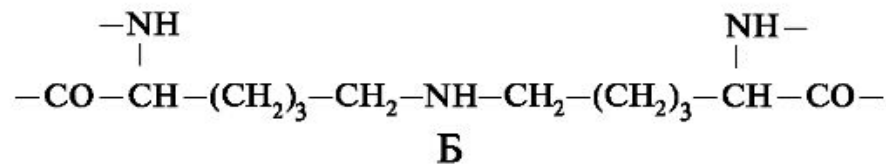
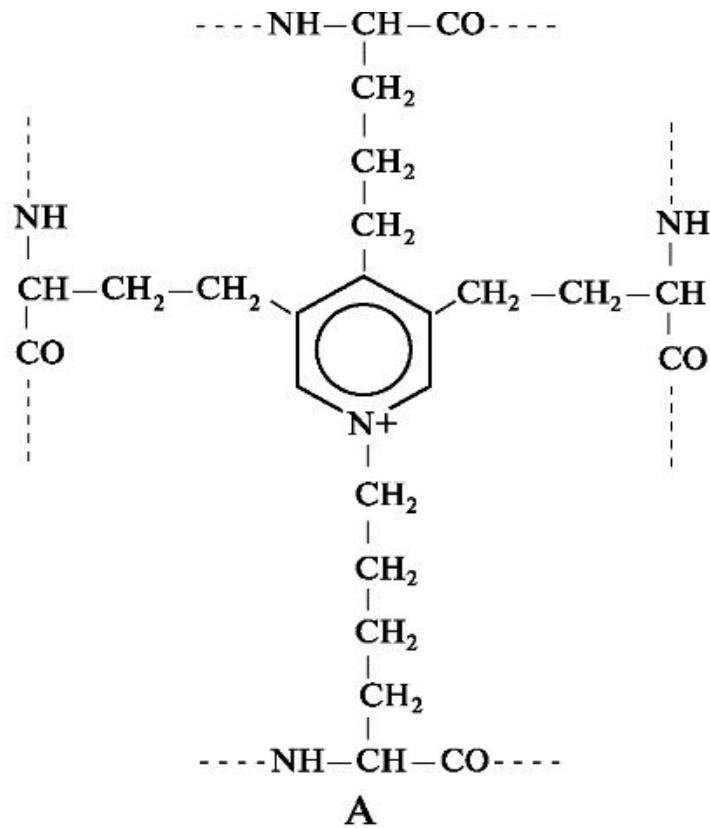


Рис. Поперечные сшивки в структуре эластина: *A* - десмозин, образованный четырьмя остатками лизина; *B* - лизиннорлейцин, образованный двумя остатками лизина.

Аминокислотный состав эластина:

- - 27% глицина;
- - 19% аланина;
- - 10% валина;
- - 4,7% лейцина.
- Благодаря наличию аминокислот с гидрофобными радикалами, необычных ковалентных сшивок между их цепочками - волокна эластина не имеют строго определенной конформации и могут растягиваться и сжиматься в разных направлениях, придавая тканям свойства эластичности
-

СТРУКТУРА ЭЛАСТИНА

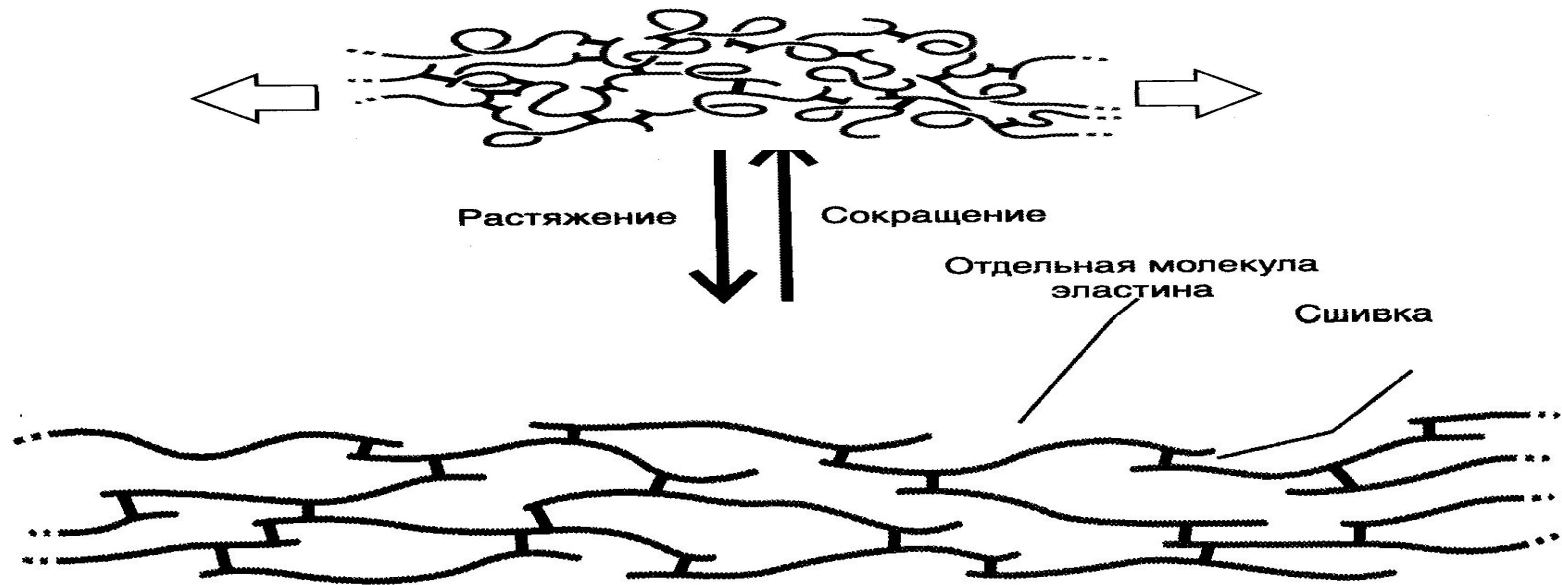


Рис. 1.14. Структурная модель эластина: *А* - состояние расслабления; *Б* - состояние растяжения.

Катаболизм эластина:

В расщеплении эластина участвует **эластаза** полиморфноядерных лейкоцитов, которая являясь эндопептидазой, преимущественно расщепляет связи, образованные карбоксильными группами алифатических аминокислот. Активность эластазы ингибирует белок α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ).

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЭЛАСТИНА

При снижении образования десмозинов (или их отсутствии) поперечные сшивки образуются в недостаточном количестве или не образуются вообще. Вследствие этого у эластических тканей снижается предел прочности на разрыв и появляются такие нарушения:

истонченность,

вялость,

растяжимость, т.е. утрачиваются их резино-подобные свойства.

Причины нарушений структуры эластина:

- снижение активности лизилоксидазы, вызванное дефицитом меди или пиридоксина;
 - дефицит лизилоксидазы при наследственных заболеваниях;
 - синдром Менкеса - нарушение всасывания меди.
- В тканях десны эластаза не активна.
 - При развитии воспалительного процесса увеличивается количество полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые становятся источником эластазы.
 - Увеличение количества фермента отмечается на фоне снижения уровня α -антитрипсина.
 - Это приводит к деструкции эластичных волокон при гингивите и пародонтите.

Состав и строение муцинов (от англ. mucus – слизь)

Гликопротеины, в которых много остатков пролина (до 50%), серина, треонина и углеводных цепей полисахаридов (50-70%).

- Аминокислотные остатки пролина вызывают изгибы полипептидной цепи, к серину и треонину О-гликозидными связями крепятся короткие полисахаридные цепи. Вторая особенность аминокислотного состава муцинов – большое количество цистеиновых остатков.
- **Углеводный состав муцинов представлен пятью типами моносахаридов:** фукозой (Fuc), галактозой (Gal), N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), N-ацетил-галактозамин (GalNAc) и сиаловыми кислотами. Сиаловые кислоты — обобщенное название производных нейраминовой кислоты. Имеется незначительном присутствии в муцинах и других моносахаридов. Перечисленные моносахариды образуют олигосахаридные цепочки, содержащие от 1 до 22 (в среднем 8–10) моносахаридных остатков. Цепочки связаны О-гликозидной связью, в образовании которой участвуют N-ацетилгалактозамин и гидроксильная группа боковой цепи серина или треонина.

Синтез муцинов

Высокоспециализированные клетки поднижнечелюстных и подъязычных слюнных желез синтезируют белок **муцин**.

В этих клетках хорошо развиты шероховатый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, обеспечивающие гликозилирование белка.

Синтез полипептидной цепи муцинов, как и других гликопротеинов, происходит на полирибосомах, связанных с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом. Растущий пептид котрансляционно транслоцируется через мембрану ретикулума в его полость, где происходит N-гликозилирование муцинов. После этого они переносятся в транспортных пузырьках в аппарат Гольджи, где происходит O-гликозилирование.

Присоединения GalNAc к остаткам серина и треонина обеспечивается GalNAc-трансферазой, происходит в цис-цистернах аппарата Гольджи. После присоединения GalNAc дальнейшее гликозилирование идет путем добавления различных моносахаридов специфическими гликозилтрансферазами. Завершается O-гликозилирование в транс-цистернах аппарата Гольджи.

После завершения гликозилирования муцины упаковываются в секреторные гранулы. Секреция муцинов из гранул осуществляется по механизму экзоцитоза. Большую роль в нем играют ионы кальция, так как при экзоцитозе из гранул освобождается много кальция. Ионы кальция экранируют отрицательный заряд муцинов, в результате чего они могут плотно упаковываться в грануле. Секреция муцинов из гранул контролируется как на нейральном, так и гормональном уровне.

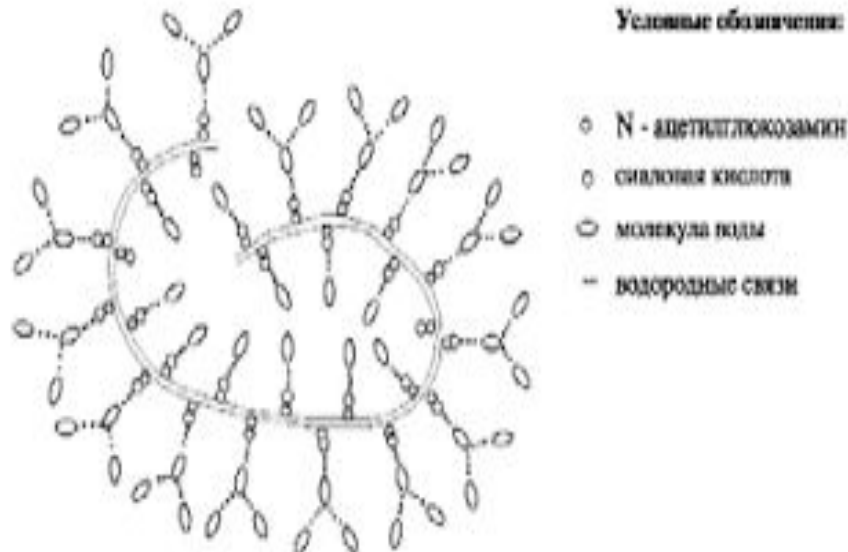
- В слюне присутствует муцин-1 (Mr 250 кДа) и муцин-2 (Mr 100 кДа).
- Внутренние поверхности ротовой полости, желудка и кишечника покрыты муцином, который защищает эпителий пищеварительного тракта от разрушения ферментами и действия соляной кислоты.
- В ротовой полости муцин слюны предохраняет эпителий от
 - механических,
 - термических
 - химических воздействий

MG1-плотно адсорбируется на поверхности зуба, способствуя образованию эмалевой пленки, тем самым защищая поверхность зуба от химических и физических воздействий, включая кислотные воздействия.

MG2-также связывается с поверхностью зуба, но легко смещается, однако способствует очищению полости рта от бактерий путем агрегации

Муцины выполняют специфические функции:

- Основные белки, обеспечивающие вязкость слюны. Муцины участвуют в образовании мицелл слюны, (помогают структурировать слюну), благодаря способности связывать воду.
- Молекулы муцинов вместе с белками, богатые пролином (ББП) образуют слизистую пленку (пелликулу), которая защищает клетки ротовой полости от бактериальных, вирусных, химических и др. воздействий.
- Выполняют роль смазки не только в полости рта, но и в кишечнике, бронхах.
- Молекула муцинов похожа на гребенку и может связывать большое количество молекул воды. • На рисунке к полипептидной цепи (сплошная линия) прикреплены полисахаридные цепочки.



Протеогликаны и гликозаминогликаны

Протеогликаны – состоят из различных стержневых (коровых) белков, к которым через N- и O-гликозидные связи присоединены олигосахариды, связанные с цепями гликозамингликанов (рис). **1 молекула СОР-белка может присоединить до 100 ГАГ.**

Гликозаминогликаны – линейные гетерополисахариды, собранные из большого числа повторяющихся *дисахаридных* единиц, в состав которых входят уроновая кислота (d-глюкуроновая или L-идуроновая) и ацетилированный гексозамин (N-ацетилглюкозамин- или -ацетилгалактозамин).

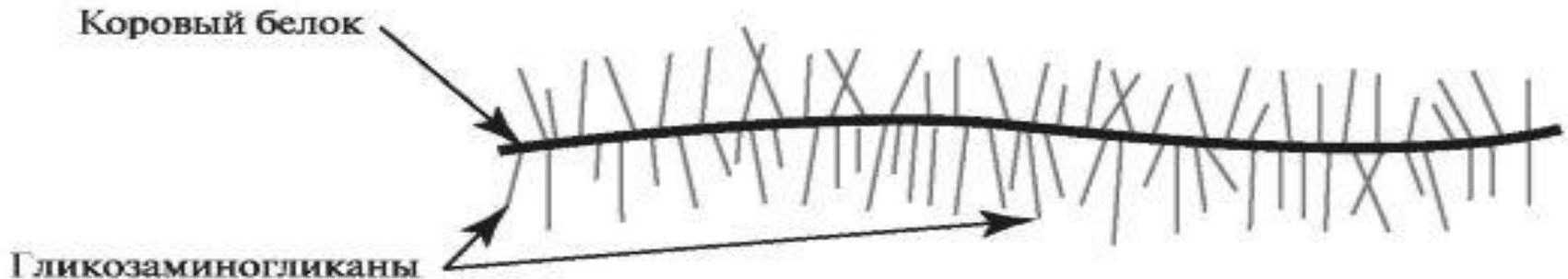


Рис. Строение протеогликана.

Особенности строения важнейших гликозаминогликанов

Представитель	Гексуриновая кислота	Гексозамин
гиалуроновая кислота	Глюкуроновая	N-ацетилглюкозамин
хондроитин-6сульфат	Глюкуроновая	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат
хондроитин-4-сульфат	Глюкуроновая	N-ацетилгалактозамин-4-сульфат
Дерматансульфаты	Идуриновая	N-ацетилгалактозамин-4-сульфат
Кератансульфаты	галактоза	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат
гепарин гепарансульфаты	глюкуронат -2-сульфат	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат

Все ГАГ делятся на две группы: связанные с коровым белком в составе протеогликанов (дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат) и не связанные с коровым белком (гиалуроновая кислота).

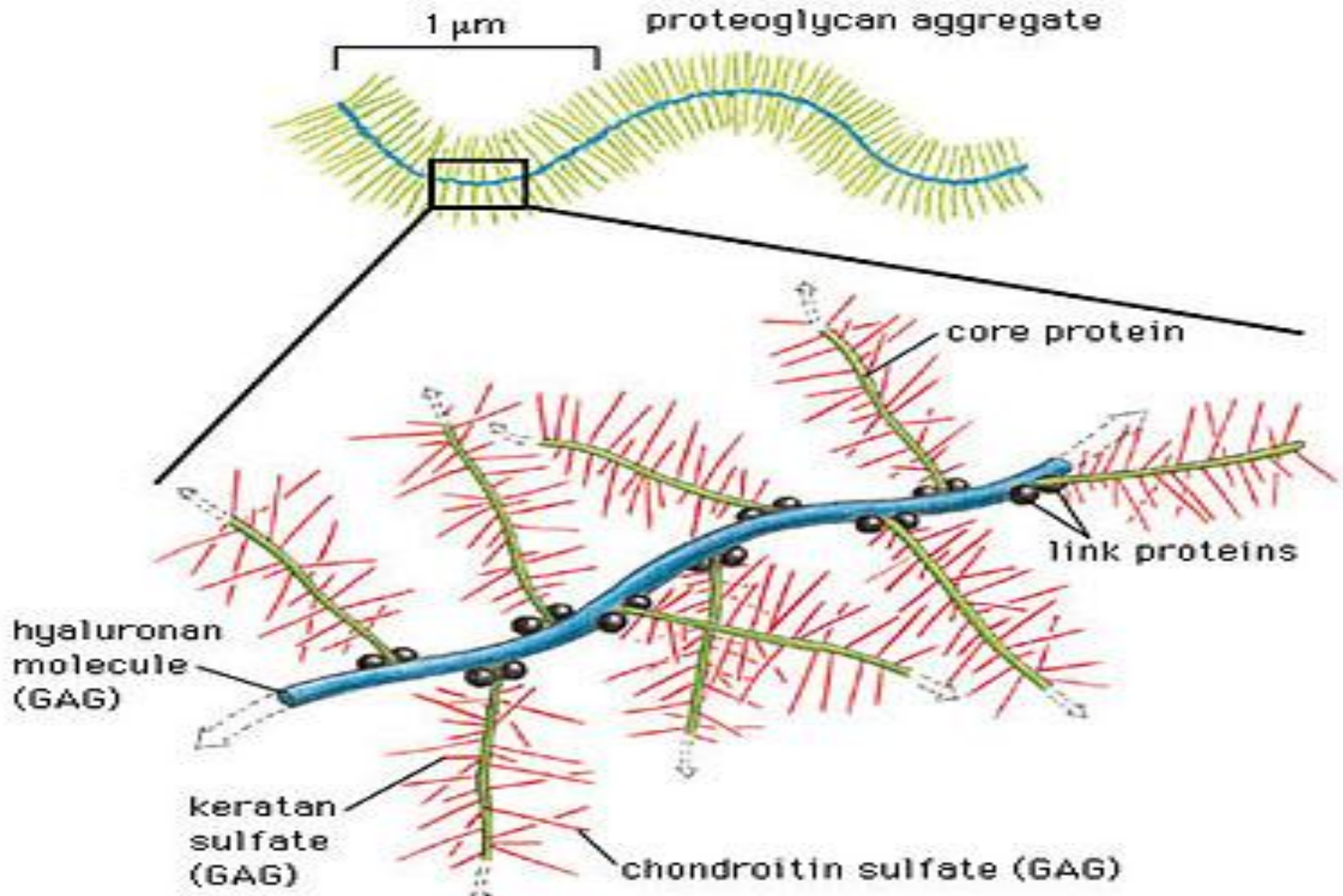
Белковый компонент (коровый белок) протеогликанов синтезируется на рибосомах ЭПР, а ГАГ - в аппарате Гольджи. Синтезу полисахаридных структур на основе корового белка предшествует присоединение к гидроксильной группе серина, треонина или аспарагина трисахарида (-ксилоза-галактоза-галактоза-) - затравка для синтеза ГАГ.

Остальная часть цепи ГАГ, построенная из повторяющихся дисахаридных единиц (А и Б), синтезируется путем присоединения (n раз) углеводных остатков (рис).



Коровый белок

Структура надмолекулярного протеогликанового комплексу



Синтез протеогликанов

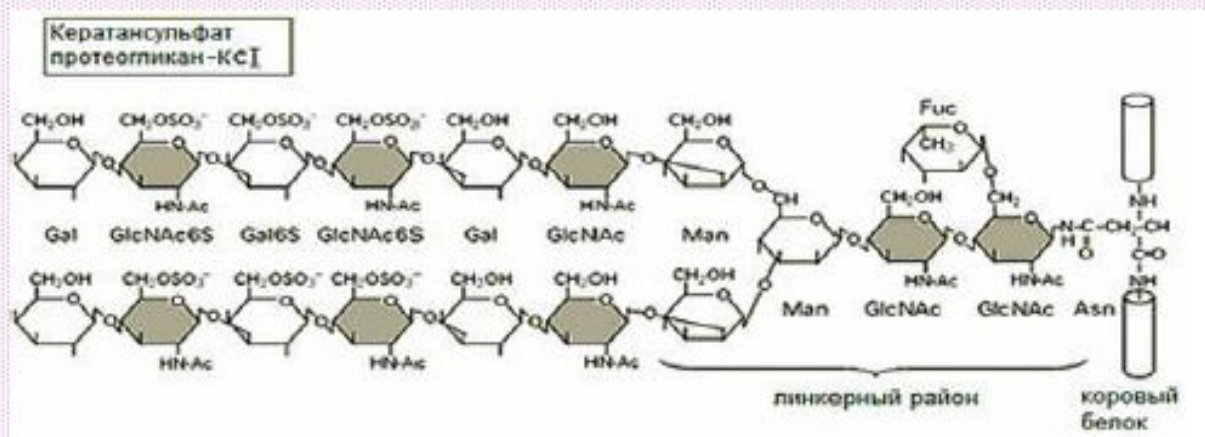


- Начинается с синтеза корового белка **на рибосомах**, уже в процессе трансляции происходит связывание с трисахаридами. После этого белок подвергается модификации - **ксилозилированию и фосфорилированию**.
- **УДФ – ксилотрансфераза** переносит остатки ксилозы на коровый белок и является ключевым ферментом этого биосинтеза.



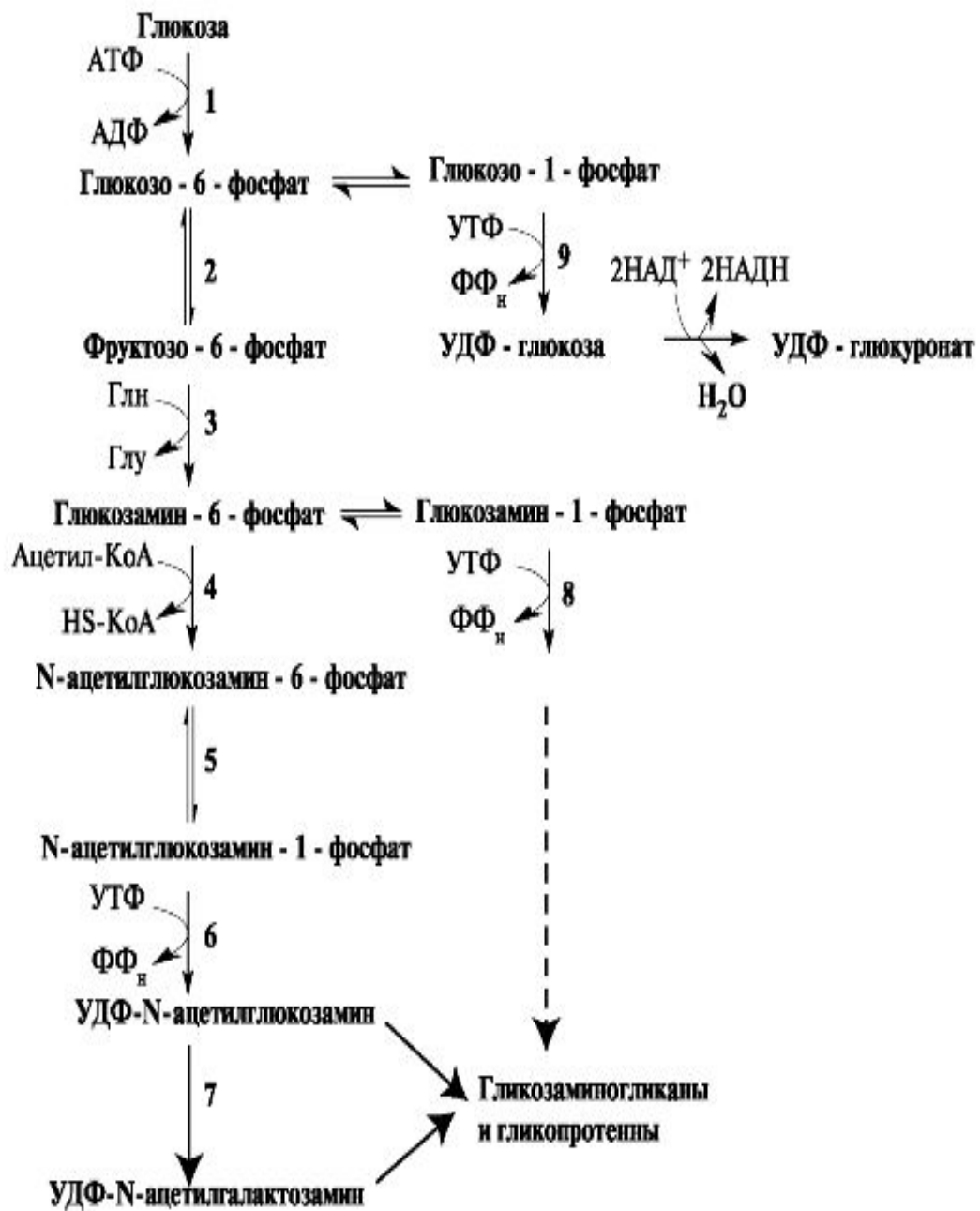
Синтез гликозамингликанов

- Полисахаридные цепи синтезируются главным образом **в комплексе Гольджи** путем последовательного присоединения моносахаридов, донорами выступают УДФ – сахара, ферменты – гликозилтрансферазы.
- Модификацией цепей гликозамингликанов является **сульфатирование, т.е. присоединение сульфата** (донором сульфатной группы выступает ФАФС).



Аминосахара и гексуроновые кислоты синтезируются из глюкозы. Непосредственным же предшественником N-ацетилглюкозамина и N-ацетилгалактозамина является фруктозо-6-фосфат. Источником NH₂-группы для сахаров выступает глутамин. Образовавшийся аminosахар далее ацетируется с помощью ацетил-КоА (рис).

На синтез гликозаминогликанов влияют соматотропин и ретиноевая кислота, которые активируют включение сульфата в молекулы.



Ферменты: 1 - гексокиназа; 2 - фосфоглюкоизомераза; 3 - аминотрансфераза; 4 - ацетилтрансфераза; 5 - N-ацетилглюкозаминфосфомутаза; 6 - УДФ-N-ацетилглюкозаминпирофосфорилаза; 7 - эпимераза; 8 - УДФ-глюкозаминпирофосфорилаза; 9 - УДФ-глюкопирофосфорилаза; 10 - УДФглюкозо-дегидрогеназа.

Рис. 1.21. Синтез гликозаминогликанов.

Разные протеогликаны отличаются размерами молекул, относительным содержанием белка и набором гликозаминогликанов.

□ Протеогликаны в больших количествах представлены:

□ дентине,

□ пульпе,

□ цементе,

□ тканях периодонта,

□ слизистых оболочках полости рта

Распад протеогликанов

- Распад протеогликанов - физиологический процесс, заключающийся в регулярном обновлении внеклеточных и внутриклеточных макромолекул.
- В деградации протеогликанов участвует **протеиназы и гликозидазы.**
- Вначале коровый и связующие белки подвергаются воздействию свободных радикалов и в межклеточном матриксе гидролизуются матриксными металлопротеиназами - коллагеназой, желатиназой, стромелизином.
- Протеиназы расщепляют коровый белок, а гликозидазы гидролизуют цепи гликозаминогликанов и олигосахаридов.
- Все протеогликаны, содержащие цепи хондроитинсульфата, дерматансульфата, гепарансульфата и кератансульфата, первоначально расщепляются на фрагменты.
- Фрагменты протеогликанов захватываются бластными клетками и подвергаются внутриклеточной деградации.

2. Распад гликозаминогликанов

- Гликозаминогликаны отличаются высокой скоростью обмена: полупериод жизни ($T_{1/2}$) многих из них составляет от 3 до 10 дней (только для кератансульфата $T_{1/2} = 120$ дней).
- Разрушение полисахаридных цепей осуществляется экзо- и эндогликозидазами и сульфатазами, к которым относят гиалуронидазу, глюкоуронидазу, галактозидазу, идуронидазу и др.
- Из внеклеточного пространства гликозаминогликаны поступают в клетку по механизму эндоцитоза и заключаются в эндоцитозные пузырьки, которые затем сливаются с лизосомами.
- Лизосомальные гидролазы обеспечивают постепенное полное расщепление гликозаминогликанов до мономеров (моносахариды).

Протеогликаны и гликозаминогликаны в тканях полости рта

Протеогликаны	Гликозаминогликаны	Ткань
Версикан, декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан	Хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат	Цемент корня
Люмикан, фибромодулин, остеоадерин	Хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат	Дентин, предентин
Синдекан-1, декорин, версикан, бигликан	Дерматансульфат, гиалуроно-вая кислота, гепарансульфат, хондроитин-4-сульфат	Слизистая оболочка
Фибромодулин, версикан, декорин	Дерматансульфат, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, гепарансульфат	Периодонтальные связки
Версикан, бигликан, декорин	Хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота	Пульпа зуба
Версикан, бигликан, декорин, синдекан	Хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота	Костная ткань
Декорин, бигликан, фибромодулин,	Хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота	Хрящевая ткань

ФУНКЦИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

- они являются структурными компонентами межклеточного матрикса;
- протеогликаны и гликозаминогликаны специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса;
- все протеогликаны и гликозаминогликаны, являясь полианионами, могут присоединять, кроме воды, большие количества катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и таким образом участвовать в формировании тургора различных тканей;
- протеогликаны и гликозаминогликаны играют роль молекулярного сита в межклеточном матриксе, они препятствуют распространению патогенных микроорганизмов;
- гиалуроновая кислота и протеогликаны выполняют рессорную функцию в суставных хрящах
- гепарансульфатсодержащие протеогликаны способствуют созданию фильтрационного барьера в почках
- кератансульфаты и дерматансульфаты обеспечивают прозрачность роговицы;
- гепарин - антикоагулянт;
- гепарансульфаты - компоненты плазматических мембран клеток, где они могут функционировать как рецепторы и участвовать в клеточной адгезии и межклеточных взаимодействиях. Они также выступают компонентами синаптических пузырьков.

Мукополисахаридозы - тяжёлые наследственные заболевания, обусловленные дефектами гидролаз, участвующих в катаболизме гликозаминогликанов. В лизосомах тканей, для которых характерен синтез наибольшего количества гликозаминогликанов, накапливаются не полностью разрушенные гликозаминогликаны и с мочой выделяются их олигосахаридные фрагменты.

Мукополисахаридозы проявляются нарушениями умственного развития у детей, поражениями сердечно-сосудистой системы, деформациями костного скелета, значительно выраженными в челюстнолицевой области, гипоплазией твёрдых тканей зубов, помутнением роговицы глаз, снижением продолжительности жизни. Существует несколько типов мукополисахаридозов, вызванных дефектами разных ферментов, участвующих в расщеплении гликозаминогликанов.

Болезни, связанные с нарушением метаболизма гликозаминогликанов

Название болезни	Дефектный фермент	Гидролизуемые гликозаминогликаны	Симптомы болезни
Болезнь Гюнтера (MPS II)	L-идуронат-2-сульфатаза	Дерматансульфат, гепарансульфат	Врождённые физические уродства, в том числе лицевого скелета; помутнения роговицы нет; умственная отсталость; при тяжёлой форме болезни продолжительность жизни 20–60 лет
Болезнь Сан-филиппо А, В, С, D (MPS III А, В, С, D)	Гепаран N-сульфатаза; β -N-ацетил-D-глюкозаминидаза; ацетил-CoA- β -глюкозаминид-ацетилтрансфераза; N-ацетил-глюкозамин-6-сульфатаза	Гепарансульфат	Глубокая умственная отсталость; изменения кожного покрова тканей мозга, легких, сердечной и скелетных мышц; множественные поражения костного скелета
Болезнь Моркио (MPS IV A)	Галактоза-6-сульфатаза	Кератансульфат, хондроитин-6-сульфат	Гипоплазия зубных тканей; недоразвитие и уродства скелета; помутнение роговицы глаз; нарушение функционирования аортального клапана сердца
Болезнь Моркио В (MPS IV B)	β -Галактозидаза	Кератансульфат, хондроитин-6-сульфат	
Болезнь Марото-Лами (MPS VI)	N-Галактозамин-4-сульфатаза (арилсульфатаза В)	Дерматансульфат	Грубые черты лица; помутнение роговицы глаз; нарушение функционирования аортального клапана сердца; сохраняется интеллект
Болезнь Слая (MPS VII)	β -Глюкуронидаза	Гепарансульфат, дерматансульфат, хондроитин-6-сульфат	Множественные поражения костного скелета; гепатоспленомегалия

Спасибо за внимание!

