



## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

# РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ЗНАЧЕНИЕ МИНОРНЫХ МОНОСАХАРИДОВ (ОБЗОР)

С.М. Кунижев, Е.В. Денисова

### DIFFUSION AND EFFECT OF MINOR MONOSACCHARIDES (REVIEW)

Kunizhev S.M., Denisova E.V.

*The paper presents the generalized data on minor carbohydrates diffusion in flora and fauna. Minor carbohydrates' significance in the processes of inter-cell recognition, cells and tissues differentiation, impregnation etc is shown. The processes of carbohydrates' interconversion and methods of regulation metabolism disorders are revealed.*

*В статье изложен обобщенный материал о распространении минорных углеводов в растительном и животном мире. Показано их значение в процессах межклеточного узнавания, дифференциации клеток и тканей, процессе оплодотворения и т.д. Детально описаны метаболические взаимопревращения углеводов, а также пути корреляции нарушений углеводного обмена.*

УДК 577.114

Углеводы – полифункциональные соединения, один из главных классов клеточных компонентов, объединяющий в себе простейшие сахара, их олигомеры и полимеры [2].

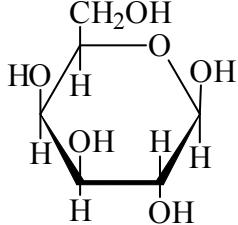
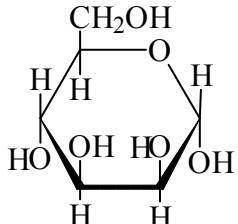
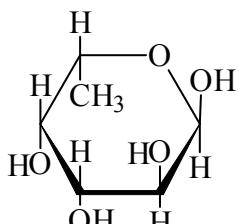
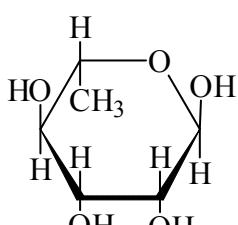
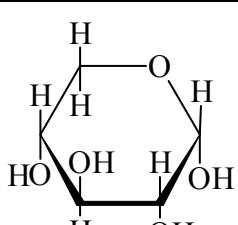
Несмотря на то, что в природе существует более 200 моносахаридов, во всех природных объектах присутствуют только 9 из них. По аналогии с незаменимыми аминокислотами этот класс углеводов назвали минорными (табл. 1).

В организме человека и животных минорные моносахариды в свободном виде присутствуют лишь в жидких средах. Так, в плазме крови содержатся глюкоза, фукоза, в молоке также находится некоторое количество свободной фукозы. Но преобладающая часть углеводов входит в состав биополимеров. Углеводсодержащие соединения представлены следующими классами [1].

**ГЛИКОПРОТЕИНЫ.** Это высокомолекулярные биополимеры, состоящие из полипептидной и углеводной частей. В клетках гликопротеинами является большинство белков плазматической мембраны, они также входят в состав комплекса Гольджи и других мембранных органелл клеток. К этому классу соединений относятся коллаген и эластин, иммуноглобулины, многие ферменты и гормоны. Гликопротеины входят в состав секретов слюнных желез, желудка, кишечника. Специфическая структура углеводных детерминант гликопротеинов обеспечивает ориентацию белковых молекул в липидном бислойе плазматической мембра-

Таблица 1

Минорные моносахариды

Название и сокращенное обозначение моносахарида	Класс	Химическая формула
D-галактоза D-Gal	гексоза	
D-манноза D-Man	гексоза	
L-фукоза L-Fuc (L-галактометилоза; 6-дезокси-L-галактоза)	гексоза дезоксисахар	
L-рамноза L-Rha (L-маннометилоза; 6-дезокси-L-манноза)	гексоза дезоксисахар	
D-ксилоза D-Xyl	пентоза	



L-арabinоза L-Ara	пентоза	
N-ацетилглюкозамин GlcNAc (2-ацетамид-2-дезокси- D-глюкоза)	гексоза аминосахар	
N-ацетилгалактозамин Gal- NAc 2-ацетамид-2-дезокси- D- галактоза)	гексоза аминосахар	
N-ацетилнейраминовая ки- слота NeuAc (сиаловая кислота; 5-ацетамид-3,5-дизеокси - D-глицеро-D-галактоно- нурозоновая кислота)	ноноза кетосахар дезоксисахар аминосахар	

ны, стабилизацию пространственной структуры белков, трансмембранный и внутриклеточный транспорт, а также молекулярные механизмы межклеточного узнавания. Играет роль в ходе созревания и дифференциации клеток, гисто- и морфогенеза, обеспечении иммунного надзора, лежит в основе важнейших проявлений злокачественного роста.

**ГЛИКОЛИПИДЫ.** Это биополимеры, состоящие из ковалентно-связанных олиго-

сахаридных цепей и остатка аминоспирта сфингозина, этирифицированного жирными кислотами. Они входят в состав плазматических мембран, выполняют функции рецепторов токсинов, пептидных гормонов, интерферона.

**ГЛИКОЗАМИНОПРОТЕОГЛИКАНЫ.** Это гетерогенная группа длинных, отрицательно заряженных пролисахаридных цепей, мономерами которого являются дисахариды, состоящие из остатков гексозамина и уроно-

вых кислот. Они входят в состав межклеточного вещества большинства видов соединительной ткани позвоночных, содержатся в клетках синовиальной жидкости, в стекловидном теле глаза. Играют важную роль в ионном обмене, иммунологических реакциях, дифференцировке тканей.

Олигосахаридные фрагменты, присутствующие в биополимерах, играют важную роль в качестве сигналов многих биологических процессов, основанных на определении строгой последовательности участков цепи: скрещивание, транспорт к специфическим органам-мишеням, регуляция секреции, жизненный цикл. Гликаны участвуют в межклеточном взаимодействии, интеграции тканей и явлении адгезии свободных клеток организма (эритроциты, сперматозоиды). Так, по некоторым данным определяющее значение в специфическом узнавании и последующей адгезии сперматозоида и яйцеклетки человека играют остатки L-фукозы на поверхности прозрачной оболочки ооцита. На дне анистальной ямки ооцитов *Diasglossus pictus* (единственном участке оолеммы, через который в яйцеклетку может проникнуть сперматозоид) обнаружено локальное скопление гликоконьюгатов с концевым остатком L-фукозы. После же оплодотворения фукозосодержащие гликоконьюгаты подвергаются деструкции.

На фоне гормональной перестройки организма, сопровождающей беременность, фукозилирование биополимеров отсутствует. И к моменту имплантации плода наблюдается редукция гликоконьюгатов с концевыми остатками L-фукозы с одновременным нарастанием содержания остатков других моносахаридов.

Фукоза играет немаловажную роль в процессе дифференциации тканей зародыша. Специфические фукозосодержащие гликоконьюгаты избирательно накапливаются уже в бластомерах зародышей в период гаструляции. Например, такое накопление характерно для зародышевых клеток зернистого слоя эпидермиса, клеток плаценты, эритроцитов крипт тонкой кишки, эндотелиоцитов сосудов и др [3].

Гликоконьюгаты с концевыми остатками L-фукозы выполняют функцию информационных молекул на поверхности клеток и принимают участие в трансмембранным и внутриклеточном транспорте. Так, удаление фукозы с поверхности лимфоцитов перед их введением в кровоток приводит к тому, что эти лимфоциты оказываются не в селезенке, как обычно, а в печени.

Фукоза принимает непосредственное участие при сборке функционально важных молекул. Она играет роль терминального сахара. Удлинение углеводной цепи биополимера заканчивается после присоединения L-фукозы, то есть ставится своеобразная «точка» процесса гликозилирования. А в случае сборки цепей иммуноглобулина на поверхности аппарата Гольджи фукоза добавляется к цепи иммуноглобулина, тем самым вызывая его секрецию и прохождение через мембрану клетки. Транспортную функцию фукозы можно рассмотреть на примере процесса созревания клеток, для которых характерны либо изолированное состояние (эритроциты, лейкоциты), либо миграционные способности (ооциты, сперматозоиды). При этом происходит маскировка концевых нередуцирующих остатков D-галактозы остатками L-фукозы.

Понимание динамики связей гликозилированных биополимеров позволяет определить функции каждого минорного моносахарида. Это наиболее важно для предотвращения таких явлений, как воспалительные процессы, онкологические заболевания, диабет, нарушения обмена веществ и так далее.

В отличие от молекул белков и липидов, в которых связывание происходит непосредственно единственным типом связи (амидной и фосфодиэфирной), углеводы обладают широким спектром типов взаимосвязи. Существует два типа гликозилирования белков. В случае N-гликозилирования комплексные структуры содержат 7-20 или более моносахаридных единиц, связанных непосредственно с амидным азотом аспарагина (рис. 1 А, Б, В).

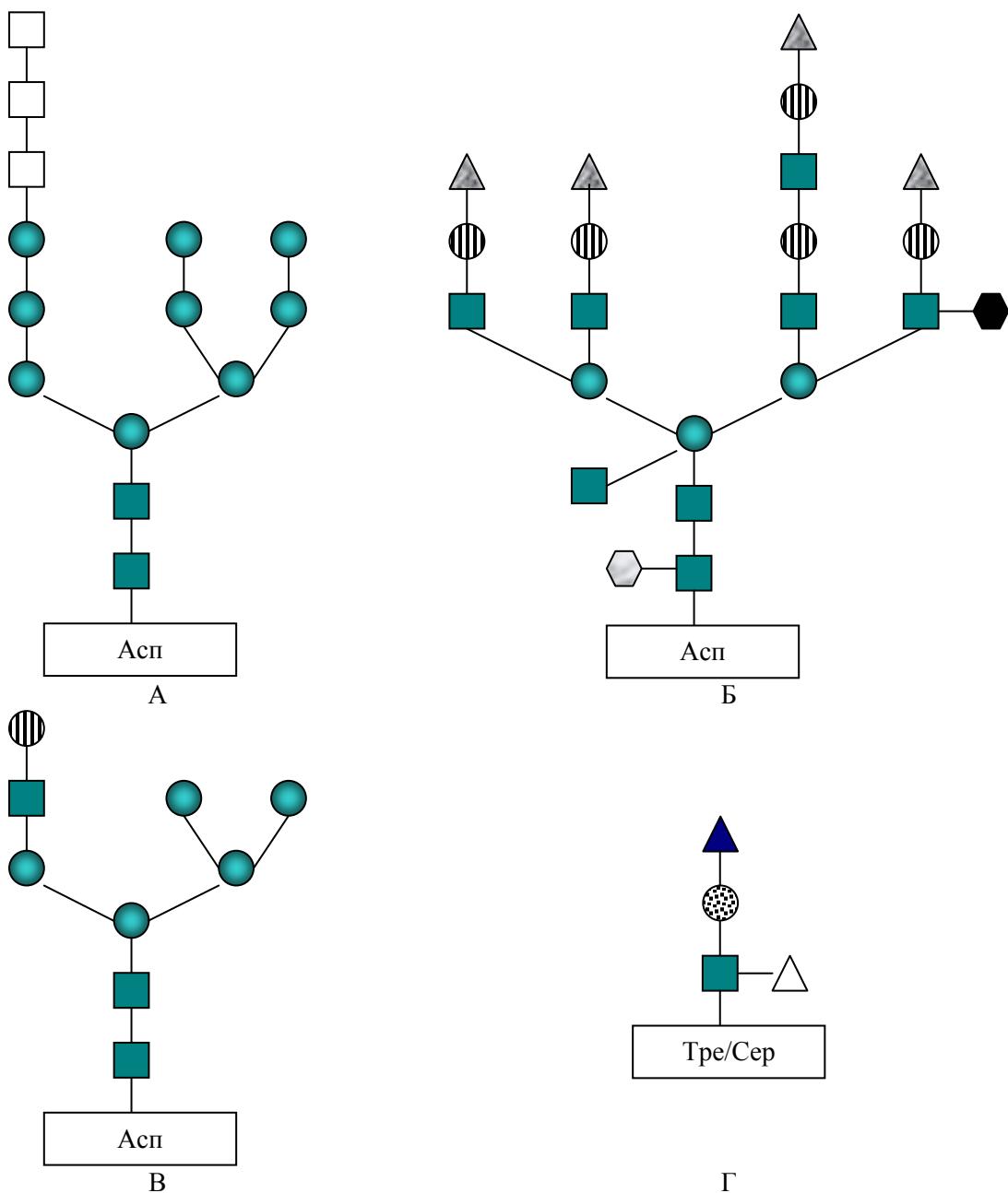


Рис.1. Клеточный тип гликозилирования

	– ГлюNAc		– Глю		– Ман
	– НейК $\alpha$ 2,3-		– НейК $\alpha$ 2,6-		– НейК $\alpha$ 2,3/6-
	– Гал $\beta$ 1,4-		– Гал $\beta$ 1,3-		– Фук $\alpha$ 1,6-
					– Фук $\alpha$ 1,3-

О-гликозилированные белки являются комплексами, в которых серин или треонин белка модифицирован небольшими олигосахаридными фрагментами (рис. 1 Г). В обоих случаях первыми строительными блоками являются молекулы глюкозамина или галак-

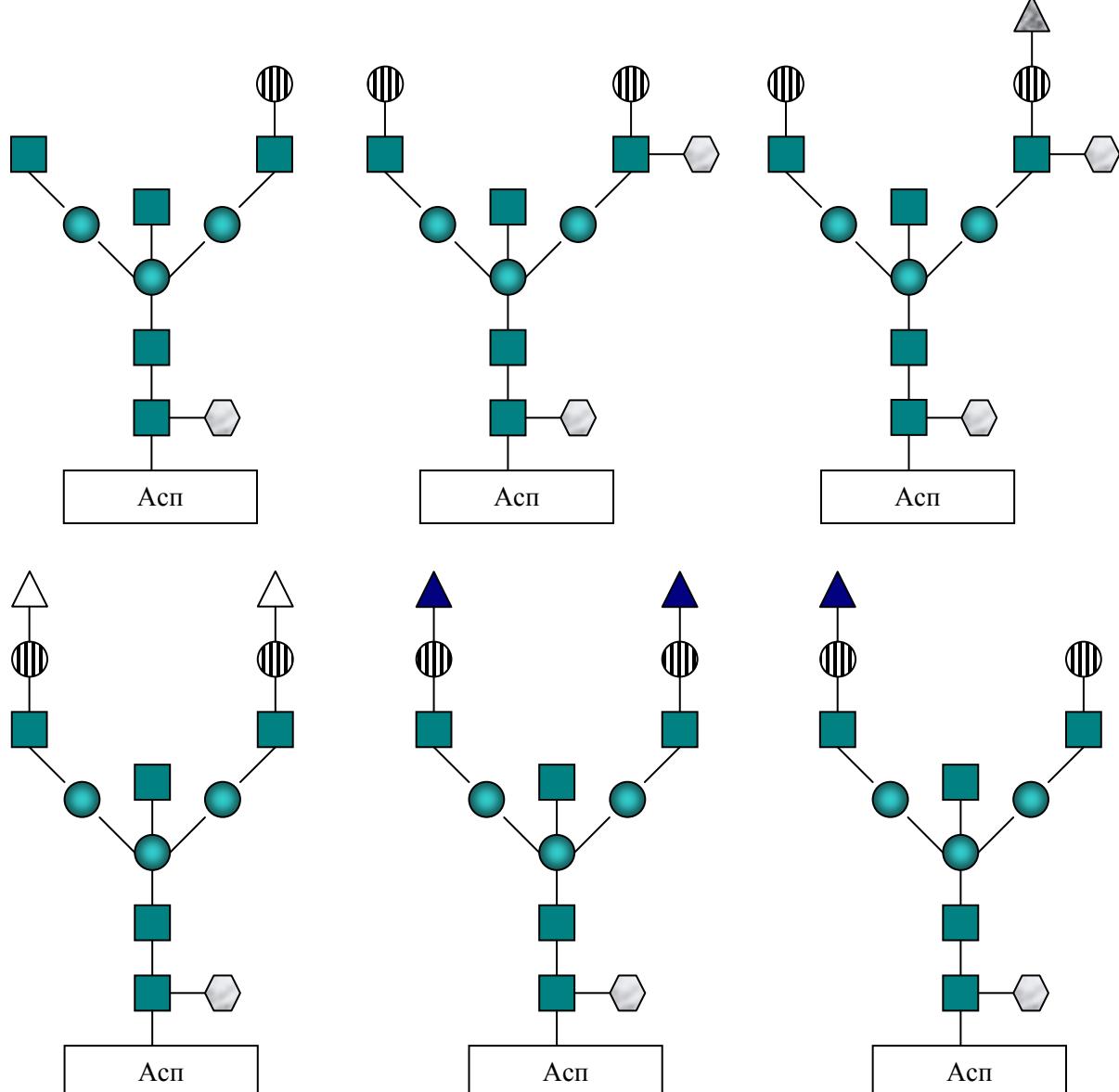


Рис.2. Тканевой тип гликозилирования

тозамина. Дальнейшая элонгация высоко специфична. Подобные молекулы относятся к гликопротеинам «клеточного» типа и встречаются повсеместно в мембранах.

Гликозиды «тканевого» типа отличаются типом связывания нейраминовой кислоты и отсутствием проксимального фукозилирования. Схематично они представляют собой биантенные олигосахаридные структуры (рис. 2).

«Тканевой» тип гликозилирования характерен для компонентов плазмы (синтези-

руемых клетками печени), тканей мозга и рекомбинантных белков.

Последний тип гликозилирования встречается только в групповых веществах крови и отличается повышенным содержанием фукозы (до 30 %), и появлением нового типа связывания  $\alpha 1,2$  (рис. 3).

Особенность химического строения фукозы, а именно наличие в молекуле метильной группы обуславливает лабильность гликозидных связей с остальным углеводным компонентом гликопротеинов.

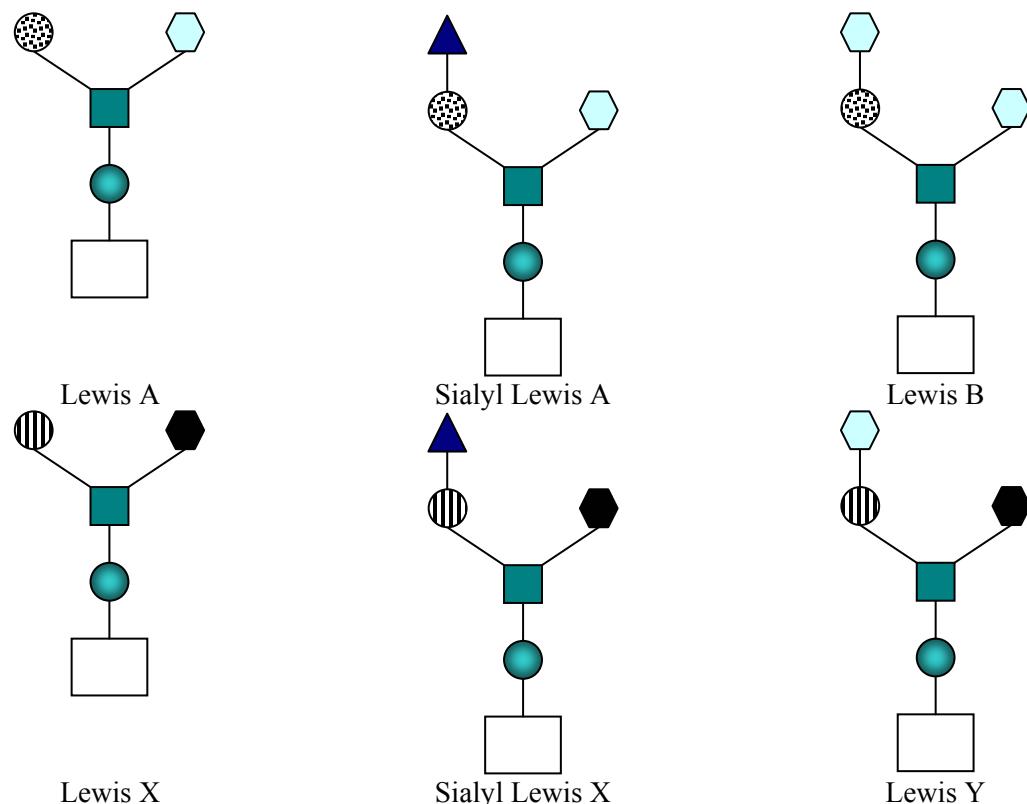


Рис.3. Групповые вещества крови

Фукозилирование биополимеров осуществляется активированной формой фукозы, а именно – гуанозиндифосфатфукозой (ГДФ-Фук). При этом нуклеозиддифосфат не случайно является донором углевода, так как он обладает наиболее высокой свободной энергией гидролиза гликозидной связи.

В организм человека минорные моносахариды могут поступать несколькими путями. Во-первых, с пищей. Современный уровень технологии по переработке и очистке пищевых продуктов приводит в ряде случаев к потере минорных компонентов. Кроме того, социально-экономическое положение большинства населения привело к значительному сокращению ассортимента потребляемых продуктов.

Вторым источником поступления является жизнедеятельность микрофлоры кишечника и ферментативное взаимопревращение одних углеводов в другие. Схематично такой процесс можно проиллюстрировать на примере углеводного обмена красных

водорослей, сходного с обменом человека (рис. 4).

При нарушении обмена веществ отсутствие специфичных гликозидаз приводит к невозможности конвертировать одни углеводы в другие. Примером такого заболевания является фукозидоз.

Отщепление фукозы от содержащих ее полимеров осуществляется с участием лизосомального фермента  $\alpha$ -L-фукозидазы ( $\alpha$ -L-фукозид фукогидролаза, 3.2.1.51). Генетически обусловленная недостаточность  $\alpha$ -L-фукозидазы приводит к развитию тяжелого нейровисцерального заболевания фукозидоза, относящегося к наследственным гликозидозам. Клинические проявления фукозидоза характеризуются нарушениями со стороны нервной системы, слабоумием, резким понижением мышечного тонуса, судорогами. У больных наблюдается увеличение печени, селезенки, сердца. Повышенная потливость сопровождается значительным выделением ионов натрия и хлора. Отмечены нарушения со стороны костей, включая де-

формацию позвоночника и изменение костей черепно-лицевого скелета. Это происходит из-за генетического дефекта фукозидазы.

Невозможность других ферментов провести деструкцию биополимеров еще раз подтверждает терминальную роль фукозы в молекулах и ее маскировочную функцию. В некоторых случаях нарушение обмена веществ приводит к невозможности получения

фукозы из глюкозы или маннозы путем ферментативных превращений. Недостаток миорных моносахаридов может корректироваться пищевыми добавками. Так как в свободном виде они практически не встречаются, необходимо найти способы выделения углеводов из природных комплексных соединений.

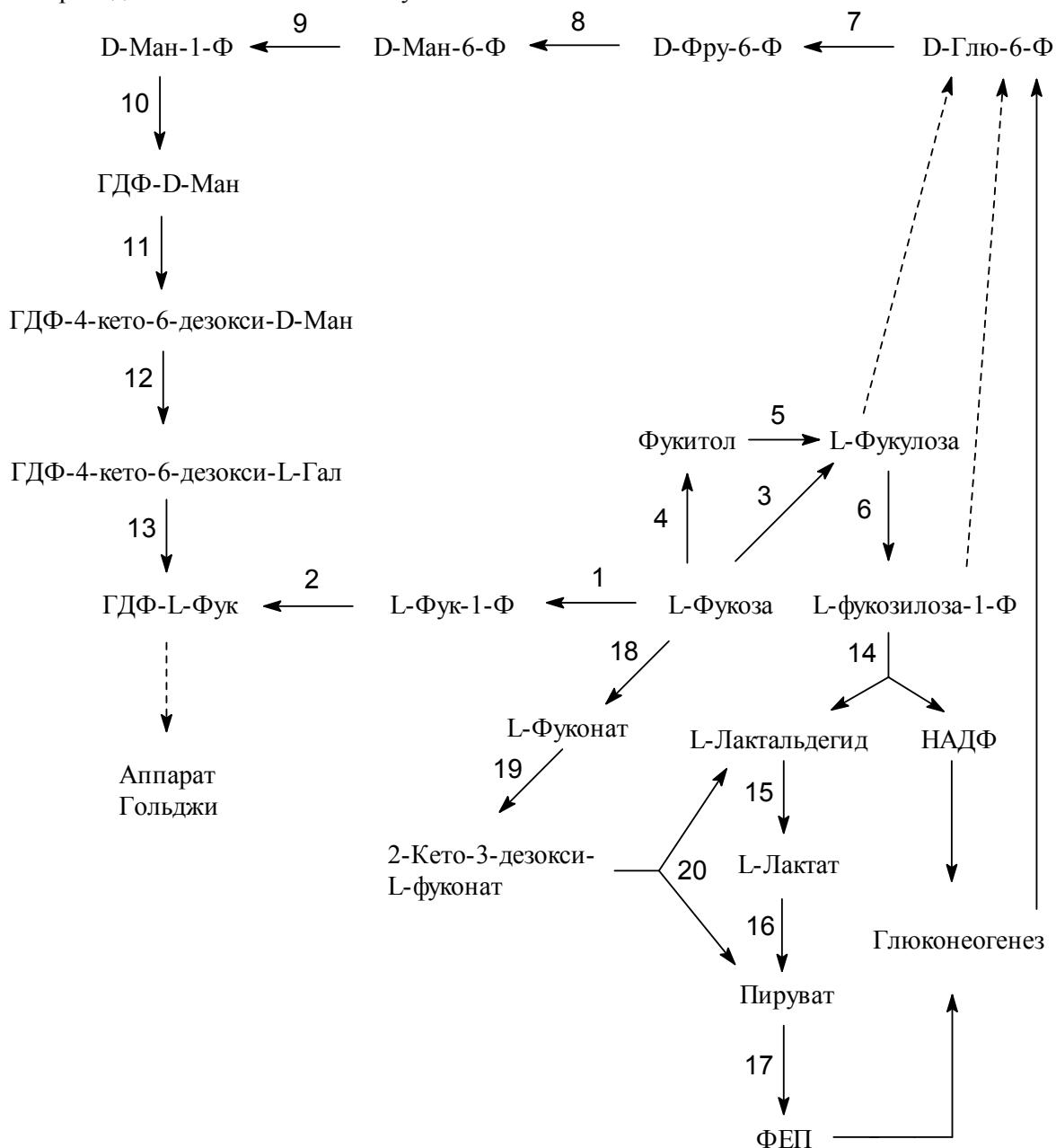


Рис.4. Углеводный обмен водорослей



## ЛИТЕРАТУРА

1. Bush, A., Martin-Pastor, M. *Structure and conformation of complex carbohydrates of glycoproteins, glycolipids, and bacterial polysaccharides C* // *An. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 1999, – V.28. – P. 269-293.
2. Horton, A. *The carbohydrates: chemistry and biochemistry*. 2-nd Edition, Academic Press. – New York, 1980.
3. Zara, J., Naz, K.R. *The role of carbohydrates in mammalian sperm-egg interactions: how important are carbohydrate epitopes* // *Frontiers in Bioscience*, 1998. – V. 3. – P. 1028-1038.

### *Об авторах*

**Кунижев Станислав Мухадинович**, доктор технических наук, профессор, почетный работник высшего образования РФ, заведующий кафедрой биохимии, заведующий лабораторией биотехнологии научно-образовательного центра «Технологии живых систем». Лауреат I и II Международных салонов инвестиций и инноваций (Москва, ВВЦ, 2001, 2002), обладатель золотых

медалей и дипломов за разработки в области биотехнологии, автор 151 научных публикаций, автор 40 патентов на изобретение, разработчик 15 пакетов нормативно-технической документации. Научный руководитель аспирантуры и докторанттуры по биотехнологии. Область интересов: химия и биохимия углеводов, конструирование биофильтров, технология получения биологически активных веществ.

**Денисова Евгения Владимировна**, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии. Автор 2 патентов на изобретения, лауреат I Международного салона инвестиций и инноваций, обладатель золотой медали и диплома первой степени за разработки в области биотехнологии, автор 15 научных публикаций, разработчик 2 пакетов нормативно-технической документации. Область научных интересов: биотехнология получения и применения минорных моносахаридов, совмещенный органический синтез и модификация природных моно- и дисахаридов.