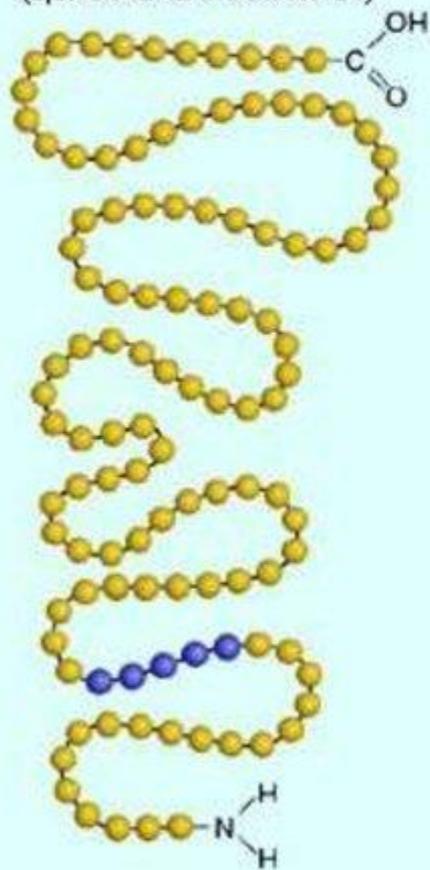


# СТРУКТУРА БЕЛКОВ

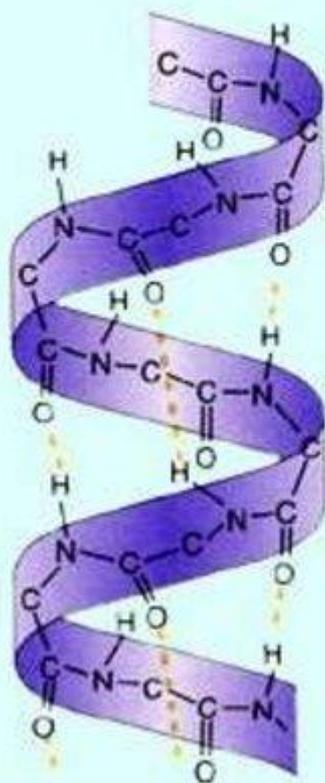
Пептидные цепи содержат десятки, сотни и тысячи аминокислотных остатков, соединённых прочными пептидными связями. За счёт внутримолекулярных взаимодействий белки образуют определённую пространственную структуру, называемую **"конформация белков"**. Линейная последовательность аминокислот в белке содержит информацию о построении трёхмерной пространственной структуры. Различают 4 уровня структурной организации белков, называемых первичной, вторичной, третичной и четвертичной структурами

# Структуры белковых молекул

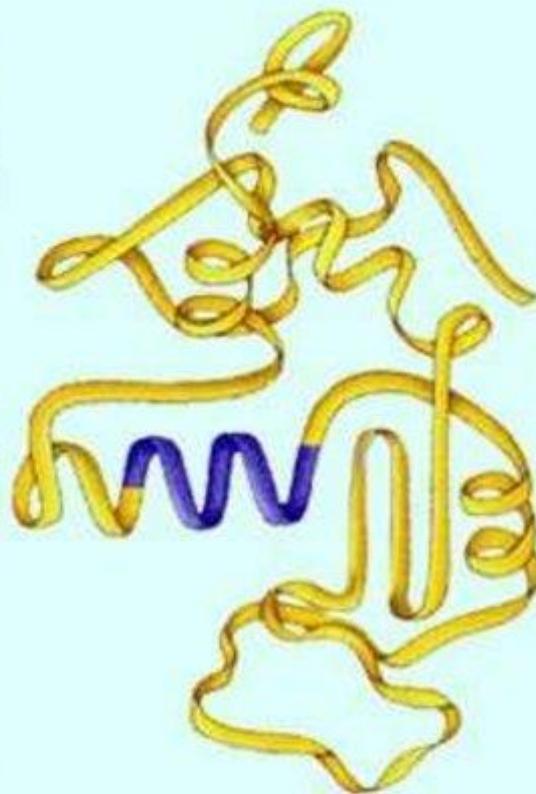
Первичная структура  
(цепочка аминокислот)



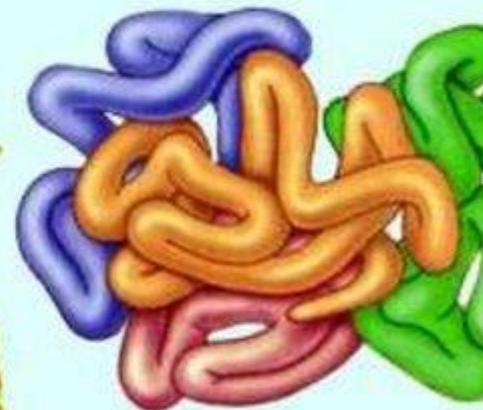
Вторичная структура  
( $\alpha$ -спираль)



Третичная структура

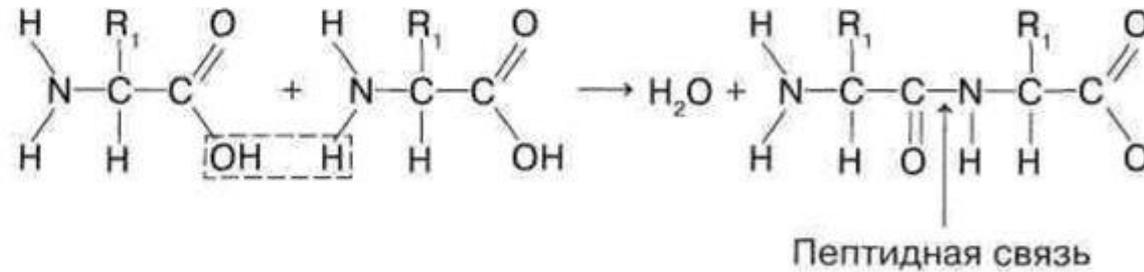
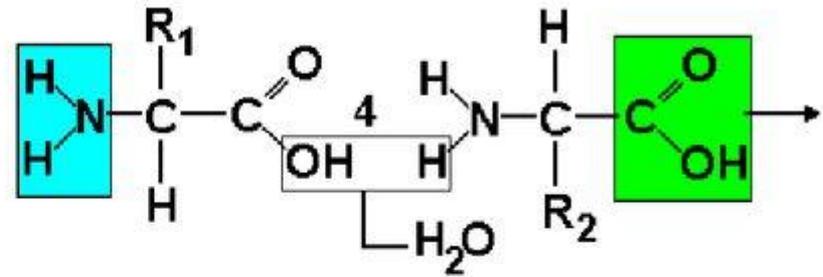
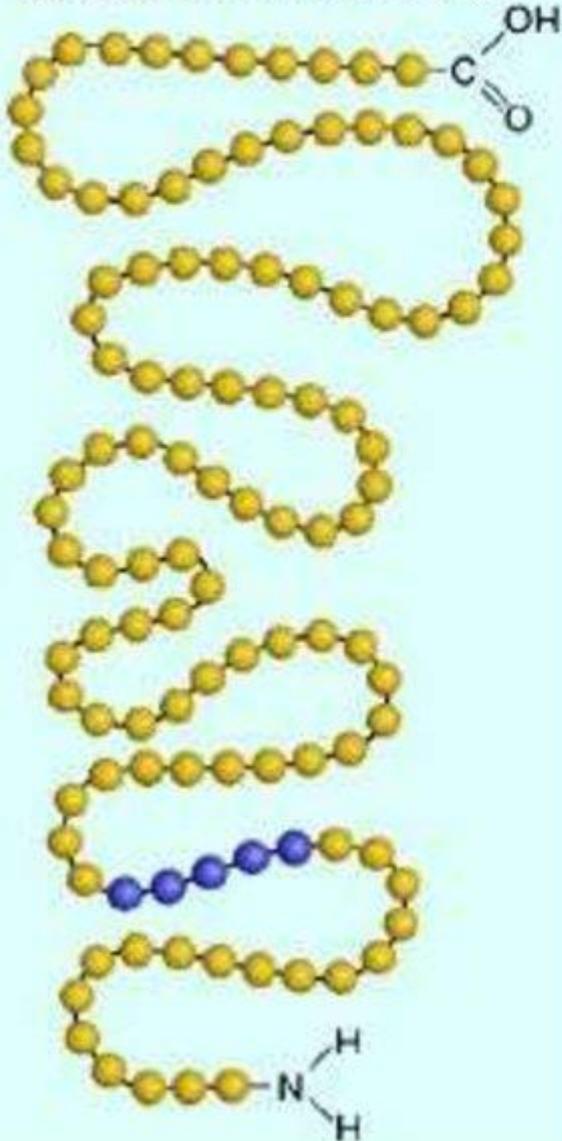


Четвертичная структура  
(клубок белков)



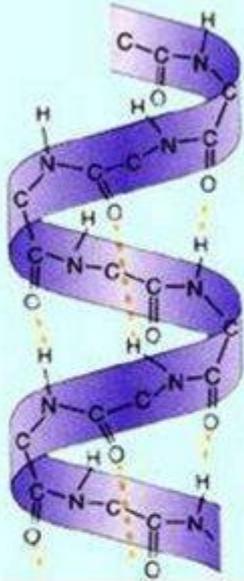
# Структуры белковых молекул

Первичная структура  
(цепочка аминокислот)



# Структуры белковых молекул

Вторичная структура  
( $\alpha$ -спираль)

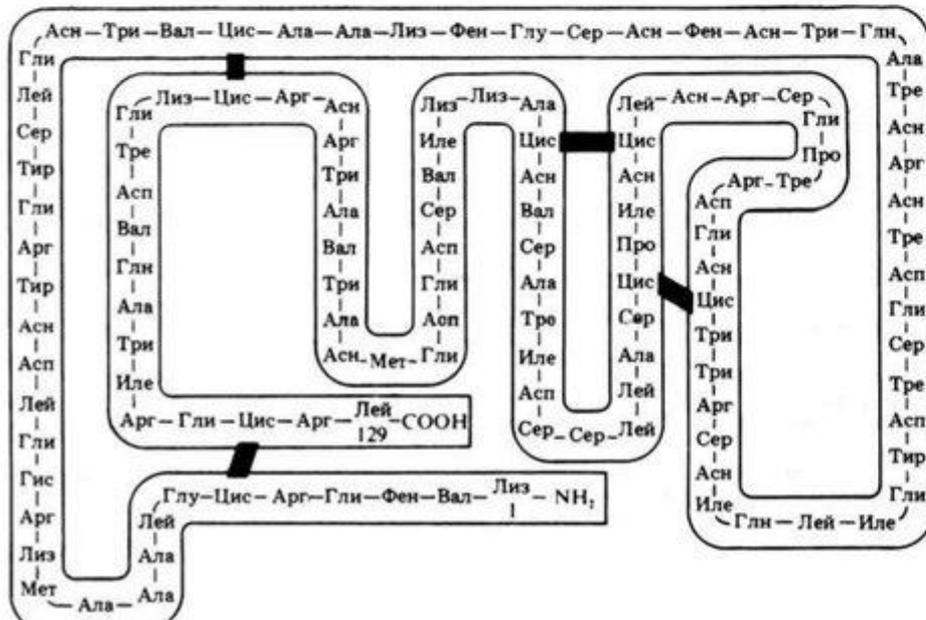


## Вторичная структура.

Упорядоченное свертывание полипептидной цепи в  $\alpha$ -спираль (имеет вид растянутой пружины) или  $\beta$ -структура (складчатый слой). В  $\alpha$ -спирали NH-группа данного остатка аминокислоты взаимодействует с CO-группой четвертого от нее остатка.

## Третичная структура.

Глобула, возникающая в результате возникновения химических связей (водородных, ионных, дисульфидных) и установления гидрофильно- гидрофобных взаимодействий.



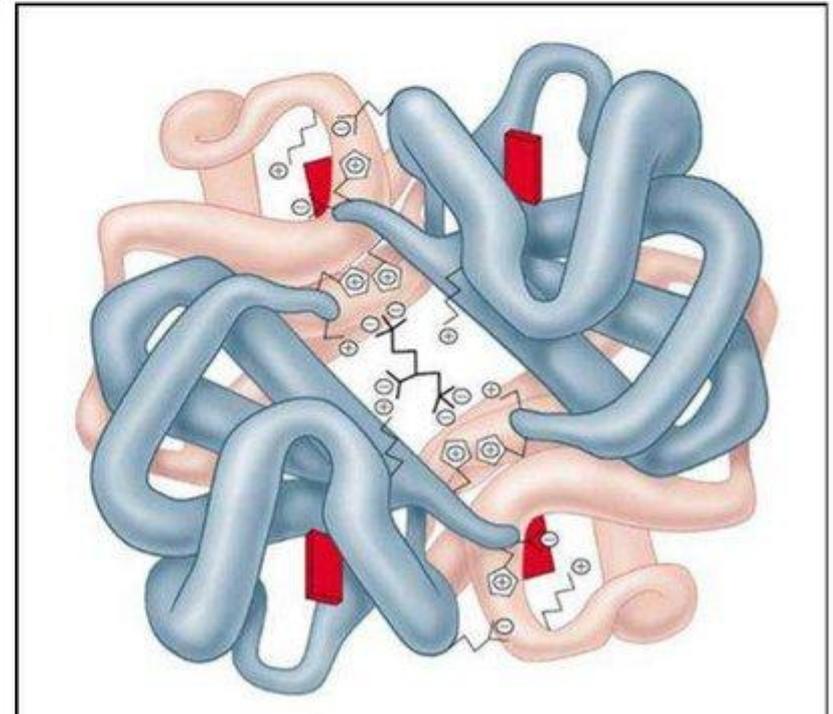
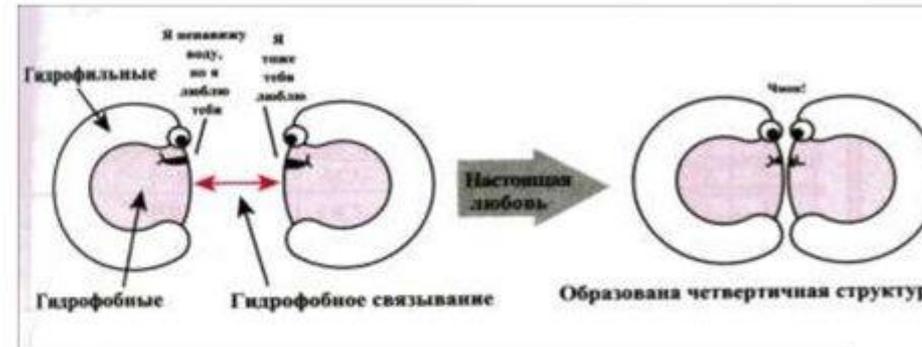
Гидрофобные боковые цепи стремятся спрятаться от воды, группируясь внутри, в то время как гидрофильные цепи в результате гидратации (взаимодействие с диполями воды) стремятся оказать на поверхности молекулы. У некоторых белков третичная структура стабилизируется дисульфидными ковалентными связями

# Структуры белковых молекул

## Четвертичная структура.

Характерна для сложных белков, молекулы которых образованы **двумя и более глобулами**. Субъединицы удерживаются в молекуле благодаря нековалентным связям, в первую очередь водородным и **гидрофобным**.

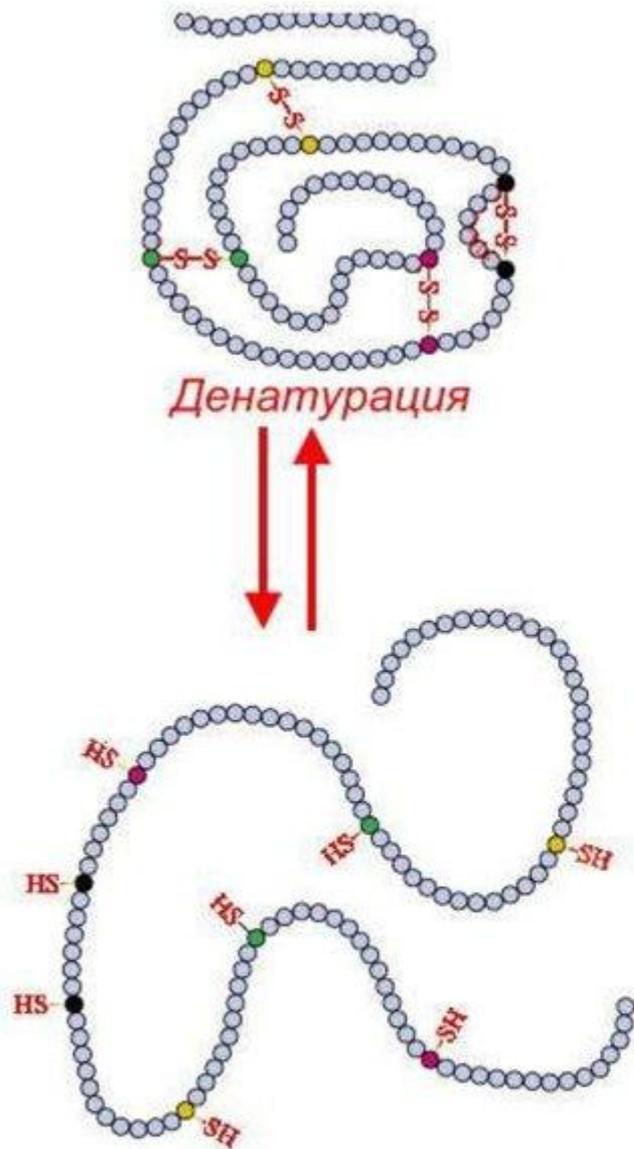
Наиболее изученным белком, имеющим четвертичную структуру, является **гемоглобин**. Он образован двумя  $\alpha$ -субъединицами (141 аминокислотный остаток) и двумя  $\beta$ -субъединицами (146 аминокислотных остатков). С каждой субъединицей связана молекула **гема**, содержащая железо.



## Свойства белков

Процесс утраты трехмерной конформации, присущей данной молекуле белка, называют **денатурацией**. Причиной денатурации является разрыв связей, стабилизирующих определенную структуру белка. Вместе с тем денатурация не сопровождается разрушением полипептидной цепи. Изменение пространственной конфигурации приводит к изменению свойств белка и, как следствие, делает невозможным выполнение белком собственных ему биологических функций. Денатурация может быть: **обратимой**, процесс восстановления структуры белка после денатурации называется **ренатурацией**. Если восстановление пространственной конфигурации белка невозможно, то денатурация называется **необратимой**.

6. Разрушение первичной структуры белковой молекулы называется **деградацией**.





## Использование денатурации белка в клинико-лабораторной диагностике

В лабораторной диагностике часто приходится делать анализы, проведению которых мешает присутствие белка. В таких случаях исследуемый объект (плазма крови, слюна) обрабатывают растворами различных денатурирующих агентов и после осаждения белка оставшийся безбелковый фильтрат используют для анализа. Таким образом, например, проводят депротеинизацию при определении содержания витаминов и противоопухолевых препаратов в крови, антибиотиков в слюне после орошения ротовой полости.

## **Применение денатурирующих агентов в биологических исследованиях и медицине**

В медицине денатурирующие агенты часто используют для стерилизации медицинских инструментов и материала, а также в качестве антисептиков.

Например, в автоклавах при высокой температуре стерилизуют медицинские инструменты и материалы.

Фенол и его производные (крезол, резорцин) относят к известным антисептикам ароматического ряда. Обладающие высокой гидрофобностью, они эффективно действуют на вегетативные формы бактерий и грибы, вызывая денатурацию их белков. Эффективность антисептических свойств уменьшается с увеличением растворимости препарата в воде.

Раствор крезола в калийном мыле известен как препарат лизол, применяемый в качестве дезинфицирующего средства.

Берёзовый дёготь - одна из основных составных частей мази Вишневского, содержит в своем составе фенол. Препарат, используемый для лечения ран, обладает высоким антимикробным действием.

Значительное количество антисептиков представлено солями тяжёлых металлов. Их антимикробное действие связано с тем, что уже в довольно низких концентрациях они взаимодействуют с белками микроорганизмов, блокируют их SH-группы и изменяют их конформа-цию. Из-за высокой токсичности большинство лекарств, содержащих соли тяжёлых металлов, применяют в качестве поверхностных антисептиков.

высокой антимикробной активностью обладает сулема - дихлорид ртути ( $\text{HgCl}_2$ ). Её используют для обработки рук и дезинфекции помещений. Случайное или преднамеренное отравление препаратами ртути вызывает тяжёлые некротические поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта и некротические изменения в почках. Антимикробными свойствами обладают и препараты серебра, такие как ляпис ( $\text{AgNO}_3$ ), колларгол (серебро коллоидальное), применяемые для обработки слизистых оболочек при инфекционных заболеваниях.

# Классификация белков

- по форме молекул
- по молекулярной массе
- по химическому строению
- по функциям
- по локализации в клетке
- по возможности адаптивно регулировать количество данных белков

# **ПРОСТЫЕ И СЛОЖНЫЕ БЕЛКИ ПОЛОСТИ РТА**

- **Коллаген—фибрилярный белок**
  - **обладает огромной прочностью и практически не растяжим (прочнее стальной проволоки того же сечения, он может выдерживать нагрузку в 10000 раз большую собственного веса).**
  - **Это самый распространенный белок организма, на него приходится от 25 до 33% общего количества белка в организме, т.е. 6% массы тела образует основу сухожилий, костей, кожи, зубов и хрящей.**
- Около 50% всех коллагеновых белков содержится в тканях скелета, около 40% — в коже и 10% — в строме внутренних органов.**

## **Субъединицей коллагена является тропоколлаген**

- ***тропоколлаген* состоит из 3  $\alpha$ -цепей.**
- **Известно около 30 видов  $\alpha$ -цепей**
- **Большинство  $\alpha$ -цепей содержит около 1000АК**

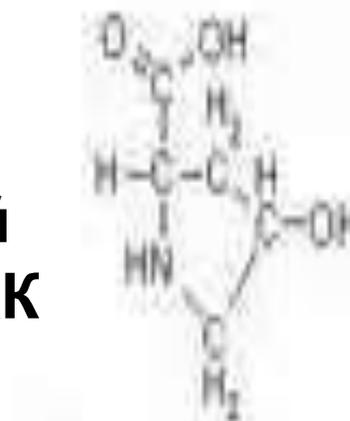
**В тропоколлагене содержится 33% глицина, 25% пролина и 4-оксипролина, 11% аланина, есть гидроксизин, мало гистидина, метионина и тирозина, нет триптофана.**

## СТРУКТУРА КОЛЛАГЕНА

**Первичная структура**  $\alpha$ -цепей состоит из повторяющейся АК последовательности:  
**ГЛИ-Х-У.**

Где Х – часто пролин, У – 4-оксипролин или 5-оксилизин. Такая регулярная последовательность принимает конформацию, называемую коллагеновой спиралью.

**Вторичная структура**  $\alpha$ -цепи представлена левозакрученной спиралью в витке которой находится 3 АК.



Hydroxyproline

Proline

Glycine



## **Четвертичная структура**

**3  $\alpha$ -цепи скручиваются друг с другом в правозакрученную суперспираль *тропоколлагена*.**

**Она стабилизируется водородными связями, радикалы АК направлены наружу.**

При формировании фибрилл молекулы тропоколлагена располагаются ступенчато, смещаясь относительно друг друга на одну четверть длины, что придает фибриллам характерную исчерченность.

**• Молекула *проколлагена* устроена также как и тропоколлагена, но на ее концах находятся *C- и N-пропептиды*, образующие глобулы.**

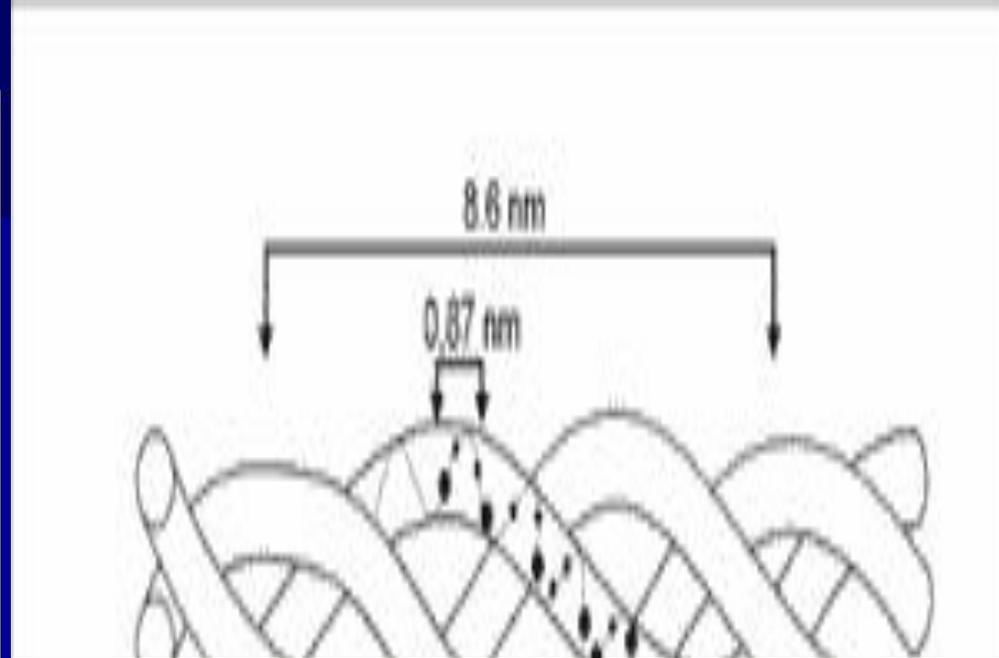
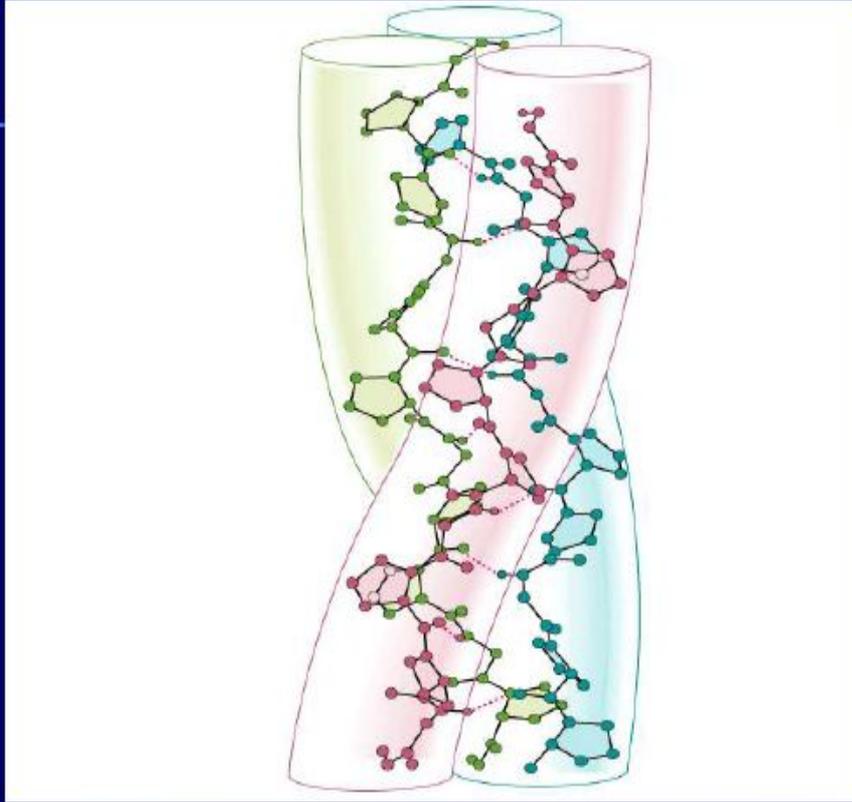
**N-концевой пропептид состоит из 100АК,**

**• С-концевой пропептид – из 250АК.**

**• С- и N-пропептиды содержат цистеин, который через дисульфидные мостики образует глобулярную структуру.**

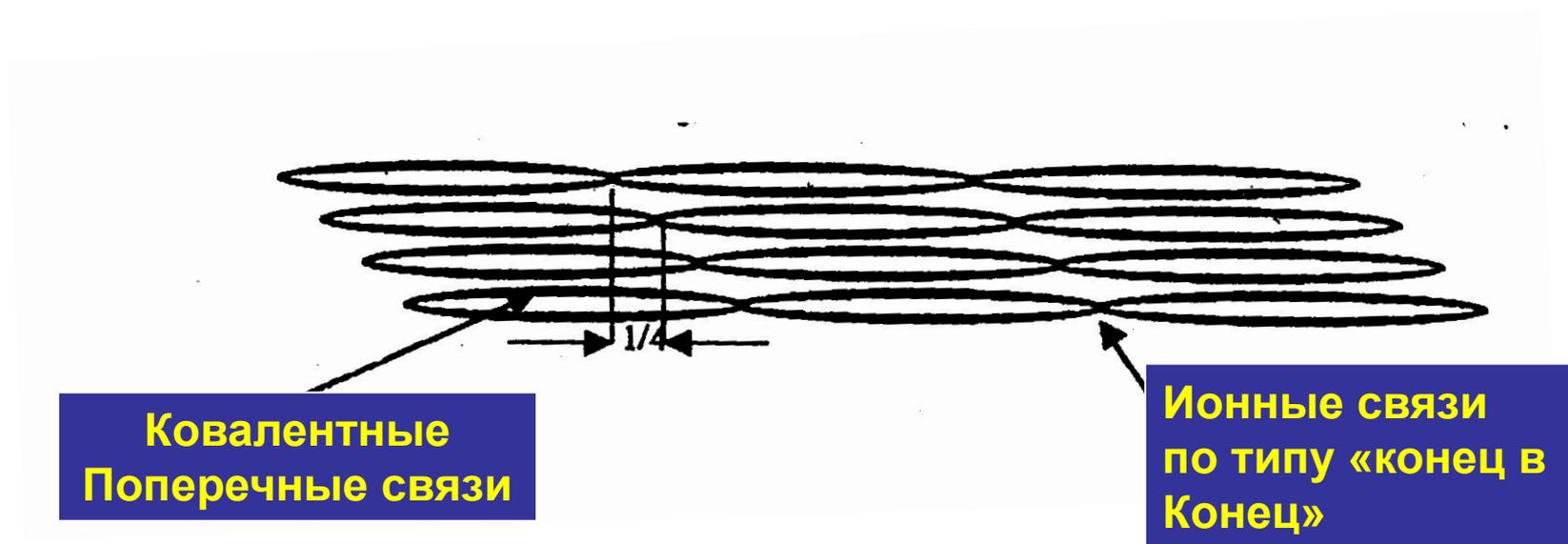
# Пространственная структура коллагена

## тропоколлаген



Тройная спираль тропоколлагена

# Четвертичная структура коллагена





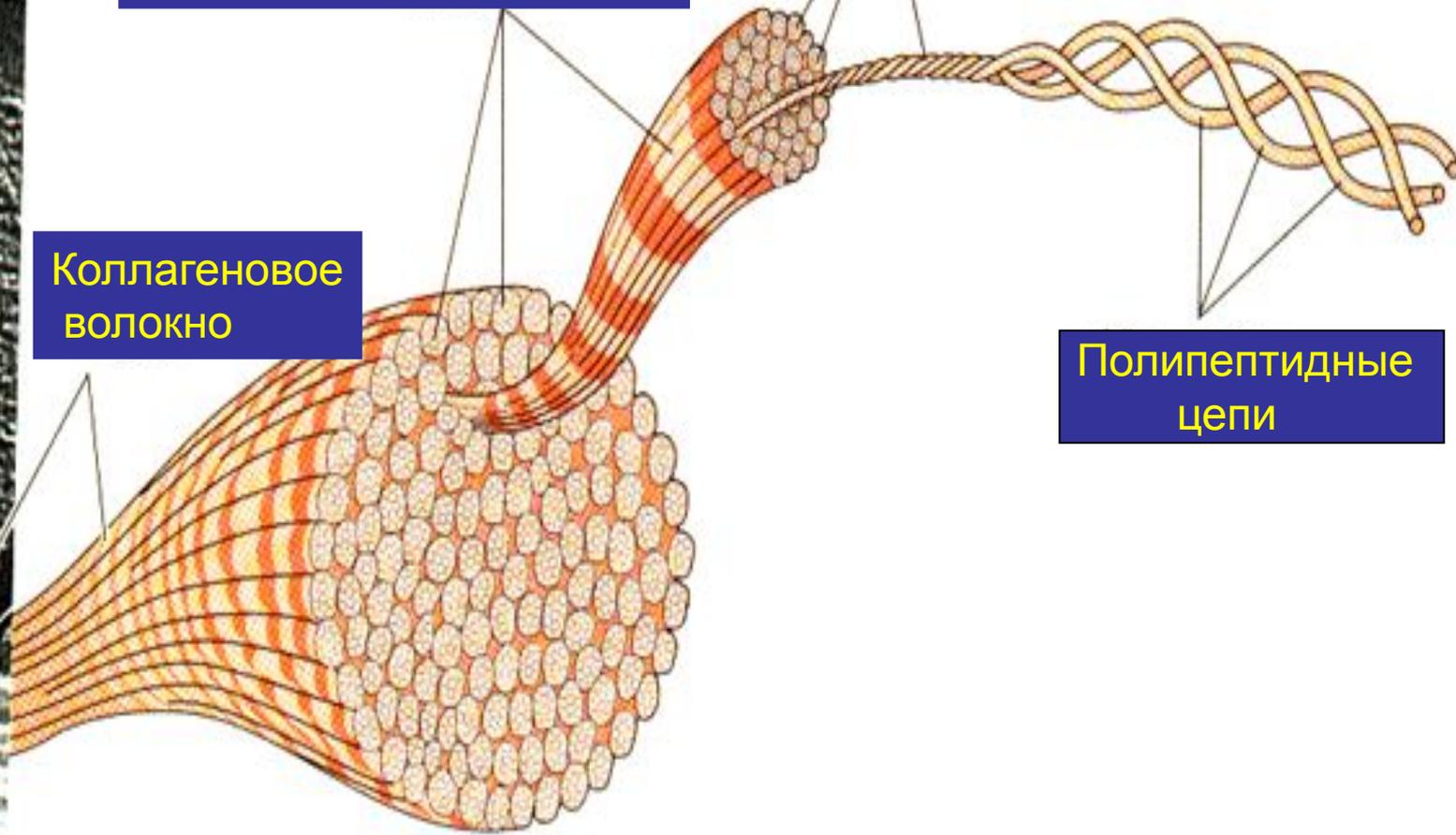
0.5  $\mu\text{m}$

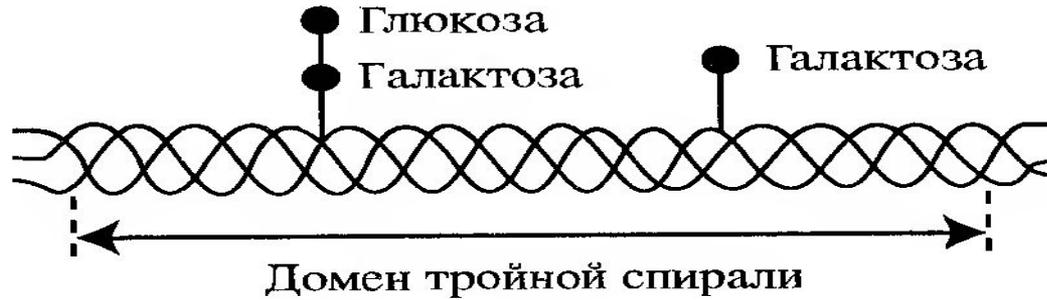
Коллагеновые фибриллы

Коллагеновое волокно

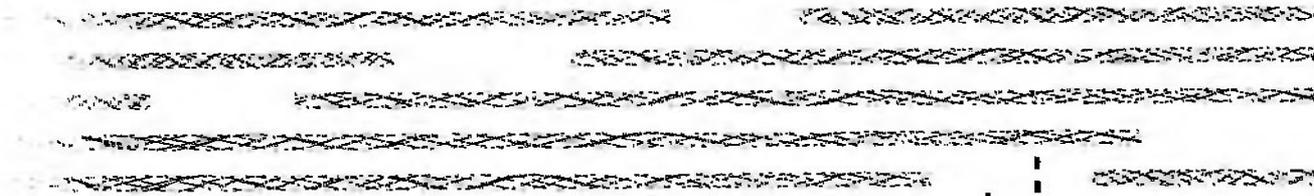
Тропоколлагеновые молекулы (тройная спираль)

Полипептидные цепи





А



Б

Зона отверстий

Зона перекрытия



В

Коллагеновое волокно

**Рис. 1.3.** Структура коллагеновых фибрилл: *А* — тропоколлаген, состоящий из трёх  $\alpha$ -цепей; *Б* — коллагеновые микрофибриллы из 5 рядов тропоколлагена; *В* — коллагеновые фибриллы включающие 9–12 микрофибрилл тропоколлагена.

*На сегодняшний день  
известно свыше 28  
генетических типов  
коллагена*

**которые отличаются по  
первичной структуре  
цепей, функциям и  
локализации в организме.**

# ТИПЫ КОЛЛАГЕНОВ

Тип	Ткани и органы	Тип	Ткани и органы
I	Кожа, сухожилия, кости, роговица, плацента, артерии, печень, дентин	XI	Ткани, содержащие коллаген II типа (хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело)
II	Хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело, роговица	XII	Ткани, содержащие коллаген I типа (кожа, кости, сухожилия, др.)
III	Артерии, матка, кожа плода, строма паренхиматозных органов	XIII	Многие ткани
IV	Базальные мембраны	XIV	Ткани, содержащие коллаген I типа (кожа, кости, сухожилия, др.)
V	Минорный компонент тканей, содержащих коллаген I и II типов (кожа, роговица, кости, хрящи, межпозвоночные диски, плацента)	XV	Многие ткани
VI	Хрящи, кровеносные сосуды, связки, кожа, матка, лёгкие, почки	XVI	Многие ткани
VII	Амнион, кожа, пищевод, роговица, хорион	XVII	Гемидесмосомы кожи
VIII	Роговица, кровеносные сосуды, культуральная среда эндотелия	XVIII	Многие ткани, например печень, почки
IX	Ткани, содержащие коллаген II типа (хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело)	XIX	Клетки рабдомиосаркомы
X	Хрящи (гипертрофированные)	XX	До конца не изучен

# ТИПЫ КОЛЛАГЕНОВ ПОЛОСТИ РТА

Ткани полости рта	Тип 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

Все типы коллагенов в зависимости от структуры делятся на:

- Фибриллообразующие
- Ассоциированные с фибриллами коллагена
- Нефибрилярные (сетевидные)
- Микрофибриллы
- Заякоренные фибриллы.

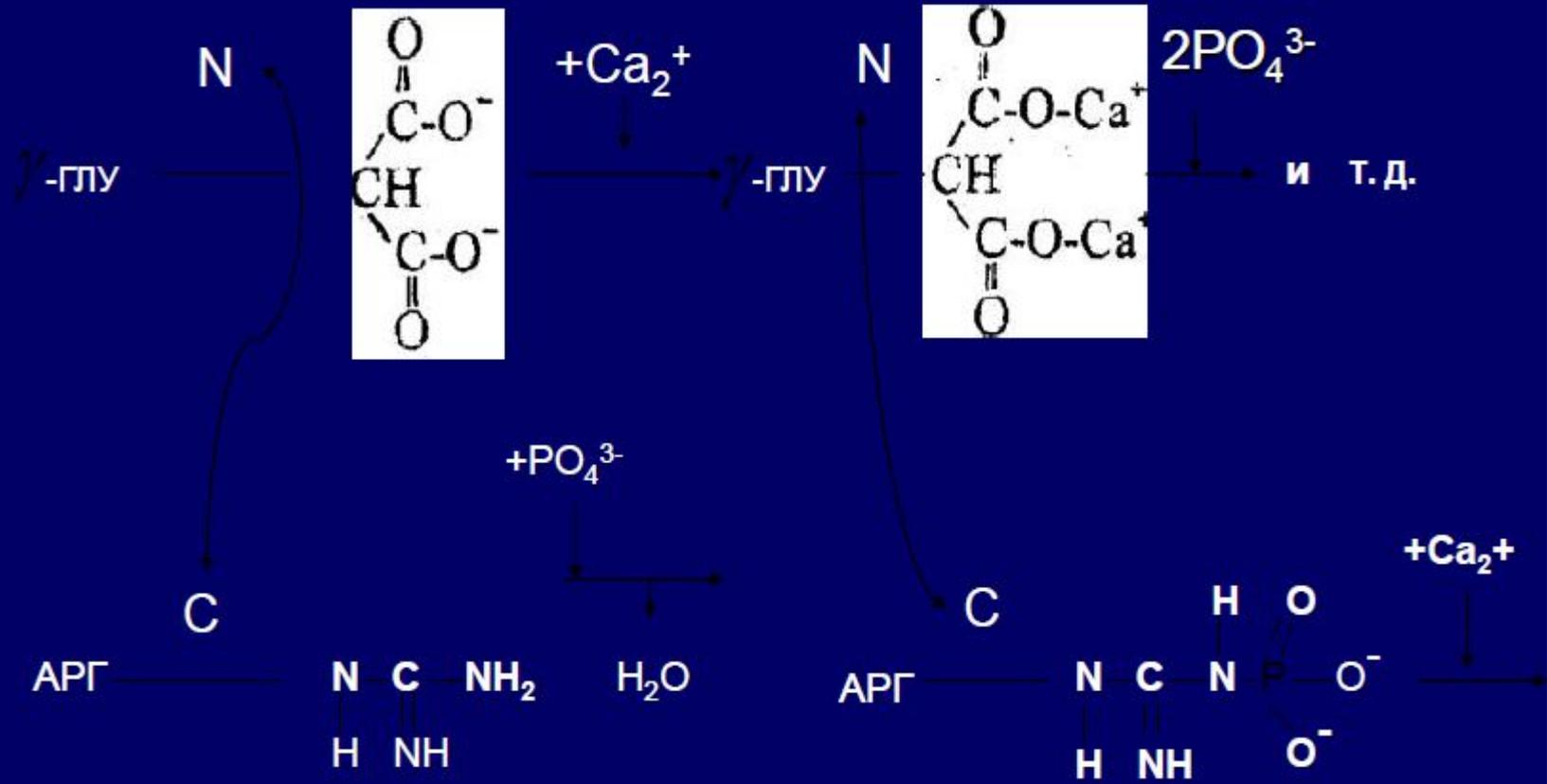
Основная масса коллагенов полости рта относится к фибриллообразующим.

**Выполняет структурную и минерализующую  
функцию**

## Минерализованный коллаген

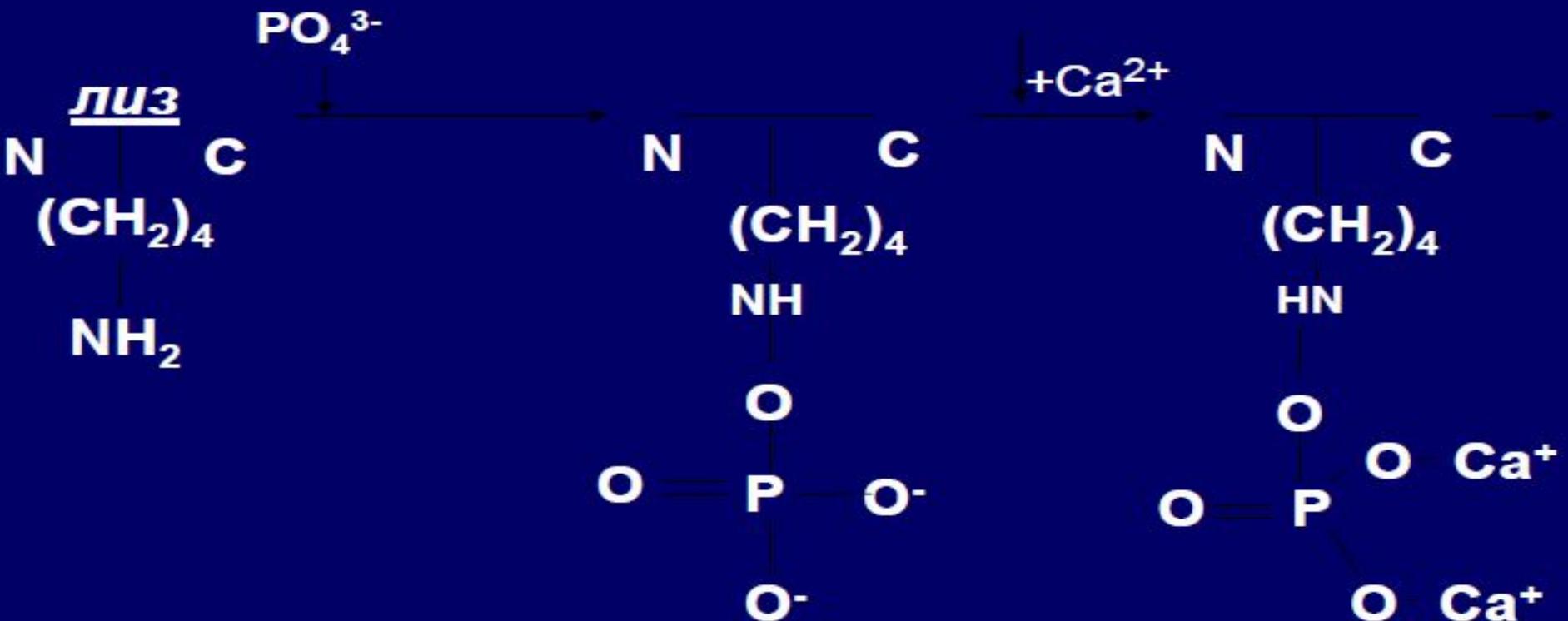


# Фиксация кальция на $\gamma$ -глутаминовой кислоте и начало роста кристаллов гидроксиапатитов



Акцепторами  $\text{PO}_4^{3-}$  служат радикалы АМК: СЕР, ТРЕ И ЛИЗ.

## Фиксация фосфатов на лизине, входящем в состав коллагена и начало роста кристаллов гидроксиапатита

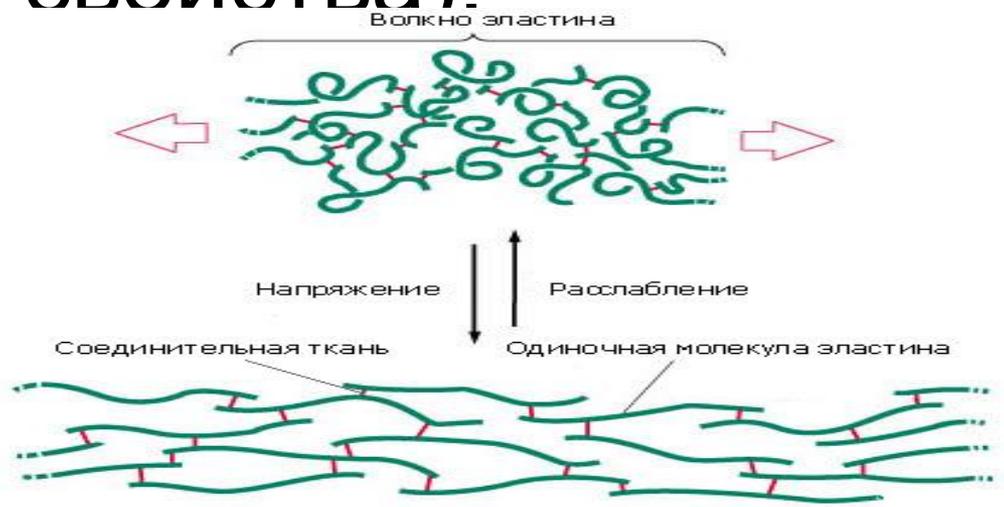
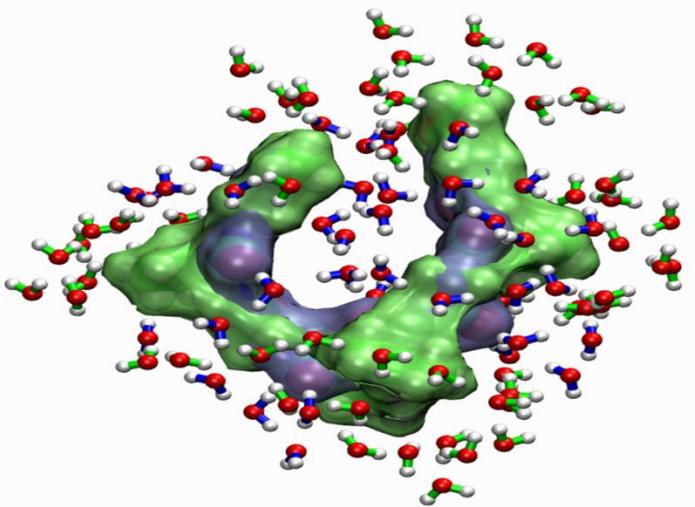


**Эластин** — гликопротеин с молек. массой 70 кДа.

**Основной белок эластических волокон.**

**Содержится в стенках кровеносных сосудов, тканях периодонта, подслизистом слое губ и щек, в легких, коже.**

Главное свойства эластических волокон – могут растягиваться в несколько раз, сохраняя при этом высокую прочность на разрыв, и возвращаться в первоначальное состояние после снятия нагрузки (резиноподобные свойства).

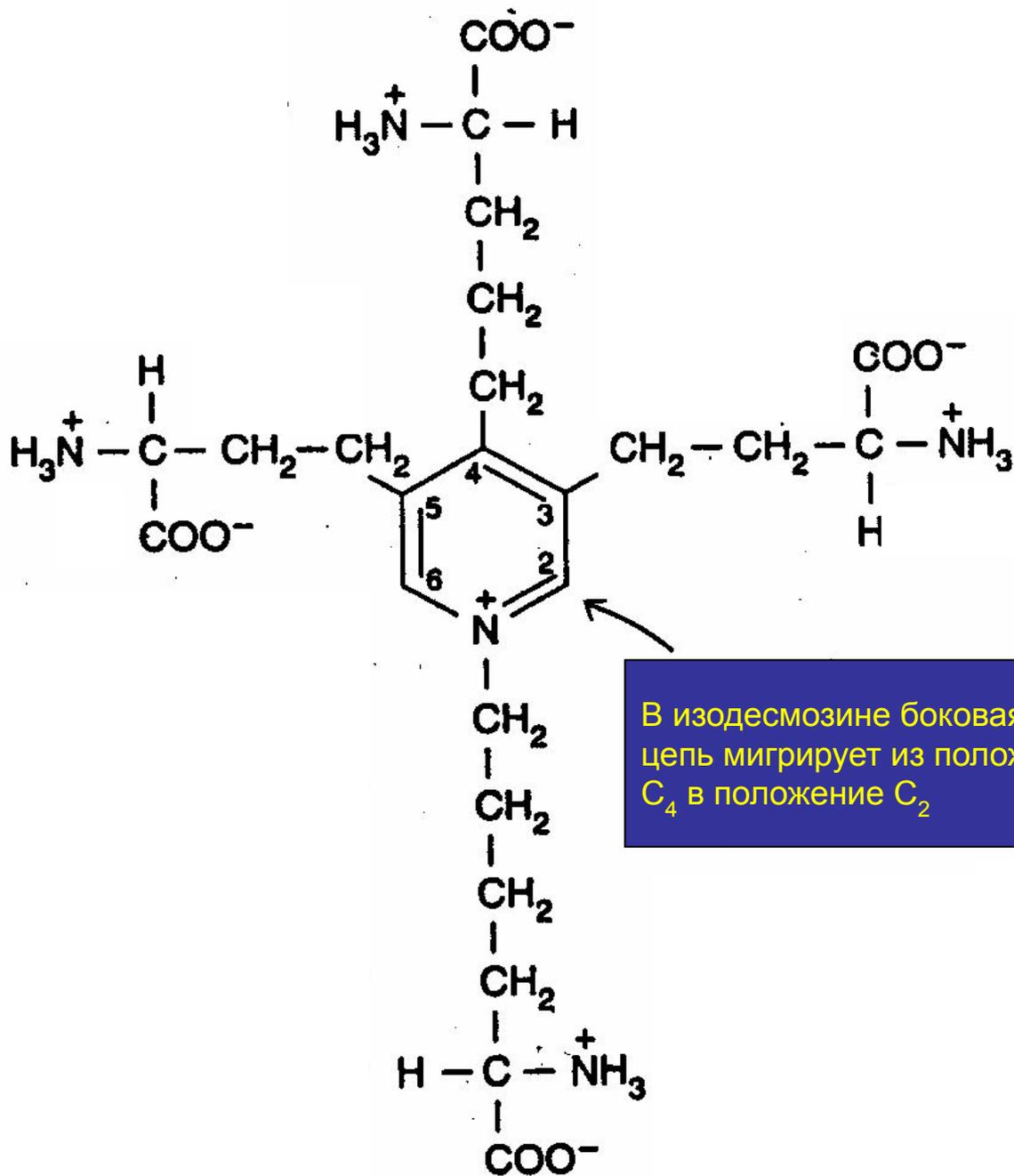


## **Аминокислотный состав эластина:**

- 27% глицина;
- 19% аланина;
- 10% валина;
- 4,7% лейцина.

## Структура эластина

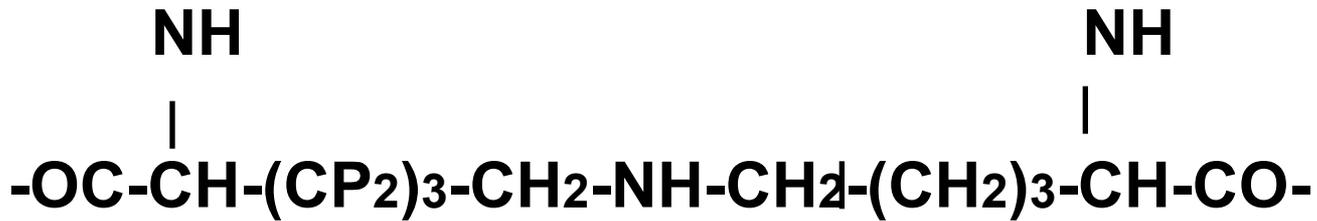
- Первичная структура Эластина цепь из 800 АК, преобладают глицин, валин, аланин, много пролина и лизина, немного гидроксипролина, отсутствует гидроксизин.
- Большое количество гидрофобных радикалов препятствует созданию регулярной вторичной и третичной структуры эластина, поэтому он приобретает различные конформации.
- Сшивки между остатками лизина двух, трёх или четырёх пептидных цепей эластина, образуют специфические структуры, которые называются *десмозинами* (десмозин или изодесмозин).



В изодесмозине боковая цепь мигрирует из положения C<sub>4</sub> в положение C<sub>2</sub>

**Десмозин**

Кроме десмозинов, в образовании поперечных сшивок принимает участие **лизиннорлейцин**, образованный 2-мя остатками лизина:

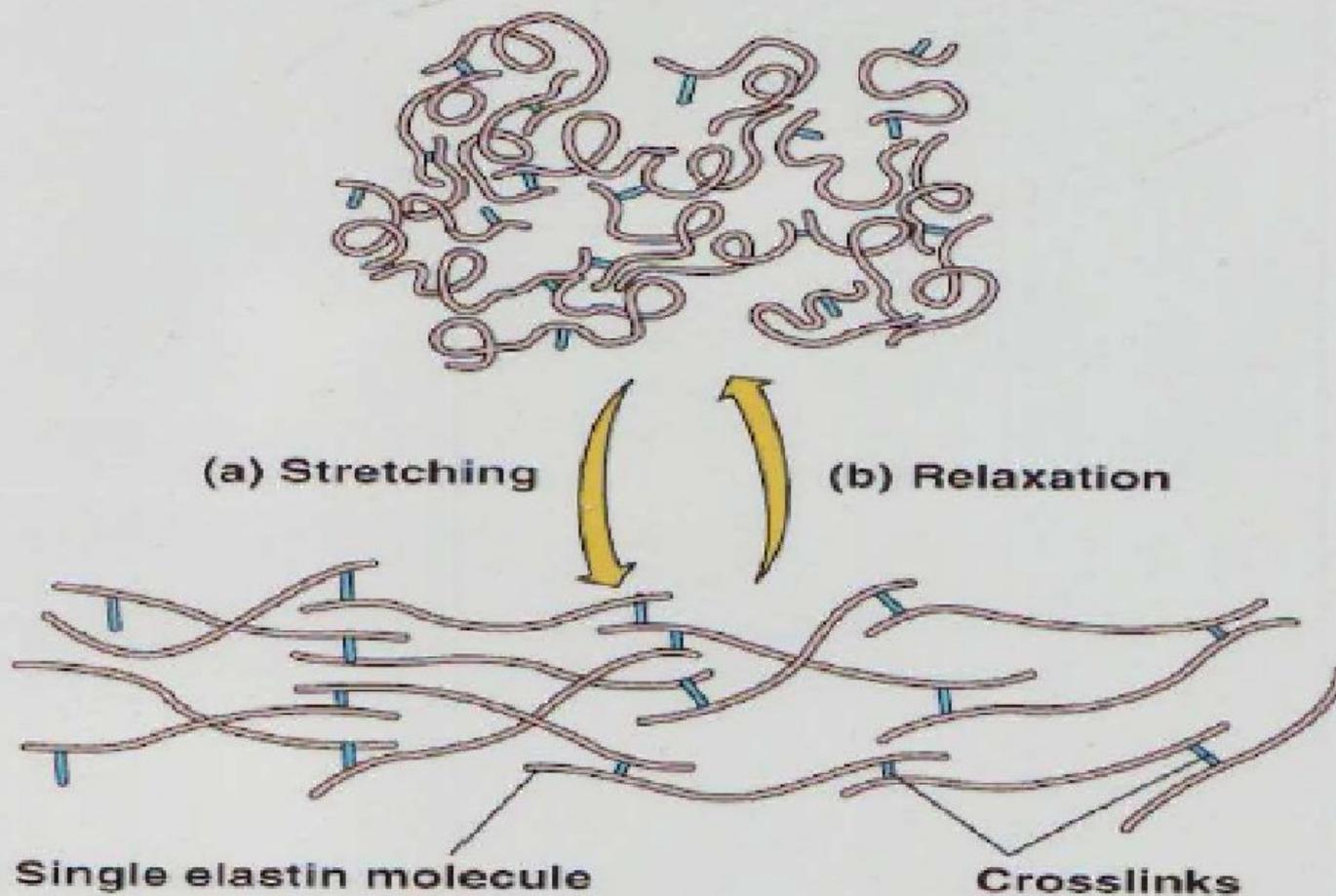


При нарушении процесса образования десмозинов количество сшивок уменьшается. Это приводит к потере у эластических волокон резиноподобных свойств.

Клинически это проявляется дефектами клапанов сердца, эмфиземой легких.

При синтезе эластина вначале синтезируется растворимый мономер – **тропоэластин**. После образования поперечных сшивок формируется нерастворимый внеклеточный эластин.

# ЭЛАСТИН



# Коллаген

# Эластин

Много генетических типов

Один генетический тип

Тройная спираль

Нет тройной спирали

Фибриллярный белок

Глобулярный белок

(Гли-про-Х)<sub>n</sub> повторы

Нет подобных повторов

Наличие гидроксилизина

Отсутствие гидроксилизина

Углевод-содержащие  
межмолекулярные  
альдольные поперечные  
сшивки

Углеводный компонент  
отсутствует. Поперечные  
сшивки образуются за счет  
десмозина и изодесмозина

Образование растяжимых  
пептидов во время биосинтеза

Никаких растяжимых пептидов  
не образуется во время  
биосинтеза

## **Свойства коллагена и эластина**

- высокая эластичность (эластин),**
- высокая прочность (коллаген),**
- волокнистость,**
- плохая растворимость в воде,**
- высокая устойчивость к денатурации,**
- плохая перевариваемость в ЖКТ,**
- низкая антигенность,**
- низкая биологическая ценность из-за ограниченного аминокислотного состава**

## Содержание органических веществ

ткани	Количество органических веществ % от общего состава / %от органических веществ		
	Коллаген-1	протеогликан ы	Неколлагеновы е белки и фосфолипид ы
Костная	28 / 90,3	0,2 / 0,7	2,8 / 9,0
Цемент	25 / 92,6	0.2 / 0,8	1,8 / 6,7
дентин	19 / 95	0,1 / 0,5	0,9 / 4,5

Установлены химическая природа и множественность белков эмали.

Раньше считали, что белок эмали представлен коллагеном либо кератином, так как он содержит гидроксипролин и имеет  $\beta$ -складчатую структуру.

Однако сейчас установлено, что в эмали зуба содержатся специфические белки, преимущественно амелогенин и энамелин.

**Амелогенины и энамелины являются гликофосфопротеинами.**

#### ■ **Амелогенины**

- 0,6-0,9% сиаловых кислот,
- 0,2-0,4% галактозамина,
- 0,12-0,14% глюкозамина,
- 75% всего органического фосфата

#### ■ **Энамелины**

- 2,8-4,7% сиаловых кислот,
- 1,1% галактозамина,
- 2,6-3,2% глюкозамина,
- 25% всего органического фосфата.

По мере созревания эмали изменяется соотношение между высокомолекулярными и низкомолекулярными фракциями энамелина в результате деградации крупных молекул до более мелких.

# Белки слюны представлены полиморфными группами:

белки, богатые  
пролином

белки, богатые  
гистидином  
(гистатины)

белки, богатые  
тирозином  
(стазерины)

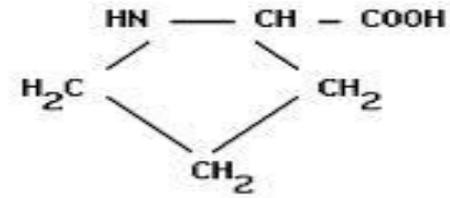
ЦИСТАТИНЫ

МУЦИНЫ

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ  
(антитела)

Некоторые белки существуют в единичной форме: фактор роста эпителия, фактор роста нервов, лактоферрин и др.

# 1. Белки, богатые пролином (ББП)

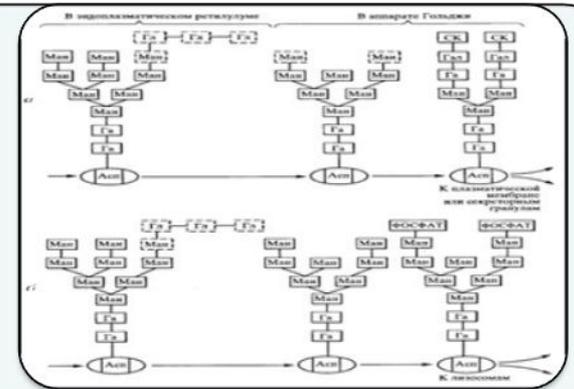
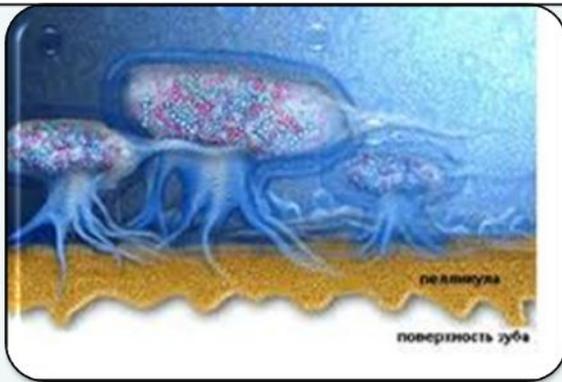


Выделяются, в основном, с секретом околоушных слюнных желез. Выполняют минерализующую и защитную функции.

ББП составляют 70% всех белков секрета и подразделяются на 3 группы:

- ❖ Кислые
- ❖ Основные
- ❖ Гликозилированные

В этих белках пролина, глицина и глутамина от 70% до 90% от всех аминокислотных остатков.



## Кислые ББП

- первыми осаждаются на эмаль и начинают формировать пелликулу зуба (т.к. связываться  $Ca^{++}$  отрицательными концами);
- регулируют поступление ионов кальция и фосфатов в эмаль (препятствуют деминерализации)
- связывают микроорганизмы полости рта и ускоряют образование зубного налета

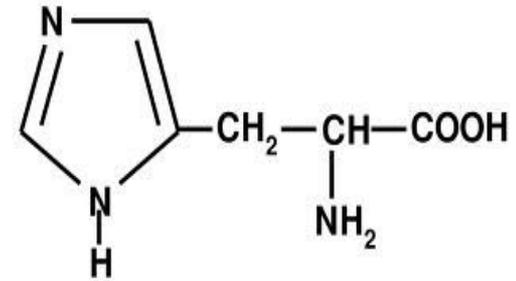
## Основные ББП

- обладают антибактериальной активностью (взаимодействуют с мембраной стрептококков, нарушают ее проницаемость и вызывают их гибель)
- защищают оболочку полости рта от таннинов пищи (Таннины связывают (дубят) белки и полисахариды полости рта и мешают выполнению их функций)

## Гликозилированные ББП

- выступают в роли смазки, покрывая слизистые оболочки полости рта;
- ускоряют образование пелликулы зуба и зубного налета, осаждаются на эмали зуба после кислых ББП
- способствуют образованию комка пищи

## 2. Гистатины - белки богатые гистидином (ББГ)



**Содержание гистидина достигает 25%, много аргинина и лизина и практически отсутствует пролин**

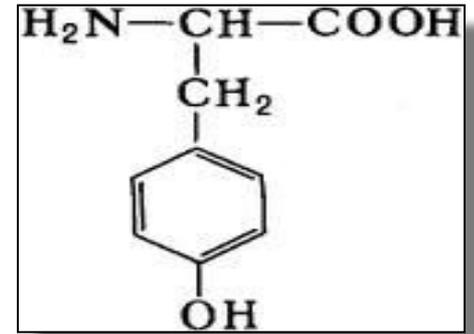
**ББГ невелики по молекулярной массе и в растворе не имеют постоянной конформации**

**Прочно связываясь с гидроксиапатитами эмали, участвуют в формировании пелликулы зуба и гомеостазе эмали**

**Участвуют в защите полости рта, проявляя противогрибковое, противовирусное и антимикробное действие**

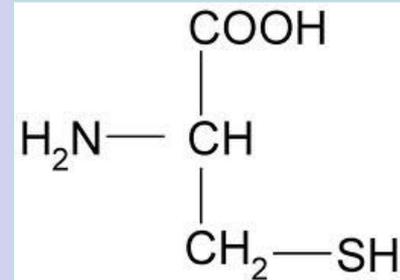
Возможно, отсутствие определенной структуры у ББГ и ББП облегчает образование с различными таннинами и белками как растворимых, так и нерастворимых комплексов.

### 3. Белки, богатые тирозином - стазерины (статерины)

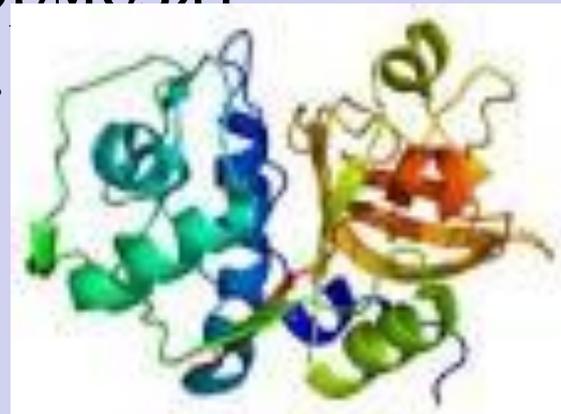


- ❖ Это гликофосфопротеины с высоким содержанием тирозина. На N-концах молекул находятся фосфорилированные остатки серина, которые связывают кальций;
- ❖ Кальций связывающие белки, препятствуют чрезмерно быстрому осаждению ионов фосфора и кальция на поверхности эмали зуба;
- ❖ Участвуют в образовании пелликулы зуба и угнетают рост бактерий (как и гистатины).
- ❖ Совместно с гистатинами они ингибируют рост как аэробных, так и анаэробных бактерий.

## 4. Цистатины - кислые низкомолекулярные белки полости рта



- ❖ Есть данные, что цистатины выполняют антимикробную и противовирусную функцию, через ингибирование активности ферментов – цистеиновых протеиназ, гидролизующих белки полости рта.
- ❖ Специфически связываясь в активном центре ферментов с остатками цистеина, тормозят активность цистеиновых протеиназ.
- ❖ К ним относятся - катепсины В, Н, L.



# Carbohydrates and Glycobiology

Glycoconjugates: Proteoglycans, Glycoproteins,  
and Glycosphingolipids

Carbohydrates as Informational Macromolecules:  
the Sugar Code

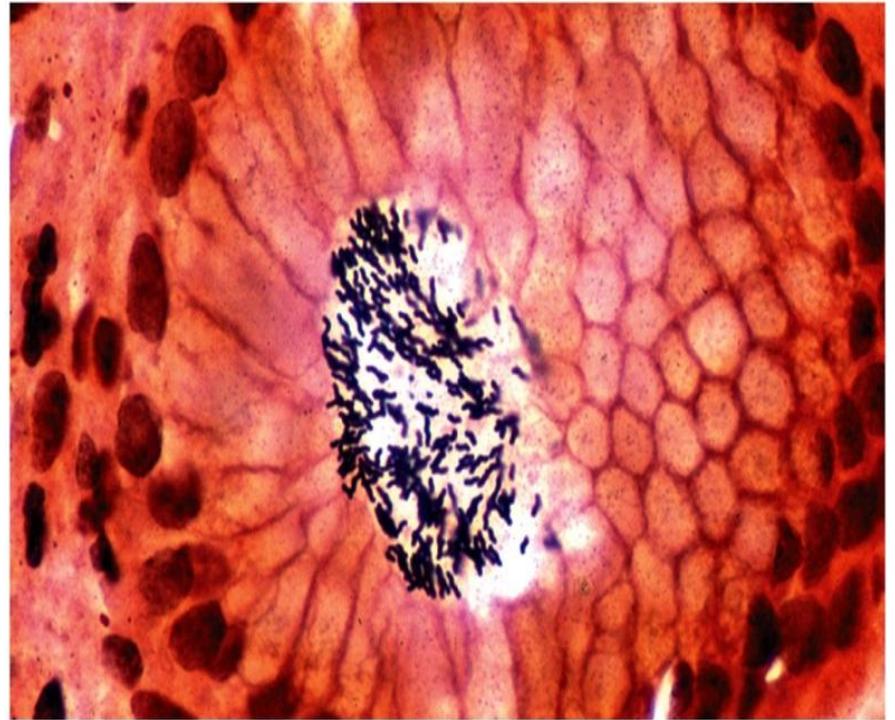


Fig. 7-34. *Helicobacter pylori* cells adhering to the gastric surface.

**Гликобиология** изучает структуру и функции гликоконъюгатов; сегодня эта наука является одной из наиболее активно развивающихся областей биохимии.

Класс под названием **гликопротеины** или, **гликоконъюгаты** – это белки, содержащие углеводный компонент, ковалентно присоединенный к полипептидной основе.

# Гликопротеины

- **Истинные ГП**

простой белок 80-90%

углеводы 10-20 %

нерегулярного строения:

**моносахариды**

**гексозамины**

**нейраминовая кислота**

**сиаловая кислота**

- **Протеогликаны**

простой белок 2-10 %

углеводы 90-98 %

регулярные – ГАГи

**гиалуроновая кислота**

**хондроитинсульфаты**

**гепарин**

# Истинные ГП

- Муцины
- Гормоны – ФСГ, ЛГ, ТТГ
- Ферменты – протромбин, холинэстераза
- Транспортные белки- трансферрин, церулоплазмин, гаптоглобин
- Белки, определяющие группу крови
- Иммуноглобулины
- Рецепторы
- Сиалопротеины
- Интерфероны

# ГЛИКОПРОТЕИНЫ

ДЛЯ ИСТИН. ГЛИКОПРОТЕИНОВ УГЛЕВОДНЫЙ ОСТАТОК ЯВЛЯЕТСЯ ОЛИГОСАХАРИДОМ, ИМЕЕТ НЕРЕГУЛЯРНОЕ СТРОЕНИЕ И СОДЕРЖИТ МАННОЗУ, ГАЛАКТОЗУ, ГЛЮКОЗУ, И ИХ АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ, ТАКЖЕ N-АЦЕТИЛНЕЙРАМИНОВУЮ КИСЛОТУ.

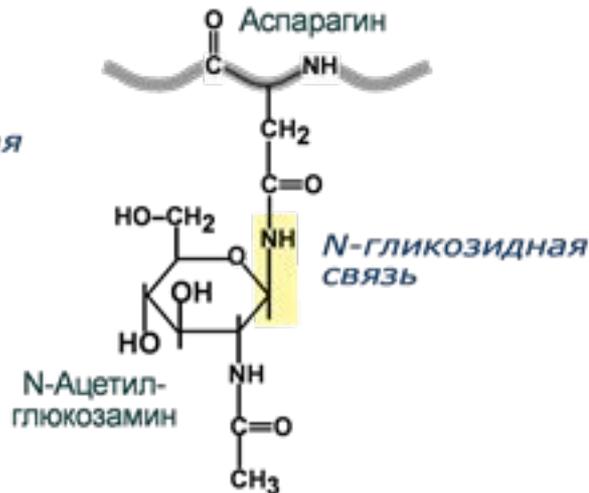
ОЛИГОСАХАРИДНЫЕ ЦЕПИ УЧАСТВУЮТ В ГЛИКОПРОТЕИНАХ В ОБРАЗОВАНИИ

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫХ УЧАСТКОВ УЗНАВАНИЯ И ЦЕНТРОВ СВЯЗЫВАНИЯ.

ОНИ ПРИСОЕДИНЕНЫ К АМИНОКИСЛОТАМ БЕЛКОВ ЛИБО N-ГЛИКОЗИДНОЙ СВЯЗЬЮ -

К АМИДНОМУ АЗОТУ АСПАРАГИНА, ЛИБО O-ГЛИКОЗИДНОЙ СВЯЗЬЮ - К ГИДРОКСИГРУППЕ ОСТАТКОВ СЕРИНА, ТРЕОНИНА, ГИДРОКСИЛИЗИНА.

Способы присоединения углевода к белку



# ФУНКЦИЕЙ ГЛИКОПРОТЕИНОВ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. **Структурная** – клеточная стенка бактерий, костный матрикс, например, коллаген, эластин. Протеогликаны значимы для межклеточного пространства, особенно соединительной ткани, в которое погружены коллагеновые волокна.
2. **Защитная** – например, антитела, интерферон, факторы свертывания крови (протромбин, фибриноген).
3. **Рецепторная** – присоединение эффектора приводит к изменению конформации белка-рецептора, что вызывает внутриклеточный ответ.
4. **Гормональная** – гонадотропный, адренокортикотропный и тиреотропный гормоны.
5. **Ферментативная** – холинэстераза, нуклеаза.
6. **Транспортная** – перенос веществ в крови и через мембраны, например, трансферрин, транскортин, альбумин,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза.

# Характеристика гликопротеинов слюны

№	Гликопротеины	М.М. в кДа	Содержание в %	
			Белки	Углеводы
1.	Макромолекулярные гликопротеины (МГП)	500-1000	30-50	50-70
2.	Анионные гликопротеины (АГП)	500-1000	58	42
3.	Катионные гликопротеины (КГП)	36,5	57	43
4.	Фосфосодержащие гликопротеины (ФГП)	12	94	6
5.	Димер IgA	320	90	10
6.	Секреторный компонент IgA (SK, СК)	75	88	12

## **Гликопротеины слюны**

**Секреты различных слюнных желез содержат гликопротеины в различных пропорциях, что и определяет разницу в их вязкости.**

**Так, наиболее вязкая слюна –**

**секрет подъязычной железы (коэффициент вязкости - 13,4),**

**подчелюстной (3,4)**

**паротидной (1,5).**

## **Макромолекулярные гликопротеины**

Для этих белков характерна высокая степень гидратированности.

Присоединение и связывание воды МГП определяется:

- большими размерами белковой молекулы;
- зарядом радикалов внутримолекулярных аминокислот;
- присутствием полярных углеводных цепей.

**МГП совместно с анионными гликопротеинами обеспечивают вязкость слюны, защиту слизистой оболочки полости рта от механических, температурных, химических и бактериальных воздействий. Они увлажняют и обволакивают пищевой комок, что облегчает его прохождение в глотку и пищевод.**

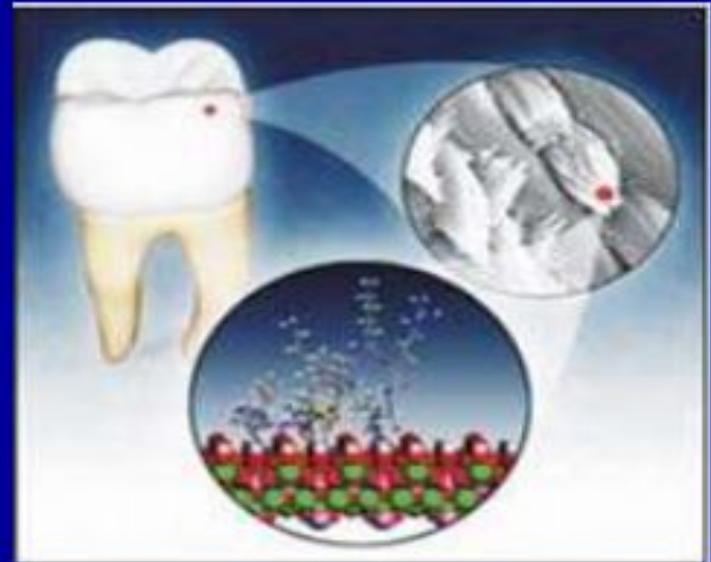
## Анионные гликопротеины

Из секрета поднижнечелюстных слюнных желез был выделен кислый белок, содержащий большое количество остатков серина (18 сер на 100 амк) и 600-800 дисахаридных цепей. Терминальное положение в олигосахаридных цепях АГП представлено остатками N-ацетилнейраминовой кислоты.

Высокое содержание N-ацетилнейраминовой кислоты в АГП обеспечивает защиту тканей полости рта от вирусной инфекции. Известно, что патогенные вирусы выделяют нейраминидазу и с ее помощью фиксируются на мембране клеток хозяина. Остатки N-ацетилнейраминовой кислоты в АГП выполняют роль рецепторов для связывания нейраминидазы вирусов. Вирусы, контактируя с АГП, теряют свою вирулентность и со слюной попадают в пищеварительный тракт, где расщепляются пищеварительными ферментами.

## **Катионные гликопротеины**

**КГП** содержат большое количество остатков лизина, аргинина и гистидина и поэтому при физиологических значениях рН заряжены положительно. Углеводная часть КГП представлена остатками N-ацетилгалактозамина, L-фукозы и галактозы. Углеводные цепи к белку присоединены через N-гликозидную связь.

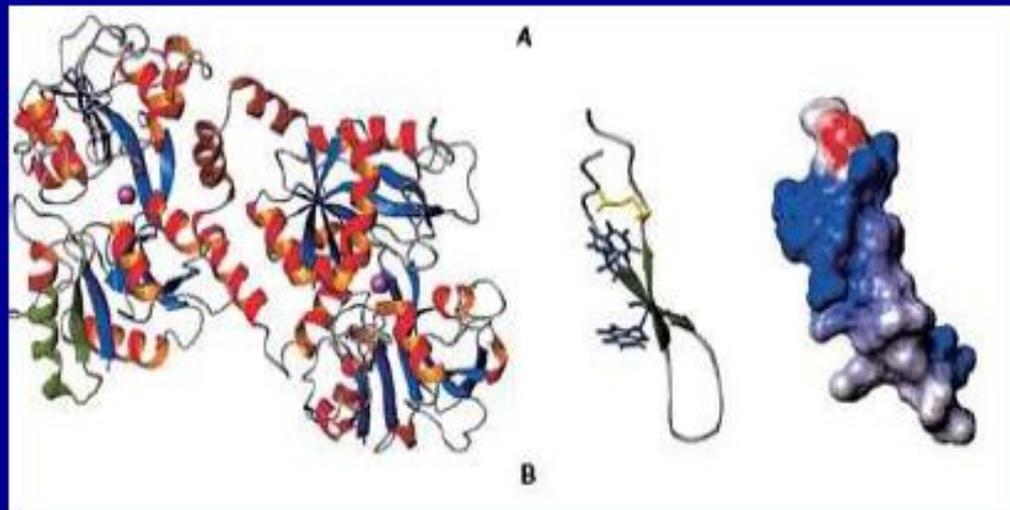


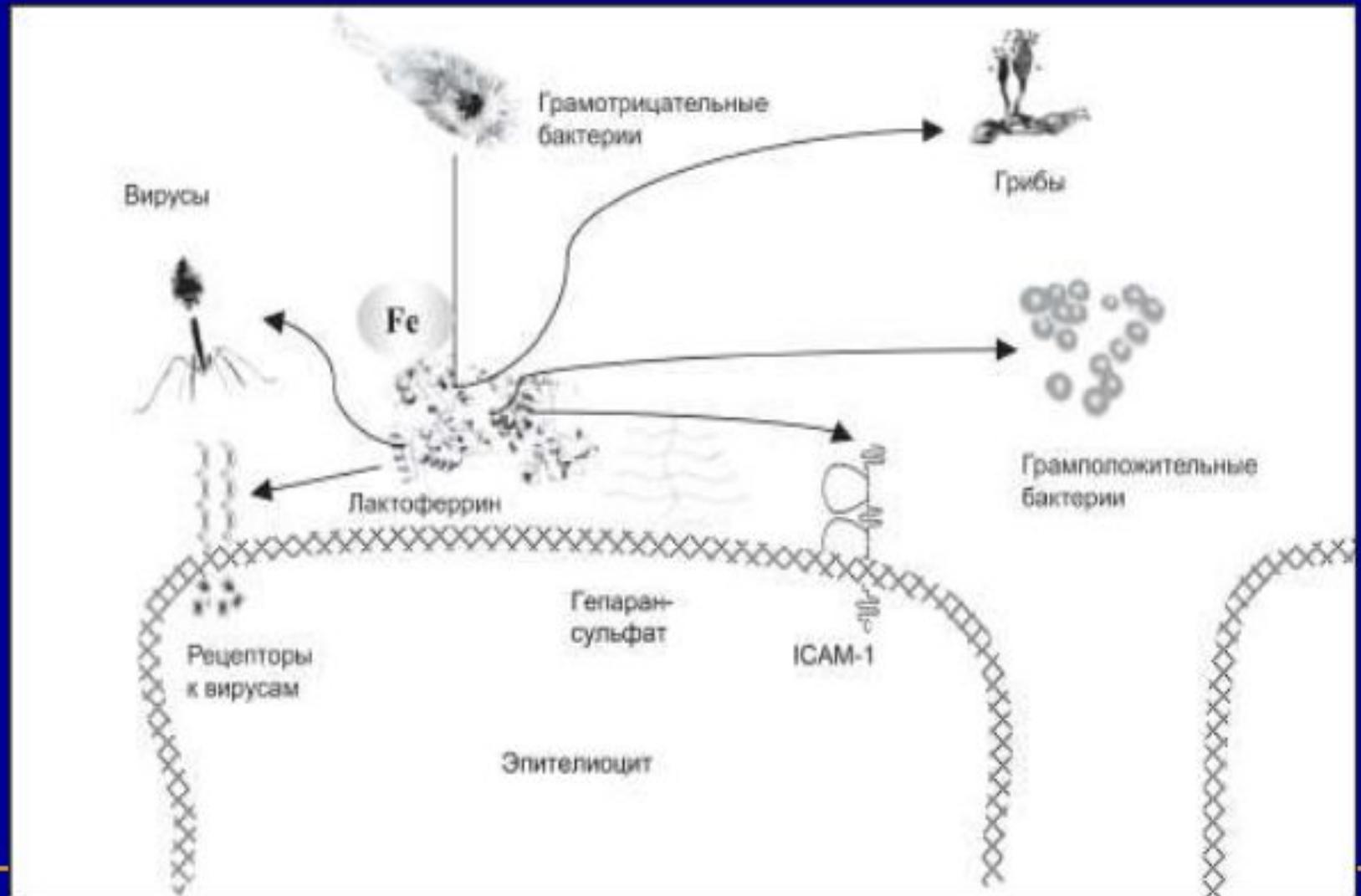
**После секреции слюнными  
железами КГП  
адсорбируются на  
поверхности эмали зуба и  
формируют основную часть  
зубной пелликулы.**

**Адсорбция КГП на зубных  
поверхностях осуществляется  
путем взаимодействия  
положительно заряженных  
радикалов аминокислот с  
отрицательно заряженными  
фосфатами  
гидроксиапатитов  
минерализованных тканей  
зуба.**



- Представителем КШГ является лактоферрин. Он связывает  $Fe^{3+}$  бактерий и нарушает окислительно-восстановительные реакции в бактериальных клетках, оказывая тем самым бактериостатическое действие

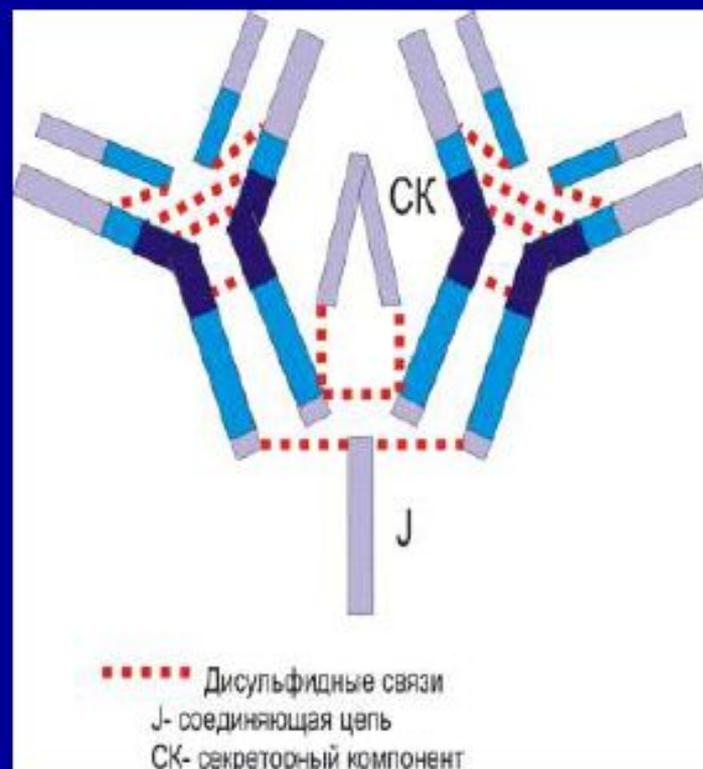




**Рисунок 2. Бактерицидное, противовирусное и противогрибковое действие лактоферрина**

## Иммуноглобулины слюны

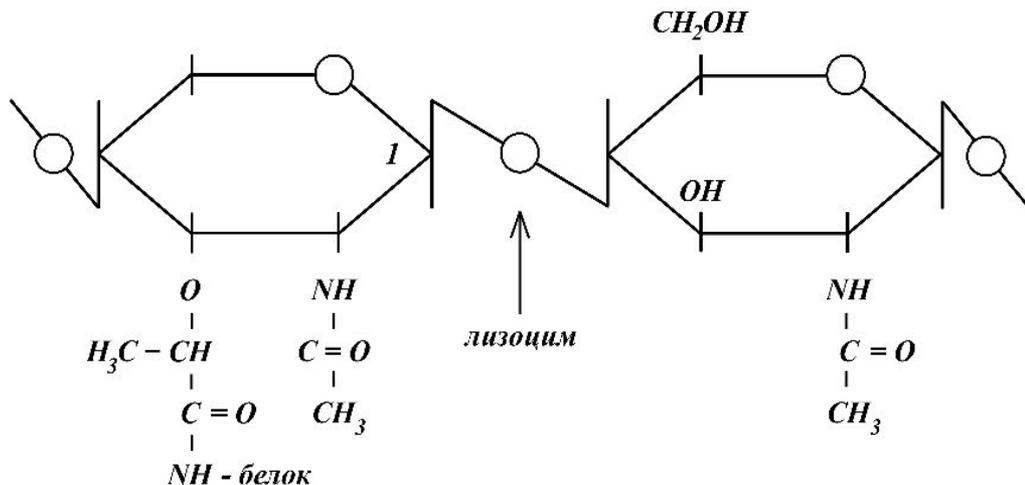
В слюне присутствуют все 5 классов иммуноглобулинов- IgA, IgAs, IgG, IgM, IgE. Слюнные железы (на 90% околоушные) поставляют IgAs. Секреторный компонент IgAs защищает молекулу антитела от разрушения ферментами различных клеток, а также повышает ее устойчивость к воздействию денатурирующих факторов. IgAs по своей активности превосходит все другие иммуноглобулины.



# Лизоцим - антимикробный фермент

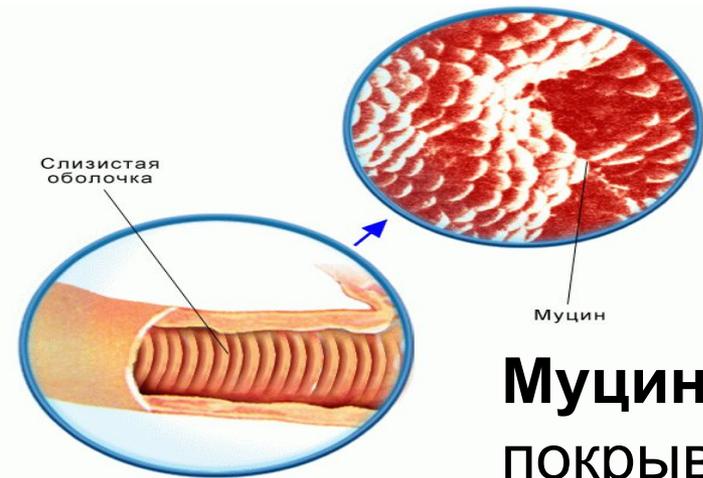
Лизоцимы – гликопротеины, молекулярная масса составляет 15 – 17 кДа, содержат до 50% углеводных компонентов.

Лизоцим катализируют реакцию гидролиза 1-4-гликозидных связей в полисахаридах бактериальных стенок.



# ФУНКЦИИ МУЦИНОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ

## МУЦИНЫ - ГЛАВНЫЕ ГЛИКОПРОТЕИНЫ СЛИЗИ



**Муцины** — главные гликопротеины слизи, покрывающей дыхательные, пищеварительные и мочеполовые пути. Слизистый слой защищает от инфекций, обезвоживания, физических и химических повреждений, а также играет роль смазки и способствует прохождению веществ по тракту.

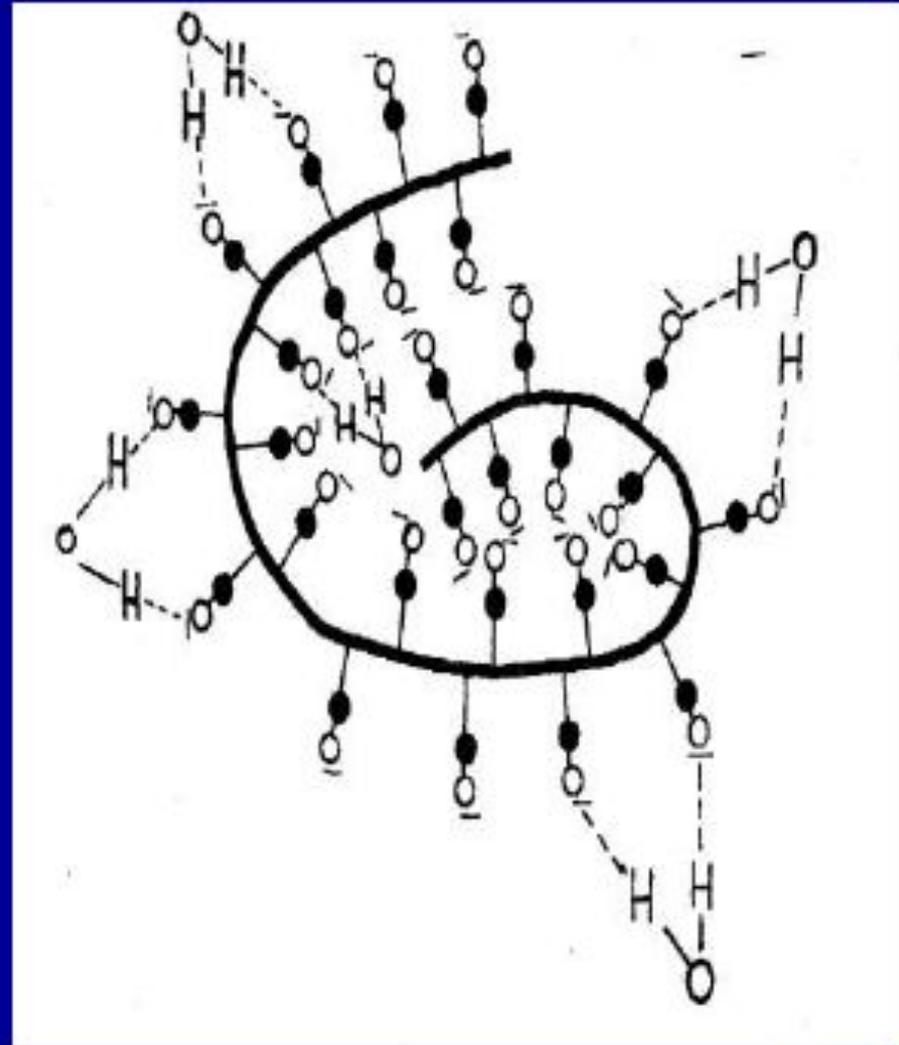
Муцины слизи продуцируются высокоспециализированными бокаловидными клетками эпителия или клетками специализированных слизистых желез.

## **УГЛЕВОДНО-БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ МУЦИНОВ**

**Углеводный состав муцинов.** Около 95% массы слизи составляет вода, 1% – соли и другие диализуемые компоненты, 0,5-2% – свободные белки, нуклеиновые кислоты и липиды и около 3% – муцины. Муцины с аналогичными характерными чертами присутствуют не только в слизи. Их много обнаружено в желчи, соке поджелудочной железы и дуоденальном соке.

**Углеводный состав муцинов представлен пятью типами моносахаридов:** фукозой (Fuc), галактозой (Gal), N-ацетилглюкозамином (GlcNAc), N-ацетил-галактозамином (GalNAc) и сиаловыми кислотами. Сиаловые кислоты — обобщенное название производных нейраминовой кислоты. Имеется незначительное присутствие в муцинах и других моносахаридах. Перечисленные моносахариды образуют олигосахаридные цепочки, содержащие от 1 до 22 (в среднем 8–10) моносахаридных остатков. Цепочки связаны O-гликозидной связью, в образовании которой участвуют N-ацетилгалактозамин и гидроксильная группа боковой цепи серина или треонина.

К остаткам серина и треонина через О-гликозидную связь присоединены остатки N-ацетилнейраминовой кислоты, N-ацетилгалактозамина, фукозы и галактозы. Сам белок напоминает по своему строению гребенку: короткие углеводные цепи, как зубья, торчат из жесткой, богатой пролином полипептидной основы. Эти подобные гребенке структуры с помощью дисульфидных мостиков между белковыми глобулами и создают большие молекулы протеина с особыми вязкими свойствами.

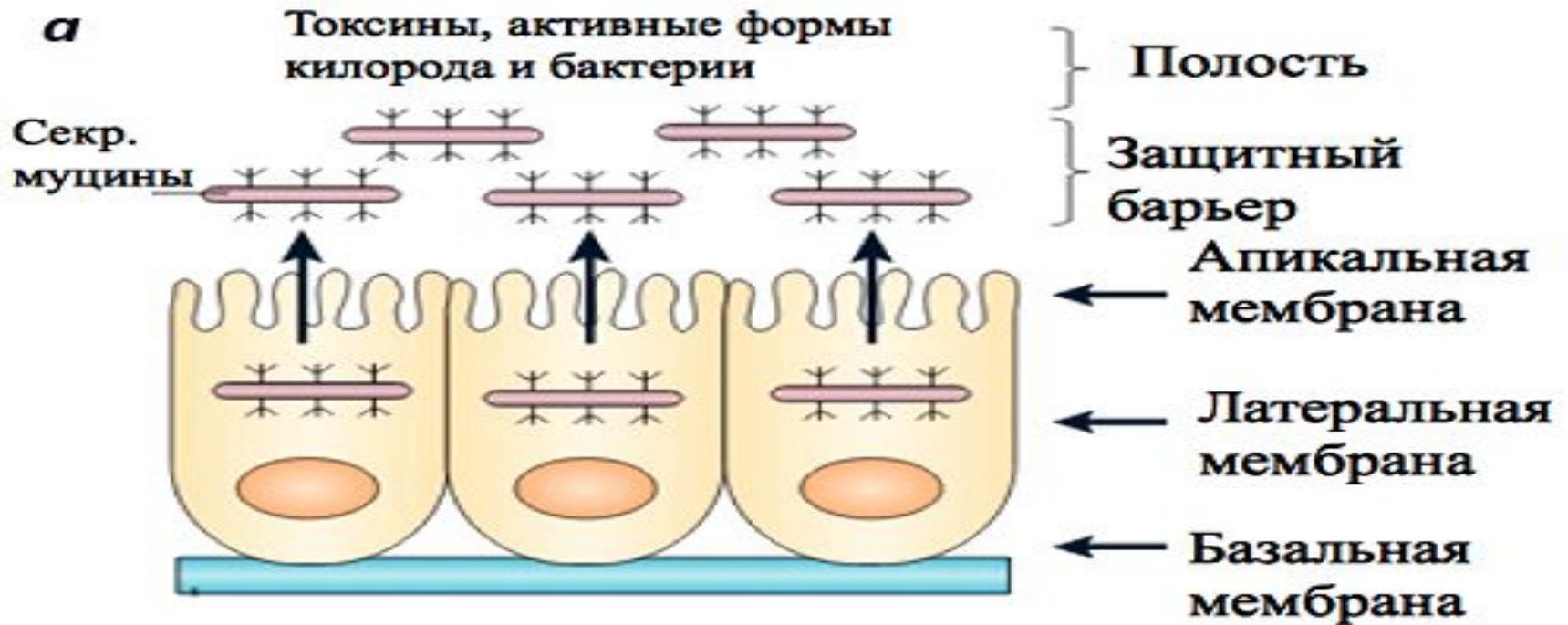


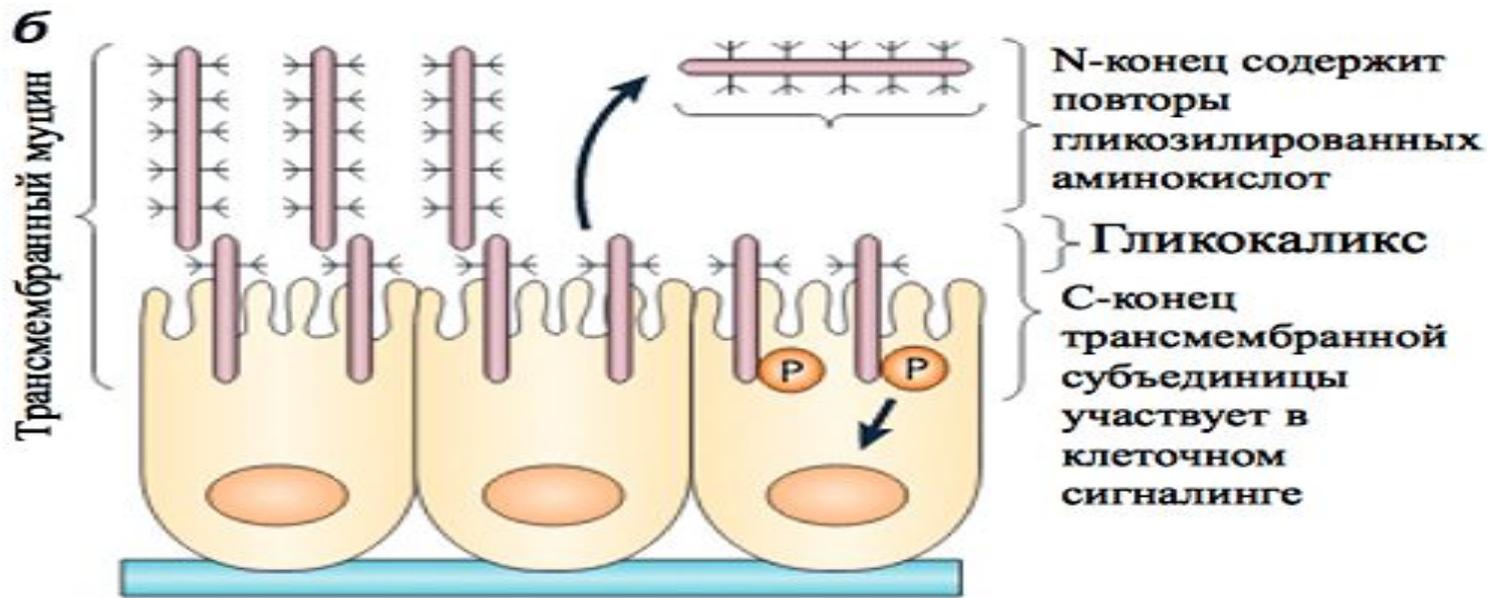
**Белковый состав муцинов.** На долю белка в муцинах приходится около 30% массы молекулы. Муцины характеризуются необычным аминокислотным составом — более 50% приходится на **серин, треонин и пролин**. Большое содержание серина и треонина в муцинах обусловлено тем, что сотни углеводных цепочек связываются только с серином или треонином. Высокое содержание пролина необходимо, по-видимому, для формирования особой конформации белкового остова, способного разместить на себе сотни углеводных цепочек. Кроме того, известно, что пролин способствует гликозилированию соседних с ним серина или треонина. Из соотношения аминокислотных остатков и углеводных цепей следует, что каждый третий остаток должен быть связан с углеводной цепочкой. Поэтому основная часть белка в муцинах должна иметь конформацию вытянутого, довольно жесткого стержня. Такую структуру сравнивают с ершиком для мытья посуды, у которого стержнем является полипептид, а углеводные цепочки – щетинками.

Вторая особенность аминокислотного состава муцинов – большое количество цистеиновых остатков. Эти остатки участвуют в образовании олигомерной структуры муцинов, так как при обработке тиоловыми агентами муцины распадаются на отдельные, скорее всего неидентичные, но очень сходные между собой субъединицы. При этом углеводный и белковый состав отдельной субъединицы мало отличается от их состава в олигомерной структуре

## МЕМБРАННЫЕ И СЕКРЕТИРУЕМЫЕ МУЦИНЫ

У человека выделяют до 21 вида мукопротеинов, обозначаемых как MUC1, MUC2 и так далее (табл. 1), которые по месту своего расположения в слизи делятся на мембранные и секретируемые формы .





**Секретируемые и мембранные формы муцинов в защитном барьере эпителия.** а — Секретируемые муцины формируют поверхностный защитный гель над эпителиальными клетками. MUC2 — самый распространенный муцин слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. б — Трансмембранные муцины экспонируются на поверхности клеток эпителия, где они представляют собой часть гликокаликса. Участки с тандемными повторами аминокислот на N-конце жестко закреплены над гликокаликсом, и при их отрыве у MUC1 и MUC4 открываются субъединицы муцинов, способные передать в клетку стрессовый сигнал.

**Таблица 1. Классификация муцинов и их примерная локализация в организме.**

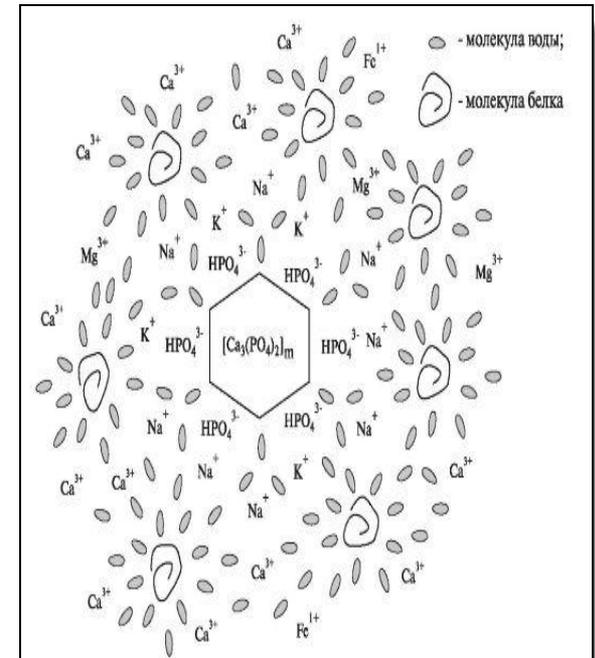
Мембранно-связанные муцины:	Секретируемые муцины:
<p><b>MUC1</b> — желудок, грудная клетка, желчный пузырь, шейка матки, поджелудочная железа, дыхательные пути, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, почки, глаза, В-клетки, Т-клетки, дендритные клетки, эпителий среднего уха</p>	<p>MUC2 — тонкая и толстая кишки, дыхательные пути, глаза, эпителий среднего уха</p>
<p><b>MUC3A/B</b> — тонкая и толстая кишки, желчный пузырь, эпителий среднего уха</p>	<p>MUC5B — дыхательные пути, слюнные железы, шейка матки, желчный пузырь, семенная жидкость, эпителий среднего уха</p>
<p><b>MUC4</b> — дыхательные пути, желудок, толстая кишка, шейка матки, глаза, эпителий среднего уха</p>	<p>MUC5AC — дыхательные пути, желудок, шейка матки, глаза, эпителий среднего уха</p>
<p><b>MUC12</b> — желудок, тонкая и толстая кишки, поджелудочная железа, легкие, почки, простата, матка</p>	<p>MUC6 — желудок, двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь, поджелудочная железа, семенная жидкость, шейка матки, эпителий среднего уха</p>
<p><b>MUC13</b> — желудок, тонкая и толстая кишки (включая аппендикс), трахея, почки, эпителий среднего уха</p>	<p>MUC7 — слюнные железы, дыхательные пути, эпителий среднего уха</p>
<p><b>MUC16</b> — перитонеальный мезотелий, репродуктивные пути, дыхательные пути, глаза, эпителий среднего уха</p>	<p>MUC19 — сублингвальные и субмандибулярные слюнные железы, дыхательные пути, глаза, эпителий среднего уха</p>
<p><b>MUC17</b> — тонкая и толстая кишки, желудок, эпителий среднего уха</p>	<p>MUC20 — почки, плацента, толстая кишка, легкие, простата, печень, эпителий среднего уха (в некоторых источниках этот муцин относят к мембранно-связанным [1])</p>

# Функции муцинов

Основные белки, обеспечивающие вязкость слюны, участвуют в образовании мицелл слюны (структурной единицы слюны), благодаря способности связывать воду.

Молекулы муцинов вместе с ББП образуют пелликулу зуба, которая защищает клетки ротовой полости от бактериальных, вирусных, химических и др. воздействий.

Они выполняют роль смазки не только в полости рта, но и в кишечнике, бронхах, семенной жидкости, влагалище.



# Функции белков полости рта



# *ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ*

*Гликозаминогликаны* относятся к гетерополисахаридам. Это линейные структуры, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц. Молекула дисахарида состоит из уроновой кислоты и аминсахара, аминогруппа которого обычно ацетилирована.

Основными представителями структурных гликозаминогликанов являются **гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты.**

Эти молекулы входят в состав протеогликанов, функцией которых является заполнение межклеточного пространства и удержание здесь воды, также они выступают как смазочный и структурный компонент суставов и других тканевых структур.

# Структура различных классов гликозаминогликанов

Класс гликозаминогликанов	Структура гликозаминогликанов		Локализация
<b>Гиалуроновая кислота</b>	D-глюкуроновая кислота (b1®3)	кислота	Синовиальная жидкость, стекловидное тело, соединительная ткань
<b>Хондроитин-4-сульфат (хондроитинсульфат А)</b>	D-глюкуроновая кислота (b1®3)		Кость
	N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат (b1®4)		
<b>Хондроитин - 6 - сульфат (хондроитинсульфат С)</b>	D-глюкуроновая кислота (b1®3)	кислота	соединительная Ткань, хрящ
	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат (b1®4)		
<b>Дерматансульфат</b>	L-идуроновая кислота (b1®3)		Широко распространен
	N-ацетилгалактозамин-4-сульфат (b1®4)		
<b>Кератансульфат</b>	D-галактоза (b1®4)		Суставы, кость
	N-ацетилглюкозамин(b1®3)		
	D-галактоза (b1®4)		
	N-ацетилглюкозамин-6-сульфат (b1®3)		
<b>Белаянсульфат</b>	D-глюкуроновая кислота (b1®3)		Фибробласты кожи, стенка артерий

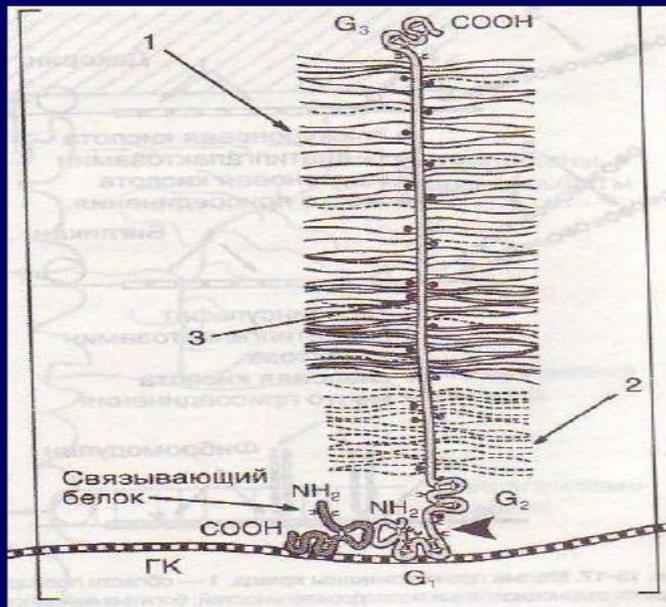
# СОСТАВ ГЛЮКОЗАМИНГЛИКАНОВ

Название глюкозамин-гликана	Дисахаридный мономер	
	Первый моносахарид	Второй моносахарид
Гиалуроновая кислота	Глюкуроновая кислота	N-ацетилглюкозамин
Хондроитин-4-сульфат и Хондроитин-6-сульфат	Глюкуроновая кислота	N- ацетилгалактозамин -4- или 6-сульфат
Кератансульфат	Галактоза	N-ацетилглюкозамин -6- сульфат
Дерматан-6-сульфат	Идуроновая кислота	N-ацетилгалактозамин-4- сульфат
Гепарин и Гепаринсульфат	2-сульфоглюкуроновая кислота	N-ацетилглюкозамин - 6- сульфат

# Углеводы

Углеводы в костной ткани локализованы внутри- и внеклеточно. Внутриклеточные углеводы представлены гликогеном, а внеклеточные - гликозаминогликанами.

## Углеводы



Среди гликозаминогликанов наибольшая доля приходится на хондроитин-4-сульфат;

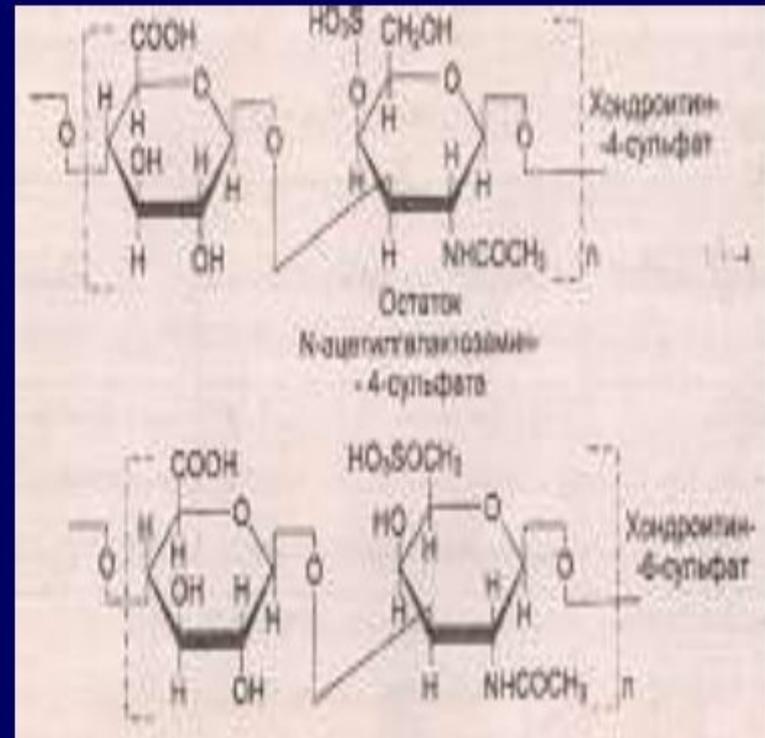
кератансульфаты и гиалуроновая кислота содержатся в небольших количествах.

Хондроитинсульфаты являются простетическими группами протеогликанов, обеспечивая соединение с коллагеном 1 типа.

# Углеводы

- связывают  $\text{Ca}^{2+}$  сульфогруппами,
- активно участвуют в минерализации костной ткани.

Завершение оссификации характеризуется уменьшением доли сульфатированных гликозаминогликанов.



# Протеогликаны

## Протеогликаны

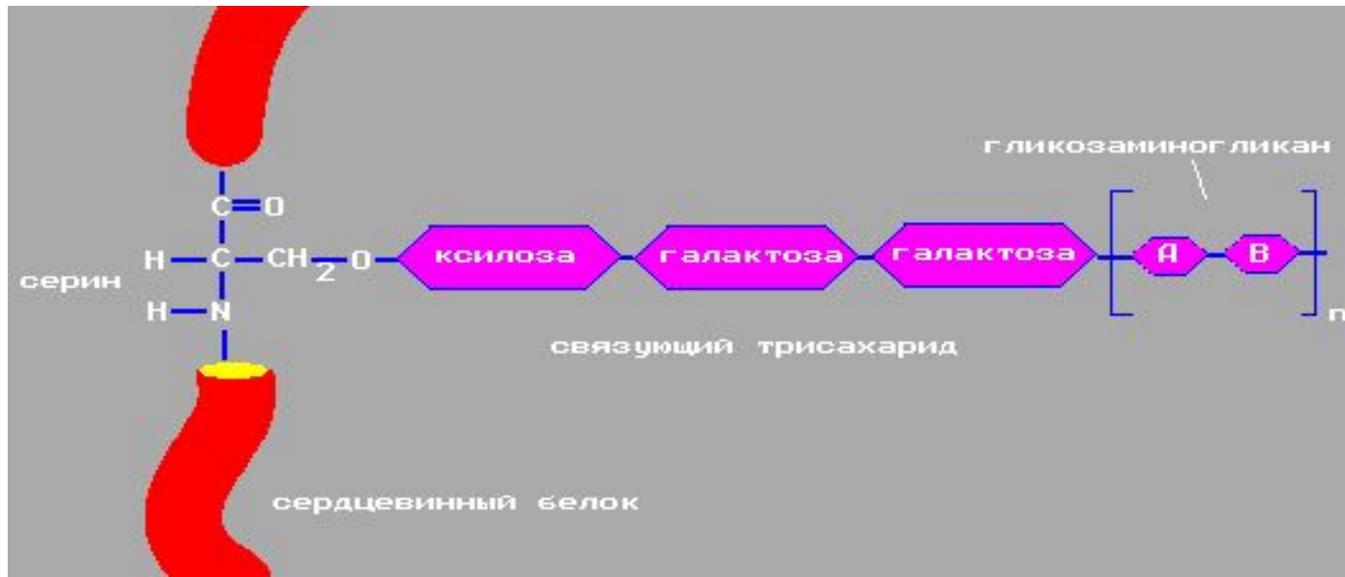
Другая группа гликоконъюгатов, протеогликаны состоят из белковой части, к которой ковалентно присоединено несколько десятков полисахаридных цепей, состоящих из повторяющихся дисахаридных остатков.

Дисахариды включают в себя какую-либо уроновую кислоту и аminosахар. Многократно дублируясь, дисахариды образуют олиго- и полисахаридные цепи – **гликаны**. Для углеводной части встречаются другие названия – **кислые гетерополисахариды** (т.к. имеют много кислотных групп), **гликозаминогликаны** (содержат аминогруппы). Избыток анионных групп (сульфатных, карбоксильных) придает молекулам гликозаминогликанов высокий **отрицательный заряд**.

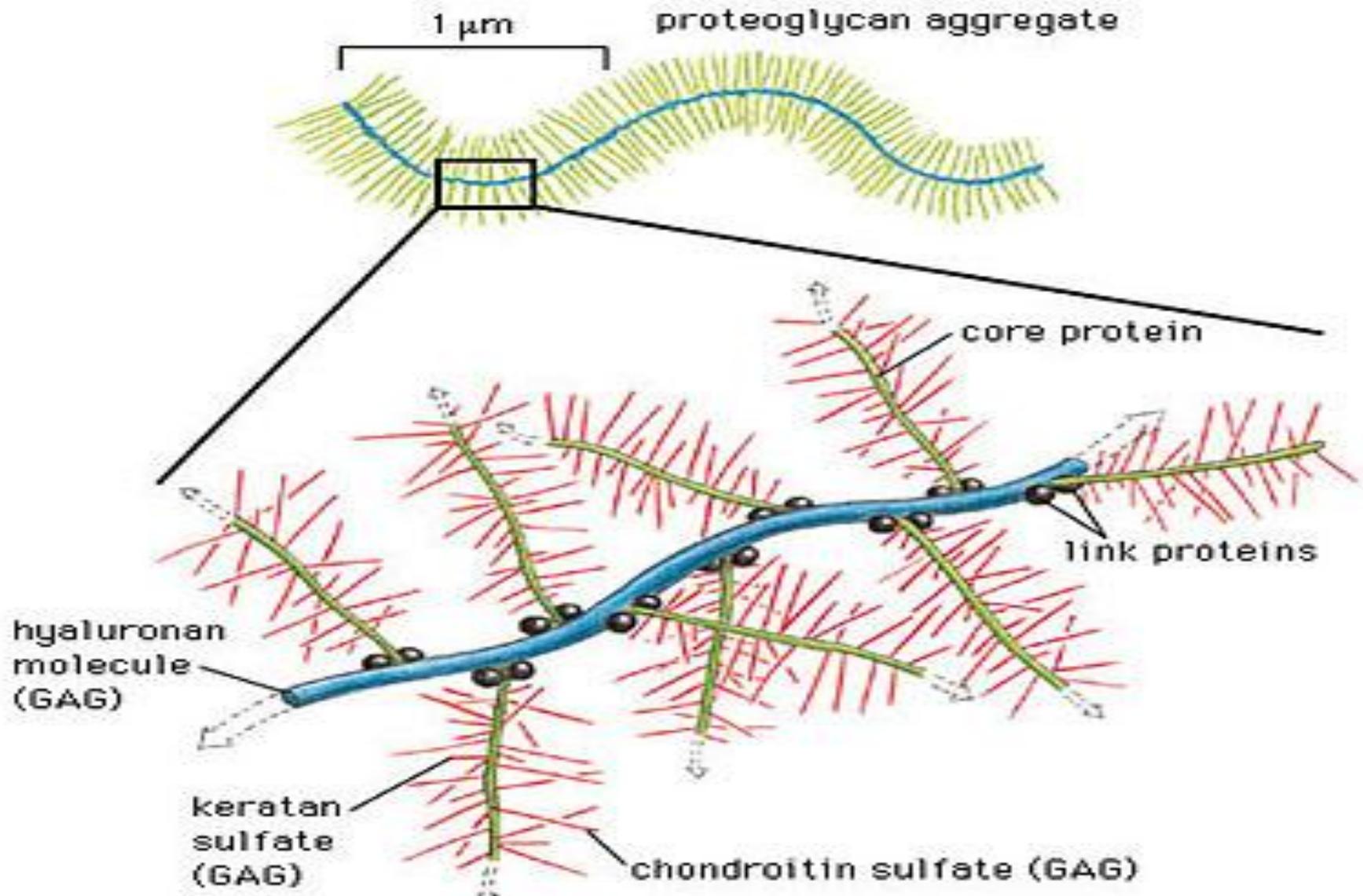
# Протеогликаны

- Коровый белок (5-10%)
- ГАГ (90-95%)

Белковый компонент - это особый СОР-белок. К нему при помощи трисахаридов присоединяются ГАГ.  
1 молекула СОР-белка может присоединить до 100 ГАГ.  
Белковый и небелковый компоненты связаны прочными ковалентными связями.



# Структура надмолекулярного протеогликанового комплексу



В межклеточном пространстве протеогликаны связаны с гиалуроновой кислотой. Образуется сложный надмолекулярный комплекс. В его составе: гиалуроновая кислота, особые связующие белки, а также протеогликаны.

Разные протеогликаны отличаются размерами молекул. Относительным содержанием белка и набором ГАГ.

# Классификация протеогликанов

Протеогликаны

Большие  
протеогликаны

Малые  
протеогликаны

Протеогликаны,  
ассоциированные  
с клетками

Протеогликаны  
базальных  
мембран

Агрекан  
Версикан

Фибромодулин  
Люмикан  
Декорин

Серглицин  
Синдикан  
Тромбомодулин

Перлекан

## **Классификация протеогликанов.**

### **Большие протеогликаны.**

Белки имеют большую молекулярную массу и содержат более 100 цепей ГАГ.

Сюда относятся **агрекан, версикан, нейрокан** и др.

**Агрекан** – основной ПГ хрящевой ткани. В цементе зуба, пульпе, слизистой оболочке, костной ткани и коже присутствует версикан.

Их особенность: они могут связываться с коллагенами, гиалуроново кислотой и образовывать протеогликановые агрегаты.

### **Малые протеогликаны.**

Имеют небольшой коровый белок, к которому присоединены 1-2 цепи ГАГ. К ним относятся:

- **фибромодулин** – присоединяется к коллагену 2 типа и ограничивает тем самым их диаметр;

- **люмикан** – присутствует в мышечной, хрящевой тканях, легких, тонкой кишке, роговице. Регулирует образование сетчатой структуры коллагена;

- **остеоадерин** – синтезируется остеобластами и одонтобластами.

Определяется ан стадии созревания эмали и участвует в процессах минерализации;

- **декорин и бигликан** – сходны по размерам и структуре. Участвуют в межклеточных взаимодействиях.

**ПГ, ассоциированные с клетками.**

Сюда относятся: **серглицины, синдеканы, тромбомодулин, фосфатидилинозитол** – это заякоренные ПГ.

Они содержат внутриклеточный и внеклеточный домены. Внеклеточными доменами они связываются с коллагенами, фибронектином, тромбоспондином и др.

**ПГ базальных мембран.**

В состав их входит гепарансульфат. Основной представитель перлекан. В молекуле перлекана определяется около 30-ти глобулярных доменов, которые обеспечивают связь между клетками и компонентами межклеточного матрикса.

# Функции протеогликанов и ГАГ

- ❖ они являются структурными компонентами межклеточного матрикса;
- ❖ протеогликаны и гликозаминогликаны специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса;
- ❖ депонирование воды. Формирование тургора ткани;
- ❖ все протеогликаны и гликозаминогликаны, являясь полианионами, могут присоединять, кроме воды, большие количества катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ). Минерализационная роль (связывание  $\text{Ca}^{2+}$  в кости и зубе).

- ❖ 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;
- ❖ противосвертывающая функция (гепарин)
- ❖ защитная функция (сайты связывания иммуноглобулинов)

## 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

## **Лектины — белки, «читающие» код сахаров и участвующие во многих биологических процессах**

Лектины, обнаруженные во всех организмах, представляют собой белки, которые с чрезвычайно высоким сродством и специфичностью связываются с определенными углеводами (табл. 7-3). Лектины принимают участие во многих процессах узнавания, передачи сигнала и адгезии клеток, а также во внутриклеточном транспорте вновь синтезированных белков. В лаборатории очищенные лектины используют для обнаружения и разделения гликопротеинов с различными олигосахаридными цепями.

Лектины некоторых микроорганизмов – стрептококков, живущих в полости рта, приводят к формированию “зубного камня”, что доставляет массу забот. Для исследователей знание этих лектинов представляет большую ценность при разработке средств защиты полости рта от болезней.