

АППАРАТ ГОЛЬДЖИ И ГЛИКОЗАМИНГЛИКАНЫ

Лукашин Б.П., Гребенюк А.Н.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

194044 г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, тел.: +7 (812) 329 71 60

e-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Резюме. В обзоре представлены сведения об аппарате Гольджи и гепарине – высокоактивном кислом полисахариде, являющимся членом семейства биополимеров, именуемых гликозаминогликанами. Детально рассмотрены структура и функции гликозаминогликанов с позиций современных знаний об их структурном строении и роли в биологических процессах. Аппарат Гольджи может рассматриваться в качестве главной органеллы клетки, в которой происходит метаболизм и синтез компонентов, необходимых для построения и функционирования поверхностных мембран и экстраклеточного матрикса.

Ключевые слова: аппарат Гольджи, гликозаминогликаны, олигосахариды, гепарин, гепаран сульфат, синтез, гликозилирование, механизмы сигналинга.

THE GOLGI APPARATUS AND GLYCOSAMINOGLYCAN

Lukashin B.P., Grebenyuk A.N.

Military Medical Academy named S.M. Kirov

194044 Russia, Saint-Petersburg, Lebedeva street, 6, tel.: +7 (812) 329 71 60

e-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Heparin is a highly acidic polysaccharide and a member of a family of biopolymers called glycosaminoglycan. The structure and activities of glycosaminoglycans are detailed along with recent advances in glycosaminoglycan structural analysis and biological evaluation. The Golgi apparatus can be considered as a cellular headquarters where basic metabolism, signalling and cell fate decisional processes converse.

Keywords: the apparatus Golgi, glycosaminoglycans, oligosaccharides, heparin, heparan sulfate, chemoenzymatic synthesis, glycosylation, signalling pathways.

Аппарат Гольджи – одна из наиболее «загадочных» органелл клетки. Хотя со времени первого описания этой клеточной структуры прошло почти полтора столетия [7], только в наше время пришло понимание того, что аппарату Гольджи принадлежит центральная роль в синтезе компонентов, необходимых для построения как поверхностных мембран, так и экстраклеточного матрикса [1, 5, 6, 19]. Особое значение имеет синтез в аппарате Гольджи полианионных, полидисперсных линейных полисахаридов. Сахарные звенья этих полимеров соединены посредством гликозидных (ацетильных) связей, поэтому они получили название гликозаминогликанов (ГАГ). Многие гетерополисахариды в действительности являются протеогликанами, в которых конечное звено полисахарида ковалентно присоединяется через О-гликозидную связь к остатку серина в белке.

Повсеместное присутствие аппарата Гольджи в клетках как животного, так и растительного происхождения позволяет высказать предположение, что эта органелла – реликт способа создания вакуолей, мембрана которых позволяла осуществлять ферментативную активность в отдельных участках протоплазмы. Несмотря на усложнение этой структуры в процессе развития, синтез составных компонентов мембран остается главной функцией аппарата Гольджи [1, 22, 27]. При этом в отличие от аминокислот и белков генетической программы синтеза полисахаридов в аппарате Гольджи не существует. Синтез осуществляется системой ферментов на основе реакции группового перехода. Реликтового характера происхождения аппарата Гольджи позволяет высказать предположение, что в этой органелле сохранился и способ передачи информации вне генома путем синтеза информационных макромолекул. Еще одним доказательством «древности» происхождения аппарата Гольджи является участие в его клеточной сигнальной системе первичных факторов роста нервов и эпидермиса (NGF, EGF), проявляющих свою активность без участия ГАГ [27].

Предметом данного обзора и будут ГАГ, синтезируемые в аппарате Гольджи, но прежде необходимо описать эту важнейшую клеточную структуру.

Аппарат Гольджи у млекопитающих представляет собой стопку уплощенных мембранных мешочков-цистерн. На одном конце стопки мешочки непрерывно образуются, а с другого – отшнуровываются в виде пузырьков. В клетках растений стопки представлены дискретными диктиосомами. В клетках животных они образуют пространственную сеть из стопок цистерн и тубоваскулярной области, называемых соответственно «компактными» и «некомпактными» участками аппарата Гольджи [2, 8, 27].

Практически все секретируемые клеткой вещества (как белковой, так и небелковой природы) проходят через аппарат Гольджи и упаковываются в нем в секреторные пузырьки. Как правило, в ходе синтеза белки встраиваются своими гидрофобными участками в мембрану эндоплазматической сети. Затем в составе мембран везикул они доставляются в аппарат Гольджи, где к ним присоединяются олигосахаридные цепи с образованием гликопротеидов. Такие углеводные «антенны» обеспечивают миграцию гликопротеидов к поверхности клетки [6]. Следует также упомянуть о том, что, наряду с митохондриями, аппарат Гольджи играет важную роль в развитии оксидативного стресса [28].

После этой краткой справки об аппарате Гольджи следует вернуться к ГАГ. Наиболее известным представителем семейства полианионных, линейных полисахаридов является гепарин, широко используемый в клинической практике [3, 8, 25]. ГАГ представлены как относительно простыми структурами, как, например, гиалуроновая кислота, составленная из повторяющихся N-ацетилглюкозамин–глюкуроновая кислота (G1NA–G1A) димеров, так и чрезвычайно сложными комплексами гепарин/гепарансульфат, построенными из 32 различных димеров, что позволяет рассчитать число теоретически возможных вариантов астрономической величиной: более 10^{14} [27].

Из более чем 100 известных сахаров на поверхности клеток обнаружено не более десятка. Среди них преобладают галактоза и манноза, затем – фукоза, далее идут ацетилглюкозамин и ацетилгалактозамин. Их олигосахаридная компонента присоединяется к боковым цепям аминокислот: аспарагину, треонину, серину или гидроксипролину. Фукоза и сиаловая кислота всегда располагаются наиболее далеко от начала молекулы. Именно в этих тесных рамках и разыгрывается огромное число пространственных вариаций структуры ГАГ.

Основу ГАГ составляют повторяющиеся аминсахара N-ацетилглюкозамин или N-ацетилгалактозамин, а также уроновые кислоты: глюкуроновая и идуроновая. По современной классификации [23] основными типами ГАГ являются: гепарин/гепарансульфат, хондроитин/дерматансульфат, кератансульфат и гиалуроновая кислота (табл. 1).

Таблица 1

Основные дисахаридные единицы гликозаминогликанов [23]

Класс гликозамингликанов	Основные последовательности дисахаридов
Гепарин/гепарансульфат	D-глюкуроновая кислота-(β 1-4)-N-ацетил-D-глюкозамин (D-GlA-D-GlNA)
Хондроитин/дерматансульфат	D-глюкуроновая кислота-(β 1-3)-N-ацетил-D-галактозамин (D-GlA-D-GalNA)
Кератансульфат	D-галактоза-(β 1-4)-N-ацетил-D-глюкозамин (D-Gal-D-GlNA)
Гиалуроновая кислота (гиалуронан)	D-глюкуроновая кислота-(β 1-3)-N-ацетил-D-глюкозамин (D-GlA-D-GlNA)

Предметом наибольшего внимания исследователей является гепарин/гепарансульфат. Менее известно о других представителях ГАГ, хотя они также очень важны для нормального функционирования клетки.

В частности, хондроитинсульфат входит в состав таких протеогликанов как агреган, нейрокан, бревикан, бамакан и изомеры CD 44. Звенья дерматана являются составной частью небольшого числа протеогликанов: верзикана, декорина, бигликина и эндокана. В очаге повреждения кожи эти биополимеры приобретают растворимую форму и являются главным компонентом раневого экссудата [26]. На долю дерматана приходится 50 % от общего количества ГАГ в раневой жидкости.

Гиалуронан, играющий определяющую роль в стабилизации экстраклеточного матрикса, синтезируют фибробласты, эндотелиоциты и кератиноциты. Наибольшее количество гиалуронана содержится в коже. Время полужизни этого биополимера колеблется от 1 мин в периферической крови до 12 ч в коже и нескольких недель в стекловидном теле человека [22, 23].

В отличие от гепарина, который синтезируется исключительно в тучных клетках соединительной ткани, остальные ГАГ секретируют многие клетки млекопитающих, в частности, моноциты/макрофаги, фибробласты, астроциты [9, 16, 19]. Моноциты в неактивированном состоянии экспрессируют небольшое количество хондроитинсульфата, который подвергается быстрому распаду *in situ*. После стимуляции этих клеток синтез полисахаридов резко возрастает. Выделяющийся при этом хондроитинсульфат способствует

адгезии моноцитов к эндотелию и их миграции в соединительную ткань с последующей дифференциацией в макрофаги, что составляет важный этап воспалительного процесса [24].

Полисахаридные цепи ГАГ формируются *de novo* в инициативных местах эндоплазматического ретикулума, состоящих из остатков галактозил–галактозил–ксилозил–серин. В цис-медиальных цистернах аппарата Гольджи к ксилозе присоединяются еще два остатка галактозы, а в транс-цистернах к цепи добавляется остаток глюкуроновой кислоты. Так формируется несulfатированный предшественник гепарин/гепарансульфата и хондроитин/дерматансульфата. Полимеризацию цепей осуществляют сополимеразы EХТ-1 и EХТ-2. Далее синтез полисахаридов может осуществляться двумя путями. Если к цепи присоединятся глюкозамин, то синтезируется гепарин/гепарансульфат, если галактозамин – то синтезируется хондроитин/дерматансульфат [8]. Чтобы иметь представление о масштабе синтеза ГАГ и их эффективности уместно привести данные о содержании гепарансульфата в различных биологических объектах (табл. 2).

Таблица 2

Содержание гепарансульфатов в различных биологических объектах [16]

Ткань (объект исследования)	Количество биополимера
Печень человека	80 мкг/г «свежей» ткани
Комар	11 нг/особь
Эмбриональные стволовые клетки мышей	12-94 нг/10 ⁶ клеток
Печень мышей	30 мкг/г «свежей» ткани
Рыба (zebra)	30 мкг/особь

Механизмы синтеза ГАГ наиболее широко изучаются в лабораториях Швеции. Так, по данным J. Ledin et al. [15], биосинтез гепарансульфатов имеет общие черты во всех изученных тканях (печень, легкие, мозг) как в норме, так и при мутации соответствующих генов, поэтому гепаринсвязывающие факторы роста и морфогены должны обладать устойчивостью к изменению строения биополимера. К удивлению исследователей биосинтез гепарансульфата оказался чрезвычайно стабильным процессом. Индивидуальных различий в структуре гепарансульфатов у животных одного генотипа, как и прямой связи между уровнем транскрипции ферментов и его влияния на структуру гепарансульфатов не выявлено. Полученные данные поддерживают модель синтеза, в которой большинство ферментов экспрессированы в избытке и результаты определяет их субстратная специфичность.

Транспорт необходимых для синтеза полисахаридов в цистернах аппарата Гольджи осуществляется по механизму антипорта: приток одной молекулы уравнивается оттоком соответствующего нуклеотида, а скорость элонгации цепей зависит от концентрации сахарных нуклеотидов.

Транспортируемые на поверхность клетки ГАГ распределяются там неравномерно, образуя выступающие из мембраны локальные скопления. Плазматические мембраны эукариотов содержат в среднем 2-10 % углеводов в форме гликопротеидов и гликолипидов. Исключением является гликопротеид эритроцитов гликофорин, на 60 % состоящий из углеводов, что, вероятно, обусловлено отсутствием ядра у этих клеток. Олигосахариды, связанные с мембранами, возобновляются в 2-4 раза быстрее белковой части молекулы.

Характерной особенностью ГАГ является их способность к модификациям своей структуры. Строение этих биополимеров в разных тканях отличается большим разнообразием, что обусловлено ферментативной модификацией ГАГ в аппарате Гольджи.

Главным модифицирующим ферментом в аппарате Гольджи является N-деацетилаза/N-сульфотрансфераза (NDST), впервые выделенная из клеток мастоцитомы мышей и печени крыс [16, 17, 18]. В настоящее время известны четыре изоформы фермента (NDST 1-4), различающиеся своими N-терминалями и локализацией в аппарате. Так, NDST-1 обнаружен в транс-цистернах, он вступает в действие после ферментов, расположенных более проксимально. N-деацетилазная активность NDST блокируется N-сульфатными полимерами, т.е. накопление гепарансульфатов тормозит активность этого фермента. Изомеры NDST отличаются различием в соотношении деацетилазной и сульфотрансферазной активности [11].

NDST превращает GINA в N-сульфоглюкозамин (GINS). После сульфатации атома азота C-5-эпимераза превращает некоторые GlA единицы глюкуроновой кислоты в идуроновую кислоту (IdoA). Затем сульфогруппы включаются во вторую позицию идуроновой и глюкуроновой кислот (2-O-сульфотрансфераза, 2-OST), а также в шестую и третью позицию глюкозамина (6-O-сульфотрансфераза, 6-OST, и 3-O-сульфотрансфераза, 3-OST). В результате образуется гетерогенный полисахарид.

Изучение особенностей образования ГАГ в клетках яичника китайского хомячка показало, что экспрессия различных изомеров NDST ответственна за выбор синтеза гепарина или гепарансульфата. Яйцеклетки этого животного синтезируют только гепарансульфат, и у них обнаружены два изомера NDST из четырех, описанных у человека [16]. Кроме того, у

китайского хомячка в клетках яичника обнаружен только один изомер 6-OST из трех и полностью отсутствует 3-OST (известно 7 изомеров).

Как известно, каждому ферменту соответствует субстрат. Субстратом для NDST является именно гепарансульфат. NDST осуществляет N-деацетилирование остатков глюкозамина и сульфатацию свободных аминогрупп. N-сульфатированный полимер в свою очередь становится субстратом для C-5-эпимеразы, превращающей глюкуроновую кислоту в идуоновую.

Гепарин и высокосульфатированные домены в гепарансульфате представляют собой относительно жесткие структуры. Гепарансульфат с меньшей степенью сульфатации приобретает относительную гибкость, что увеличивает его способность взаимодействовать с аминокислотами. За счет присутствия сульфатов ГАГ обладают большим гидродинамическим объемом, что способствует более полному их взаимодействию с полипептидными цепями. Основной вклад в образование связи, по-видимому, вносит ионное взаимодействие между сульфатами и основными аминокислотами. Степень N-сульфатации пропорциональна аффинности полисахарида к белку: чем больше сульфатов, тем выше аффинитет [9, 20].

В основе специфического взаимодействия ГАГ с цепями полипептидов лежит существование уникальных олигосахаридных последовательностей в их структуре. Впервые это было доказано в классических работах U. Lindahl et al. [13, 15] при изучении высокоаффинной связи гепарина с антитромбином III – ключевым моментом в антисвертывающем действии. Местом связи в этом случае является пентасахарид, содержащий необычный 3-О-сульфатированный сульфоглюкозамин [13].

Биологическая активность ГАГ определяется, прежде всего, взаимодействием биополимера с макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектин, ламинин), а также с обширным классом гепаринсвязывающих молекул: факторов роста, хемо- и цитокинов (рисунок 1). Среди факторов роста подобное взаимодействие пока не установлено только для двух: фактора роста нервов (NGF) и фактора роста эпителия (EGF).

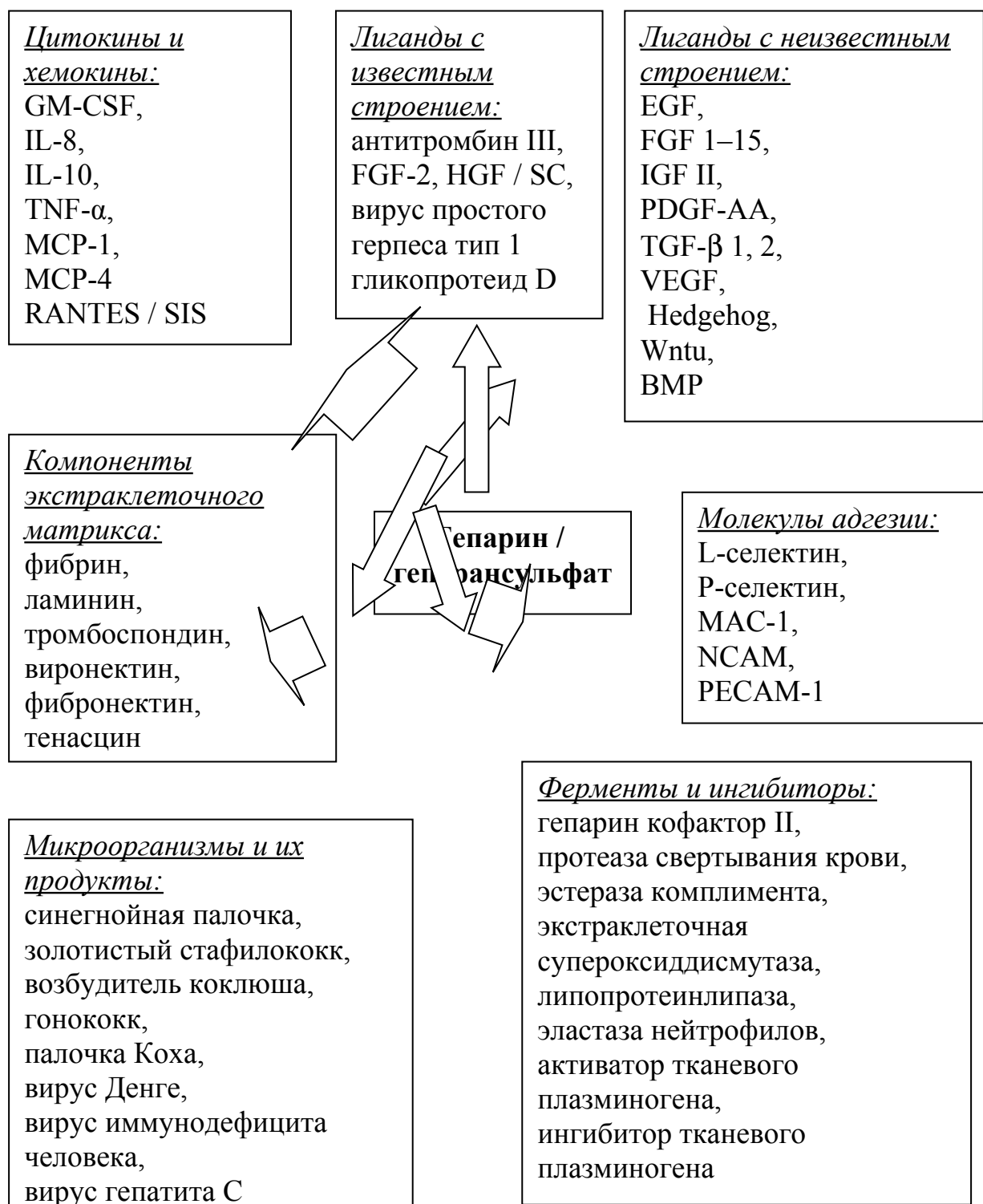


Рисунок. Гепаринсвязывающие белки: лигандные ассоциации гепарин / гепарансульфата [16, 25]

Учитывая широкий спектр биологической активности фактора роста фибробластов (FGF), его взаимодействие с гепарансульфатом изучалось наиболее интенсивно [10, 18]. Показано, что FGF имеет на поверхности клеток пять рецепторов, из которых четыре обладают тирозинкиназной активностью. Установлено, что этот фактор роста, его рецептор и ГАГ образуют комплекс. Возможность образования подобного комплекса, прежде всего, коррелирует с уровнем сульфатации, но значение имеет и расположение сульфатов: 2-О-, 6-О- и N-десульфатированные дериваты гепарансульфата теряли способность к взаимодействию. На основании полученных результатов были предложены две модели образования комплекса «FGF+рецептор+гепарансульфат»: симметричная и асимметричная [14, 21]. В соответствии с первой гепарансвязывающий домен FGF и его рецептор образуют «каньон», рекрутирующий две молекулы гепарансульфата. В асимметричной модели гепарансульфат димеризует FGF в трансдимер, который связывает две рецепторные молекулы.

Связывание фактора роста с гепарансульфатом – только первый шаг на пути трансдукции сигналов, запускающих процессы пролиферации и дифференциации клеток. Образование комплекса облегчает связь фактора роста с рецепторными тирозинкиназами, которые и осуществляют трансдукцию сигналов. Пока не ясно, существует ли большое число уникальных точек связывания для различных белков или, что более правдоподобно, имеет место их конкуренция за совпадающие места связывания.

Многообразие вариантов строения ГАГ, специфичность их взаимодействия с белками, сопровождающаяся изменением их конформации и биологической активности, позволяет отнести эти соединения к информационным молекулам [1, 6, 8]. Информационная функция ГАГ была подтверждена в опытах с использованием эмбрионов и клеток, у которых в результате мутаций были удалены гены – т.н. knockout моделей [9, 12, 17, 24].

Показано, например, что мутация NDST-1 в эмбрионе приводит к нарушению гастрюляции. Как известно, основой гастрюляции у разных видов животных является целенаправленная миграция клеток и трансформация эпителиоцитов в клетки мезенхимального типа, т.е. при нарушении первичных этапов синтеза ГАГ в эмбрион не поступает информация, необходимая для дальнейшего развития. В результате, отсутствие в структуре ГАГ 2-О-сульфатов приводит к нарушению развития почек, 6-О-сульфатов – функции FGF. В процессе эпимеризации ГАГ синтезируются структуры, которые необходимы для выработки пневмоцитами II типа сурфактанта. Таким образом, эффект

отсутствия того или иного фермента опосредуется нарушением синтеза соответствующего ГАГ.

Как рибосома – место синтеза белков, так аппарат Гольджи – место синтеза и модификации полисахаридов, составной части ГАГ. В пользу этого предположения свидетельствовали результаты уже первых опытов с использованием радиоизотопов [8]. Меченые [³H]-глюкоза и [³H]-галактоза накапливались, прежде всего, в аппарате Гольджи. При этом метка перемещалась от проксимального участка к дистальному, а затем выявлялась в продуктах секреции. Не случайно, что ферментом-маркером этой органеллы является β-галактозидаза.

В аппарате Гольджи завершается генетически детерминированная сборка несущих информацию макромолекул. В этой клеточной структуре белки получают специфическую характеристику, лежащую в основе хемотаксиса и опознания, избирательного взаимодействия сложных поверхностных структур клетки. При этом для нормального функционирования клеток и организма в целом необходима как информация, поступающая из генома, т.е. сверху вниз, так и информация снизу вверх, опосредуемая синтезом ГАГ и образованием макрокомплексов «ГАГ+белок». В цистернах аппарата Гольджи сохраняется механизм синтеза, основанный на реакциях группового переноса, осуществляемого ферментами.

Следует также отметить, что в настоящее время предпринимаются попытки конструирования искусственного аппарата Гольджи [27]. Так, на искусственной панели удалось добиться 70-кратного увеличения включения 3-О-сульфата в гепарансульфат.

Таким образом, соединительная ткань, синтезируя ГАГ и присоединяя их к белкам, участвует в образовании наноструктур, обеспечивающих специфичность поверхностных оболочек клеток. В аппарате Гольджи имеется своеобразный «сборочный конвейер» – система ферментов, осуществляющих синтез и модификацию ГАГ. Следует подчеркнуть, что специфичность биосинтеза в этом случае обеспечивают ферменты, в отличие от нуклеиновых кислот и белков, синтез которых осуществляется с помощью матриц.

Литература

1. Ашмарин И.П. Загадки и откровения биохимии памяти. – Л.: Изд-во Лен. ун-та, 1975. – 160 с.
2. Грин Н., Стаут У., Тейлор Ф. Биология. В 3-х томах: / Под ред. Р. Сопера. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – С. 230-233.

3. Лукашин Б.П. Гепарин и радиорезистентность / Под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб.: Фолиант, 2007. – 128 с.
4. Лукашин Б.П., Гребенюк А.Н., Зацепин В.В. Гепарин и гепариноиды: источники, получение, структура и биологические эффекты // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. – 2007. – № 4 (20). – С. 141-147.
5. Лукашин Б.П., Гребенюк А.Н., Зацепин В.В. Гепарин и факторы роста // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 16-21.
6. Лукашин Б.П., Гребенюк А.Н. Гликозаминогликаны: биологическая роль в системе межклеточного взаимодействия // Успехи совр. биол. – 2010. – Т. 130, № 2. – С. 165-179.
7. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. – 2007. – № 4 (20). – С. 130-140.
8. Уэйли У. Аппарат Гольджи. – М.: Мир, 1978. – 247 с.
9. Forsberg E., Kjellen L. Heparan sulfate: lessons from knockout mice // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 175-180.
10. Forsten-Williams K., Chua C., Nugent M. The kinetics of FGF-2-binding to heparan sulfate proteoglycans MAP kinase signaling // J. Theor. Biol. – 2005. – Vol. 233, № 4. – P. 485-499.
11. Harmer N.J. Insight into the role of heparan sulfate in fibroblast growth factor signalling // Biochem. Soc. Trans. – 2006. – Vol. 34, Pt.3. – P.442-445.
12. Holmborn K., Ledin J., Smeds E., Eriksson I., Kusche-Gullberg M., Kjellen L. Heparan sulfate synthesized by mouse embryonic stem cells deficient in NDST-1 and NDST-2 is 6-O-sulfated contains no N-sulfate groups // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 41. – P. 42355-42358.
13. Hochachka P.W., Somero G.N. Strategies of biochemical adaption. – Philadelphia.: W.B. Saunders Company, 1984. – 550 с.
14. Jastrebova N., van Wildemeersch M., Rapraeger A.C., Gimenes-Gallegu G., Lindahl U., Spillmann D. Heparan sulfate-related oligosaccharides in ternary complex formation with fibroblast growth factors 1 and 2 and their receptors // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 37. – P. 26884-26892.
15. Lane S.A., Denton J., Flynn M., Thunberg L., Lindahl U. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization platelet factor 4 // Biochem. J. – 1984. – Vol. 218. – P. 725-733.

16. Laremore N., Zhang F., Dordick J., Liu S., Linhardt R.J. Recent progress and application in glycosaminoglycan and heparin research // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 13, № 5-6. – P. 633-640.
17. Ledin J., Staatz W., Lit Y.-P., Gotte M., Selleck S., Kjellen L. Heparan sulfate structure in mice with genetically modified heparan sulfate production // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 41. – P. 42732-42741.
18. Lidholt K., Eriksson J., Kjellen L. Heparin proteoglycans synthesized by mouse mastocytoma contain chondroitin sulphate // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 311. – P. 233-239.
19. Lindahl U., Kusche-Gullberg M., Kjellen L. Regulated diversity of heparan sulfate // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 39. – P. 24979-24982.
20. Lowe M. Structural organization of the Golgi apparatus // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 85-93.
21. Mohammadi M., Olsen S., Ibrahimi O. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 107-137.
22. Mulloy B. The specificity of interactions between proteins and sulfated polysaccharides // *An. Acad. Bras. Sci.* – 2005. – Vol. 77, № 4. – P. 651-664.
23. Mulloy B., Rider C.C. Cytokines and proteoglycans. An introductory overview // *Biochem. Soc. Trans.* – 2006. – Vol. 34. – P. 409-413.
24. Ringvall M., Ledin J., Olofsson A.M., Kjellen L., Forsberg F. Defective heparan sulfate biosynthesis and neonatal lethality in mice lacking N-deacetylase-N-sulfotransferase // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 168, № 51. – P. 42274-42282.
25. Taylor K.R., Gallo R.L. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host associated molecular pattern for initiation and modulation of inflammation // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P. 9-22.
26. Uhlen-Hansen L., Wik T., Kjellen L., Berg E., Forsdahl F., Kolset S.O. Proteoglycan metabolism in normal and inflammatory human macrophages // *Blood.* – 1993. – Vol. 82, № 9. – P. 2880-2889.
27. Willson C., Venditti R., Rega L.R., Colanzi A., D'Angelo G., De Matteis M.A. The Golgi apparatus: an organelle with multiple complex functions // *Biochem J.* – 2011. – Vol. 433. – P. 1-9.
28. Zheng Jiang, Zhiping Hu, Linwang Zeng, Wei Lu, Hainan Zhang, Ting Li, Han Xiao. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? // *Free Radical Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50. – P. 907-917.