


**ГЗ «Луганский государственный медицинский
университет»**

Кафедра медицинской химии

**ВВЕДЕНИЕ В
БИОХИМИЮ ЗУБОВ.
БИОХИМИЯ
МЕЖКЛЕТОЧНОГО
МАТРИКСА**

Ассистент Демьяненко Е.В.

ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ ПОЛОСТИ РТА



Гомеостаз полости рта во многом определяется структурно-функциональным состоянием тканей и микроорганизмов ротовой полости.

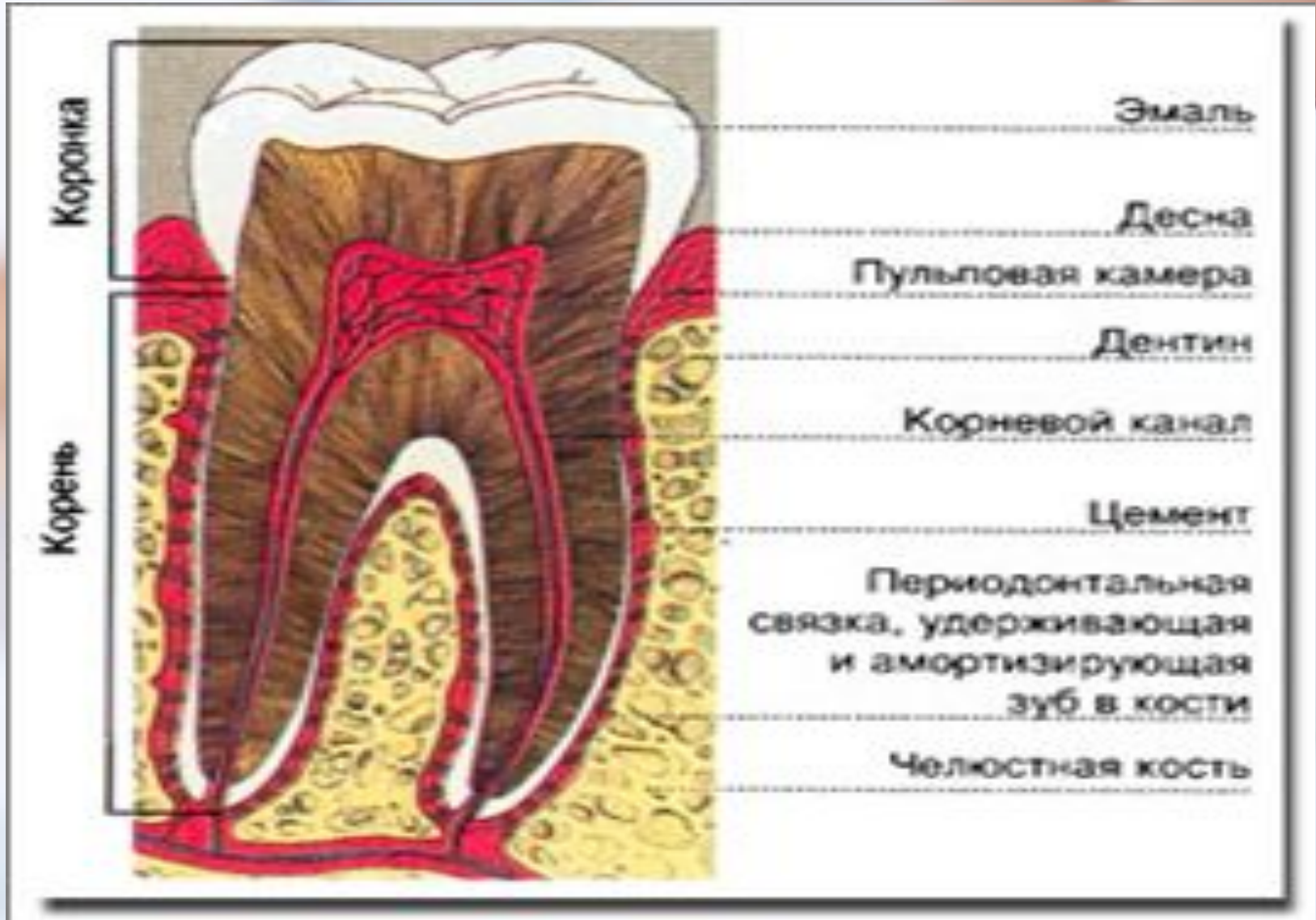
Фундаментальные и прикладные исследования последнего десятилетия в области стоматологии расширили представления о биохимических аспектах твердых тканей зуба, слюны, десневой жидкости, метаболических особенностях жизнедеятельности микроорганизмов и ксенобиотиков в норме и патологии.

Полость рта занимает сравнительно небольшой объем в организме. Это начальный отдел пищеварительного тракта, состоящий из различных видов тканей. Костная ткань зубных лунок, прилегающие участки десны и периодонт, связанные с тканями зуба, составляют пародонт. В ротовую полость открываются протоки слюнных желез.

ВИДЫ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА



ОБЩИЙ ПЛАН СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗУБА



МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

Это комплекс органических и неорганических компонентов, заполняющий пространство между клетками. Для каждого вида тканей межклеточный матрикс свой.

Особая структура матрикса присуща тканям мезенхимального происхождения (соединительные ткани). Соединительная ткань выполняет функции структуры, информационного обеспечения, механической, иммунной и бактериологической защиты.

К этим тканям относятся:

- Собственно соединительная ткань (оформленная и неоформленная)
- Ткани со специальными свойствами (жировая, ретикулярная, пигментная, слизистая)
- Скелетные ткани (костная, хрящевая)

Для соединительной ткани характерно наличие разных видов клеток и значительный процент межклеточного вещества от объема ткани. Клетки соединительных тканей – фибробласты, макрофаги, тучные клетки, лейкоциты, плазматические, перициты, адипоциты.

В полости рта человека представлено несколько разновидностей соединительной ткани.



Основными компонентами межклеточного матрикса являются:

- ❑ Различные виды коллагена, придающие тканям прочность;
- ❑ Неколлагеновые белки, преимущественно выполняющие функцию адгезии;
- ❑ Гликопротеины, протеогликаны и гиалуроновая кислота, связывающие воду и придающие тканям упругость.

КОЛЛАГЕН

Наиболее распространённый белок млекопитающих, основной структурный белок межклеточного матрикса. Составляет 25 - 33% общего количества белка в организме, т.е. $\approx 6\%$ массы тела, образует основу сухожилий, костей, кожи, зубов и хрящей.

Коллаген в своем составе содержит большое количество глицина, пролина и гидроксипролина.

Коллагены представлены 20 белками (XX типов коллагена).



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.

СТРУКТУРА КОЛЛАГЕНА

Структурной единицей коллагенового волокна является молекула **тропоколлагена**.

Молекула тропоколлагена имеет толщину 1,5нм и длину 300нм. Каждая молекула тропоколлагена образована тремя полипептидными α -цепями, каждая из которых содержит 1000 аминокислотных остатков и представляет собой плотную левозакрученную спираль. Одна треть аминокислотных остатков приходится на глицин, пятая часть приходится на пролин и гидроксипролин. Типичный фрагмент последовательности коллагена выглядит следующим образом:

- *Gly – Pro – Hyp – Gly – Pro – Met – Gly – Pro – Hyp – Gly – Leu – Ala –*

Такая регулярная последовательность принимает конформацию, называемую коллагеновой спиралью. В тройной коллагеновой спирали три одиночные коллагеновые цепи уложены параллельно и закручены одна вокруг другой, образуя похожую на канат витую структуру. При формировании фибрилл молекулы тропоколлагена располагаются ступенчато, смещаясь относительно друг друга на одну четверть длины, что придает фибриллам характерную исчерченность.

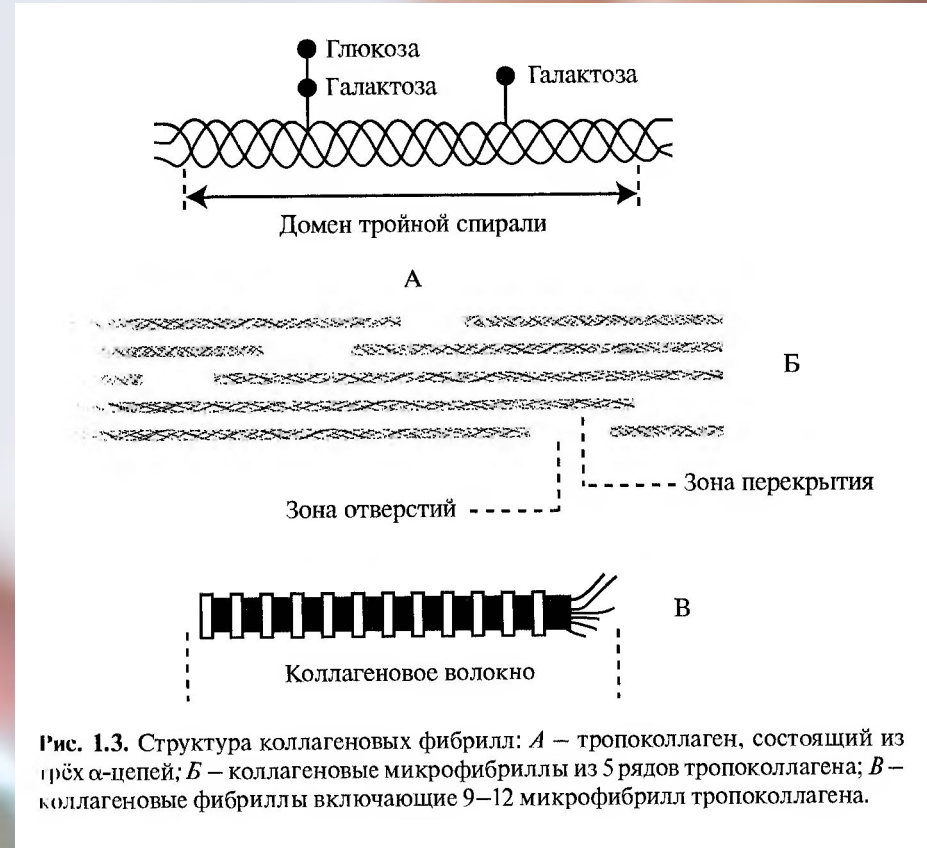


Рис. 1.3. Структура коллагеновых фибрилл: А – тропоколлаген, состоящий из трёх α -цепей; Б – коллагеновые микрофибриллы из 5 рядов тропоколлагена; В – коллагеновые фибриллы включающие 9–12 микрофибрилл тропоколлагена.



ЭТАПЫ СИНТЕЗА И СОЗРЕВАНИЯ КОЛЛАГЕНА

Синтез и созревание коллагена - сложный многоэтапный процесс, начинающийся в клетке, а завершающийся в межклеточном матриксе.

Синтез и созревание коллагена включают в себя целый ряд посттрансляционных изменений:

- синтез полипептидных цепей (внутриклеточный этап)
- гидроксирование пролина и лизина с образованием гидроксипролина (Hyp) и гидроксилизина (Hyl);
- гликозилирование гидроксилизина;
- частичный протеолиз - отщепление «сигнального» пептида, а также N- и C-концевых пропептидов;
- образование тройной спирали.

Последние 4 процесса относятся к внеклеточному созреванию коллагена.



Синтез полипептидных цепей коллагена

Полипептидные цепи коллагена синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума (ЭР), в виде предшественников - препро- α -цепей. У этих предшественников имеется гидрофобный «сигнальный» пептид на N-конце, содержащий около 100 аминокислот.

Основная функция сигнального пептида - поступление пептидных цепей в полость ЭР. После выполнения этой функции сигнальный пептид сразу же отщепляется.

Посттрансляционные модификации коллагена. Гидроксилирование пролина и лизина

Гидроксилирование пролина и лизина начинается в период трансляции коллагеновой мРНК на рибосомах и продолжается на растущей полипептидной цепи вплоть до её отделения от рибосом. После образования тройной спирали дальнейшее гидроксилирование пролиловых и лизиловых остатков прекращается. Реакции гидроксилирования катализируют оксигеназы, связанные с мембранами микросом. Остатки пролина и лизина гидроксилируются под действием ферментов пролил-4-гидроксилазы и лизил-5-гидроксилазы. Необходимыми компонентами этой реакции являются α -кетоглутарат, O_2 и витамин С (аскорбиновая кислота). Донором атома кислорода, который присоединяется к C-4 пролина, является молекула O_2 , второй атом O_2 включается в сукцинат, который образуется при декарбоксилировании α -кетоглутарата, а из карбоксильной группы α -кетоглутарата образуется CO_2 .

Гидроксилазы пролина и лизина содержат в активном центре атом железа Fe^{2+} . Для сохранения атома железа в ферроформе необходим витамин С, который легко окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту. Обратное превращение происходит в ферментативном процессе за счёт восстановленного глутатиона.

Гидроксилирование пролина необходимо для стабилизации тройной спирали коллагена. ОН-группы гидроксипролина (Нур) участвуют в образовании водородных связей. А гидроксилирование лизина очень важно для последующего образования ковалентных связей между молекулами коллагена при сборке коллагеновых фибрилл. При цинге – заболевании, вызванном недостатком витамина С, - нарушается гидроксилирование остатков пролина и лизина. В результате этого образуются менее прочные и стабильные коллагеновые волокна, что приводит к большой хрупкости и ломкости кровеносных сосудов с развитием цинги. Клиническая картина цинги характеризуется возникновением множественных точечных кровоизлияний под кожу и слизистые оболочки, кровоточивостью дёсен, выпадением зубов, анемией.

Гликозилирование гидроксилизина

После завершения гидроксилирования при участии специфических гликозилтрансфераз в состав молекулы проколлагена вводятся углеводные группы. Чаще всего этими углеводами служат галактоза или дисахарид галактозилглюкоза. Гликозилирование гидроксилизина происходит в коллагене, ещё не претерпевшем спирализации, и завершается после образования тройной спирали. Число углеводных единиц в молекуле коллагена зависит от вида ткани.

Образование проколлагена и его секреция в межклеточное пространство

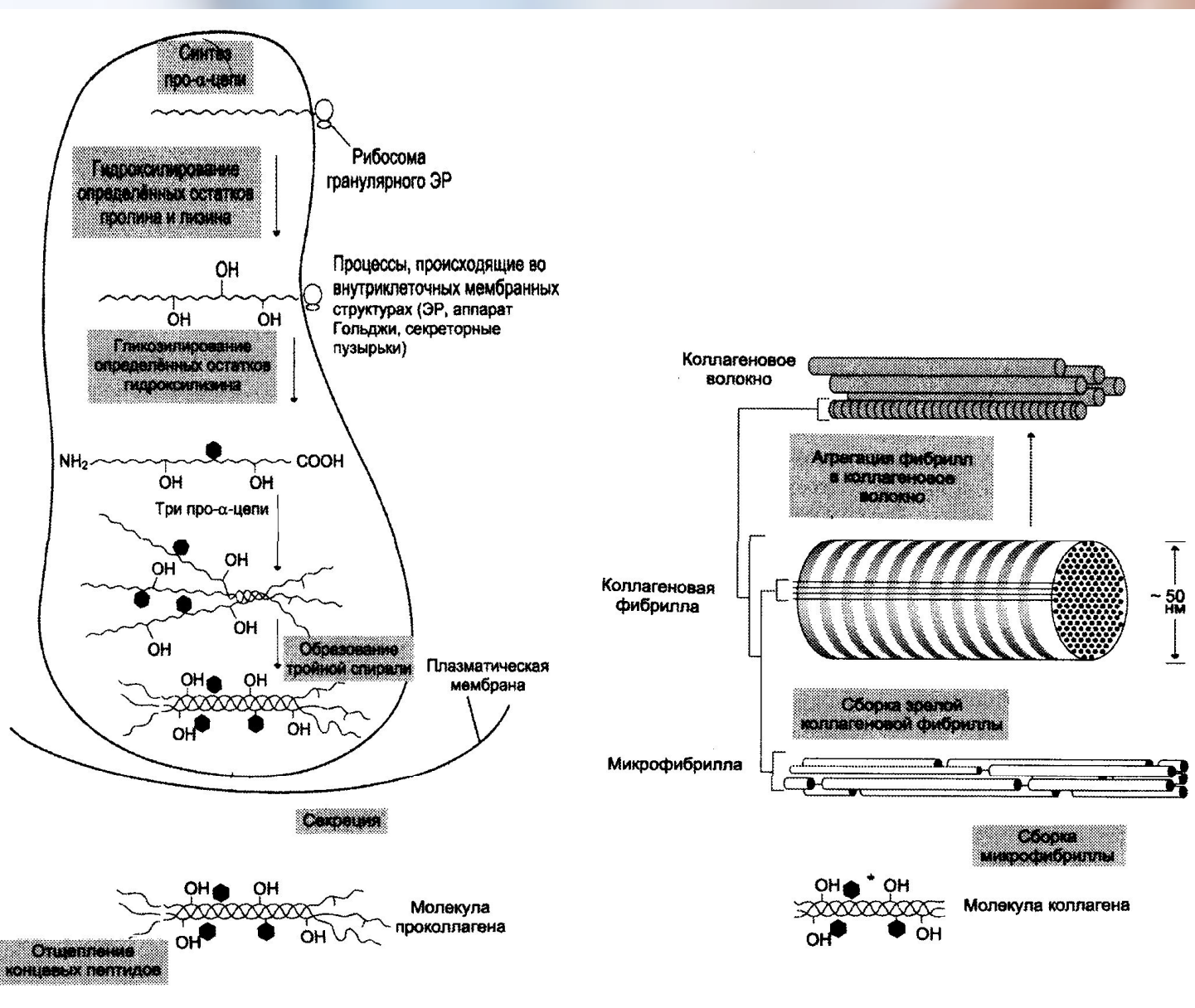
После гидроксилирования и гликозилирования каждая про- α -цепь соединяется водородными связями с двумя другими про- α -цепями, образуя тройную спираль проколлагена. Эти процессы происходят ещё в просвете ЭР. Из ЭР молекулы проколлагена перемещаются в аппарат Гольджи, включаются в секреторные пузырьки и секретируются в межклеточное пространство.

Образование тропоколлагена

В межклеточном матриксе концевые пропептиды коллагенов I, II и III типов отщепляются специфическими проколлагенпептидазами, в результате чего образуются молекулы тропоколлагена, которые и являются структурной единицей коллагеновых фибрилл. При снижении активности этих ферментов (синдром Элерса-Данло-Русакова, тип VII) концевые пропептиды проколлагена не отщепляются, вследствие чего нарушается образование тропоколлагена и далее нарушается образование нормальных коллагеновых фибрилл.

У коллагенов некоторых типов (IV, VIII, X) концевые пропептиды не отщепляются. Это связано с тем, что такие коллагены образуют не фибриллы, а сетеподобные структуры, в формировании которых важную роль играют концевые N- и C-пептиды.

СХЕМА СИНТЕЗА КОЛЛАГЕНА



Катаболизм коллагена

Коллаген не постоянная молекула, со временем он разрушается. Его относят к медленно обменивающимся белкам; $T_{1/2}$ составляет недели или месяцы.

Разрушение коллагеновых волокон осуществляется активными формами кислорода и ферментативно (гидролитически).

Основной фермент его катаболизма - коллагеназа, которая расщепляет пептидные связи в определённых участках спирализованных областей коллагена. Она перерезает тройную спираль коллагена в определённом месте, примерно на $1/4$ расстояния от С-конца, между остатками глицина и лейцина (или изолейцина).

В норме она синтезируется клетками соединительной ткани, прежде всего, фибробластами и макрофагами. Тканевая коллагеназа - металлозависимый фермент, в активном центре содержит Zn^{2+} .

Активаторами коллагеназы являются плазмин, калликреин и катепсин В. При кислых значениях рН спиральную часть молекулы коллагена расщепляет катепсин В 1, а отдельные α -спирали и неспирализованные участки – катепсин D.

Образующиеся фрагменты коллагена растворимы в воде, далее они спонтанно денатурируются и становятся доступными для действия других протеолитических ферментов.

Регуляция обмена коллагена

Синтез коллагена регулируется разными способами.

1. Сам коллаген и N-про-пептиды после своего отщепления тормозят трансляцию коллагена по принципу отрицательной обратной связи.
2. Аскорбиновая кислота стимулирует синтез коллагена и протеогликанов, а также деление фибробластов.
3. Гормональная регуляция:
 - Глюкокортикоиды тормозят синтез коллагена (путём снижения уровня мРНК проколлагена и ингибированием активности ферментов пролил- и лизилгидроксилазы. Недостаточное гидроксирование остатков пролина и лизина повышает чувствительность коллагена к действию коллагеназы и неспецифических протеаз). Это проявляется уменьшением толщины дермы, а также атрофией кожи в местах продолжительного парентерального введения этих гормонов.
 - Половые гормоны. Обмен коллагена в матке находится под контролем половых гормонов. Синтез коллагена кожи зависит от содержания эстрогенов (усиливается). Поэтому у женщин в менопаузе снижается содержание коллагена в дерме.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА

Любые нарушения синтеза коллагена в первую очередь проявляется изменением со стороны зубочелюстной системы в виде кровоточивости десен, подвижности и выпадения зубов, множественного кариеса. Причины нарушения синтеза коллагена различны – недостаток поступления в организм витамина С, ионов меди, генетические дефекты и аутоиммунные состояния. При авитаминозе витамина С возникает заболевание цинга, при котором нарушаются процессы гидроксирования пролина и лизина в структуре проколлагена. В результате наблюдается хрупкость и ломкость сосудов. Нарушения процессов синтеза коллагена в пульпе и дентине приводит к развитию множественного кариеса, страдают периодонтальные связки.

Подобные явления встречаются при врожденном дефиците фермента лизил-гидроксилазы (синдром Элерса-Данло-Руссакова, тип 4). Высокая растворимость молекул коллагена при врожденном дефекте лизилоксидазы (синдром Элерса-Данло, тип 5) или при нарушении обмена меди (синдром Менкеса) обусловлены нарушением при этом образования поперечных сшивок между микрофибриллами коллагена. Это приводит к ухудшению механических свойств связок периодонта, состояния тканей периодонта, вялости кожных покровов, дефектам скелета.

При сахарном диабете нарушаются процессы внутриклеточного гликозилирования проколлагеновых α -цепей. Развивается тяжелая форма пародонтита, плохо поддающаяся лечению. У детей, рожденных от матерей с инсулинзависимым СД выявляется системная гипоплазия твердых тканей зуба. При появлении антител к белкам базальной мембраны (синдром Гудпасчера) или при мутациях гена, кодирующего α -цепи коллагена IV типа (синдром Альпорта) возникают нарушения структуры базальной мембраны. При этом наряду с поражениями почек и других внутренних органов у пациентов наблюдаются некариозные поражения твердых тканей зуба (гипоплазия эмали, уменьшение объема и нарушения структуры дентина) и дистрофические изменения мягких тканей полости рта.

Снижение процессов распада коллагена ведёт к фиброзу органов и тканей (в основном печени и лёгких). А усиление распада коллагена происходит при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите и системной красной волчанке) в результате избыточного синтеза коллагеназы при иммунном ответе.

У молодых людей обмен коллагена протекает интенсивно, с возрастом (и особенно в старости) заметно снижается.

В некоторых ситуациях синтез коллагена заметно увеличивается. При заживлении ран фибробласты мигрируют в заживающую рану и активно синтезируют в этой области основные компоненты межклеточного матрикса. Результат этих процессов - образование на месте раны соединительнотканного рубца, содержащего большое количество хаотично расположенных фибрилл коллагена.

Для исследования обмена коллагена в моче и плазме крови определяют концентрацию гидроксипролина, пролина, количества продуктов деградации коллагена I типа – N- и C-телопептида. О нарушении созревания коллагена свидетельствует рост количества пролина в плазме крови.

НЕКОЛЛАГЕНОВЫЕ БЕЛКИ

ЭЛАСТИН

Эластин – уникальный белок, главным свойством которого является возможность растягиваться в несколько раз по сравнению с исходной длиной, сохраняя при этом свою прочность на разрыв, и возвращаться в первоначальное состояние после снятия нагрузки.

Эластин содержит около 27% глицина, 19% аланина, 10% валина, 17% лейцина.

Наличие большого количества гидрофобных радикалов препятствует образованию стабильной вторичной и третичной структуры, за счет чего в матриксе молекулы эластина принимают различную конформацию.

Нативные волокна эластина построены из относительно небольших, практически сферических молекул, соединенных в волокнистые тяжи за счет множественных поперечных сшивок. В образовании этих сшивок участвуют остатки лизина двух, трёх или четырёх пептидных цепей. Структуры, образующиеся при этом, называются десмозинами (десмозин или изодесмозин).

Эти гетероциклические соединения формируются

следующим образом: вначале 3 остатка лизина окисляются до соответствующих ϵ -альдегидов, а

затем происходит их соединение с четвёртым остатком лизина с образованием замещенного пиридинового кольца

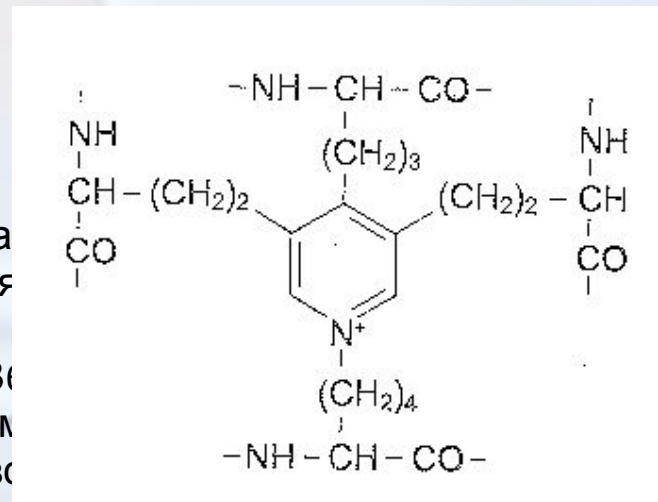
Окисление остатков лизина в ϵ -альдегиды осуществляется медьзависимым ферментом лизилоксидазой, активность

которой зависит также от наличия пиридоксина (витамин В₆)

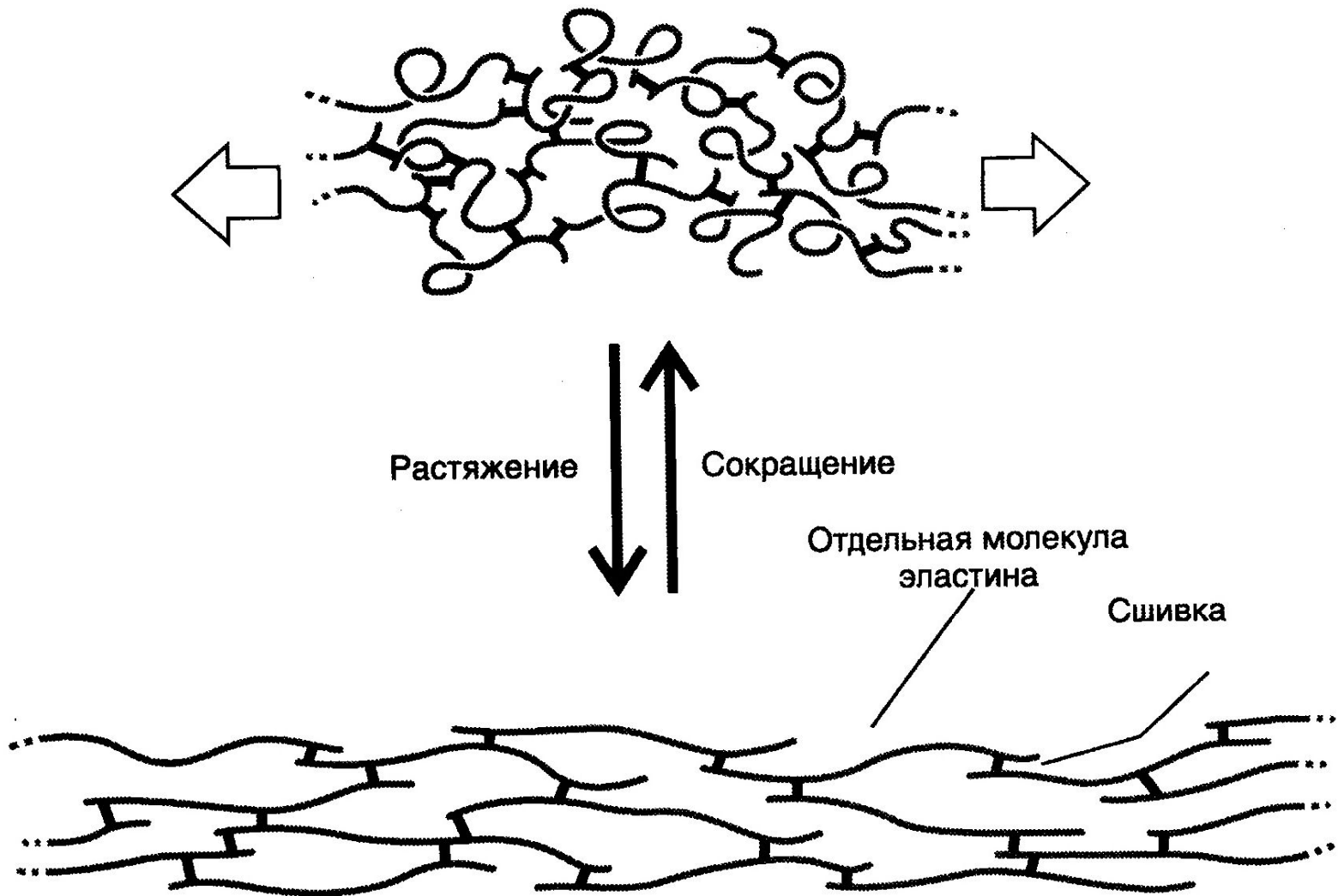
Наличие ковалентных сшивок между пептидными цепочкам

с неупорядоченной, случайной конформацией позволяет во

сети волокон эластина растягиваться и сжиматься в разных направлениях, придавая соответствующим тканям свойство эластичности.



СТРУКТУРА ЭЛАСТИНА



СИНТЕЗ И РАСПАД ЭЛАСТИНА

Синтез эластина начинается в фибробластах с образованием предшественника эластина – тропоэластина. Тропоэластин является водорастворимым мономером, гидрофильные участки которого богаты аминокислотой лизином. В межклеточном матриксе тропоэластин окисляется медьзависимым ферментом лизилоксигеназой с образованием десмозина, который формирует поперечные сшивки. После этого эластин приобретает свою конечную внеклеточную форму, которая характеризуется нерастворимостью, высокой стабильностью и очень низкой скоростью обмена. Расщепление эластина осуществляется ферментом эластазой, которая является эндопептидазой. Она активна в слабощелочной среде (pH 7,5) и гидролизует в матриксе не только эластин, но и протеогликаны, гемоглобин, коллаген, иммуноглобулины. Ингибитором эластазы является белок α -антитрипсин.

НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЭЛАСТИНА

При снижении образования десмозинов (или их отсутствии) поперечные сшивки образуются в недостаточном количестве или не образуются вообще. Вследствие этого у эластических тканей снижается предел прочности на разрыв и появляются такие нарушения, как истончённость, вялость, растяжимость, т.е. утрачиваются их резиноподобные свойства. Клинически такие нарушения могут проявляться кардиоваскулярными изменениями (аневризмы и разрывы аорты, дефекты клапанов сердца), частыми пневмониями и эмфиземой лёгких.

Причины нарушений структуры эластина:

- снижение активности лизилоксидазы, вызванное дефицитом меди или пиридоксина;
- дефицит лизилоксидазы при наследственных заболеваниях;
- синдром Менкеса - нарушение всасывания меди.

В тканях десны эластаза не активна. При развитии воспалительного процесса увеличивается количество полиморфноядерных лейкоцитов, которые становятся источником эластазы. Увеличение количества фермента отмечается на фоне снижения уровня α -антитрипсина. Это приводит к деструкции эластичных волокон при гингивите и пародонтите.

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ПРОТЕОГЛИКАНЫ

Гликозаминогликаны (мукополисахариды) - линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды, которые обнаруживаются в слизистых секретах (мукозах) и придают этим секретам вязкие, смазочные свойства. Эти свойства обусловлены тем, что гликозаминогликаны могут связывать большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер.

Протеогликаны - высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (5-10%) и гликозаминогликанов (90-95%). Они образуют основное вещество межклеточного матрикса соединительной ткани и могут составлять до 30% сухой массы ткани.

Протеогликаны - это класс сложных соединений, которые состоят из генетически различных стержневых белков, содержащих олигосахариды, присоединенные N- и O-гликозидными связями, и ковалентно связанные боковые цепи гликозамингликанов (ГАГ). Боковые цепи ГАГ состоят из повторяющихся сульфатированных дисахаридных субъединиц: хондроитина, дерматана, кератана или гепарана.

Белки в протеогликанах представлены одной полипептидной цепью разной молекулярной массы. Полисахаридные компоненты у разных протеогликанов разные. Протеогликаны отличаются от большой группы белков, которые называют гликопротеинами. Эти белки тоже содержат олигосахаридные цепи разной длины, ковалентно присоединённые к полипептидной основе. Углеводный компонент гликопротеинов гораздо меньше по массе, чем у протеогликанов, и составляет не более 40% от общей массы.

Гликозаминогликаны и протеогликаны, являясь обязательными компонентами межклеточного матрикса, играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей.

ФУНКЦИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

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

СТРУКТУРА РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

Гликозаминогликаны представляют собой длинные неразветвлённые цепи гетерополисахаридов. Они построены из повторяющихся дисахаридных единиц. Одним мономером этого дисахарида является гексуриновая кислота (D-глюкуроновая кислота или L-идуриновая), вторым мономером - производное аминсахара (глюкоз- или галактозамина). NH₂-группа аминсахаров обычно ацетилирована, что приводит к исчезновению присущего им положительного заряда. Кроме гиалуроновой кислоты, все гликозаминогликаны содержат сульфатные группы в виде O-эфиров или N-сульфата.

В настоящее время известна структура шести основных классов гликозаминогликанов.

Класс гликозаминогликанов	Локализация
Гиалуроновая кислота	Синовиальная жидкость, стекловидное тело, неоформленная соединительная ткань
Хондроитин-4-сульфат (хондроитинсульфат А)	Кость
Хондроитин - 6 - сульфат (хондроитинсульфат С)	Неоформленная соединительная ткань
Дерматансульфат	Широко распространен
Кератансульфат	Суставы, кость
Гепарансульфат	Фибробласты кожи, стенка аорты

СИНТЕЗ И РАЗРУШЕНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

1. Синтез гликозаминогликанов

Полисахаридные цепи гликозаминогликанов практически всегда связаны с белком, который называется коровым, или сердцевинным. Присоединение полисахарида к белку осуществляется через связующую область, в состав которой чаще всего входит трисахарид галактоза-галактоза-ксилоза.

Олигосахариды связующей области присоединяются к коровому белку ковалентными связями. Полисахаридные цепи гликозаминогликанов синтезируются путём последовательного присоединения моносахаридов. Донорами моносахаридов обычно являются соответствующие нуклеотид-сахара. Реакции синтеза гликозаминогликанов катализируют ферменты семейства трансфераз. Сульфатирование углеводной части происходит здесь с помощью сульфотрансферазы, донором сульфатной группы выступает ФАФС.

Аминосахара синтезируются из глюкозы; в соединительной ткани 20% глюкозы используется таким образом. На синтез гликозаминогликанов влияют глюкокортикоиды: они тормозят синтез гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов. Показано также тормозящее действие половых гормонов на синтез сульфатированных гликозаминогликанов в органах-мишенях.

2. Распад гликозаминогликанов

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

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

Мукополисахаридозы - наследственные тяжёлые заболевания, проявляющиеся значительными нарушениями в умственном развитии детей, поражениями сосудов, помутнением роговицы, деформациями скелета, уменьшением продолжительности жизни. В основе мукополисахаридозов лежат наследственные дефекты каких-либо гидролаз, участвующих в катаболизме гликозаминогликанов. Эти заболевания характеризуются избыточным накоплением гликозаминогликанов в тканях, приводящим к деформации скелета и увеличению органов, содержащих большие количества внеклеточного матрикса. Известно несколько типов мукополисахаридозов, вызванных дефектами разных ферментов гидролиза гликозаминогликанов.

СТРОЕНИЕ И ВИДЫ ПРОТЕОГЛИКАНОВ

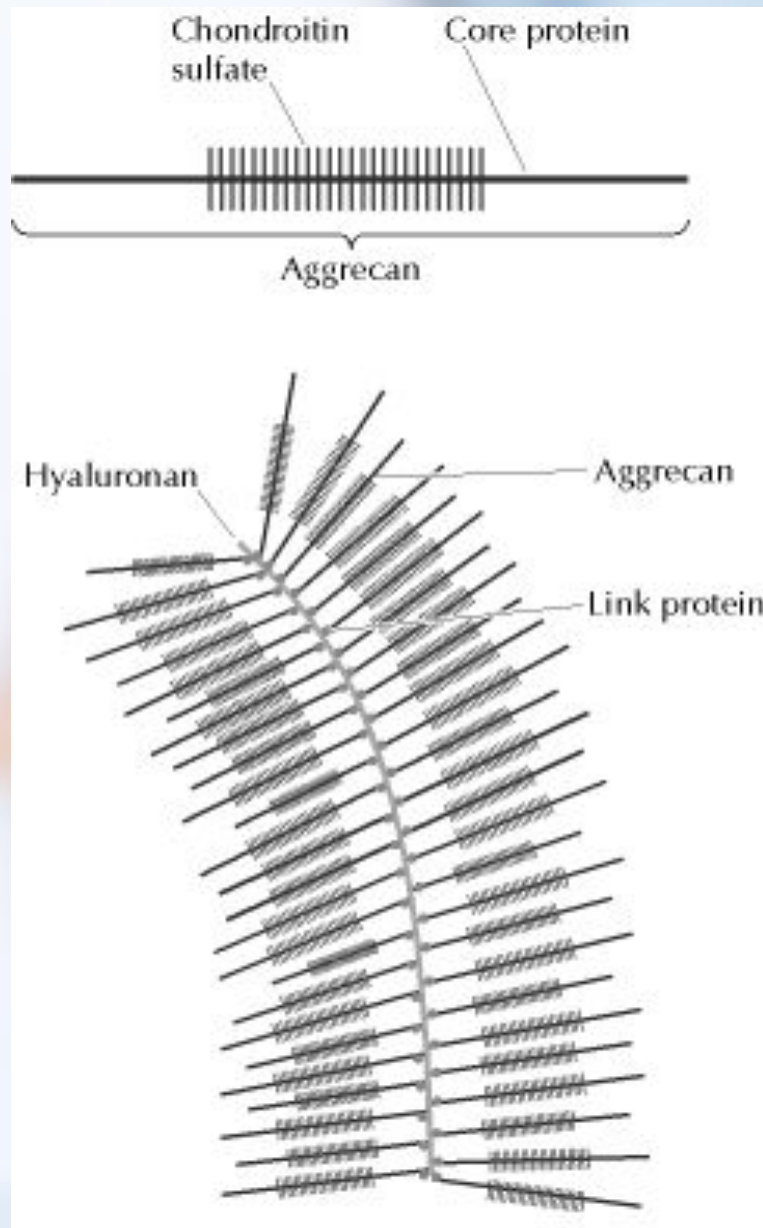
Основной протеогликан хрящевого матрикса называется агрекан, он составляет 10% по весу исходной ткани и 25% сухого веса хрящевого матрикса. Это очень большая молекула, в которой к одной полипептидной цепи присоединены до 100 цепей хондроитинсульфатов и около 30 цепей кератансульфатов.

По форме молекула агрекана напоминает бутылочный «ёршик».

В хрящевой ткани молекулы агрекана собираются в агрегаты с гиалуроновой кислотой и небольшим связывающим белком. Оба компонента присоединяются к агрекану нековалентными.

Конечный агрегат с молекулярной массой более $200 \cdot 10^6$ Д состоит из одной молекулы гиалуроновой кислоты и 100 молекул агрекана (и такого же количества связывающего белка).

Координация сборки этих агрегатов является центральной функцией хондроцитов. Агрекан и связывающий белок продуцируются этими клетками в необходимых количествах. Эти компоненты могут взаимодействовать друг с другом внутри клетки, но процесс агрегации полностью завершается в межклеточном матриксе. Созревание функционально активного тройного комплекса составляет около 24 ч.



Катаболизм агрекана изучен в настоящее время недостаточно. Имеются данные о наличии в хрящевом межклеточном матриксе фермента агреканазы. Конечный продукт расщепления агрекана представляет собой комплекс домена G 1 , связывающего белка и гиалуроновой кислоты. Он поступает в хондроцит по механизму эндоцитоза и подвергается расщеплению лизосомальными гидроксилазами. При пародонтите происходит увеличение активности ферментов, участвующих в деградации протеогликанов. Возрастает активность катепсина D, гиалуронидазы, β -D-глюкуронидазы, арилсульфатазы.

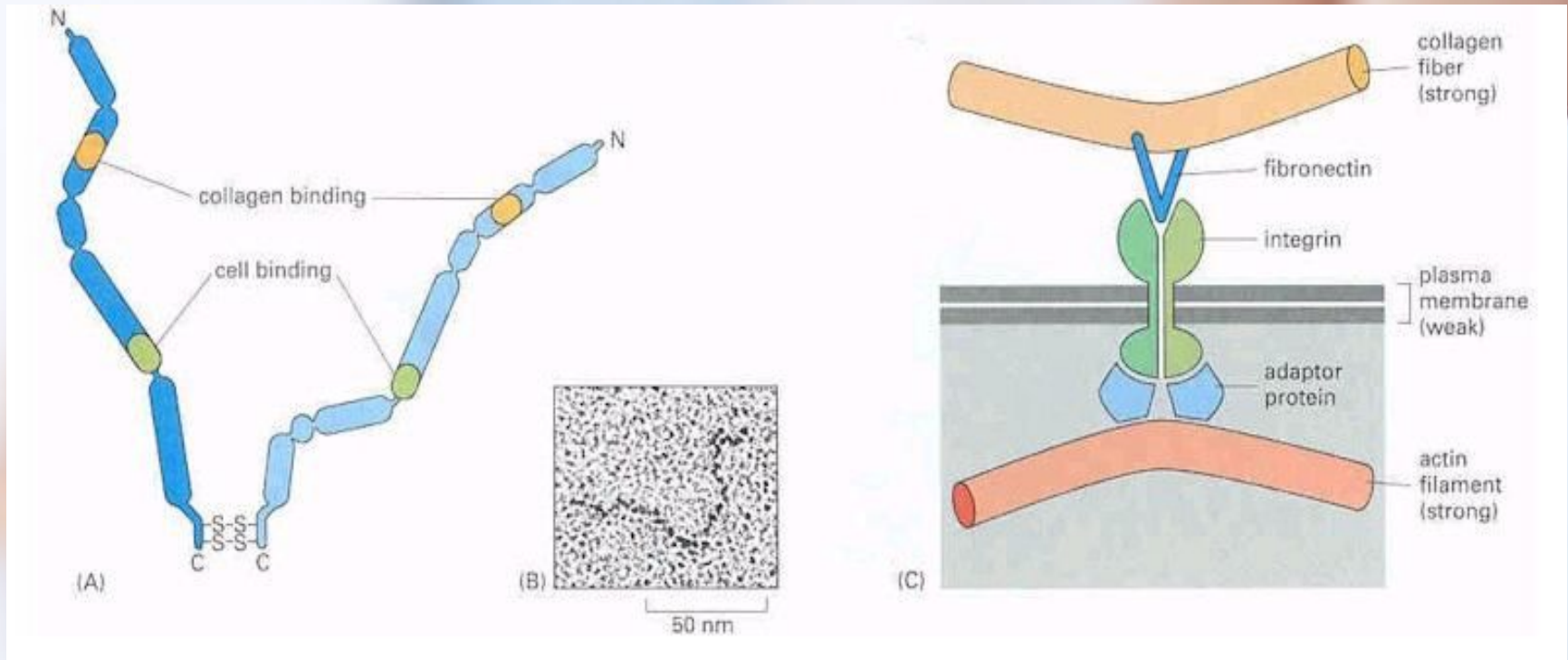
НЕКОЛЛАГЕНОВЫЕ БЕЛКИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Фибронектин

Фибронектин – это гликопротеин экстрацеллюлярного матрикса, который синтезируется большинством клеток соединительной ткани.

Фибронектин состоит из двух сходных, но не идентичных субъединиц, молекулярная масса которых составляет $\approx 250\ 000$. Каждая субъединица содержит девять различных в функциональном отношении областей, включающих два фибронектин-связывающих сайта, два гепарин-связывающих сайта и по одному связывающему сайту для желатина, коллагена, ДНК и клеточных поверхностей. Субъединицы молекулы фибронектина состоят из трех разных типов повторяющихся последовательностей. Фибронектин участвует в адгезии клеток, контролирует их морфологию и архитектуру поверхности, а также формирует фибриллы внеклеточного матрикса. Фибронектин связывает клетки с компонентами внеклеточного матрикса, в частности с коллагеном и гликозаминогликанами. При заживлении ран фибронектин образует пути для миграции клеток.

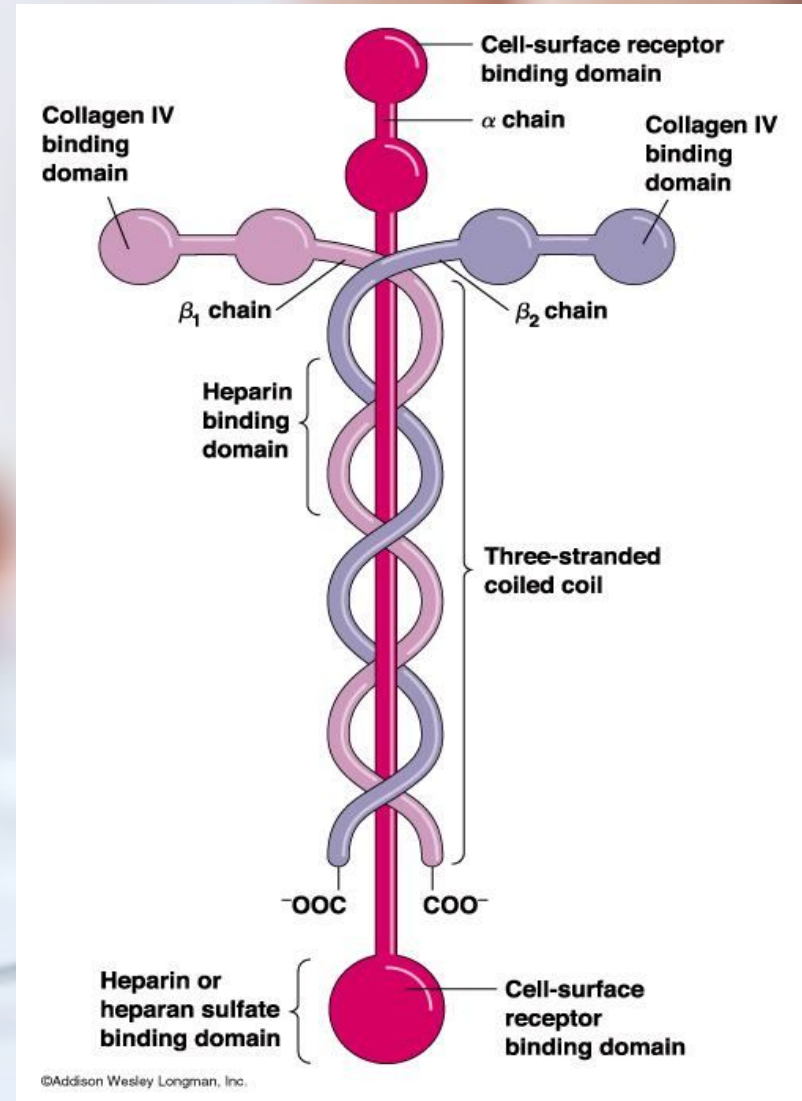
СТРУКТУРА ФИБРОНЕКТИНА



Рецептор фибронектина - интегрин, встроен в клеточную мембрану. Внутри клетки интегрин взаимодействует с актиновыми микрофиламентами примембранного цитоскелета, а снаружи соединяется с фибронектином. В свою очередь фибронектин образует связи с коллагеном и гликозаминогликаном (гепарансульфат). Так устанавливается структурная непрерывность между цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Таким образом, фибронектин участвует в интеграции межклеточного матрикса и в адгезии клеток соединительной ткани.

ЛАМИНИН

Ламинин – это гликопротеин, наиболее распространенный в базальных мембранах. Состоит из 3 полипептидных цепей, которые сначала скручены вместе, а затем 2 расходятся под углом 90 градусов, так, что образуется крест. Ламинин содержит несколько глобулярных и стержневых доменов, с центрами связывания для компонентов базальных мембран: коллагена IV типа, нидогена, фибронектина, клеток. Ламинин не просто связывает клетки, но модулирует клеточное поведение. Он регулирует рост, дифференцировку, подвижность, морфологию клеток.



НИДОГЕН

Нидоген – это сульфатированный гликопротеин базальных мембран. Он состоит из одной полипептидной цепи, скрученной в 3 глобулярных домена. Один из них может связываться с ламинином, один – с коллагеном IV типа. При этом формируется комплекс ламинин-нидоген-коллаген.

В ЭЦМ разных видов соединительной ткани находится также значительное количество неколлагеновых белков, участвующих в процессах интеграции и адгезии, а также выполняющих специфические функции.

Спасибо за внимание!

