



ТРУДЫ

**XXI МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
И ДИСКУССИОННОГО НАУЧНОГО КЛУБА**

**Новые информационные технологии в медицине,
биологии, фармакологии и экологии**

IT + M&E`2013

Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, с 05 по 15 июня 2013 года

**New Information Technology in Medicine,
Pharmacology, Biology and Ecology**

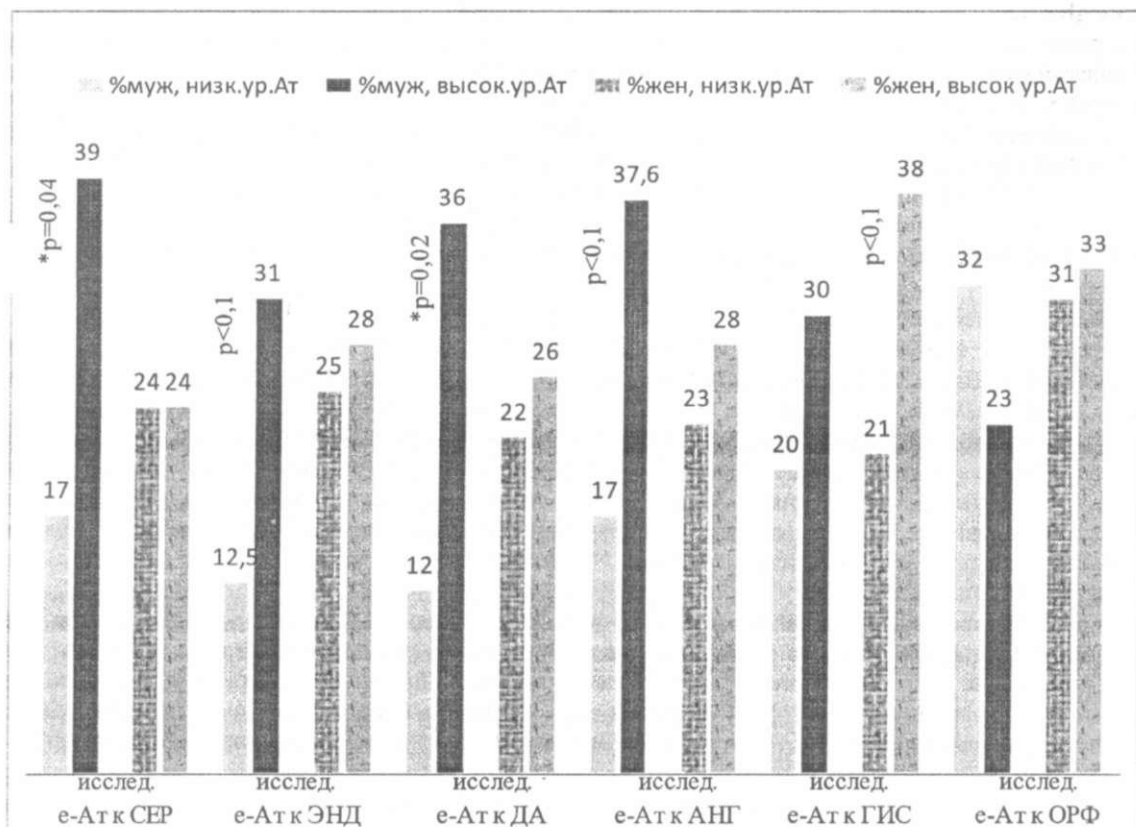


Рис. 1. Распределение количества пациентов (в %), сообщивших о высоком уровне боли (7-10 по ВАШ), в группах с низкими и высокими уровнями е-Ат к эндогенным медиаторам хронической боли.

испытываемую ими боль в 10 баллов (по шкале от 0 до 10), в то время как другие сообщают о максимальной оценке даже при небольшой боли. Следовательно, все субъективные системы оценки боли имеют пределы надежности и для получения более достоверных данных целесообразно использовать также другие методы, предпочтительно, из группы субъективно-объективных.

Различие роли нейромедиаторов при формировании болевых ощущений, разный характер взаимосвязей между уровнем боли и показателями е-Ат, а также разная динамика изменения этих величин в процессе лечения говорит о существенных гендерных различиях в механизмах развития болевого синдрома. Дальнейшие исследования позволяют использовать определение уровня е-Ат в качестве одного из маркеров состояния патологической алгической системы.

УДК 577.112.85:543.635

С.6. СВОБОДНЫЕ ОЛИГОСАХАРИДЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Письменецкая И.Ю.*, Черноусова Н.М.*, Кулинич А.А.*, Пелешенко А.Б.*, Баттерс Т.Д.**
 Днепропетровская государственная медицинская академия*
 University of Oxford. Oxford Glycobiology Institute**

C.6. FREE OLIGOSACCHARIDES OF BIOLOGICAL FLUIDS AND PROSPECTS OF THEIR INVESTIGATION

Pismenetskaya I.U.*, Chernousova N.M.*, Kulinich A.A., Peleshenko A.B., Butters T.D.
 Dnepropetrovsk State Medical Academy*
 University of Oxford. Oxford Glycobiology Institute**

Free oligosaccharides (FOS) are the carbohydrate structures similar to the N- and O-glycans of glycoconjugates unbound to protein or lipid as well as the intermediates of synthesis and degradation of these glycans. FOS appear in cells at various stages of glycoconjugate metabolism: during N-glycosylation in endoplasmic reticulum, cell quality control of glycoprotein folding and assembly, endoplasmic reticulum-associated degradation and lysosomal cleavage

of mature glycoproteins, glycolipids and proteoglycans. FOS move from cells into blood and urine. The mechanism of their penetration into biological fluids is unknown. Our research has shown that most of the plasma free oligosaccharides are represented by the structures that are formed in the endoplasmic reticulum and as a result of endoplasmic reticulum-associated degradation. Some of the FOS must appear earlier than mature glycoconjugates in the biosynthetic pathway so they potentially could predict the earliest alterations in disease progressions. Our studies have identified characteristic changes in the HPLC-profiles of plasma free oligosaccharides of the patients with erythraemia and subleukemic myelosis, as well as the patients with cardiovascular diseases. Reflecting the state of the endoplasmic reticulum and its alterations, free oligosaccharides can be quite informative and demand in the development of anticancer drugs targeted the molecules of unfolded protein response, the cascades of antistress reactions of cells.

Свободные олигосахариды – это углеводы, по структуре аналогичные N- и O-гликанам гликоконъюгатов (гликопротеинов, гликолипидов, протеогликанов и гликозилфосфотидилинозитольных якорей), но не связанные с белком или липидом. Кроме того, к этой группе углеводов также относятся промежуточные гликаны, которые образуются в ходе синтеза и распада N- и O-гликанов.

Свободные олигосахариды появляются в клетках на разных стадиях метаболизма гликоконъюгатов: в процессе N- и O-гликозилирования, а также при лизосомальном расщеплении. Каждая из этих стадий характеризуется своим набором олигосахаридов. Наиболее изученными являются пути образования свободных олигосахаридов на начальных этапах N-гликозилирования белков, а также при лизосомальном расщеплении гликоконъюгатов.

N-гликозилирование белков протекает в двух компартментах клетки – в эндоплазматическом ретикулуме и в аппарате Гольджи. С точки зрения образования свободных олигосахаридов этот процесс можно разделить на несколько частей: 1) начало синтеза гликана-предшественника на цитозольной стороне эндоплазматического ретикулума [1]; 2) окончание синтеза гликана-предшественника на внутренней стороне мембраны эндоплазматического ретикулума и перенос гликана на синтезирующую полипептидную цепь [2]; 3) фолдинг гликопротеина и его клеточный контроль [3]; 4) ассоциированная с эндоплазматическим ретикулумом деградация белков, не прошедших контроль фолдинга [4]; 5) ретротранслокация aberrантных белков, по тем или иным причинам избежавших первичный контроль фолдинга в эндоплазматическом ретикулуме, из аппарата Гольджи в предыдущий компартмент для последующей деградации [5]; 6) поступление правильно сложившегося белка в аппарат Гольджи для дальнейших этапов гликозилирования с образованием комплексных и гибридных гликанов. Каждый из этих процессов сопровождается появлением свободных олигосахаридов либо в результате их отщепления от долихолфосфата – липида, на котором синтезируется гликан-предшественник, либо от полипептидной цепи. Большая часть свободных гликанов оказывается в цитоплазме, где начинается их деградация под действием специфических цитоплазматических ферментов [6]. Продолжение этой деградации с расщеплением гликанов до моносахаридов осуществляется лизосомальными ферментами [7]. В лизосомы также поступают зрелые гликоконъюгаты в ходе естественного обмена, где расщепляется как их углеводная часть, так и белковая или липидная [8]. Достаточно хорошо изучены гликаны, которые образуются на каждом из этапов в эндоплазматическом ретикулуме. Однако отсутствует информация о том, могут ли образовываться свободные олигосахариды в аппарате Гольджи.

Свободные олигосахариды из клеток попадают в плазму крови и мочу. Механизм их проникновения в биологические жидкости неизвестен. Наши исследования показали, что большая часть свободных олигосахаридов плазмы крови представлена структурами, которые образуются в эндоплазматическом ретикулуме клеток и в результате ассоциированной с эндоплазматическим ретикулумом деградации [9]. Работами Vleugels W. с соавторами было доказано, что нарушение синтеза гликана-предшественника в процессе N-гликозилирования отражается в структурах свободных олигосахаридов, индицируя целую группу достаточно редких, но очень опасных заболеваний под общим названием врожденных дефектов гликозилирования [10].

Особый интерес представляют свободные олигосахариды, возникающие при ассоциированной с эндоплазматическим ретикулумом деградации. Они могут содержать гликаны с измененной структурой и появляются в клетке раньше, чем гликопротеин с этим aberrантным гликаном окажется в месте функциональной активности (на поверхности клеток, в межклеточном пространстве или в биологических жидкостях). В норме этому препятствуют механизмы клеточного контроля фолдинга, которые нарушаются при стрессе эндоплазматического ретикулума, т.е. при различных заболеваниях [11]. Именно среди свободных олигосахаридов должны находиться самые ранние маркеры заболеваний, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума. Наши исследования выявили характерные изменения ВЭЖХ-спектров свободных олигосахаридов в плазме крови больных истинной полицитемией (эритремией), сублейкемическим миелозом, а также пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. Наибольший интерес представляет вопрос о том, насколько рано появляются эти изменения в спектрах свободных олигосахаридов и как они отражают процесс лечения, т.е. насколько эффективными они могут быть в диагностике и мониторинге терапии.

Различные неблагоприятные факторы приводят к стрессу эндоплазматического ретикулума и нарушению его разнообразных функций, в том числе к нарушению синтеза и фолдинга белка. Образующиеся aberrантные белки вызывают ответные реакции клетки. Каскад этих реакций получил название отклика

