



## НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. ПРОТЕОГЛИКАНЫ ПРИ КОНЦЕРОГЕНЕЗЕ

**<sup>1</sup>Хонов Садриддин Шохужаевич**

Ассистент кафедры «Нормальная физиология, патологическая физиология, фармакология и клиническая фармакология» Термезского филиала Ташкентской медицинской академии,

**<sup>2</sup>Тухтамишев Давлатбек Ганишерович**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

**<sup>3</sup>Рахматов Элёр Шомамат угли**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

**<sup>4</sup>Нуриддинова Жасмина Жамшиджон кизи**

nuriddinovajasmina962@gmail.com

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

**<sup>5</sup>Эштемиров Авазбек Нодир угли**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии,

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7491156>

### ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> December 2022

Accepted: 28<sup>th</sup> December 2022

Online: 29<sup>th</sup> December 2022

### KEY WORDS

### ABSTRACT

*Появление и развитие злокачественных опухолей связано с многочисленными нарушениями физиологии клетки как на геномном, так и на белковом уровнях и затрагивает множество макромолекул, вовлеченных в различные аспекты ее жизнедеятельности.*

Появление и развитие злокачественных опухолей связано с многочисленными нарушениями физиологии клетки как на геномном, так и на белковом уровнях и затрагивает множество макромолекул, вовлеченных в различные аспекты ее жизнедеятельности. Однако рост злокачественной опухоли и ее метастазирование определяются не только молекулярными характеристиками самой опухолевой клетки, но и ее взаимодействием с окружающим внеклеточным матриксом (ВКМ) – важной и необходимой частью любой ткани. Огромную роль при этом играют сложные белково-углеводные молекулы протеогликанов (ПГ), которые являются одним из основных компонентов ВКМ и присутствуют на

поверхности практически всех клеток, во многом определяя межклеточные взаимодействия и взаимодействия клеток с ВКМ. В процессе канцерогенеза происходят значительные нарушения структуры и состава ПГ, которые приводят к нарушению таких взаимодействий и инициируют трансформацию нормального ВКМ в опухолевое микроокружение, максимально адаптированное для поддержания роста опухолевых клеток, развития злокачественной опухоли и распространения патологического процесса путем метастазирования. В настоящее время множество ключевых ПГ идентифицированы как перспективные диагностические и прогностические молекулярные маркеры и целевые молекулы для



создания новых противоопухолевых препаратов. В обзоре рассматриваются основные классы ПГ, их структура, локализация, функциональная роль в нормальных тканях и участие в молекулярных механизмах злокачественной трансформации клеток и прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: протеогликан, гликозаминогликан, гепарансульфат, хондроитинсульфат, внеклеточный матрикс, межклеточные взаимодействия, канцерогенез, опухолевое микроокружение, метастазирование.

Введение

В настоящее время, несмотря на интенсивные исследования, причины возникновения злокачественных опухолей и молекулярные механизмы канцерогенеза остаются недостаточно изученными. Известно, что этот процесс связан с функционированием множества сигнальных путей с участием различных молекул, состав, структура и экспрессия которых в процессе злокачественной трансформации клеток и тканей подвергаются значительным изменениям, что во многом определяет инициацию и развитие патологического процесса. Наряду с активно изучаемыми макромолекулами нуклеиновых кислот, белков, полисахаридов и липидов, значительную роль в физиологии клеток и тканей и их злокачественной трансформации играют также белково-углеводные молекулы, называемые протеогликанами (ПГ).

Протеогликаны, гликозаминогликаны, их структура и классификация ПГ являются сложными белково-углеводными молекулами, состоящими

из корового белка и ковалентно присоединенных к нему углеводных цепей гликозаминогликанов (ГАГ) [1]. Они представляют собой отдельный класс биологических макромолекул, принципиально отличающихся от гликопротеинов именно структурой их углеводных цепей (рис. 1). Полисахаридные цепи ГАГ являются линейными полимерами, состоящими из повторяющихся дисахаридных субъединиц, каждая из которых включает гексозамин (D-глюкозамин или D-галактозамин) и уроновую кислоту (D-глюкуроновую или L-идуроновую).

Каждый дисахарид может подвергаться избирательной модификации по различным положениям (сульфатирование по 2-, 3- и 6-О-положениям и ацетилирование/сульфатирование по N-положению), что приводит к высокому анионному заряду самих дисахаридов и образованной из них углеводной цепи ГАГ и молекулы ПГ в целом (рис. 2). Степень сульфатирования молекулы ГАГ может варьировать в широких пределах (0–4 SO<sub>4</sub> 2– групп/дисахарид) и определяет способность ГАГ/ПГ взаимодействовать с широким кругом различных биологически активных лигандов (в отличие от нейтральных молекул гликопротеинов) [2].

D-глюкозамин, D-галактозамин, D-глюкуроновая и L-идуроновая кислоты, галактоза являются исходными биосинтетическими блоками для построения всех молекул ГАГ, и в зависимости от строения дисахаарида, входящего в состав углеводной цепи, ГАГ делят на следующие классы:



гепарин/гепарансульфаты (ГС), хондроитинсульфаты (ХС), дерматансульфаты (ДС), кератансульфаты и гиалуроновая кислота (рис. 3). Структура и классификация ПГ исчерпывающе описаны в обзорах [3, 4].

Строение гепарансульфатов ГС является одним из основных классов ГАГ. Его углеводные цепи состоят из N-ацетилированного или N-сульфатированного D-глюкозамина (GlcNAc), который связан с D-глюкуроновой (GlcA) или L-идуруновой кислотой (IdoUA) [5]. Особой разновидностью ГС является гепарин, характеризующийся высокой степенью сульфатирования идуруновой кислоты (по 2 углероду (IdoA2S)) и N-сульфатированного глюкозамина (по 6 положению (GlcNS6S)). Степень сульфатирования гепарина намного выше, чем ГС, что делает гепарин самой заряженной из всех известных биомолекул, которая является широко используемым фармацевтическим антикоагулянтом.

Строение хондроитинсульфатов и дерматансульфатов ХС содержат чередующиеся остатки глюкуроновой кислоты (GlcUA) и N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Они значительно различаются по длине цепи и молекулярному весу: их вес колеблется в диапазоне от 5 до 70 кДа, даже при выделении из одного источника [6]. Подобно ГС, ХС могут быть N- и/или O-сульфатированы или ацетилированы по 2, 3, 4-му и/или 6-му положению и являются высокоанионными молекулами с гетерогенной структурой, а паттерн их сульфатирования напрямую влияет на

их биологические функции. ДС по своему составу совершенно идентичен молекуле ХС, однако содержит стереоизомер глюкуроновой кислоты (D-GlcUA) – идуруновую кислоту (L-IdoUA). Именно присутствие L-IdoUA-стереоизомера позволяет называть такую молекулу ДС, а не ХС. Глюкуроновая (GlcA) или идуруновая (IdoA) кислота в составе ДС может быть частично сульфатирована по С2-положению, а N-ацетилгалактозамин (GalNAc) – по С4- или С6-положению [7]. Строение кератансульфатов Основной дисахарид кератансульфатов состоит из N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и галактозы, которые оба могут быть сульфатированы по С6-положению. Поэтому кератансульфат является единственным типом ГАГ, у которого отсутствует карбоксильная группа [8]. Молекулярный вес кератансульфата составляет от 5 до 25 кДа и сильно зависит от происхождения ткани. Самая высокая концентрация кератансульфата обнаружена в роговице. Кератансульфат является структурным компонентом нескольких ПГ – агрекана, содержащегося в хрящах, и малых лейцин-богатых ПГ (люмикана, кератокана, фибромодулина). Помимо внеклеточного матрикса (ВКМ), кератансульфаты также обнаруживаются внутриклеточно в эозинофильных специфических гранулах и как часть клеточных трансмембранных белков, таких как CD44 и MUC1 [9].

Именно структура дисахаридов определяет тип углеводной цепи ГАГ, который, в свою очередь, отражается и в названии сложной белково-углеводной



молекулы ПГ. Необходимо отметить, что на одном и том же коровом белке могут присутствовать одновременно различные цепи ГАГ, в таком случае название сложной молекулы ПГ определяется доминирующими цепями ГАГ, присутствующими на ее белковой коре.

Локализация и функции протеогликанов в нормальных тканях ПГ присутствуют практически во всех тканях всех живых организмов, начиная с трилобитов и заканчивая млекопитающими [10]. Основное место их локализации – поверхность клеток и ВКМ. Именно их локализация и определяет основную функциональную роль ПГ в тканях млекопитающих – поддержание контактов клетки с окружающими ее клетками ВКМ [4]. Важность этой функции невозможно переоценить, ведь без поддержания тесных функциональных взаимосвязей невозможно существование любой ткани организма и его самого как целого. ПГ принимают также активное участие в процессах дифференцировки и развития организма [10]. Их углеводные цепи могут специфически взаимодействовать с факторами роста, такими как факторы роста фибробластов FGF-1, FGF-2 и трансформирующие факторы роста (TGF), которые обладают гепаринсвязывающим доменом и активно вовлечены в процессы воспаления, заживления ран и развития опухолей [9].

Интересно, что существует преимущественная локализация различных классов ПГ в структуре ткани – если гепарансульфат

протеогликан (ГСПГ) локализован в основном на поверхности клеток и в составе базальной мембраны, то хондроитинсульфат/дерматансульфат-протеогликан (ХСПГ/ДСПГ) в значительной степени сосредоточены во ВКМ.

Протеогликан клеточной поверхности На клеточной поверхности расположены в основном ГСПГ и представлены также некоторые ХСПГ (NG2/CSPG4, CD44).

Синдеканы (syndecan, SDC) – трансмембранные ГСПГ (SDC1–SDC4), играющие роль в развитии, канцерогенезе, воспалении и регенерации тканей. Термин «синдекан» был введен М. Bernfield, чтобы обозначить класс ПГ, связывающих поверхность клетки с окружающим их ВКМ [2]. Коровые белки семейства синдеканов имеют внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены. Внеклеточный домен содержит сайты связывания цепей ГС и ХС, что говорит о гибридной природе синдеканов [3]. С-конец коровых белков всех синдеканов содержит уникальную последовательность (EFYA), которая связывает PDZ-содержащие белки, поддерживающие прочную связь трансмембранных белков цитоскелетом, придавая прочность таким комплексам. Взаимодействие между синдеканами и актиновым цитоскелетом регулирует клеточную адгезию и миграцию.

Синдеканы выполняют множество биологических функций – связывают различные факторы роста (особенно за счет цепей ГС), создавая их градиенты во время развития; взаимодействуют с



разнообразным набором лигандов, включая гликопротеины ВКМ, морфогены, цитокины, рецепторы факторов роста и интегрины [4]. Совместно с другими поверхностными ГСПГ синдеканы могут быть вовлечены в поглощение экзосом, принимают участие в регуляции концентрации внутриклеточного кальция и поддержании гомеостаза [5]. Интересно, что функция ПГ клеточной поверхности может быть изменена путем потери внеклеточного домена, что превращает связанные с мембраной корцепторы в молекулы, участвующие в паракринной регуляции [6].

Глипиканы (glypican, GPC) – ГСПГ, которые связаны с плазматической мембраной с помощью С-терминальной липидной части, представленной гликозилфосфатидинозитолом (GPI, ГФИ-якорь) [7]. Отличие глипиканов от синдеканов состоит в том, что прикрепление углеводных цепей ГАГ (преимущественно ГС) происходит около трансмембранного домена. Данная особенность расположения углеводных цепей позволяет им охватывать большую поверхность плазматической мембраны, тем самым презентуя различные цитокины и факторы роста для их рецепторов. На сегодняшний день у млекопитающих обнаружено 6 членов семейства глипиканов (GPC1–GPC6), и роль этих ПГ в канцерогенезе различна. Глипиканы являются участниками нескольких

сигнальных путей, включая Hedgehog (Hh) и FGF-2, а GPC3 связывается с белками Frizzled (тем самым активируя передачу сигналов через сигнальный путь Wnt) и участвует в передаче сигналов в тканях в качестве регулятора роста [8].

### Заклучение

Белково-углеводные молекулы ПГ представляют собой неотъемлемый компонент любой ткани, который играет важную роль как в нормальной физиологии клеток, так и в формировании и поддержании окружающего их ВКМ. Сложная структура ПГ и их высокий отрицательный заряд обеспечивают их взаимодействие с многочисленными лигандами, передачу сигнальной информации, поддержание межклеточных взаимодействий и взаимодействий клеток с их микроокружением. Злокачественная трансформация клеток и тканей тесно ассоциирована с нарушениями в нормальном биосинтезе, локализации и функционировании ПГ, хотя их причинно-следственные отношения остаются на данный момент изучены недостаточно. В этой перспективной области исследований все еще остается больше вопросов, чем ответов, и любые новые результаты безусловно будут вносить важнейший вклад в понимание принципов организации и функционирования живых клеток.

### References:

1. Iozzo R.V. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem* 1998;67:609–52. DOI: 10.1146/annurev.biochem67.1.609. PMID: 9759499.



2. Yu P., Pearson C.S., Geller H.M. Flexible roles for proteoglycan sulfation and receptor signaling. *Trends Neurosci* 2018;41(1):47–61. DOI: 10.1016/j.tins.2017.10.005. PMID: 29150096.
3. Lindahl U., Couchman J., Kimata K. et al. Proteoglycans and sulfated glycosaminoglycans. *Essentials of glycobiology* [Internet]. 3rd edn. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015–2017. Chapter 17, 2017. PMID: 28876828.
4. Iozzo R.V., Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol* 2015;42:11–55. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.02.003. PMID: 25701227.
5. Li J.P., Kusche-Gullberg M. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function. *Int Rev Cell Mol Biol* 2016;325:215–73.
6. Mikami T., Kitagawa H. Biosynthesis and function of chondroitin sulfate. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(10):4719–33. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.06.006. PMID: 23774590.
7. Trowbridge J.M., Gallo R.L. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology* 2002;12(9):117R–25R. PMID: 12213784.
8. Funderburgh J.L. Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function. *Glycobiology* 2000;10(10):951–8. PMID: 11030741.
9. Afratis N., Gialeli C., Nikitovic D. et al. Glycosaminoglycans: key players in cancer cell biology and treatment. *FEBS J* 2012;279(7):1177–97. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08529.x. PMID: 22333131.
10. Medeiros G.F., Mendes A., Castro R.A. et al. Distribution of sulfated glycosaminoglycans in the animal kingdom: widespread occurrence of heparin-like compounds in invertebrates. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1475(3):287–94. PMID: 10913828.