

**Структурные
полисахариды.
Строение. Функции.
Биогенез**

ОСНОВНОЕ (АМОРФНОЕ) ВЕЩЕСТВО

Имеет желеобразную консистенцию, в него погружены клетки и волокна

Гликозаминогликаны (ГАГ)

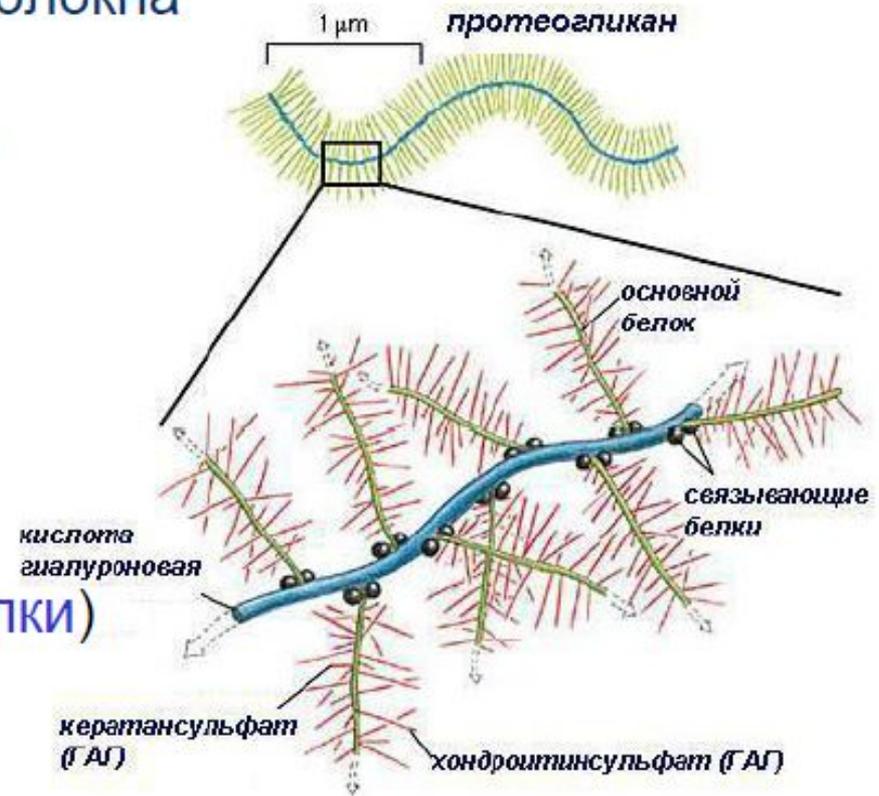
- Гиалуроновая кислота
- Сульфатированные ГАГ:
 - Гепаран-сульфат
 - Хондроитин-4-сульфат
 - Хондроитин-6-сульфат
 - Дерматан-сульфат

Протеогликаны (ГАГ*+белки)

Гликопротеины

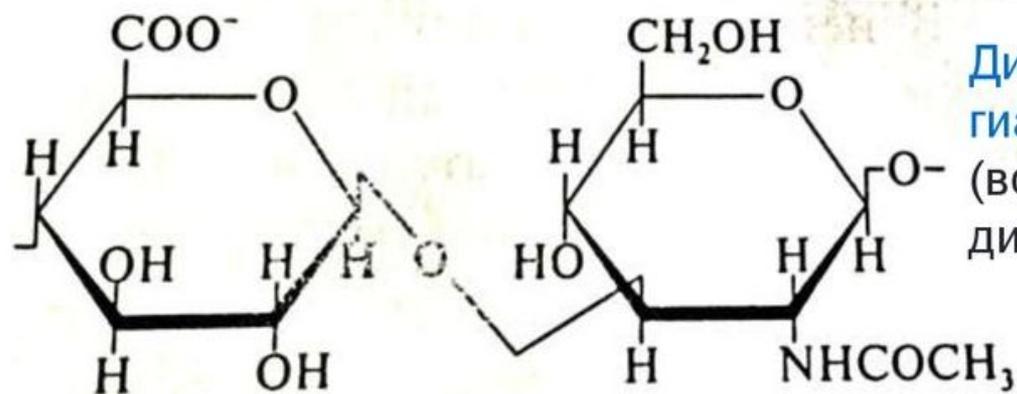
– фибронектин, ламинин и др.

* Кроме гиалуроновой кислоты



Гликозамингликаны, или мукополисахариды (ГАГ)

- Линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридных звеньев (см. след. слайд):
 - **гексуриновая кислота** (глюкуроновая или идуроновая)
 - **ацетилпроизводное аминсахара** (глюкоз- или галактозамина)
- Ацетилирование NH_2 группы аминсахаров приводит к исчезновению положительного заряда
- Карбоксильные группы кислот и сульфатные группы ацетилпроизводных аминсахаров придают большой отрицательный заряд – полианионные свойства, поэтому ГАГ:
 - связывают Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , воду (молекула гиалуроновой кислоты связывает 200 – 500 молекул воды, поэтому межклеточное вещество приобретает характер желеобразного матрикса)
 - препятствуют прохождению отрицательно заряженных молекул, клеток (например, белков и эритроцитов через базальную мембрану клубочков почек)

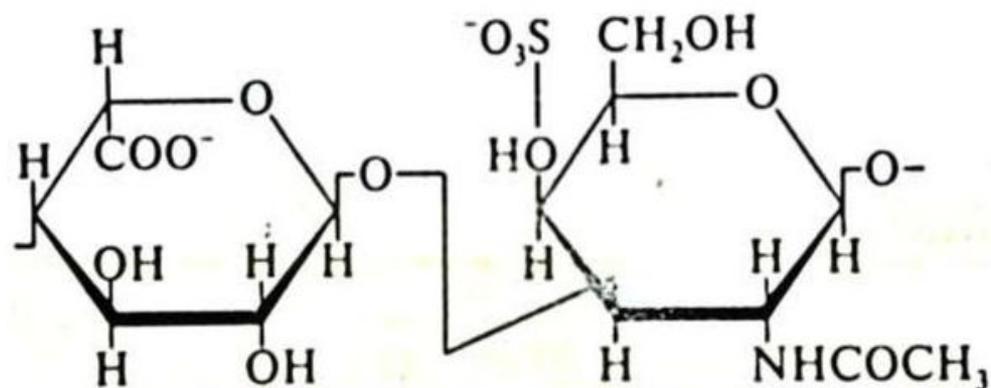


Глюкуроновая кислота

N-ацетилглюкозамин

Дисахаридная единица гиалуроновой кислоты (всего несколько тыс. дисахаридных единиц)

Дисахаридная единица дерматансульфата

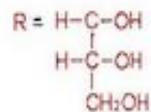
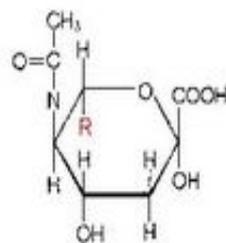
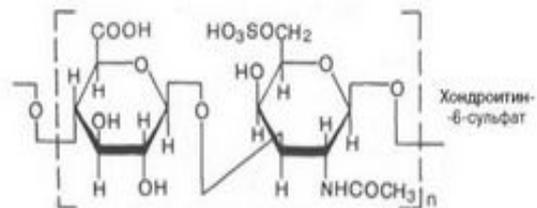
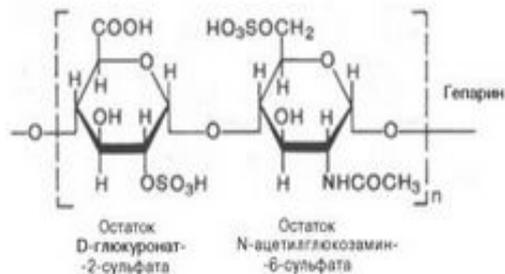
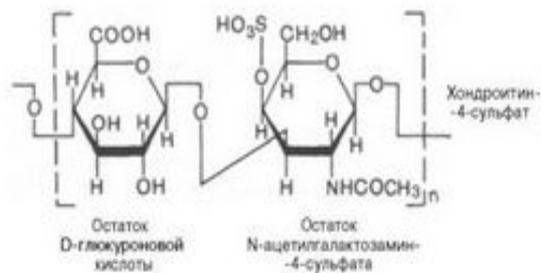
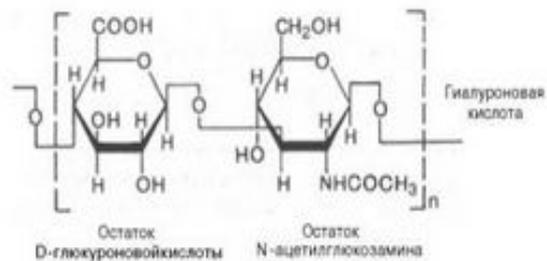


Идуоновая кислота

N-ацетилгалактозамин-4-сульфат

Структуру других ГАГ для ознакомления см. в учебнике

Строение мономерных звеньев ГАГ



(N-Ацетил)нейраминная кислота

Особенности строения отдельных ГАГ

- Кератансульфаты вместо гексуроновой кислоты содержат галактозу и кроме дисахаридных единиц – фукозу, маннозу, сиаловую кислоту
- Гепарин имеет большее количество сульфатных групп за счет сульфатированной глюкуроновой кислоты

Функции гликозамингликанов и протеогликанов

- Структурный компонент межклеточного матрикса
- Формируют тургор тканей (гиалуроновая кислота)
- «Смазка» в суставах (гиалуроновая кислота)
- Фильтрационный барьер в почках (гепарансульфаты)
- «Молекулярное сито»: препятствуют распространению патогенных микроорганизмов
- Рессоры в суставных хрящах
- Прозрачность роговицы (кератан-, дерматансульфаты)
- Антикоагуляция (гепарин)
- Межклеточные взаимодействия, клеточная адгезия (гепарансульфаты)

Самые распространенные ГАГ - хондроитинсульфаты (Х-4-сульфат, Х-6-сульфат): хрящи, кожа, связки, сухожилия, артерии, роговица глаза

Протеогликаны – основное вещество межклеточного матрикса

Состав протеогликанов:

- Гликозамингликаны (кроме гиалуроновой кислоты) – 90-95%
- Белковая часть – 5-10%

Примеры протеогликанов: агрекан, версикан (крупные), декорин, бигликан, перлекан, люмикан, фибромодулин
(Малые богатые лейцином)

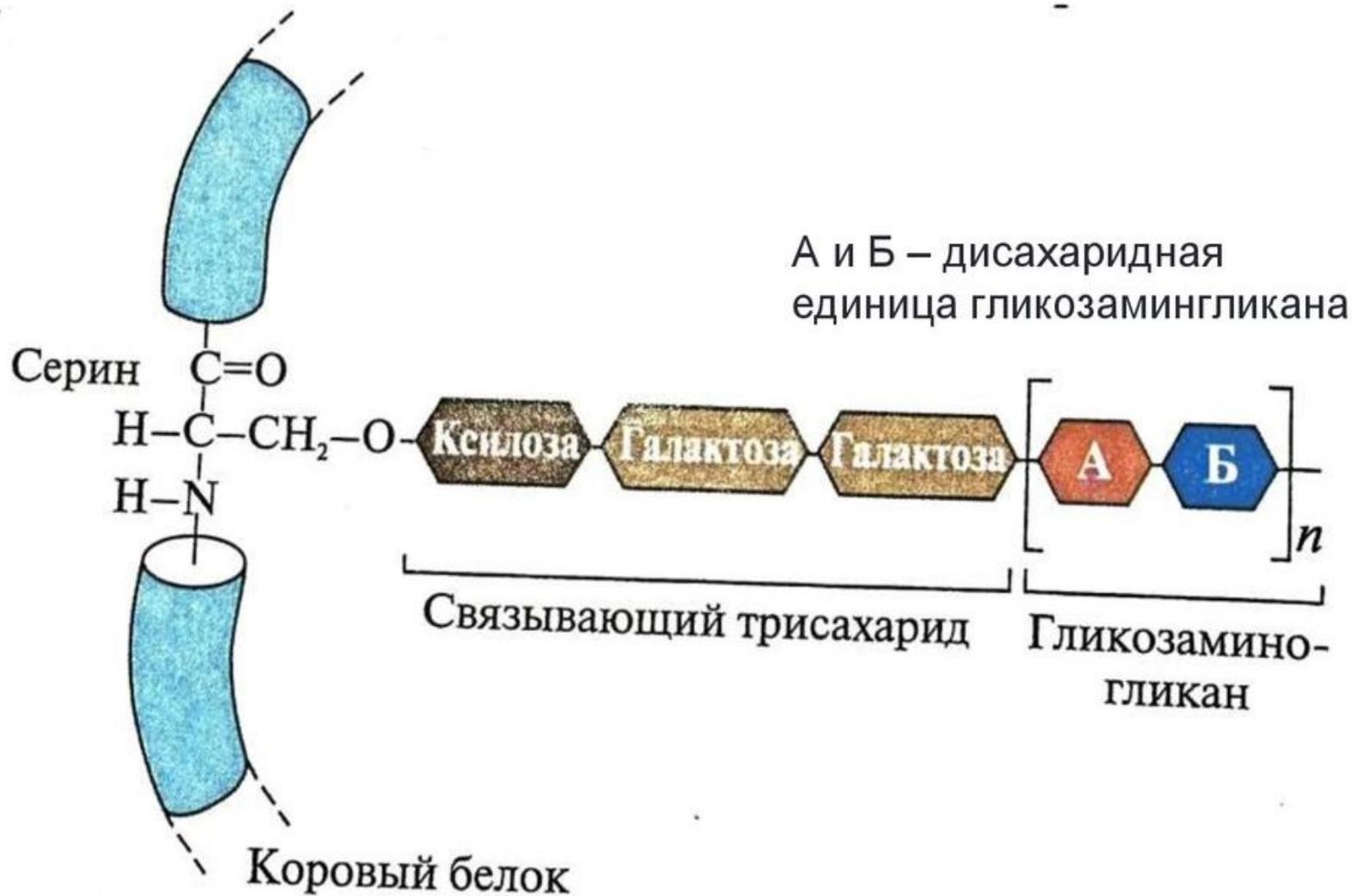
крупные содержат от 10 до 200 молекул ГАГ

малые содержат от 1 до 4 молекул ГАГ

Связь гликозамингликана с белком осуществляется через **связывающий трисахарид**: ксилоза – галактоза – галактоза

Связывание осуществляется через ОН-группу серина, треонина или NH₂-группу аспарагина в молекуле белка

Протеогликаны: связь гликозамингликана с белком



Синтез протеогликанов

- 1. Синтез белковой части
- 2. Образование линкерного трисахарида
- 3. Рост цепи гликозамингликана

Реакции 2 и 3 этапов осуществляют *гликозилтрансферазы*, использующие в качестве субстрата активные формы сахаров (связанные с УДФ).

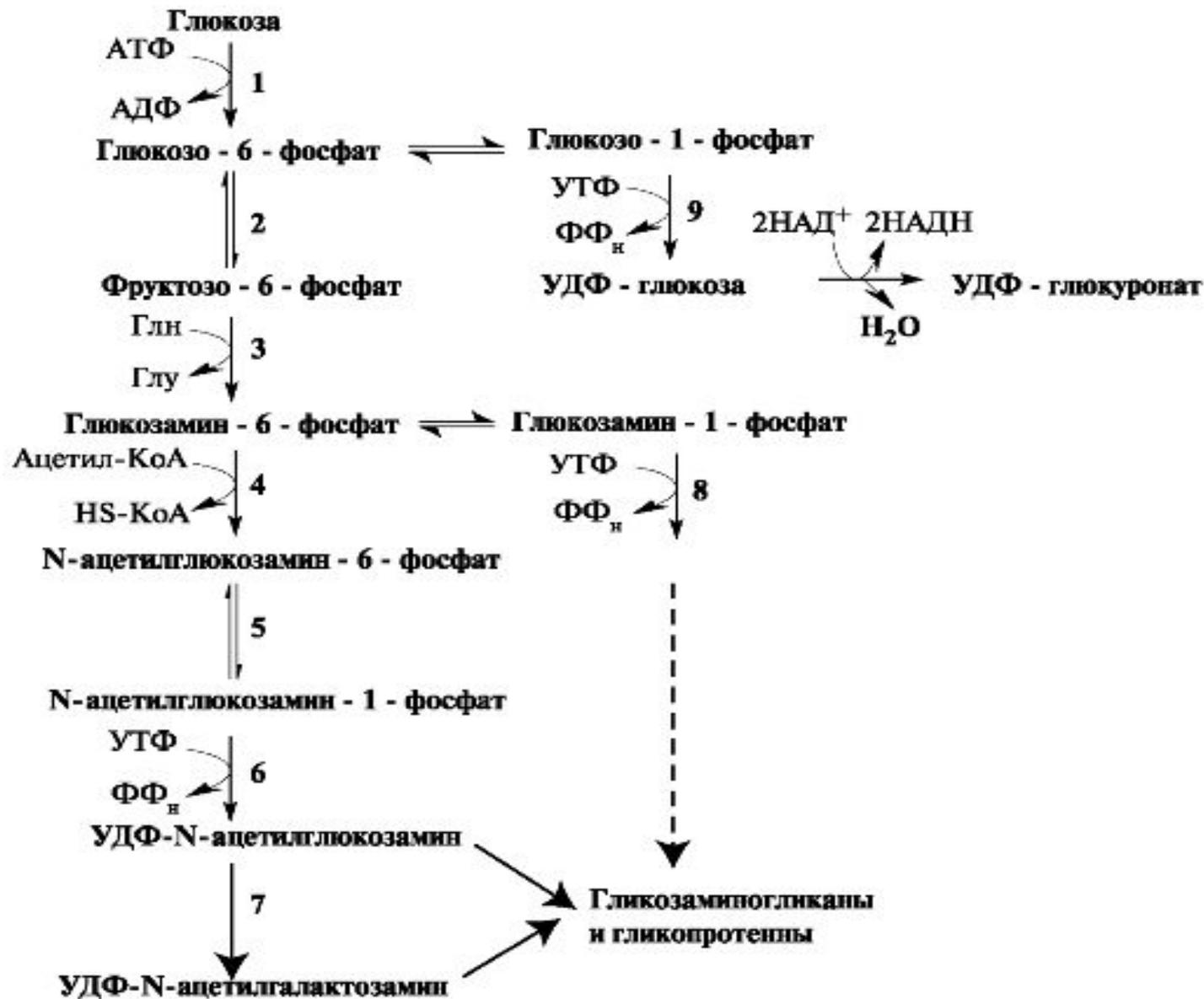
- Все сахара синтезируются из глюкозы
- Источник NH_2 – глутамин, ацетильной группы – ацетил-КоА, сульфатной группы - фосфоаденозил-фосфосульфат (ФАФС)

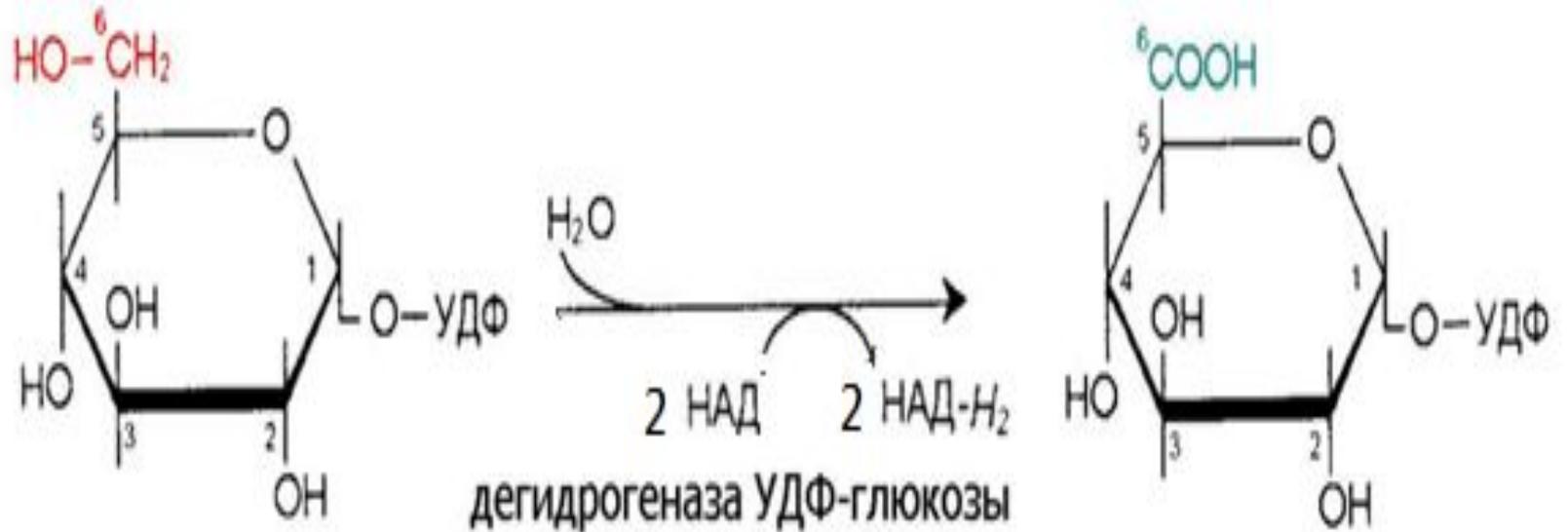
Активация сахара: присоединение УДФ к С1-фосфорилированному моносахариду при участии трансфераз:



Нарушений синтеза протеогликанов не описано

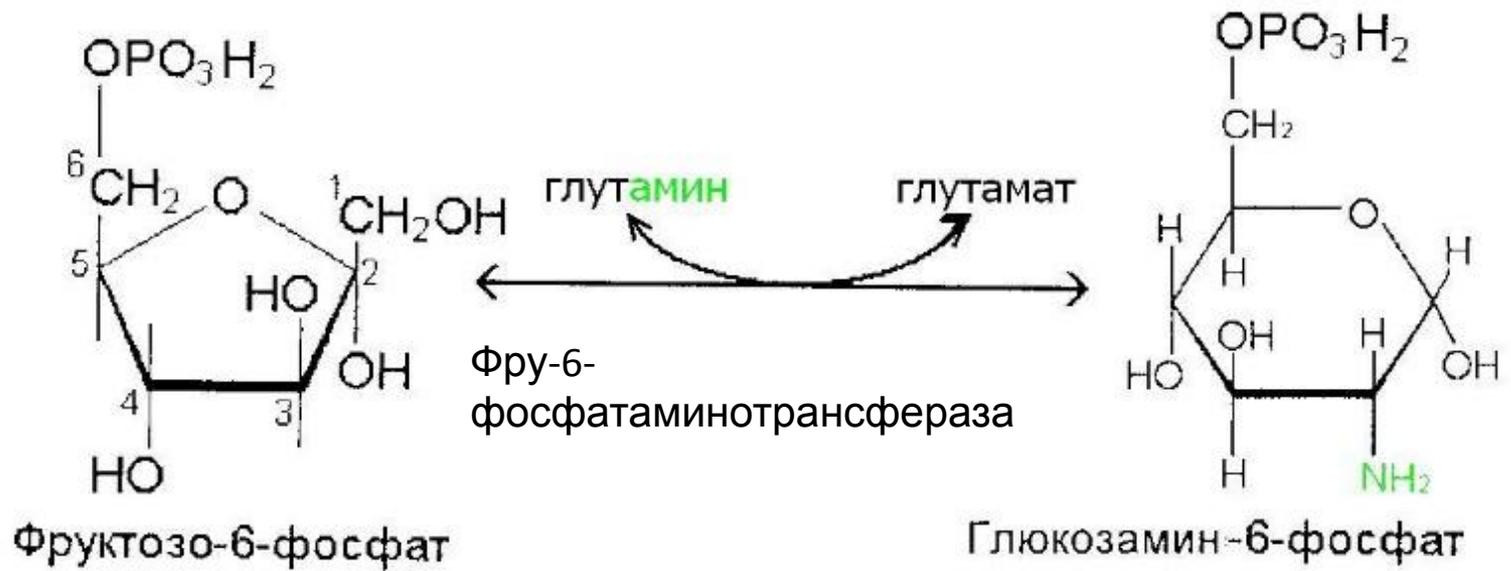
Образование активированных мономеров для синтеза ГАГ и углеводных частей гликопротеинов

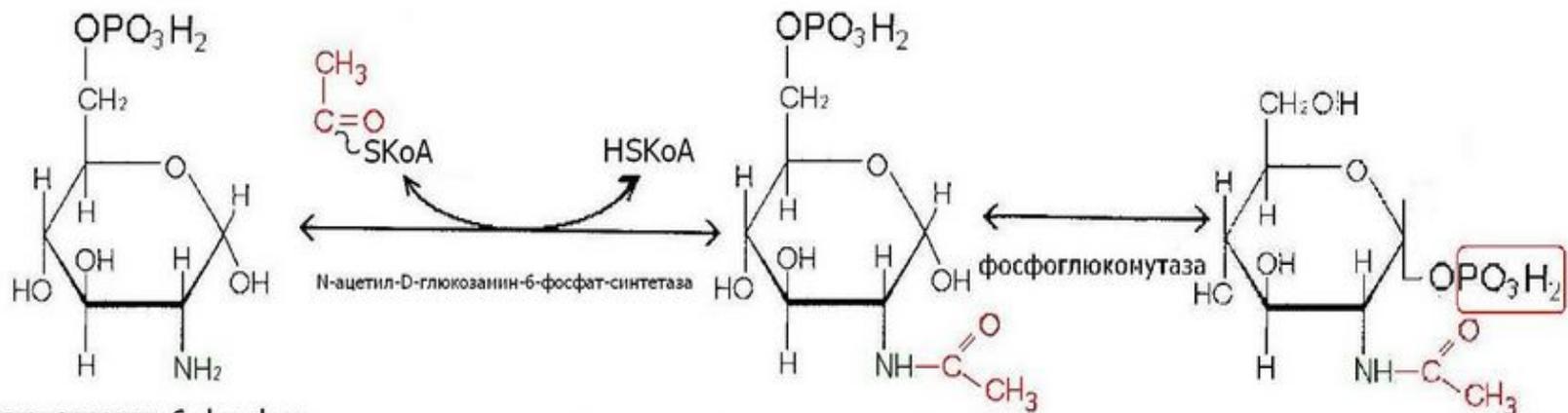




УДФ-глюкоза

УДФ-глюкуронат

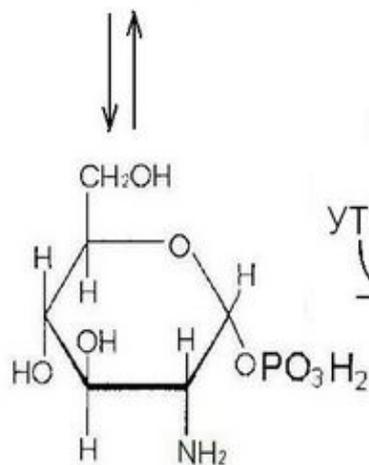




Глюкозамин-6-фосфат

N-ацетил-D-глюкозамин-6-фосфат

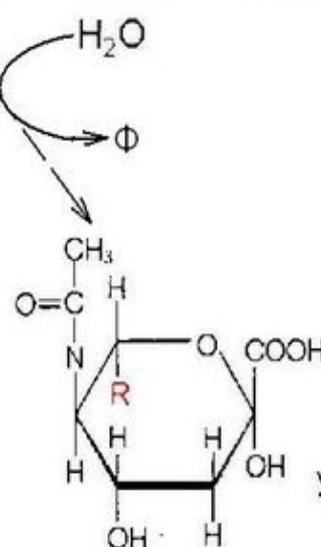
N-ацетил-D-глюкозамин-1-фосфат



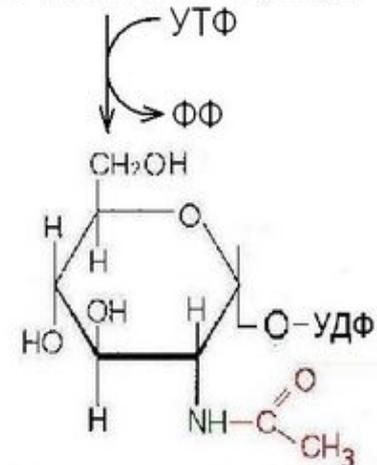
Глюкозамин-1-фосфат



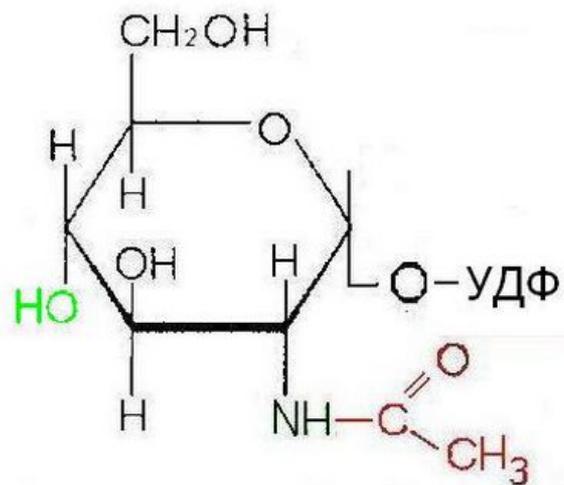
УДФ-глюкозамин



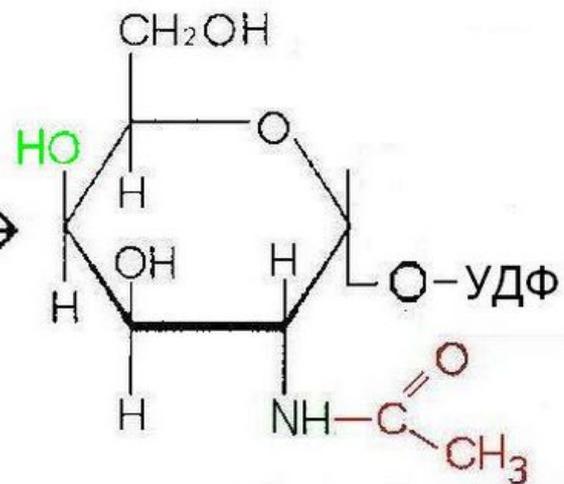
(N-Ацетил)нейраминавая кислота



УДФ-(N-ацетил)-D-глюкозамин

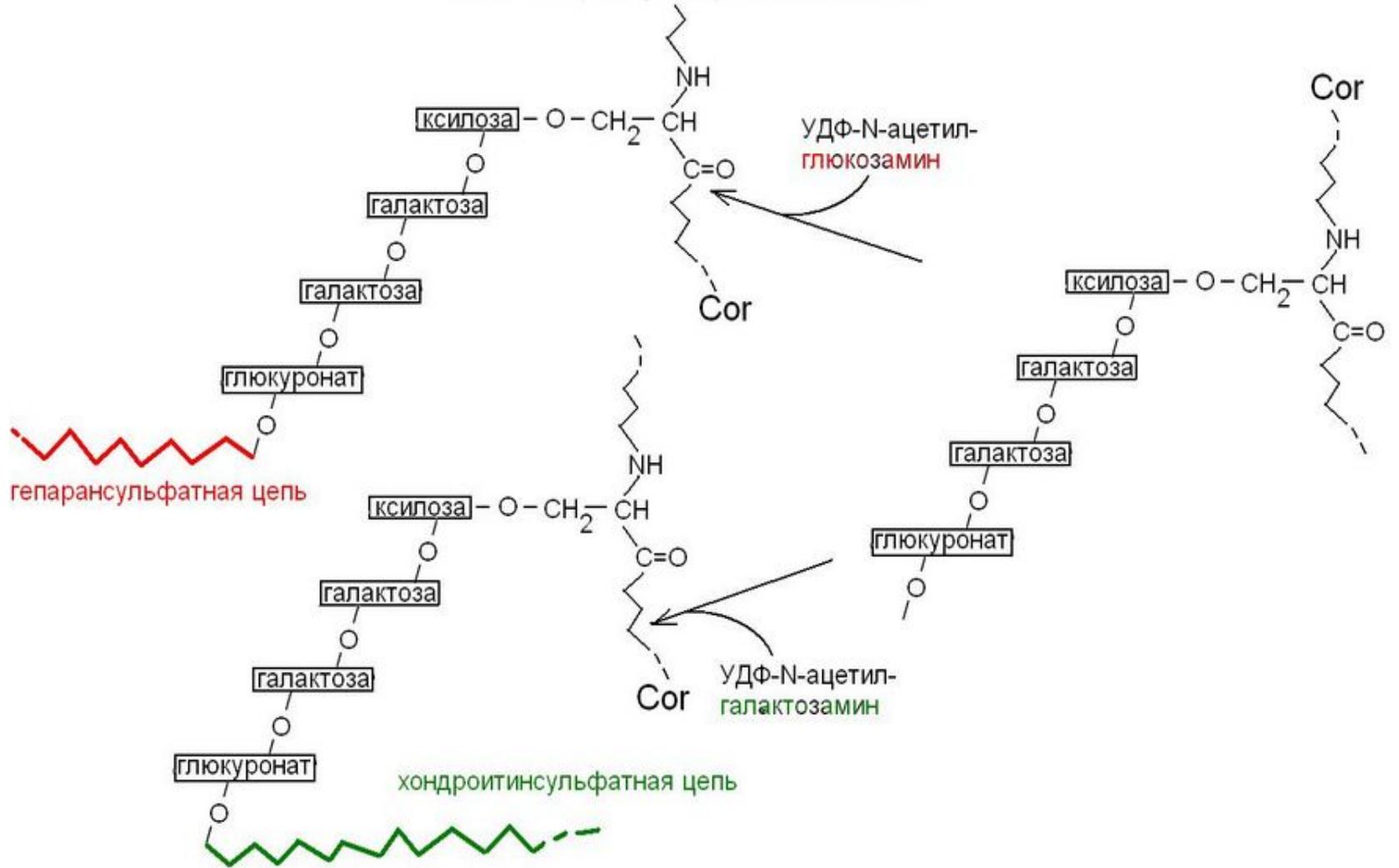


УДФ-(N-ацетил)-D-глюкозамин

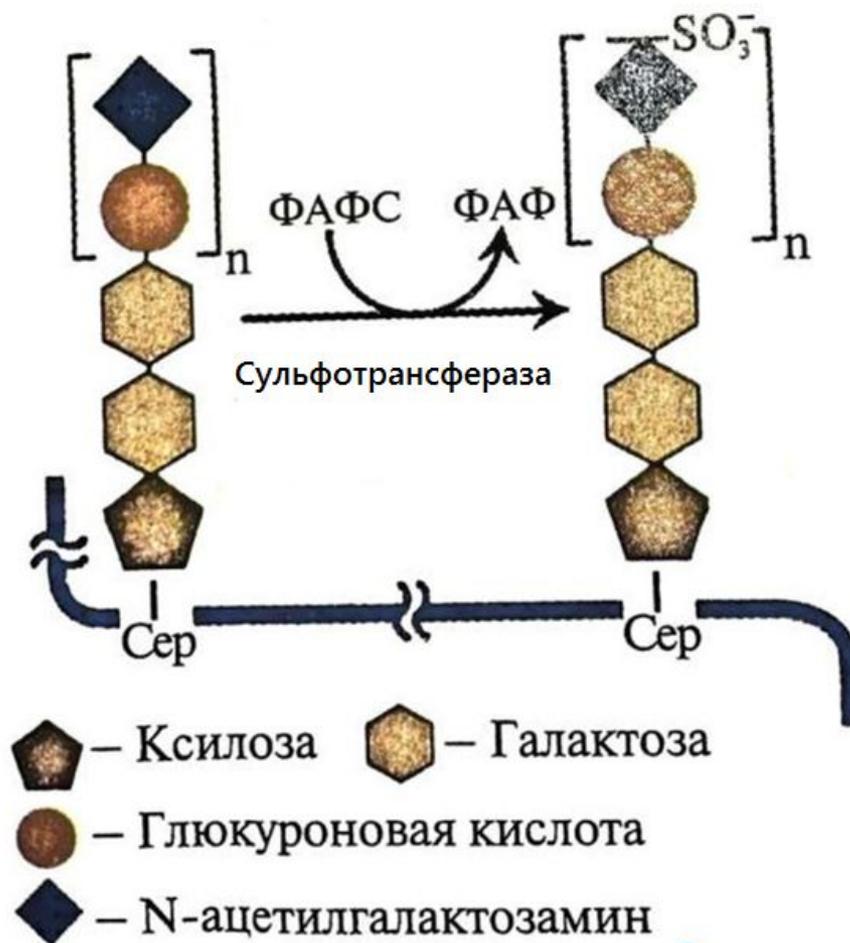


УДФ-(N-ацетил)-D-галактозамин

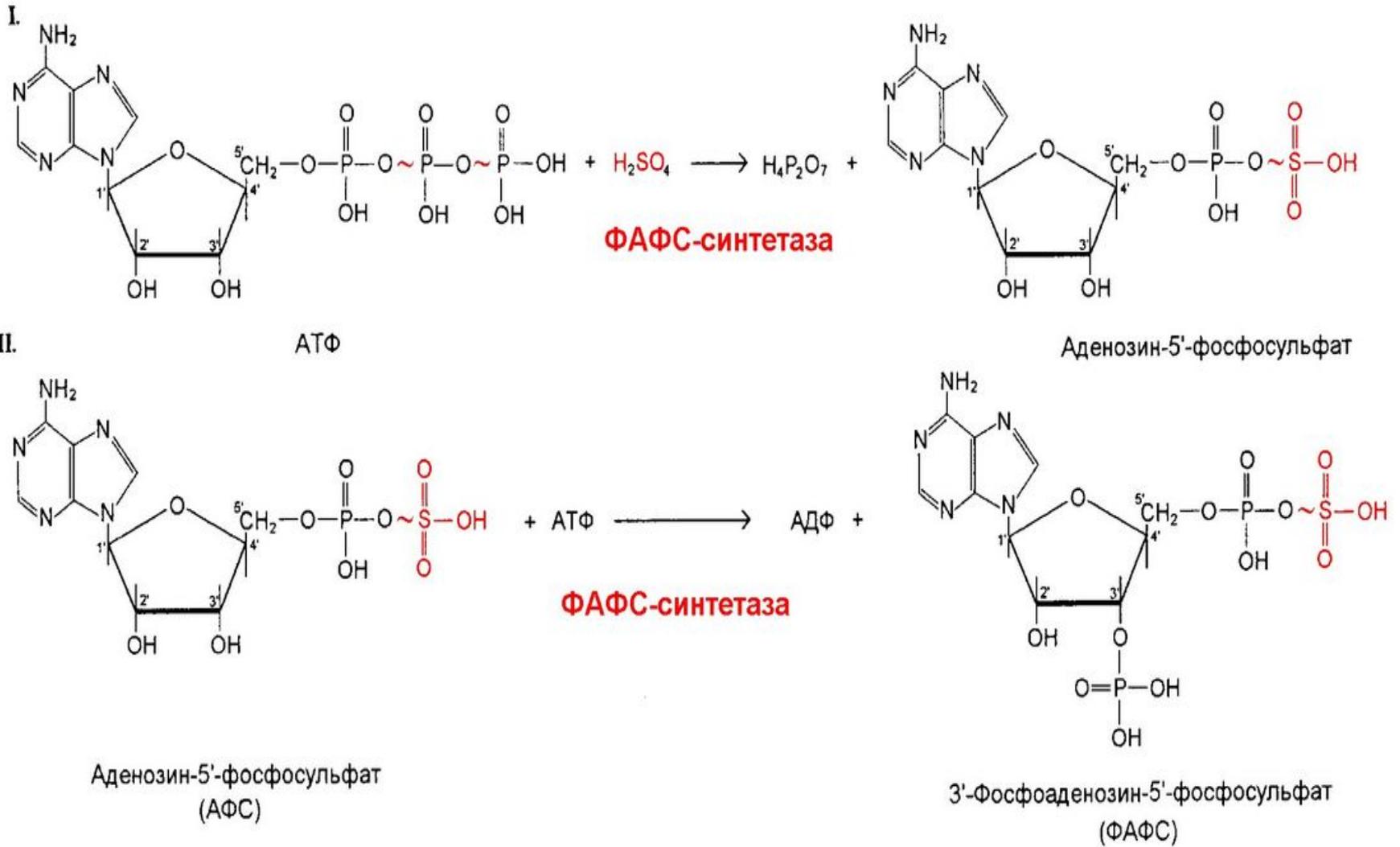
Синтез сульфатированных ГАГ



Реакция сульфатирования остатка N-ацетилгалактозамина в процессе синтеза цепи хондроитинсульфата

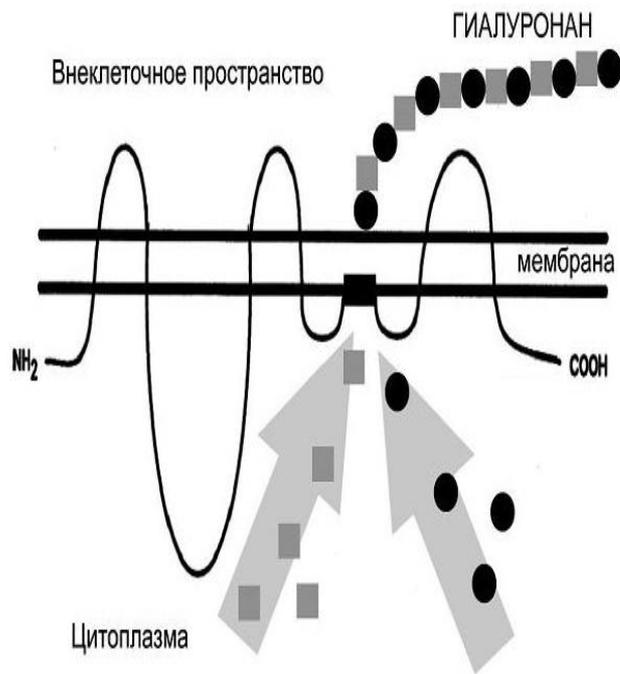


Реакция сульфатирования



Синтез гиалуроновой кислоты протекает на внутренней поверхности плазматической мембраны при участии фермента гиалуронансинтетазы. Фермент расположен в мембране и образует в ней каналы, поэтому фермент не только осуществляет поочередный перенос моносахаров от УДФ-глюкуроновой кислоты и УДФ-*N*-ацетилглюкозамина на строящуюся цепь, но и транспортирует гиалуроновую кислоту из клетки

Схема синтеза гиалуроновой кислоты



Катаболизм гликозамингликанов и протеогликанов

- Полупериод жизни: 3 – 10 дней (кератансульфат 120 дней)

Коровые и связующие белки разрушаются под действием матричных металлопротеиназ, ГАГ эндоцитозом захватывается клетками, где гидролизуются с помощью лизосомальных гликозидаз и сульфатаз

- Отсутствие или снижение активности ферментов приводит к нарушению катаболизма – лизосомные болезни – **мукополисахаридозы (МПС)**
- **Типология МПС основана на виде фермента, недостаточность которого имеет место**

Например, МПС 1 типа (синдром Гурлера) обусловлен недостаточностью идурунидазы. Накапливаются дерматансульфат, гепарансульфат и в повышенных количествах выводятся с мочой

Клиническая картина: помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, тугоподвижность суставов, дисплазия костей, грубые черты лица, отставание психического развития, смерть в первые 10 лет жизни