

Раздел 4

Глава 10

Углевод-белковые комплексы. Биохимия межклеточного матрикса.

1. Основные различия между двумя группами углевод-белковых комплексов-гликопротеинов и протеогликанов
2. Гликопротеины
 - 2.1. Характеристика простетической группы
 - 2.2. Характер связи углеводных компонентов с белком
 - 2.3. Отдельные представители гликопротеинов
3. Протеогликаны
 - 3.1. Гликозаминогликаны – простетическая группа протеогликанов
 - 3.1.1. Отдельные представители гликозаминогликанов
 - 3.1.2. Метаболизм гликозаминогликанов
 - 3.1.3. Нарушения обмена гликозаминогликанов
 - 3.2. Структура и функции протеогликанов
4. Структурные белки межклеточного матрикса
 - 4.1. Коллаген
 - 3.1.1. Типы коллагена
 - 3.1.2. Структура коллагена
 - 3.1.3. Синтез коллагена
 - 3.1.4. Распад коллагена
 - 3.1.5. Роль витаминов в обмене коллагена
 - 3.1.6. Регуляция обмена коллагена
 - 3.1.7. Нарушения синтеза и распада коллагена
 - 4.2. Эластин
 - 4.3. Неколлагеновые белки межклеточного матрикса

Одной из основных функций углевод-белковых комплексов-гликопротеинов и протеогликанов - является их участие в формировании межклеточного матрикса – определенным образом организованного вещества,заполняющего промежутки между клетками. В некоторых тканях, например, в мышцах и печени, матрикс заполняет только тонкие промежутки между клетками, тогда как в соединительной, хрящевой и костной ткани межклеточный матрикс занимает большой объем и именно он выполняет основные функции.

Межклеточный матрикс (МК) вместе с клетками разного типа, которые не связаны с базальной мембраной, а фиксированы или мигрируют в толще МК, называют соединительной тканью. На долю соединительной ткани приходится в организме более 50% массы тела. Наиболее распространенными клетками соединительной ткани являются фибробласты и их разновидности, основная функция которых – синтез углеводбелковых комплексов и волокнистых структур.

В состав межклеточного матрикса входят:

- **основное вещество – углеводбелковые комплексы (протеогликаны, гликопротеины);**
- **структурные белки - коллаген, эластин**
- **неколлагеновые структурные гликопротеины (фибронектин, ламинин и др.).**

В разных органах межклеточный матрикс выполняет многообразные, в том числе специализированные функции, основной из которых является участие в пролиферации и дифференциации клеток и в образовании тканей. В этих процессах он играет роль строительных лесов и каркаса, на которых формируется ткань. МК скрепляет, склеивает клетки друг с другом, поддерживает форму клеток и органов, придает тканям механическую прочность, составляет основу фильтрующих мембран в почках, изолирует клетки и ткани друг от друга (например, обеспечивает скольжение в суставах и движение клеток), формирует пути миграции клеток, вдоль которых они могут перемещаться, например при эмбриональном развитии. В роговице глаза он обеспечивает ее прозрачность, в коже, сухожилиях, связках – прочность, в хрящах суставных поверхностей – рессорные свойства. В мышцах межклеточный матрикс окружает мышечные волокна, соединяя их друг с другом в функциональную анатомическую единицу, и служит для передачи силы сокращения мышцы.

1. Основные различия между двумя группами углевод-белковых комплексов.

К углеводбелковым комплексам относятся гликопротеины и протеогликаны, основные различия между которыми представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные различия между гликопротеинами и протеогликанами

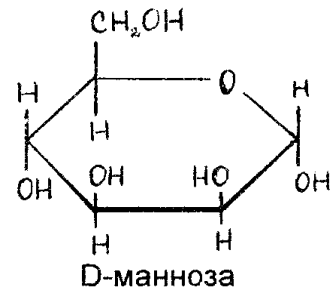
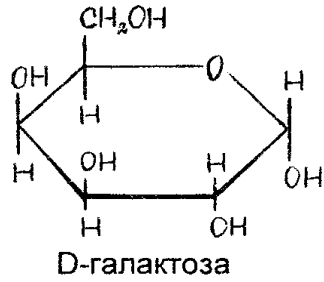
	ГЛИКОПРОТЕИНЫ	ПРОТЕОГЛИКАНЫ
Соотношение углеводной и белковой части	95% белков 5 % углеводов	5% белка 95 % углеводов
Простетическая группа	Моносахариды и их производные	N-содержащие полисахариды - гликозаминьгликаны
Реакция	нейтральная или слабокислая	Резкокислая
Основная функция	участие в различных процессах, протекающих в организме	структурные компоненты межклеточного матрикса

2. ГЛИКОПРОТЕИНЫ

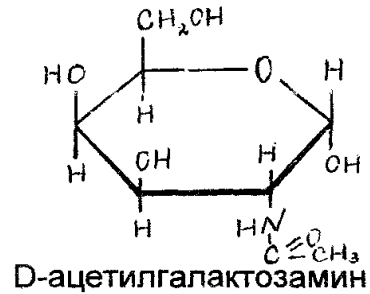
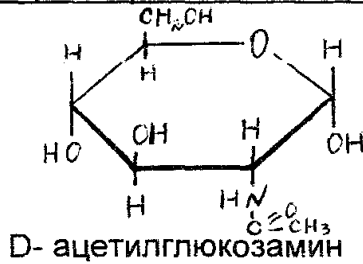
2.1. Характеристика простетической группы

В состав простетической группы входят низкомолекулярные углеводы - моносахариды и их производные:

- моносахариды

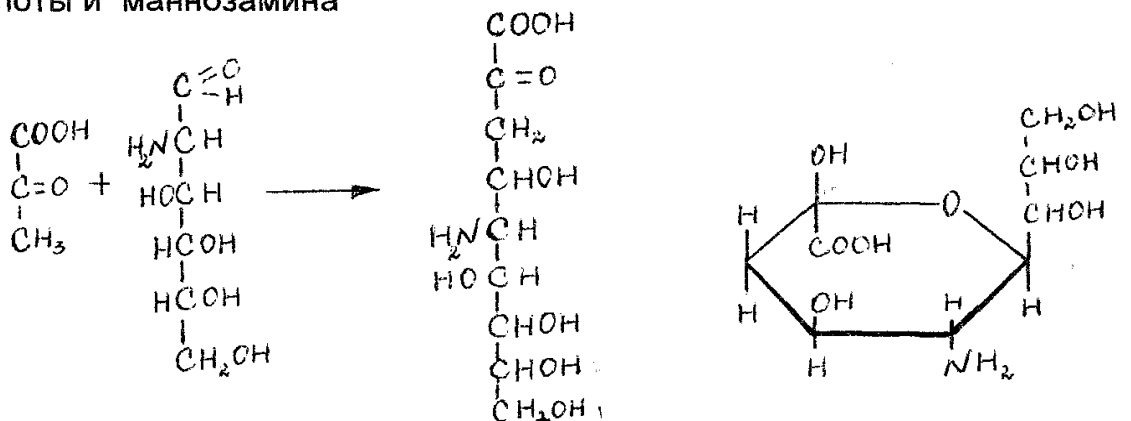


- ацелированные гексозамины



- нейраминовая и сиаловая кислоты

нейраминовая кислота – продукт конденсации пировиноградной кислоты и маннозамина



Сиаловая кислота – ацелированная нейраминовая кислота.

Ацетильный остаток присоединяется к аминогруппе нейраминовой кислот.

Сиаловые кислота, как правило, занимают концевое положение в молекуле и могут быть легко отщеплены при помощи нейраминидазы. При этом гликопротеины изменяют свои физико-химические свойства и в ряде случаев теряют свою биологическую активность.

Наличием сиаловых кислот обусловлены защитные свойства гликопротеинов, так как они способны связывать вирусы, являясь первым барьером на пути проникновения инфекции в организм. Подтверждением

этого могут служить данные о высоком содержании сиаловых кислот в гликопротеинах эпителия дыхательного и желудочно-кишечного тракта, увеличение их количества в секрете бронхов при хронических бронхитах, способность сиаловых кислот тормозить реакции агглютинации эритроцитов, вызванную вирусами и ряд других фактов.

2.2. Характер связи углеводных компонентов с белковой частью.

Связь между углеводными компонентами и белком в молекуле гликопротеина прочная, ковалентная. Углеводные компоненты соединяются либо О-гликозидной связью с остатками серина или треонина белковой молекулы, либо N-гликозидной связью с остатками глутамина. Некоторые гликопротеины содержат одну или несколько углеводных групп, некоторые – большое число линейных или разветвленных олигосахаридных цепей, состоящих из отдельных остатков моносахаридов (рис.1).

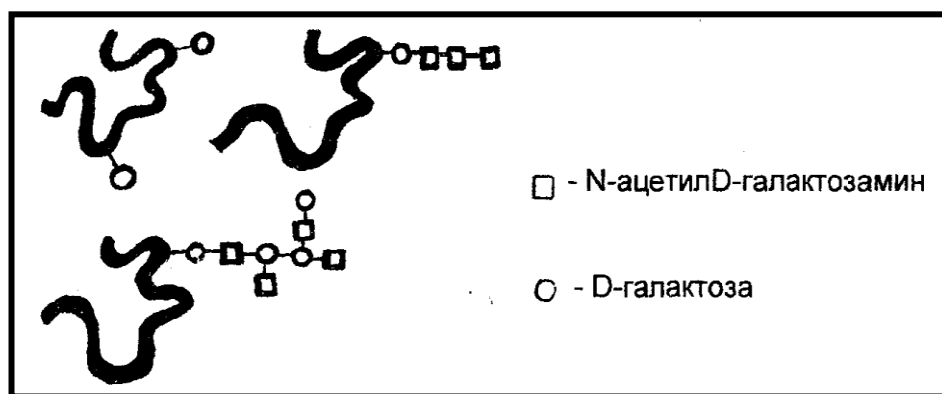


Рис.1. Различные типы связи между углеводными компонентами и белковой частью.

2.3. Отдельные представители гликопротеинов и их биологическая роль

Гликопротеины широко распространены в природе. В настоящее время сложилось четкое представление о том, что большинство белков, секретируемых клетками и функционирующих вне их, являются гликопротеинами. В качестве примера можно привести так называемый **антифризный белок**, обнаруженный в крови некоторых рыб, обитающих в холодных водоемах, понижающий температуру замерзания воды, благодаря чему эти рыбы могут переносить столь низкие температуры полярных морей, при которых кровь наземных позвоночных неизбежно бы замерзла.

В организме человека и животных гликопротеины выполняют различные функции. Гликопротеинами являются многие ферменты (например, холинэстераза, карбоксипептидаза), гормоны (тиреотропный и

гонадотропный гормоны передней доли гипофиза, йодтиреоглобулин щитовидной железы), иммуноглобулины, белки плазмы крови, молока, секретов желез, мембранные белки, рецепторы и др.

2.3.1. Мембранные гликопротеины

Наличие гликопротеинов в плазматических мембранах животных клеток обеспечивает их мягкость и гибкость в отличие от жестких мембран растительных клеток. Полипептидная цепь гликопротеинов погружается внутрь мембраны, а углеводные компоненты располагаются снаружи. Так, например, клетки кишечника окружены толстой, богатой углеводами оболочкой, получившей название **гликокаликса** или пушистой оболочки. К числу наиболее изученных мембранных гликопротеинов относятся:

-**гликофорин** – белок эритроцитов, на долю которого приходится около 10% всех эритроцитарных белков, играет большую роль в формировании групп крови человека. Он построен из одной полипептидной цепи и присоединенных к ней 16 олигосахаридных цепей, которые составляют 60% массы молекулы. В их составе содержится большое количество остатков сиаловых кислот. Гликофорин пронизывают всю толщу мембраны эритроцита, причем углеводные цепи находятся на N-конце молекулы и выступают с внешней поверхности клетки (рис.2).

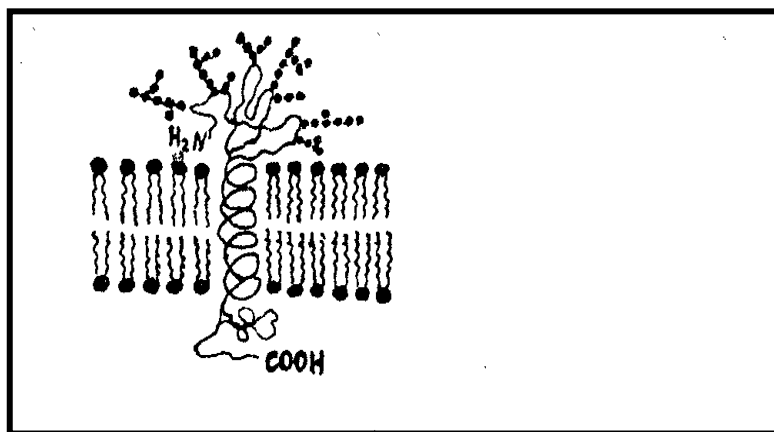


Рис. 2. Гликофорин в мембране эритроцита.

- **фибронектин** – основной неколлагеновый белок межклеточного матрикса, способствующий связыванию его отдельных компонентов. Характеристика фибронектина представлена ниже.

Мембранные гликопротеины выполняют ряд функций:

- **структурную**;

- **рецепторную**, определяя участки узнавания клетками гормонов, нейромедиаторов, липопротеинов и других веществ;
- **участвуют в процессах гисто- и морфогенеза**, определяя участки узнавания отдельных клеток друг с другом;
- **защитную**, предохраняя клетки от различных неблагоприятных факторов.

2.3.2. Гликопротеины плазмы крови

**Все белки плазмы крови
являются гликопротеинами.**

Они включают в свою структуру олигосахариды, присоединенные к аминокислотным остаткам N- и O-гликозидными связями. Концевое положение у большинства из них занимает сиаловая кислота. Если она отщепляется **нейраминидазой** – ферментом, находящимся в стенках кровеносных сосудов, на поверхности белка оказываются остатки галактозы, которые узнаются и связываются рецепторами мембран гепатоцитов. В результате эти «состарившиеся» белки плазмы поступают в печень, откуда удаляются путем эндоцитоза.

Таким образом, углеводный компонент определяет время жизни белков плазмы крови, полупериод выведения которых составляет от нескольких дней до нескольких недель.

Гликопротеины плазмы крови содержатся в основном во фракции α_1 - и α_2 – глобулинов (составляя соответственно 21% и 12% по отношению ко всему белку данной фракции).

Гликопротеины плазмы выполняют **следующие основные функции**:

- Участвуют в свертывании крови и антисвертывающей системе (протромбин, фибриноген, антитромбин III);
- Выполняют транспортную функцию (**трансферрин** переносит ионы железа, **церулоплазмин** - ионы меди, **гаптоглобин** связывает гемоглобин,

освободившийся при гемолизе эритроцитов, **транскортин** – транспортирует кортикостероиды);

- Обладают защитным действием (белки «острой фазы воспаления» - α_1 -антитрипсин, С-реактивный белок и др., иммуноглобулины)

Определение содержания гликопротеинов плазмы крови имеет важное диагностическое значение. Так, оно повышается при воспалительных заболеваниях (при этом отмечается параллелизм между степенью повышения содержания гликопротеинов и величиной СОЭ), при ревматизме и туберкулезе. Часто вместо определения содержания гликопротеинов проводится определение количества сиаловых кислот, которое изменяется в крови прямо пропорционально увеличению содержанию гликопротеинов.

2.3.3. Гликопротеины секретов (слизей)

К гликопротеинам секретов относятся два белка - муцин и гастромукопротеин (внутренний фактор Касла)

Внутренние поверхности ротовой полости, желудка и кишечника покрыты

м у ц и н о м, который защищает эпителий пищеварительного тракта от разрушения ферментами и действия соляной кислоты. В ротовой полости муцин слюны предохраняет эпителий от механических, термических и химических воздействий, так как не денатурируется при нагревании. Изoeлектрическая точка муцина лежит в резко кислой среде, чем объясняется появление так называемой оскомины при употреблении кислых продуктов, например, незрелых яблок.

Г а с т р о м у к о п р о т е и н (внутренний фактор Касла) вырабатывается в желудке и выполняет две основные функции:

- связывает поступивший с пищей витамин B_{12} (внешний фактор Касла) и способствует всасыванию его через специфические рецепторы в тонком кишечнике. Это следует учитывать для профилактики гиповитаминоза B_{12} при операциях, связанных с удалением всего желудка или его части.

- защищает слизистую оболочку желудка от денатурирующего действия соляной кислоты и протеолитического действия пепсина, что обусловлено присутствием в его составе большого количества сиаловых кислот, остатки которых не только входят в состав простетической группы, но и внедряются между аминокислотами белковой части (рис.3).

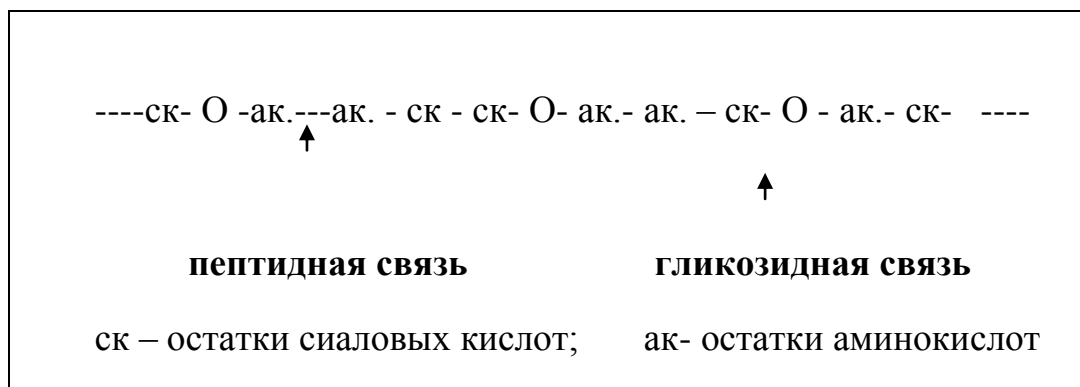


Рис. 3. Схема строения белковой части гастромукопротеина.

2.3.4. Урогликопротеины

Содержатся в моче, выполняя функцию защитных коллоидов, так как способны связываться с трудно растворимыми соединениями (такими, например, как мочевая кислота), повышая их растворимость и, тем самым, предохраняют слизистую оболочку мочевыводящих путей от повреждения. Так же, как и другие гликопротеины, они содержат в своем составе большое количество остатков сиаловых кислот, которые способны повышать реакции гемагглютинации вирусов.

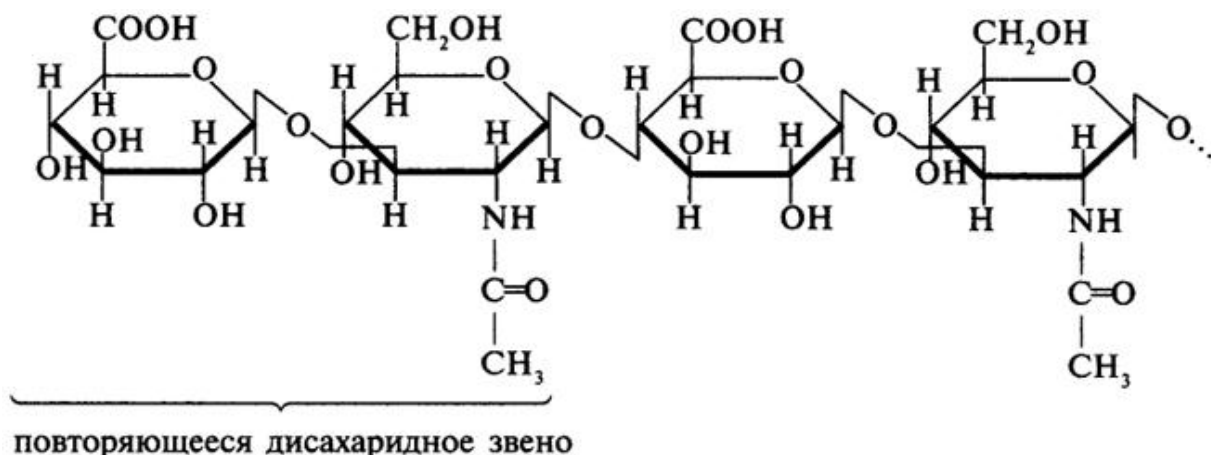
3. ПРОТЕОГЛИКАНЫ

Протеогликаны являются сложными белками, в состав простетической группы которых входят азотсодержащие полисахариды – гликозаминогликаны (ГАГ). Устаревшее их название – мукополисахариды (mucog – слизь).

3.1. Гликозаминогликаны

Гликозаминогликаны - линейные гетерополисахариды, мономером которых является дисахаридная единица, состоящая, как правило, из уроновой кислоты и ацетилгликозамина.

Между собой дисахаридные звенья соединяются β 1-4-гликозидной связью, внутри же имеют β 1-3-гликозидную связь.



Все гликозаминогликаны делятся на 2 группы: сульфатированные и несulfатированные .

К сульфатированным относится хондроитинсульфат, кератансульфат, дерматансульфат, гепарин и гепарансульфат.

К несulfатированным – гиалуроновая кислота и специфические гликозаминогликаны.

В молекуле сульфатированных гликозаминогликанов остаток серной кислоты присоединяется к гидроксильной группе ацелированного гликозамина в 4-ом или 6-ом положении (таблица 2).

Таблица 2

Особенности строения важнейших гликозаминогликанов

Представитель	Гексуроновая кислота	Гексозамин	Тип связи
гиалуроновая кислота	Глюкуроновая	N-ацетилглюкозамин	1. β 1-3 2. β 1-4
хондроитин-6-сульфат	Глюкуроновая	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат	1. β 1-3 2. β 1-4
хондроитин-4-сульфат	Глюкуроновая	N-ацетилгалактозамин-4-сульфат	1. β 1-3 2. β 1-4
Дерматансульфаты	Идуруновая	N-ацетилгалактозамин-4-сульфат	1. β 1-3 2. β 1-4

Кератансульфаты	галактоза	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат	1. β 1-4 2. β 1-3
гепарин гепарансульфаты	глюкуронат-2-сульфат	N-ацетилгалактозамин-6-сульфат	1. α 1-4 2. α 1-4

3.1.1. Характеристика отдельных представителей гликозаминогликанов

3.1.1.1. Гиалуроновая кислота.

Впервые гиалуроновая кислота (ГК) была выделена из стекловидного тела глаз крупного рогатого скота в 1934г. Она присутствует в клетках и межклеточном пространстве всех тканей позвоночных и имеет ряд характерных особенностей:

- **является самым крупным полисахаридом из всех ГАГ**, содержит 20-30 тысяч дисахаридных звеньев и, соответственно, имеет высокую молекулярную массу – до 15 млн. Да.

- **имеет линейную неразветвленную структуру** и представляет собой растянутую, беспорядочно скрученную цепочку;

- **является гидрофильным соединением**: одна ее молекула способна удерживать 200-500 молекул воды;

- **растворы ГК обладают эластичностью**, т.к. в них выражены межмолекулярные взаимодействия, и они могут образовывать из молекулярных цепей своеобразную трехмерную сеть. Таким образом, хотя ГК и не является гелем, но во многих отношениях ведет себя как гель и **является молекулярным ситом, препятствующим прохождению других макромолекул**;

образует соли с неорганическими и органическими основаниями, а также соединяется с различными белками, в результате чего получаются сложные солеобразные комплексы, характеризующиеся крайне высокой вязкостью.

Дегградацию полисахаридной цепи ГК осуществляют эндогликозидаза

(гиалуронидаза) и экзогликозидазы (β -глюкуронидаза и β -N-ацетилгексозаминидаза).

Гиалуронидаза содержится в пчелином, змеином ядах, у пиявок, выделяется различными микроорганизмами, например, стафилококками и стрептококками, а также необходима сперматозоидам для оплодотворения яйцеклетки. В организме система «гиалуроновая кислота – гиалуронидаза» находится в динамическом равновесии, нарушение которого приводит к патологии, и участвует в обновлении клеток и тканей, регенерационных процессах и т.п.

По мере роста организма молекулярная масса ГК снижается. Уровень ее летом ниже, чем зимой.

ГК входит в состав основного вещества межклеточного матрикса, содержится в клеточных оболочках или находится вблизи них в двух состояниях: в свободном и связанном с белком виде.

В свободном виде она содержится в стекловидном теле глаза, пупочном канатике, а также в суставной жидкости, где выполняет роль смазки, уменьшая трение между суставными поверхностями благодаря высокой вязкости.

В связанном с белком состоянии ГК составляет основу межклеточного матрикса.

Гиалуроновая кислота широко используется в *медицинской практике*. Она оказывает противовоспалительное, дезинфицирующее, ранозаживляющее действие; способствует регенерации эпителия; предотвращает образование спаек, рубцов; нормализует кровообращение, способствует рубцеванию трофических язв, предохраняет внутренние ткани глаза.

3.1.1.2. Специфические гликозаминогликаны.

Представителем специфических ГАГ является **муреин** – линейный гетерополисахарид клеточной стенки бактерий, придающий им прочность. В его структуре чередуются остатки N-ацетилглюкозамина и так называемой N-ацетилмурамовой кислоты, связанных в положении β -(1-4).

Единственным фактором, способным гидролизовать эту связь, является **лизоцим**. Этот фермент, состоящий из 129 аминокислотных остатков, содержится в слезной жидкости, отделяемом слизистой оболочки носовой полости. Выполняет защитную функцию, обладая бактерицидным действием.

3.1.1.3. Хондроитинсульфаты – сульфатированные гетерополисахариды (табл.3) с молекулярной массой 10^3 - $6 \cdot 10^3$ Да. Содержат в своем составе до 40 дисахаридных единиц.

В зависимости от положения сульфатной группировки в молекуле галактозамина различают хондроитин-4-сульфаты и хондроитин-6-сульфаты. Они являются основным компонентом **агрекана** (см. стр. 18) в хрящевом межклеточном матриксе и широко распространены в организме человека. Хондроитинсульфаты входят в состав хрящей (так, например, в хряще носовой перегородки их содержание составляет от 20 до 40 %), сухожилий, связок, кожи, роговицы, стенок артерий, чем значительно уменьшают проницаемость гистогематических барьеров.

3.1.1.4. Кератансульфаты – наиболее гетерогенная по структуре и локализации фракция сульфатированных ГАГ с молекулярной массой от $4 \cdot 10^3$ до $20 \cdot 10^3$ Да. В отличие от других ГАГ вместо остатка урановой кислоты в их состав входит галактоза. Локализуются в роговице глаза, в хрящах, костях, межпозвоночных дисках. В синтезе кератансульфатов принимает участие витамин В₂. При его недостатке происходит прорастание сосудов в роговицу и вследствие этого ее помутнение.

3.1.1.5. Дерматансульфаты - сульфатированные гетерополисахариды (табл.2) с молекулярной массой 10^3 - 10^4 Д. Содержатся в коже, сосудах, сердечных клапанах.

3.1.1.6. Гепарин был впервые выделен из печени, благодаря чему и получил свое название. Он отличается от остальных ГАГ двумя основными особенностями:

- является **наиболее сульфатированным** из всех гликозаминогликанов ; имеет **наименьшую молекулярную массу (от $4 \cdot 10^3$ до $20 \cdot 10^3$ тыс. Д)**, благодаря чему способен образовывать истинные растворы. Гепарин существует в форме одиночных полисахаридных цепей или в форме

протеогликанов – белков, содержащих несколько полисахаридных цепей. Синтезируется в тучных клетках, макрофагами и фибробластами. Наибольшее количество его содержится в печени (до 100 мг/кг ткани), легких, коже, селезенке,

Основная функция гепарина – **участие в регуляции свертывания крови**. Является антикоагулянтом прямого действия. Гепарин взаимодействует с антитромбином III, на долю которого приходится около 80-90% антикоагулянтной активности крови, изменяет его конформацию и делает её более комплементарной активным центрам тромбина, факторов IXa, Xa и ряда других сериновых протеиназ свертывающей системы. В результате реакция взаимодействия антитромбина с ними значительно ускоряется и, соответственно, свертывания крови не происходит.

3.1.1.7. Гепарансульфаты по своей структуре подобны гепарину, но содержат больше ацетильных остатков.

- Входят в состав протеогликанов *базальных мембран*. В базальной мембране канальцев и клубочков почек регулируют их проницаемость для отрицательно заряженных молекул.

- Содержатся в межклеточном матриксе соединительной ткани *повсеместно*, но сосредоточены в *повышенных концентрациях в микроокружении клеток* и на клеточных мембранах.

3.1.2. Метаболизм гликозаминогликанов

Метаболизм ГАГ определяется соотношением скорости их синтеза и распада.

Синтез ГАГ протекает интенсивно в мышечных и нервных клетках, эритроцитах, эндотелиоцитах и всегда связан с белком на мембранах эндоплазматического ретикулума, который называется сердцевинным или «коровым» (cor – сердце). Трансферазы, обладающие абсолютной специфичностью, переносят к этому белку моносахариды, которые, присоединяясь друг к другу, образуют полисахаридную цепь. Сульфатирование мономерных звеньев ГАГ происходит за счет сульфатных группировок активной серной кислоты - ФАФС (фосфоаденозинфосфосульфата) при участии витамина А.

Катаболизм ГАГ протекает в лизосомах при участии специфических гликозидаз, каждая из которых гидролизует определенные гликозидные связи. Различают экзогликозидазы, эндогликозидазы и сульфатазы. Метаболизм ГАГ характеризуется высокой скоростью: период их полураспада составляет от 3 до 10 дней (за исключением кератансульфатов, у которых $T_{1/2}$ равен 120 дням).

**Регуляция метаболизма ГАГ осуществляется в основном
гормональным путем.**

Синтез и сульфатирование ГАГ активируется андрогенами, соматотропным гормоном, распад – тиреоидными гормонами.

Глюкокортикоиды снижают их синтез de novo, но способствуют реполимеризации отдельных участков уже готовых полисахаридных цепей; в то же время они уменьшают и их распад. **Инсулин**, наоборот, является промотором самообновления ГАГ, т.к. увеличивает как скорость их синтеза, так и распада.

3.1.3. Нарушения обмена ГАГ

Нарушения обмена ГАГ приводят к возникновению мукополисахаридозов.

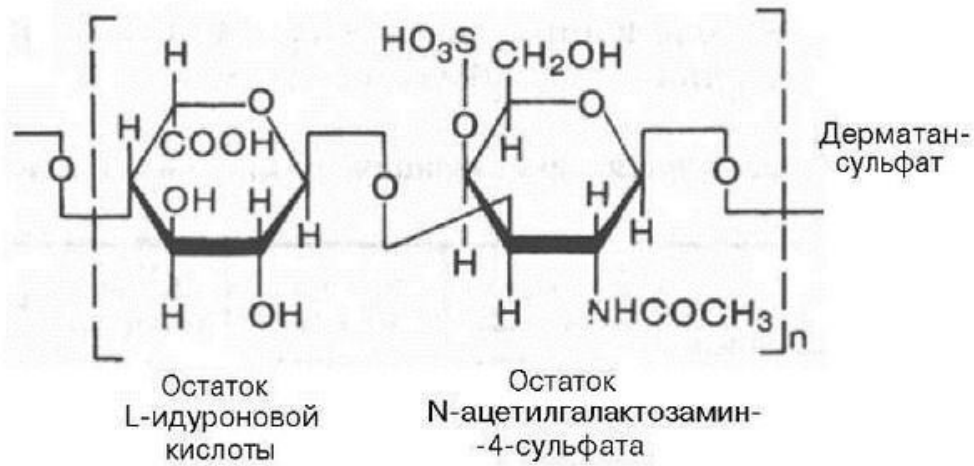
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ – заболевания, связанные с наследственным дефектом одного из ферментов, гидролизующих гликозаминогликаны.

Это тяжелые заболевания, проявляющиеся в резком нарушении психомоторного и умственного развития ребенка, поражении сосудов, помутнении роговицы, деформации лица и скелета, уменьшении продолжительности жизни. В основе проявлений мукополисахаридозов лежит накопление ГАГ в тех органах, в которых их много синтезируется в обычном состоянии. Продукты неполного расщепления гликозаминогликанов откладываются в лизосомах клеток, а также выделяются с мочой.

Существует несколько типов мукополисахаридозов в зависимости от того, какой фермент является дефектным.

Типичным примером мукополисахаридоза является **болезнь Гурлера** или **гаргоилизм** (от франц. слова gargouille – рыльце водосточной трубы в

виде гротескной человеческой фигуры). Дефектным ферментом является идуронидаза, расщепляющая связь между идуроновой кислотой и ацетилированным галактозамином, в результате чего в клетках накапливается дерматан- и гепарансульфаты.



Свое название (гаргоилизм) заболевание получило из-за внешнего вида больных, характеризующегося уродливым телосложением, отставанием в росте, грубыми чертами лица с запавшей переносицей, толстыми губами и увеличенным языком (рис.4).



Рис.4. Б-ая С. с заболеванием Гурлера

Признаки заболевания появляются уже на первом году жизни и становятся отчетливо выраженными к началу второго года. Отмечаются изменения формы черепа, грубые черты лица, шумное дыхание ртом, обусловленное аденоидами и пороками развития носа. Постепенно прогрессирует отставание в росте, формируется неправильное телосложение и деформации скелета: шея короткая, нижние ребра выступают, наблюдается кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника (в положении сидя - вид «кошачьей спины»), высокое расположения лопаток, широкие кисти рук с искривленным пятым пальцем (кисть напоминает когтистую лапу). Постепенно развиваются гибательные контрактуры, сначала в области плечевых и локтевых суставов, а затем и суставов нижних конечностей, вследствие чего больные ходят на полусогнутых ногах на цыпочках. За счет слабости брюшной стенки и значительной гепатоспленомегалии (одновременное увеличение печени и селезенки) живот увеличивается в размерах.

Поражение соединительной ткани проявляется пупочными и паховыми грыжами, изменениями со стороны сердца (систолический шум, приглушенные тоны, расширение границ сердца, на ЭКГ — диффузное поражение миокарда). Выявляются изменения со стороны глаз: помутнение роговицы различной степени выраженности, врожденная глаукома, застойные явления на глазном дне и атрофия сосков зрительных нервов, пигментная дистрофия сетчатки. Наблюдается снижение слуха. Характерно чрезмерное развитие пушковых волос. С возрастом возрастает умственная отсталость и неврологические симптомы (повышение тонуса мышц, параличи, нарушение координации движений).

Диагноз заболевания ставится на основе клинических проявлений и по экскреции с мочой гепаран- и дерматансульфатов, а также по снижению в лейкоцитах активности идуронидазы.

Эффективного лечения заболевания, как и других мукополисахаридозов, не существует. Больные умирают в возрасте до 10-12 лет.

3.2. Структура и функции протеогликанов.

Гликозаминогликаны, как уже было указано выше (табл.1), являются простетической группой протеогликанов, т.е. их полисахаридные

цепи для выполнения биологических функций соединяются, как правило, с белковым компонентом.

3.2.1. Строение протеогликанов

Основным протеогликаном хрящевого матрикса является агрекан, составляющий 10% веса ткани хряща и 25% сухого вещества.

Он представляет собой одну полипептидную цепь («коровый» или сердцевидный белок), к которой присоединяются до 100 цепей хондроитинсульфатов и около 30 цепей кератансульфатов. При этом образуется соединение, напоминающее по форме бутылочный ёршик (рис.5)

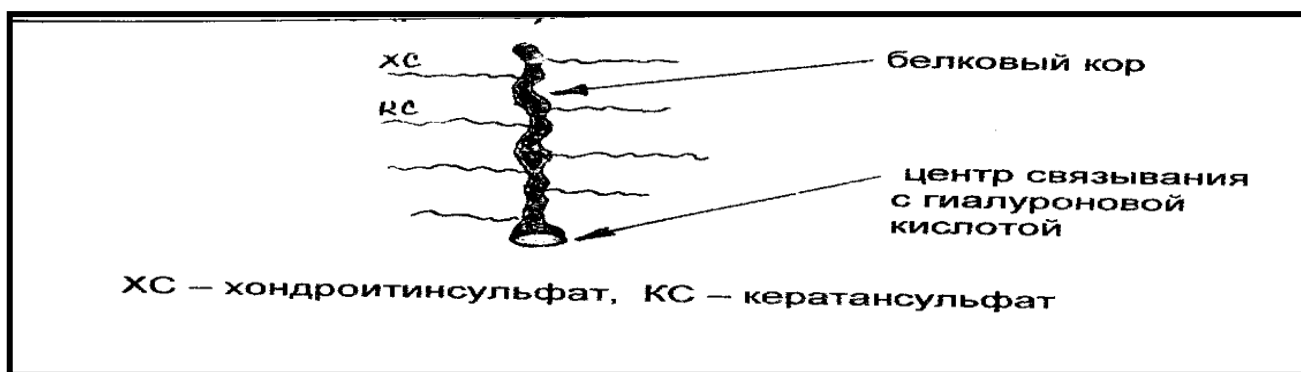


Рис.5. Строение протеогликана

В межклеточном матриксе молекулы агрекана (около 100 молекул) с помощью связывающего белка присоединяются к молекуле гиалуроновой кислоты, образуя комплексы в виде ствола с разветвленными ветвями или в виде «ёршика из ёршиков» (рис.6). На долю белка приходится 5-10% всей массы молекулы. Различные протеогликаны отличаются набором ГАГ, размером молекулы, относительным содержанием белка.

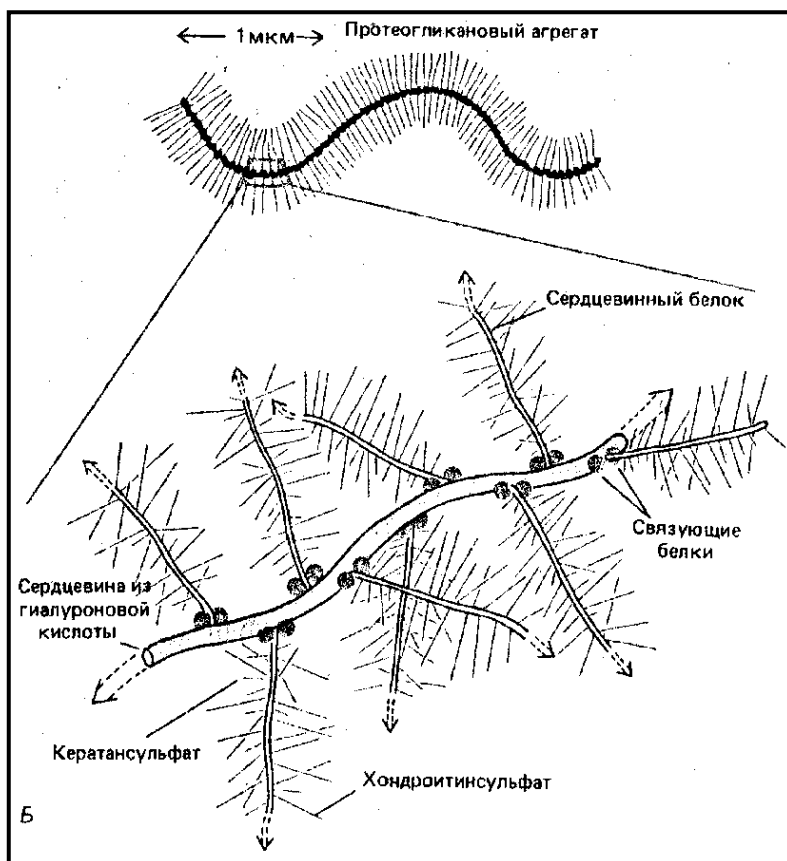


Рис. 9. Схема строения протеогликана

3.2.2. Биологическая роль протеогликанов.

- Являются структурными компонентами межклеточного матрикса.

- Выполняют рессорную функцию. Одноименные заряды и гидратация гликозаминогликанов, обусловленные большим количеством остатков серной кислоты в их составе, обеспечивают их взаимоотталкивание. Поэтому комплексы занимают максимально возможное пространство, их объем оказывается значительно большим, чем объем самих молекул, если бы они были плотно уложены. При увеличении внешнего давления молекулы ГАГ сближаются, выжимая воду из межмолекулярных промежутков, однако после прекращения давления восстанавливается «распушенная» форма.

- Являются полианионами: могут присоединять катионы (Na^+ , K^+ , Ca^+) и большое количество воды, поддерживая тем самым тургор тканей и участвуя в водно-солевом обмене.

- Выполняют роль молекулярного сита в межклеточном матриксе, препятствуя распространению микроорганизмов и регулируя процессы

диффузии; проницаемость матрикса повышается при разрушении гиалуроновой кислоты гиалуронидазой.

- За счет электростатических сил взаимодействуют с молекулами тропоколлагена, индуцируя **процесс фибриллогенеза**. Они переводят растворимый коллаген в нерастворимый, тогда как свободные гликозаминогликаны, не связанные со стержневым белком, действуют как ингибиторы фибриллогенеза.

- **Участвуют в процессе межклеточного взаимодействия**, в регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и процессе морфогенеза.

4. Структурные белки межклеточного матрикса

4.1. Коллаген

Коллаген является самым распространенным белком в животном мире. В организме человека на его долю приходится примерно одна треть от общего количества белков. Более 80% всего коллагена тела человека находится в коже, костях, связках, сухожилиях и хрящах.

Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду практически все клетки, но в количественном отношении главными его продуцентами являются фибробласты.

Коллаген имеет низкую пищевую ценность. В этом белке содержится очень мало незаменимых аминокислот; кроме того, как и все фибриллярные белки, коллаген нерастворим в воде и не переваривается в пищеварительном тракте. С точки зрения классической концепции сбалансированного питания оптимальное содержание коллагена в пище должно составлять 15% от общей массы белков мяса.

4.1.1. Структура коллагена

Коллаген - фибриллярный белок с вытянутой нитевидной формой молекул. По классификации он относится к простым белкам, однако является гликопротеином, так как содержит углеводные остатки, в основном галактозу. Как и все белковые структуры, коллаген имеет несколько уровней пространственной организации, но в соответствии с выполняемой им функцией (в частности, обеспечения прочности тех тканей, в которых он находится), его структура имеет ряд особенностей.

Большинство коллагенов имеют форму фибрилл и построены из структурных единиц, называемых **тропоколлагеном**, состоящим из трех α -полипептидных цепей.

4.1.1.1. Особенности первичной структуры

α -цепь коллагена содержит 1000 аминокислот и отличается однообразным и монотонным аминокислотным составом. Примерно одну треть аминокислот составляет глицин; каждой пятой аминокислотой являются иминокислоты - пролин или гидроксипролин, а каждой десятой – аланин. В молекуле коллагена присутствует около 1% гидроксизина, содержится очень мало незаменимых аминокислот, полностью отсутствуют цистеин и триптофан. Наряду с аминокислотами в его составе обнаруживается от 0,4 до 12% углеводных остатков.

Следует отметить, что гидроксипролин и гидроксизин практически не встречаются в других белках; они образуются из пролина и лизина в ходе посттрансляционной модификации полипептидных цепей при участии витамина С.

Первичную структуру цепи коллагена можно представить в виде повторяющихся триплетов: ГЛИ-Х-У, где Х – чаще всего пролин, а У – гидроксипролин.

4.1.2.2. Особенности вторичной и третичной структуры

Каждая из трех цепей в молекуле коллагена имеет конформацию спирали (транспираль), отличную от глобулярных белков. В транспирали отсутствуют водородные связи, а вместо них стабилизацию обеспечивают силы сферического отталкивания пирролидиновых колец в остатках пролина и гидроксипролина. При спирализации полипептидной цепи пирролидиновые кольца пролина и гидроксипролина располагаются как можно дальше друг от друга, образуя транспираль, на один оборот которой приходится не 3,6 аминокислотных остатка, как в α -спирали, а три.

Три цепи перевиваются друг с другом, образуя плотный жгут. Все три цепи ориентированы параллельно, т.е. на одном конце молекулы имеются N-концы цепей, на другом, соответственно, С-концы (рис. 10). Такая структура называется суперспиралью или тропоколлагеном.

Объединение трех цепей друг с другом осуществляется с помощью поперечных водородных связей, образующихся между кислородом карбонильной группы и водородом иминогруппы пептидных связей соседних цепей. Особо важную роль в стабилизации молекулы тропоколлагена имеют связи, возникающие между ОН-группами гидроксипролина соседних цепей. В местах пересечения трех спиралей всегда находится глицин, который не имеет бокового радикала, чем обеспечивается их плотное прилегание друг к другу.

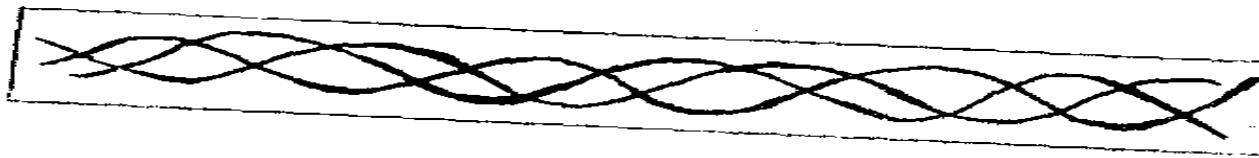


Рис.10. Молекула тропоколлагена (суперспираль)

Пролин, благодаря своей структуре, вызывает изгибы в полипептидной цепи и стабилизирует левозакрученную спиральную конформацию. В результате спираль коллагена оказывается более развернутой по сравнению с глобулярными белками.

Молекулы тропоколлагена соединяясь «бок в бок» образуют ступенчато расположенные параллельные ряды - **микрофибриллы** ; при этом одна молекула тропоколлагена сдвинута по отношению к другой примерно на 1/4 длины (рис.11), а между ними образуются промежутки в 35-40 нм, в которых откладываются кристаллы фосфата кальция.

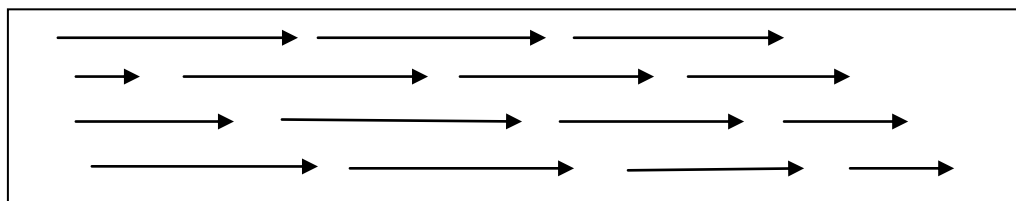


Рис. 11. Микрофибриллы коллагена.

Из объединенных таким образом микрофибрилл образуются более толстые фибриллы, а из них коллагеновые волокна и пучки волокон.

Объединению молекул тропоколлагена в микрофибриллы предшествует модификация части остатков лизина и гидроксизина под действием фермента **лизилгидроксилазы**, которая при участии витаминов РР, В₆, меди и цинка катализирует их превращение в альдегидные производные. За счет взаимодействия остатков лизина, гидроксизина и альдегидных производных формируются межмолекулярные ковалентные связи (сшивки), стабилизирующие микрофибриллу.

Количество поперечных сшивок зависит от функции и возраста ткани. Особенно много их формируется в молекуле коллагена ахиллова сухожилия. С возрастом количество поперечных сшивок возрастает, что приводит к замедлению скорости обмена коллагена.

Образованная таким образом структура коллагеновых волокон обуславливает их крайне высокую механическую прочность. Так, коллагеновое волокно толщиной 1 мм выдерживает нагрузку до 10 кг.

4.1.2. Синтез коллагена

Синтез коллагена включает несколько стадий, которые частично проходят внутри клетки (в фибробластах), а частично – во внеклеточном пространстве.

Внутриклеточный этап включает 4 стадии: трансляцию, посттрансляционную модификацию, образование проколлагена и секрецию проколлагена во внутриклеточное пространство. По мере роста пептидных цепей на рибосомах они с помощью гидрофобного сигнального участка на N-конце проникают через мембрану в полость эндоплазматического ретикулаума, где сигнальный пептид сразу отщепляется.

В полости ЭПР цепи незрелого коллагена претерпевают ряд посттрансляционных модификаций. К ним прежде всего относится **гидроксилирование** некоторых пролиновых и лизиновых остатков с образованием гидроксипролина и гидроксизицина под действием Fe^{2+} содержащих коллагеновой пролил- и лизилгидроксилаз.

Помимо этого в ЭПР происходит **гликозилирование** части остатков гидроксизицина с помощью гликозилтрансфераз.

После гидроксилирования и гликозилирования каждая про- α - цепь соединяется водородными связями с двумя другими про- α -цепями, образуя тройную спираль **проколлагена**.

Синтезированные таким образом молекулы проколлагена из полости ЭПР поступают в аппарат Гольджи, а затем включаются в секреторные гранулы, от куда переходят во внеклеточное пространство.

Внеклеточный этап включает 4 стадии: превращение проколлагена в тропоколлаген, образование микрофибрилл, объединение их в макрофибриллы, формирование коллагеновых волокон. На этом этапе :

- отщепляются N- и C-концевые пептиды специфическими проколлагенпептидазами, в результате чего образуется молекула тропоколлагена ;
- молекулы тропоколлагена объединяются в микрофибриллы;
- формируются поперечные сшивки с образованием коллагенового волокна.

4.1.3. Распад коллагена

Коллаген – медленно обменивающийся белок. Время его полужизни измеряется неделями или месяцами. Большинство тканевых протеаз, а также пищеварительные ферменты не гидролизуют нативный коллаген. Ключевую роль в его катаболизме играет специфический фермент – **коллагеназа**, который перерезает все три пептидные цепи молекулы коллагена в одном месте: между остатками глицина и лейцина (или

изолейцина) примерно на одной четверти расстояния от С-конца. Образующиеся при этом фрагменты обладают растворимостью в воде и легко денатурируются, после чего их пептидные связи становятся доступными для гидролиза различными пептидгидролазами (рис.4).

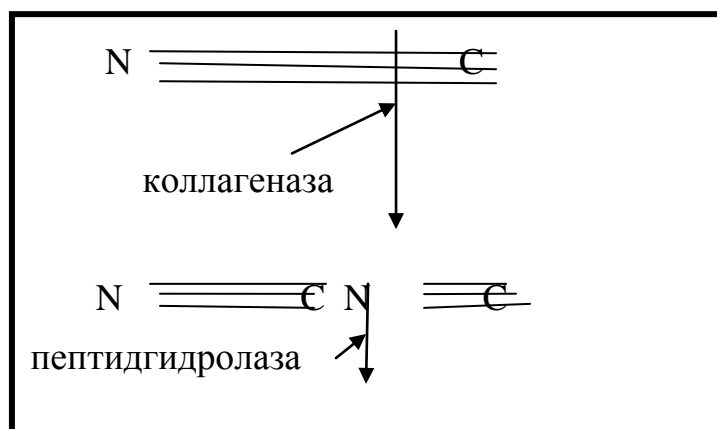


Рис.4. Схема катаболизма коллагена

**Коллаген - единственный источник
свободного гидроксипролина в организме.**

Преобладающая часть гидроксипролина катаболизируется, а другая – меньшая часть - выделяется с мочой главным образом в составе ди- и трипептидов. Содержание гидроксипролина в крови и моче отражает баланс скоростей катаболизма коллагена и гидроксипролина.

У взрослого человека экскретируется 15-50 мг гидроксипролина в сутки.

При изучении возрастных особенностей соединительной ткани было показано, что экскреция с мочой гидроксипролина и гидроксизингликозидов – метаболитов коллагена, а также ГАГ изменяется закономерно в зависимости от возраста. Ее максимальные величины наблюдаются в раннем возрасте (до 7 лет), впоследствии отмечается ее снижение.

4.1.4. Роль витаминов в обмене коллагена

В обмене коллагена участвуют витамины А, С, Р и РР.

Витамин С (аскорбиновая кислота) необходим для образования гидроксипролина и гидроксизина, являющихся структурными компонентами коллагена. Эта роль витамина реализуется в процессе аскорбатзависимого гидроксирования, которое протекает в мембранах эндоплазматического ретикулума. При этом один атом присоединяемой молекулы кислорода используется для окисления пролина в гидроксипролин,

а второй - для окисления α -кетоглутарата в сукцинат. Для этой реакции необходим фермент - пролингидроксилаза, содержащий в составе простетической группы Fe^{2+} , которое восстанавливается из Fe^{3+} при непосредственном участии аскорбата (рис. 11).

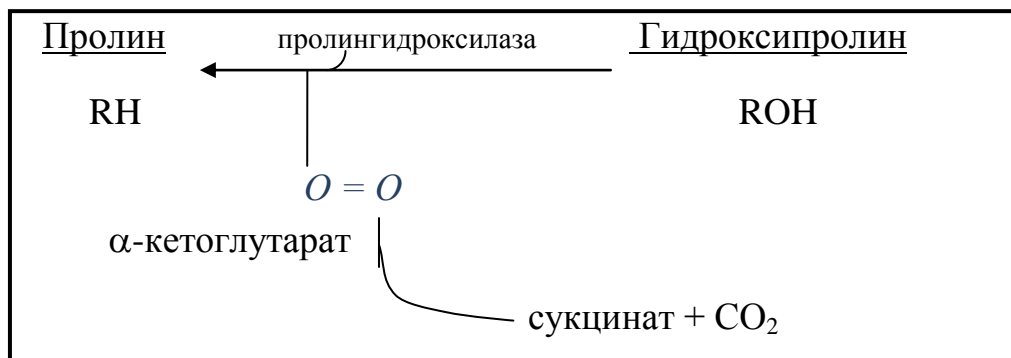


Рис.11. Аскорбатзависимое гидроксилирование пролина

Помимо этого витамин С участвует в синтезе гликозаминогликанов и протеогликанов, в частности хондроитинсульфатов, гиалуроновой кислоты. Поэтому при недостатке витамина С у человека развивается цинга (скорбут), сопровождающаяся поражением соединительной ткани. При этом нарушается образование хондроитинсульфатов и коллагена, повышается проницаемость и ломкость капилляров, что служит причиной появления мелкоточечных кровоизлияний – петехий. Наблюдаются кровоизлияния во внутренние органы и слизистые оболочки, возникает кровоточивость десен. Дегенеративные изменения со стороны остео- и одонтобластов приводят к расшатыванию и выпадению зубов, а также появлению болезненности костей.

С витамином С тесно связан **витамин Р (витамин проницаемости, цитрин)**. Он стабилизирует основное вещество межклеточного матрикса, ингибируя активность гиалуронидазы и тем самым препятствует деполимеризации гиалуроновой кислоты. Помимо этого этот витамин предохраняет витамин С от окисления, увеличивает депонирование аскорбиновой кислоты и уменьшает её элиминацию.

Витамин А (антиксерофтальмический витамин, ретинол) регулирует функцию кожи и слизистых оболочек. Он участвует в образовании активной серной кислоты (ФАФС - фосфоаденозинфосфосульфата), являющейся донором сульфогрупп для образования сульфатированных гликозаминогликанов и тем самым стимулирует их синтез в базальном слое покровного эпителия. Это способствует нормальному состоянию кожных покровов и слизистых оболочек, предотвращает ороговение эпителиальных клеток и их слущивание. Недаром витамин А называют «витамином красоты». Поэтому при его недостатке ороговение и

слущивание эпителия лишает кожу её эластичности, естественного блеска. Нарушение синтеза ГАГ, удерживающих воду, понижает тургор кожи, утрачивается барьерная функция эпителия. Поражается также эпителий слизистых оболочек дыхательных путей, мочеполового и пищеварительного трактов. При этом создаются условия, благоприятные для развития инфекции.

Витамин РР (никотинамид, антипеллагрический витамин) необходим для действия лизилоксидазы, образующей поперечные сшивки в молекуле коллагена. При недостатке витаминов РР, В₆, меди или цинка снижается активность лизилоксидазы, меньше образуется поперечных сшивок в коллагеновых волокнах, и их упругость и прочность уменьшается. Кровеносные сосуды, кожа и сухожилия становятся хрупкими и легко разрываются.

4.1.5. Регуляция обмена коллагена

Тестостерон, 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.

Глюкокортикоиды тормозят синтез коллагена, во-первых, путем снижения уровня мРНК проколлагена, а во-вторых, ингибированием активности пролил- и лизилгидроксилазы. Ингибирующее действие глюкокортикоидов на синтез коллагена проявляется уменьшением толщины дермы, а также атрофией кожи в местах продолжительного парентерального действия этих гормонов.

Синтез коллагена в коже зависит также и от действия эстрогенов - в период менопаузы у женщин снижается содержание коллагена в дерме.

4.1.6. Нарушения процессов синтеза и распада коллагена

Усиление синтеза коллагена приводит к формированию **фиброза** внутренних органов и тканей, главным образом печени и легких.

Синтез коллагена заметно увеличивается при заживлении ран. Фибробласты мигрируют в заживающую рану и начинают активно синтезировать в этой области основные компоненты межклеточного матрикса. Результат этих процессов - образование на месте раны соединительнотканного рубца, содержащего большое количество хаотично расположенных фибрилл коллагена. Подобным образом происходит замещение погибающих клеток соединительной тканью в печени при циррозе, в стенках артерий при атеросклерозе, в мышцах при дистрофии.

Уменьшение синтеза коллагена наблюдается при недостаточности витаминов и микроэлементов, необходимых для функционирования ферментов, участвующих в его образовании.

Повышенный распад коллагена имеет место при так называемых **коллагенозах**: ревматизме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, а также при остеоартрозе, хроническом пародонтозе, злокачественных опухолях, усиленной резорбции костей, аневризме артерий и сердца и других заболеваниях.

Установлена важная роль коллагеназы в *метастазировании опухолей*, причем в случае инвазивного роста секретируемые опухолевыми клетками коллагеназы коррелирует с метастазирующей способностью опухоли.

Опухолевые клетки не только сами способны секретировать коллагеназу, но и стимулируют продукцию этого фермента фибробластами и другими клетками.

4.2. ЭЛАСТИН

Эластин является менее изученным фибриллярным белком, чем коллаген и представляет собой основной компонент эластических волокон соединительной ткани. Если способность коллагена к упругому растяжению невелика, то эластин является резиноподобным полимером. Он содержится в большом количестве в межклеточном матриксе тех тканей, которые испытывают периодические растяжения и сокращения, таких, например, как крупные кровеносные сосуды, связки, легкие. Так, в аорте эластин составляет 30-60% от массы вещества ткани, а в вейной связке его содержание доходит до 70-80%.

4.2.1. Особенности первичной структуры эластина

Эластин содержит в своем составе около 800 аминокислот и характеризуется таким же монотонным и однообразным аминокислотным составом, как коллаген. Он также содержит много остатков глицина и пролина, однако в отличие от коллагена в нем очень мало остатков гидроксипролина, отсутствует гидроксизин и, наоборот, содержится необычно много валина и других гидрофобных аминокислот.

4.2.2. Особенности вторичной структуры эластина

Наличие большого количества гидрофобных радикалов в эластине препятствует созданию стабильной глобулы, в результате чего его полипептидные цепи не формируют регулярную вторичную и третичную структуры, а принимают в межклеточном веществе разные конформации. Эластин образует волокна и слои, в которых отдельные полипептидные цепи связаны жесткими поперечными сшивками в разветвленную цепь. В образовании этих сшивок участвуют 4 остатка лизина двух, трех или

четырёх полипептидных цепей, три из которых предварительно окисляются лизилоксидазой до альдегида. Образовавшаяся структура называется десмозином (рис.12).

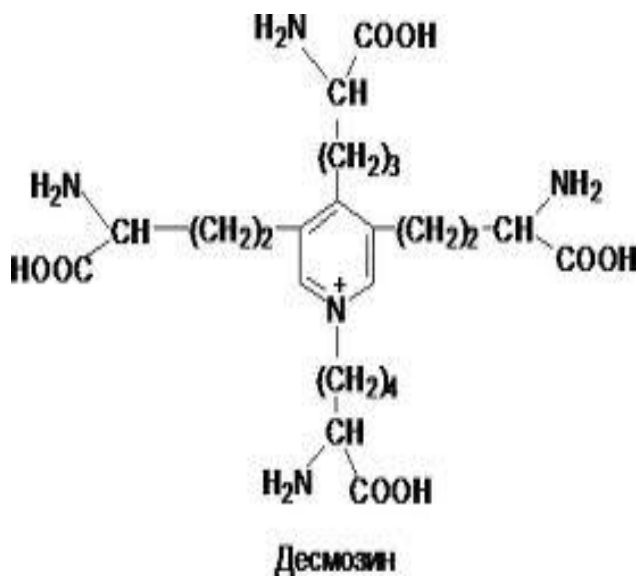
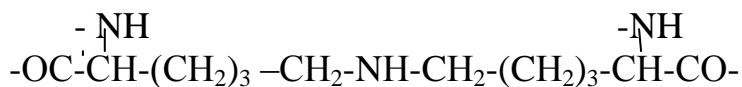


Рис.12. Структура десмозина.

Помимо десмозина в образовании поперечных сшивок эластина участвует **лизиннорлейцин**, образующийся при взаимодействии двух остатков лизина.



Наличие ковалентных сшивок с неупорядоченной, случайной конформацией позволяет сети волокон эластина растягиваться и сжиматься в разных направлениях, придавая соответствующим тканям свойство эластичности.

4.2.3. Распад эластина

Распад эластина осуществляется активной протеазой – **эластазой**. Эластаза содержится в панкреатическом соке и расщепляет эластин, содержащийся в пище, а также в нейтрофилах, которые выделяются во внеклеточное пространство, разрушают эластин и другие структурные белки.

Особо важное значение активность эластазы имеет в легких, где эластин является главным компонентом легочной ткани, определяющим ее характерные свойства. Эластазу принято считать ответственной за патогенез обструктивных поражений легких, а также заболеваний, сопровождающихся снижением их эластичности. Разрушение эластина в альвеолярных стенках приводит к потере эластических свойств, разрушению альвеол и развитию эмфиземы легкого. Повышается

активность эластазы за счет никотина табака при курении. Основным ингибитором эластазы на уровне альвеол и в интерстициальной ткани легких является α_1 -антитрипсин., который синтезируется помимо печени альвеолярными макрофагами и обеспечивает защиту легких.

3. Неколлагеновые белки межклеточного матрикса

Компоненты межклеточного матрикса, соединяясь между собой и с клетками, образуют единую систему ткани. Значительную роль в объединении играют специальные неколлагеновые белки. К ним относятся фибронектин, ламинин, и некоторые другие. Наиболее изученным из них является фибронектин.

Фибронектин - обязательный компонент надмолекулярной архитектоники соединительной ткани, определяющий структурные и функциональные взаимодействия клеток и межклеточного матрикса.

Этот белок содержит 4-5% углеводов в виде олигосахаридов и, следовательно, является гликопротеином. Фибронектин построен из двух почти одинаковых пептидных цепей, соединенных вблизи карбоксильного конца двумя дисульфидными связями. Каждая цепь содержит 7-8 доменов, между которыми имеются неструктурированные гибкие участки. Молекулы фибронектина имеют вытянутую форму.

Фибронектин синтезируется и секретируется в межклеточное пространство многими клетками. Он имеется на поверхности клеток, в базальных мембранах, в глубине межклеточного вещества соединительной ткани, а также содержится в плазме крови. Большие количества этого белка образуются в эмбриональных тканях, особенно на ранних стадиях эмбриогенеза.

Функциональное предназначение фибронектина характеризует меткое выражение « фибронектин - это молекулярный клей».

Фибронектин присоединяется, с одной стороны, к углеводным группам гликопротеинов или гликолипидов плазматической мембраны клеток, а, с другой стороны, к коллагену, гиалуроновой кислоте и сульфатированным гликозаминогликанам. Для каждого из этих соединений на соответствующем домене молекуле фибронектина имеется специфический центр связывания. Кроме того, на молекуле фибронектина есть центр связывания трансглутаминазы – фермента, катализирующего реакцию между остатками глутамина одной молекулы фибронектина и лизина другой, сшивая их друг с другом.

Благодаря такой поливалентности фибронектин выполняет интегрирующую роль в организации межклеточного вещества (рис. 13).

В плазме крови фибронектин является растворимым соединением, отличается от тканевого по степени гликозилирования и выполняет следующие функции:

1. Играет роль опсонина. Он способен присоединять обломки фибриногена, коллагена, гликозаминогликанов и, таким образом, подготавливать эти комплексы для переваривания фагоцитами. Поэтому его дефицит сопровождается угнетением фагоцитоза.

2. Принимает участие в свертывании крови и включается в состав кровяного сгустка.

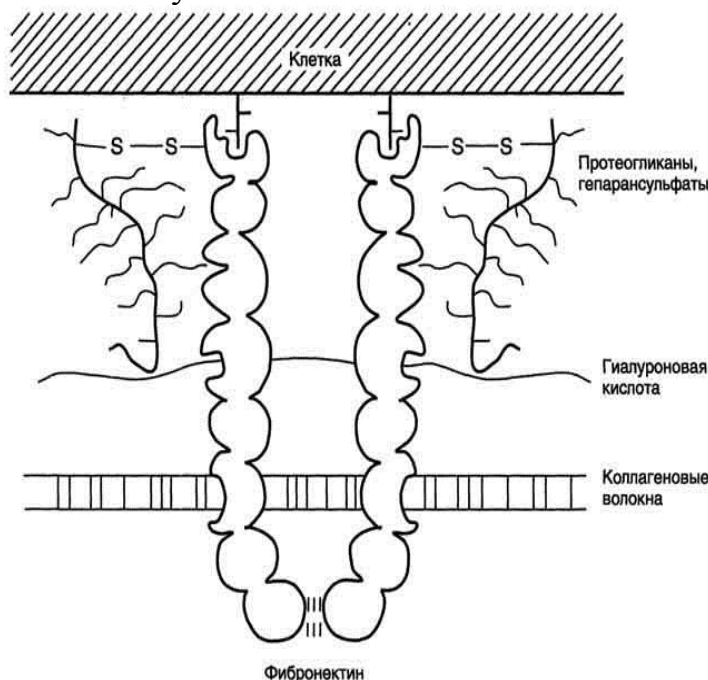


Рис. 13. Строение фибронектина

Ламинин – наиболее распространенный неколлагеновый гликопротеин базальных мембран. Молекула ламинина состоит из трёх полипептидных цепей, каждая из которых содержит несколько доменов, на которых имеются специфические центры связывания для различных веществ. Этот белок взаимодействует со всеми структурными компонентами базальных мембран, включая коллаген 1V типа, фибронектин, гепарансульфатсодержащие протеогликаны и др. Помимо этого молекула ламинина имеет несколько центров связывания с клетками. Основные функции ламинина определяются его способностью связывать клетки и влиянием на рост, дифференцировку и подвижность клеток.