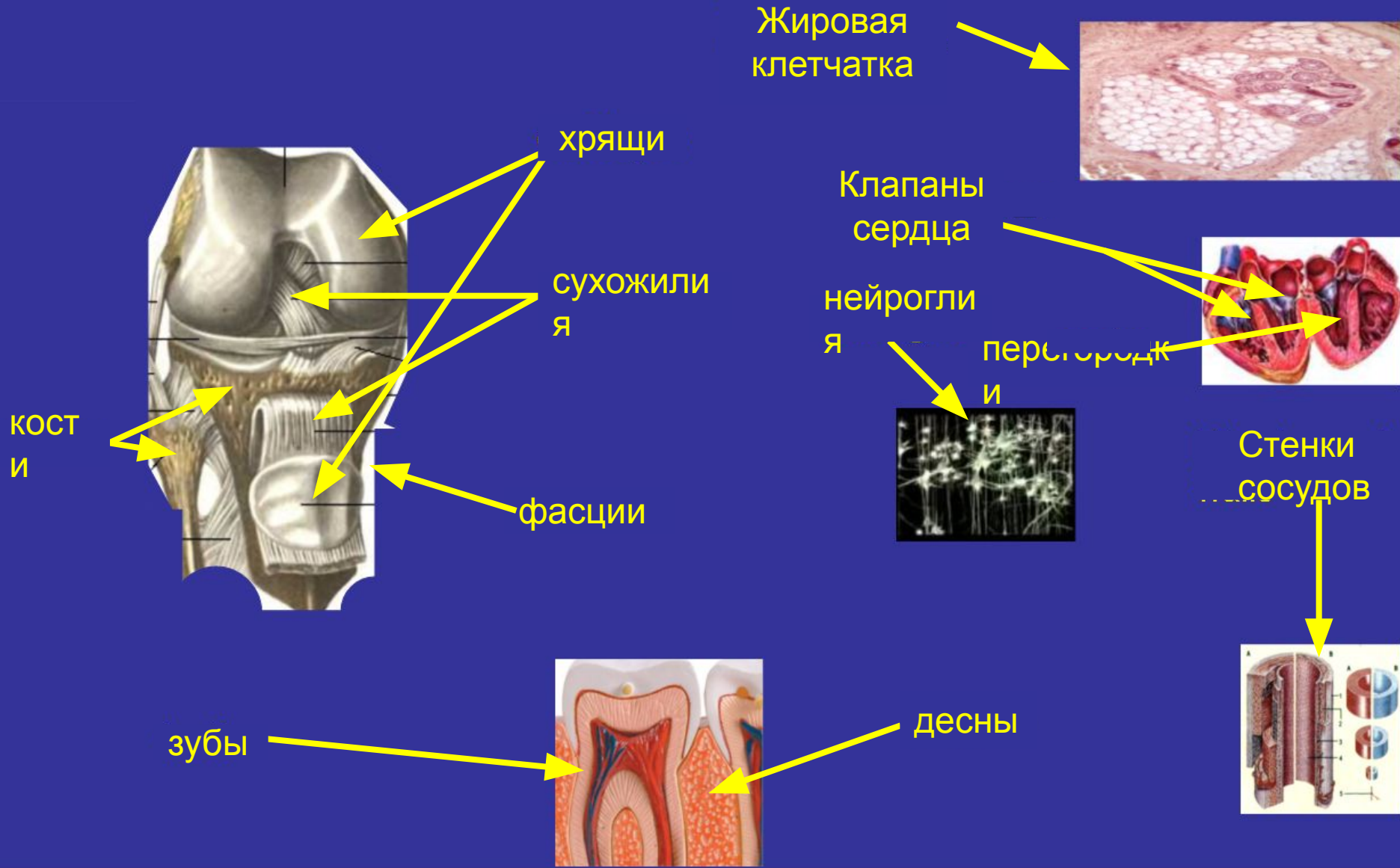




БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Структурные разновидности соединительной ткани



ФУНКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- 1. Структурная**
- 2. Универсальный биологический клей**
- 3. Обеспечение постоянства тканевой проницаемости**
- 4. Обеспечение водно-солевого равновесия**
- 5. Защитная функция**
- 6. Депонирующая функция**

РЫХЛАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ОСНОВНОЕ ВЕЩЕСТВО

ГЛИКОПРОТЕИНЫ

фибронектин,
ламинин,
интегрин

ПРОТЕОГЛИКАНЫ

агрекан,
малые протеогликаны

ВОЛОКНИСТЫЕ СТРУКТУРЫ

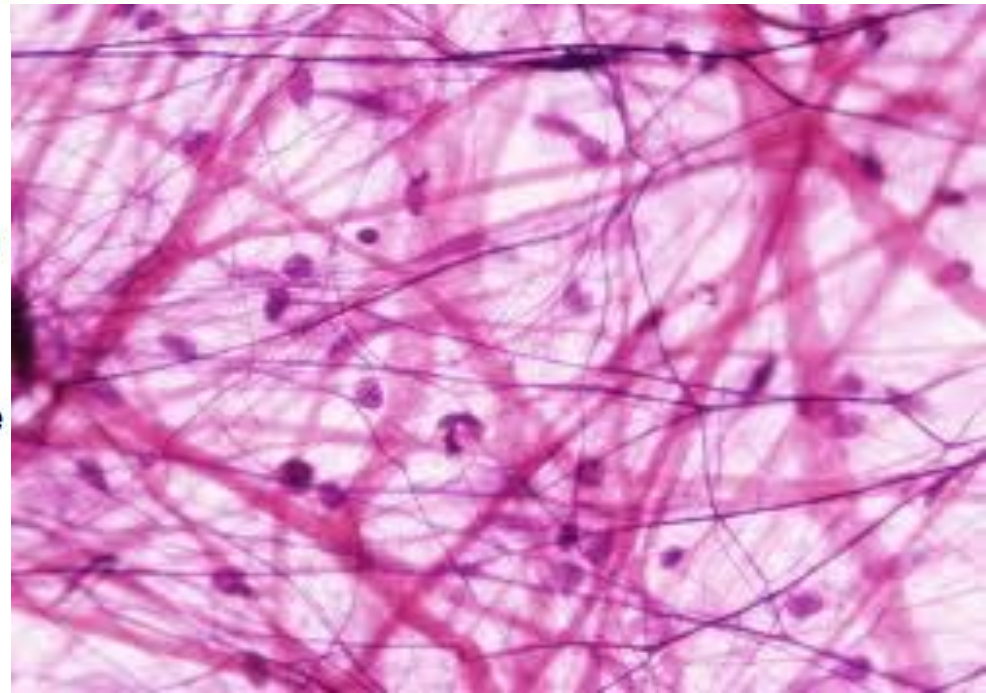
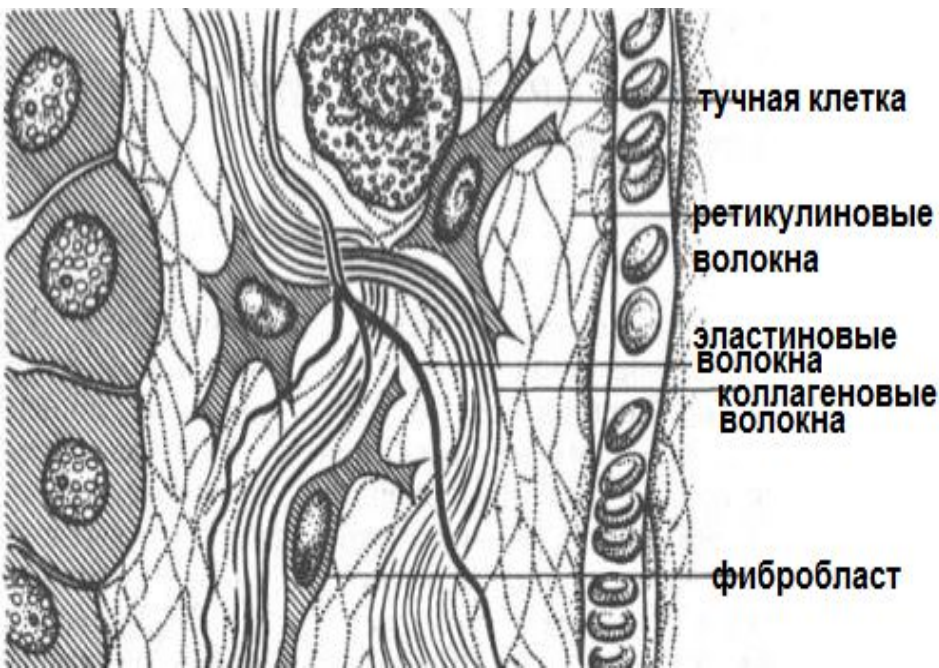
коллагеновые
и
эластиновые
волокна

КЛЕТКИ

фиibroбласты,
мезенхимальные кл.,
тучные клетки,
макрофаги,
лимфоциты

МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

сложный комплекс связанных между собой макромолекул,
составляющий не клеточную структуру соединительной ткани,
секретируемый клетками соединительной ткани.



Основные белки соединительной ткани:

- Коллаген,
- Эластин,
- Гликопротеины,
- Протеогликаны.

Коллаген

Самый распространенный белок (25-33% всех белков организма)

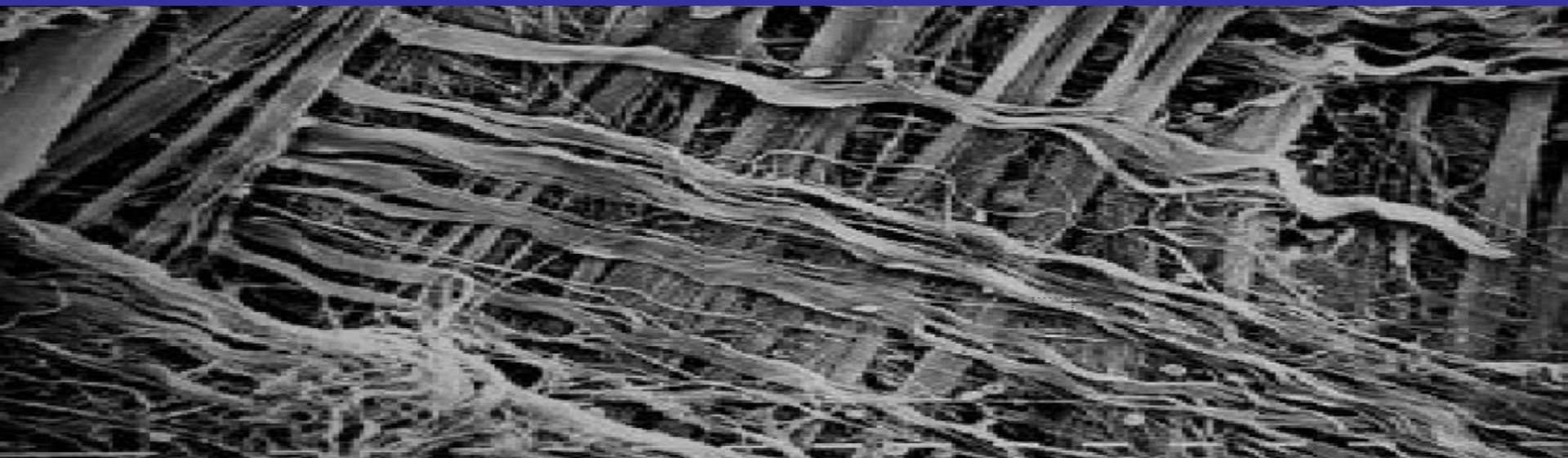
Входит в состав коллагеновых волокон

Самый прочный белок

Водонерастворимый, но набухающий белок

Мультимерный белок(субъединица—тропоколлаген)

Выполняет структурную и минерализующую функцию



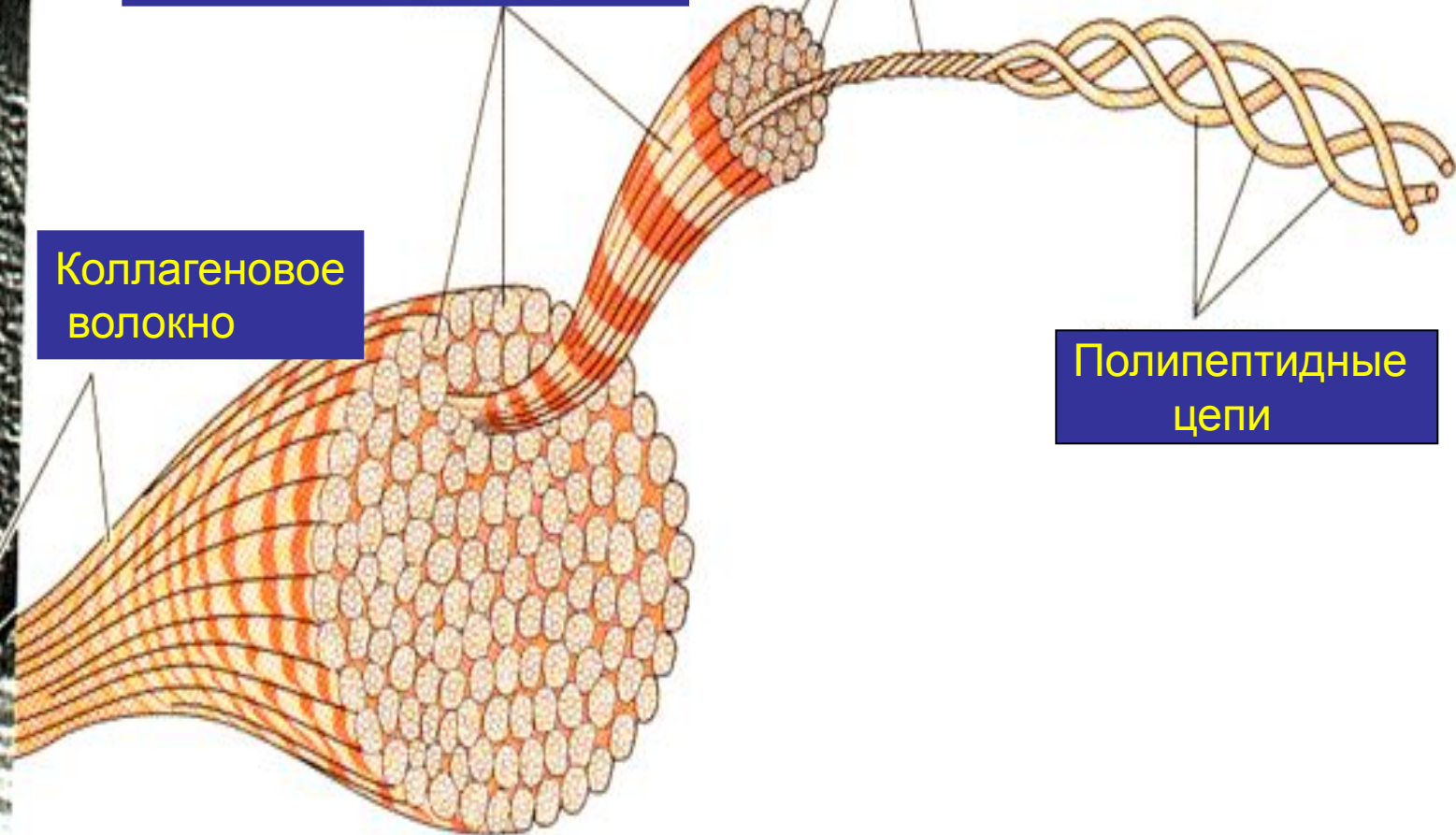


Коллагеновые
фибриллы

Коллагеновое
волокно

Тропоколлагеновые
молекулы
(тройная спираль)

Полипептидные
цепи



0.5 μm

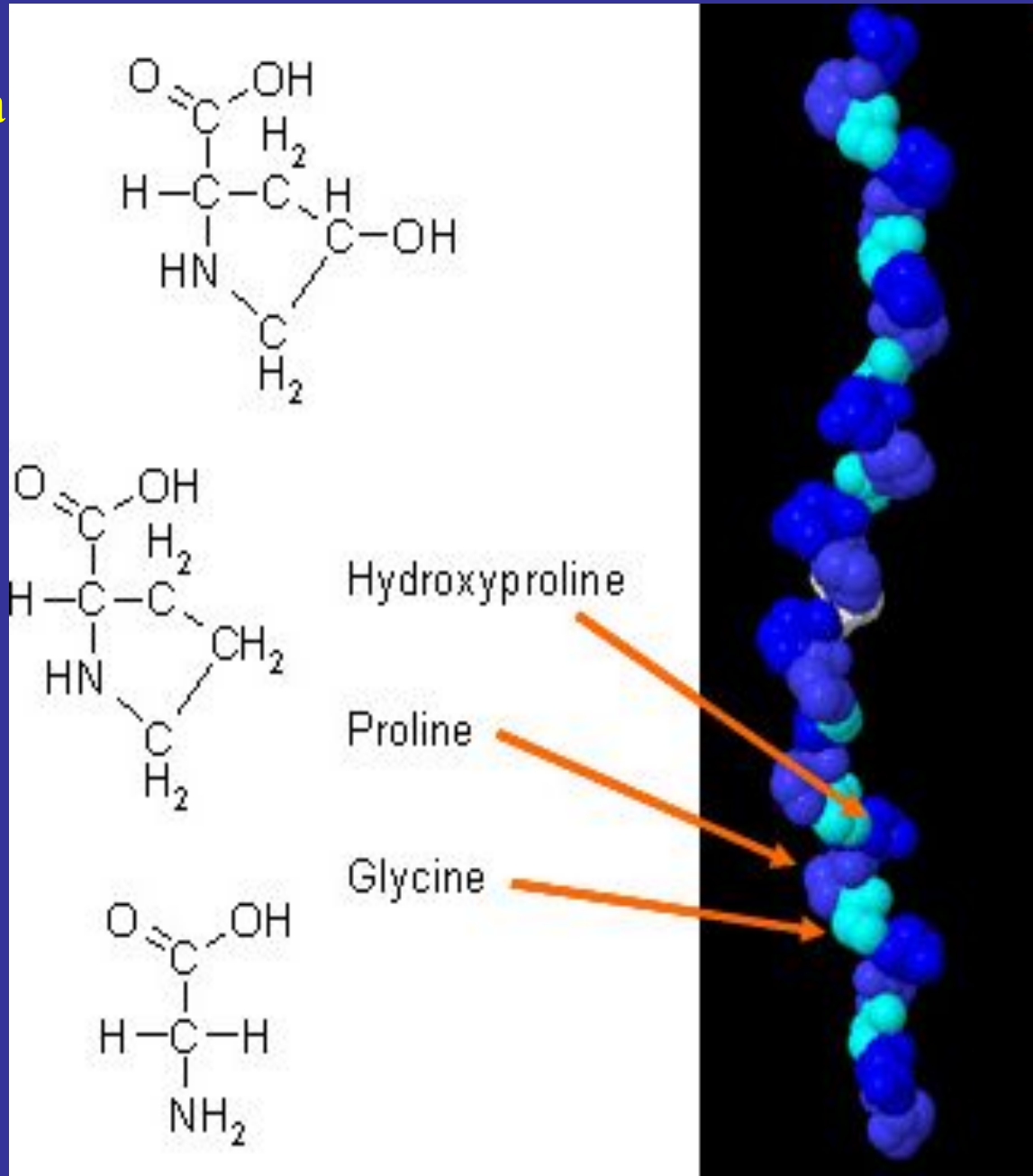
Первичная структура коллагена

- мало или совсем нет триптофана, цистеина
- каждая третья аминокислота— глицин,
- содержание пролина и гидроксипролина колеблется от 14 до 23%,
- высока доля лизина и гидроксизина
- наиболее часто повторяемый фрагмент первичной структуры – [гли-про-X], где X – какая-либо из остальных аминокислот.



Вторичная структура коллагена

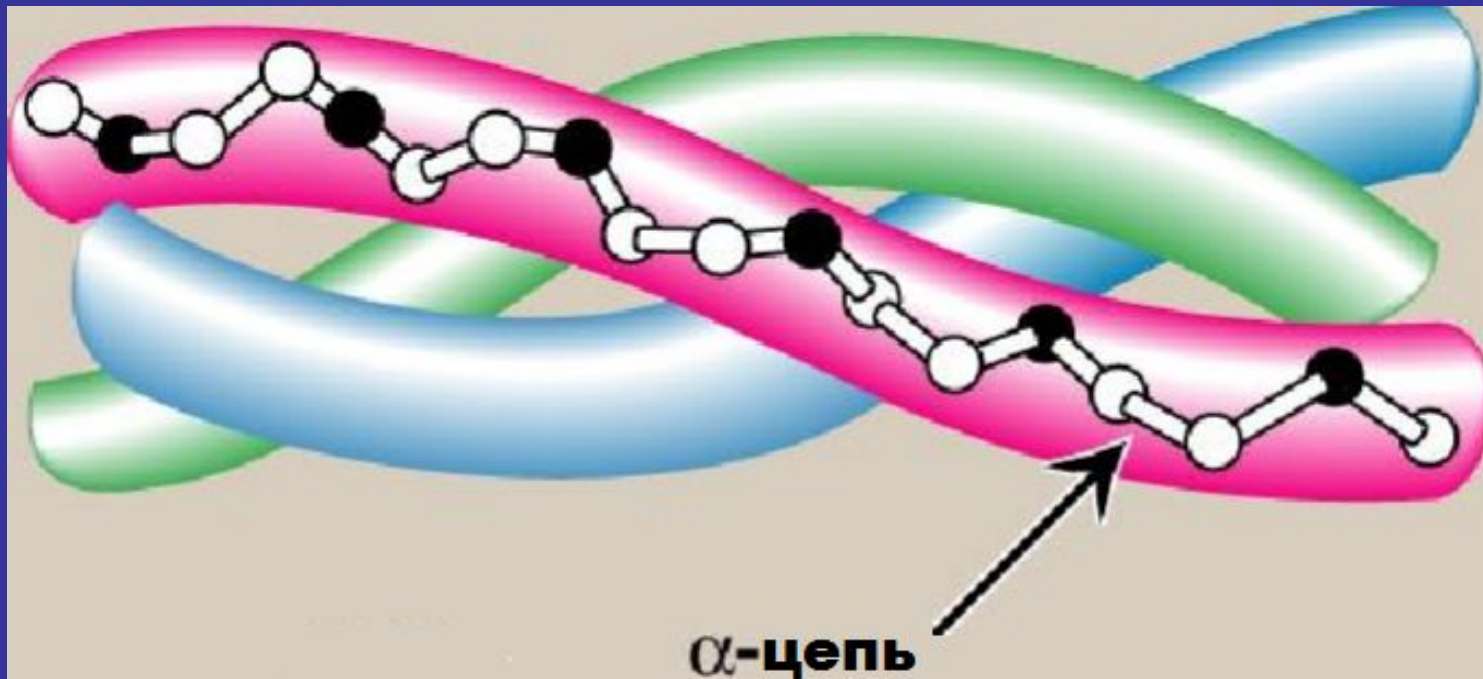
Вторичная структура коллагена представлена левозакрученной α -спиралью. На один виток спирали приходится **3** аминокислотных остатка, а не **3,6**, как это характерно для вторичной структуры глобулярных белков.



Третичная структура коллагена

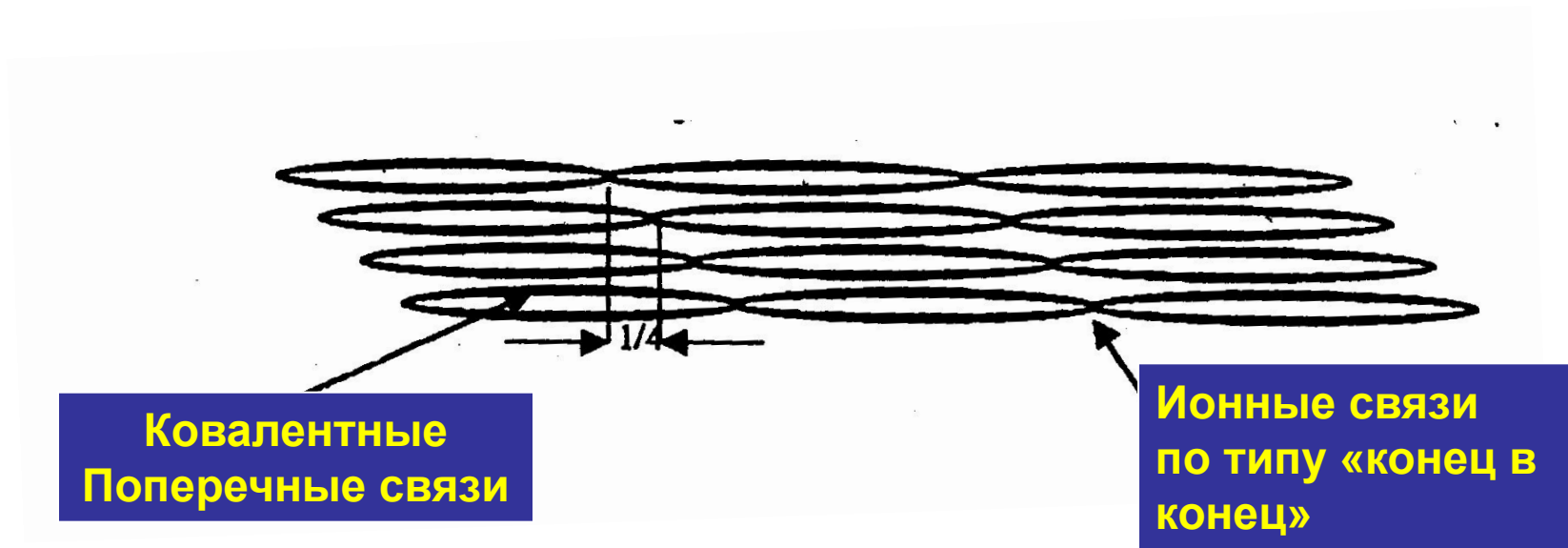
Коллаген – мультимерный белок

Субъединицей коллагена является тропоколлаген- правозакрученная спираль из трёх α -цепей, соединенных друг с другом водородными связями за счет остатков гидроксипролина (тройная спираль)



Четвертичная структура коллагена

способ укладки молекул тропоколлагена в пространстве в виде фибриллярных структур



УРОВНИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОЛЛАГЕНА

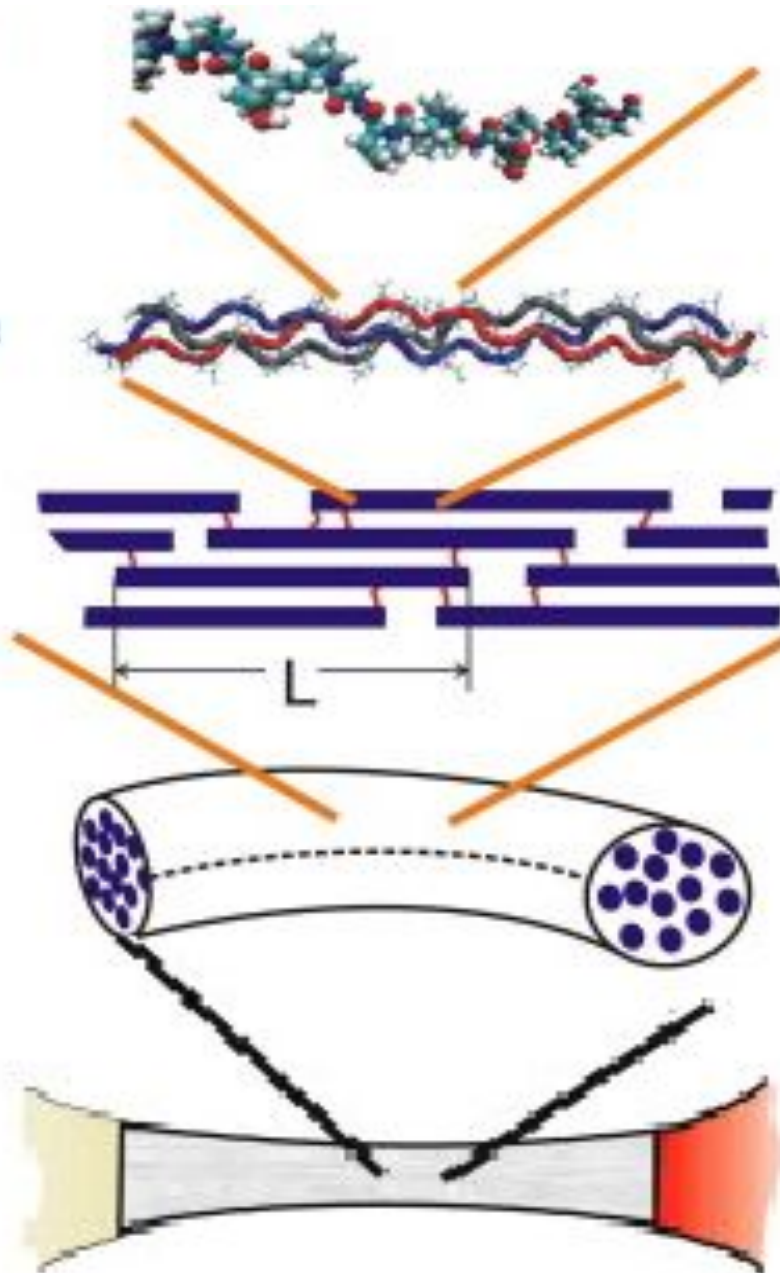
полипептидная
цепь
 $\sim 1 \text{ nm}$

молекула
тропоколлагена
 $\sim 300 \text{ nm}$

коллагеновые
фибриллы
 $\sim 1 \mu\text{m}$

коллагеновое
волокно
 $\sim 10 \mu\text{m}$

сухожилие
 $\sim 1 \text{ cm}$



Синтез и процессинг коллагена в фибробластах соединительной ткани

СИНТЕЗ И ПРОЦЕССИНГ КОЛЛАГЕНА

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЭТАПЫ

1. Синтез препроколлагена

ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ

2. Транспорт в ЭПР, гидролитическое отщепление сигнального пептида

проколлаген

3. Гидроксилирование пролина и лизина

4. Гликозилирование гидроксилизина

5. Образование тройной спирали проколлагена

6. Секреция в межклеточный матрикс

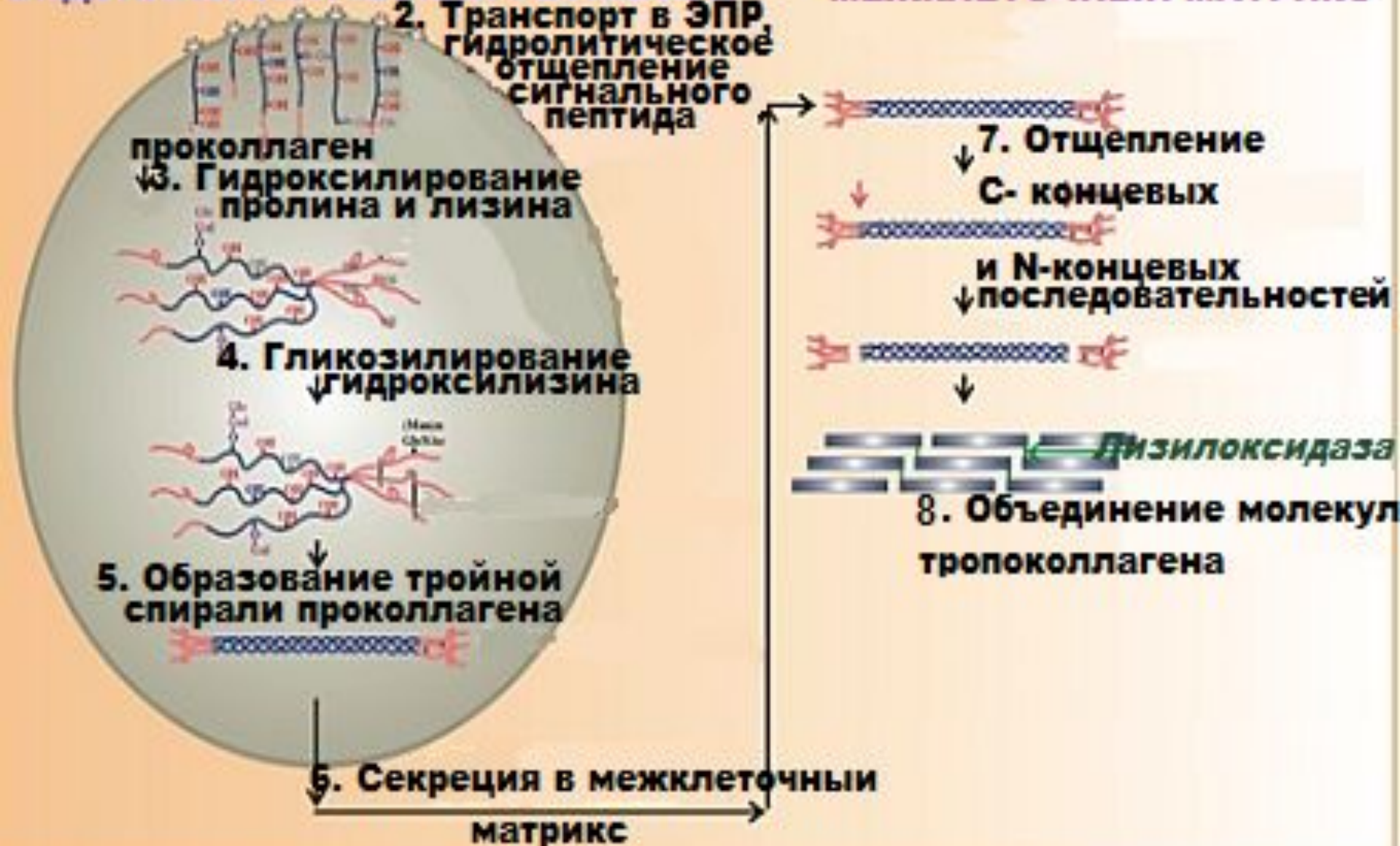
ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЭТАПЫ

МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

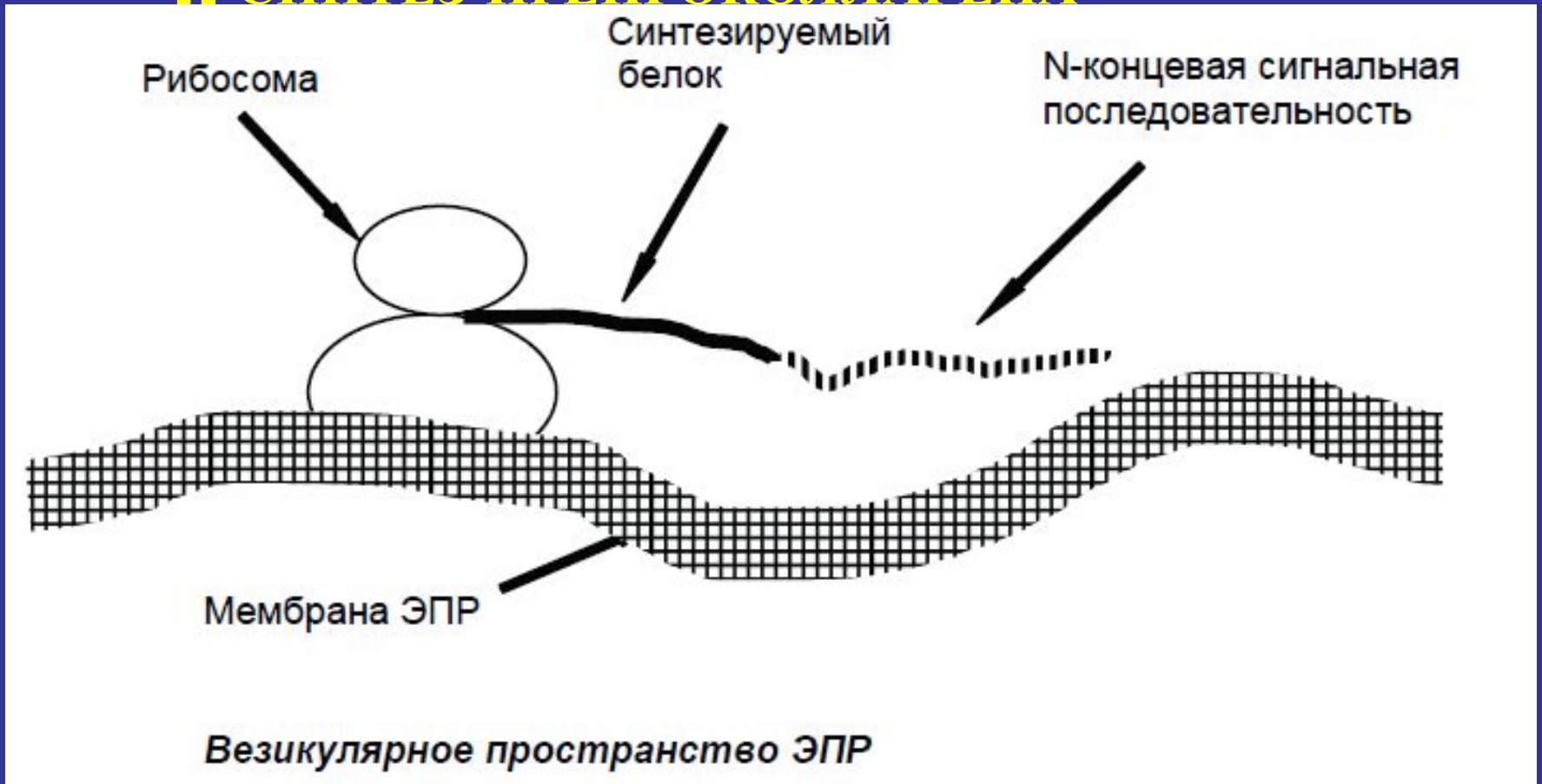
7. Отщепление С-концевых и N-концевых последовательностей

8. Объединение молекул тропоколлагена

лизилоксидаза

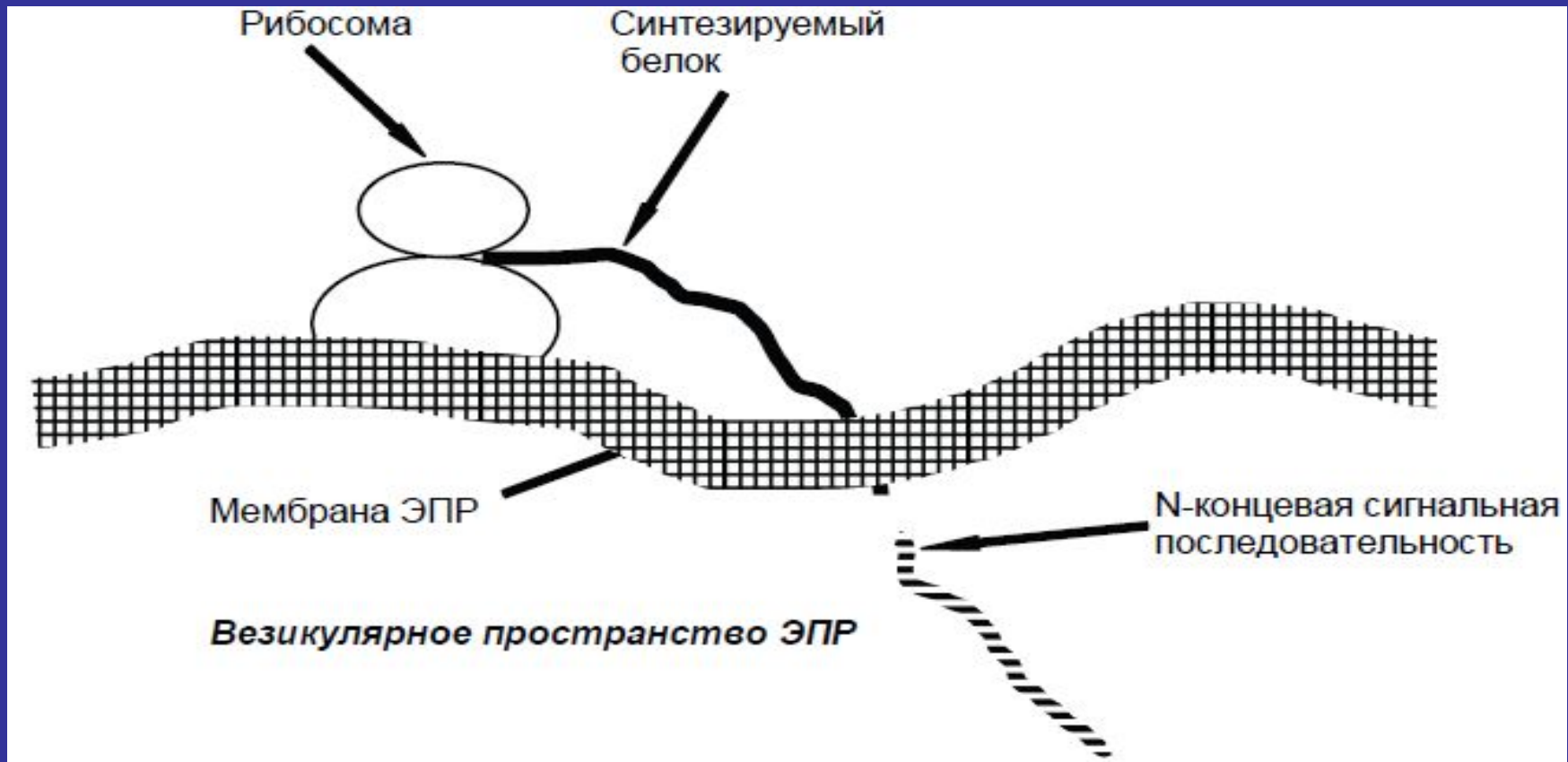


1. СИНТЕЗ ПРЕПРОКОЛЛАГЕНА



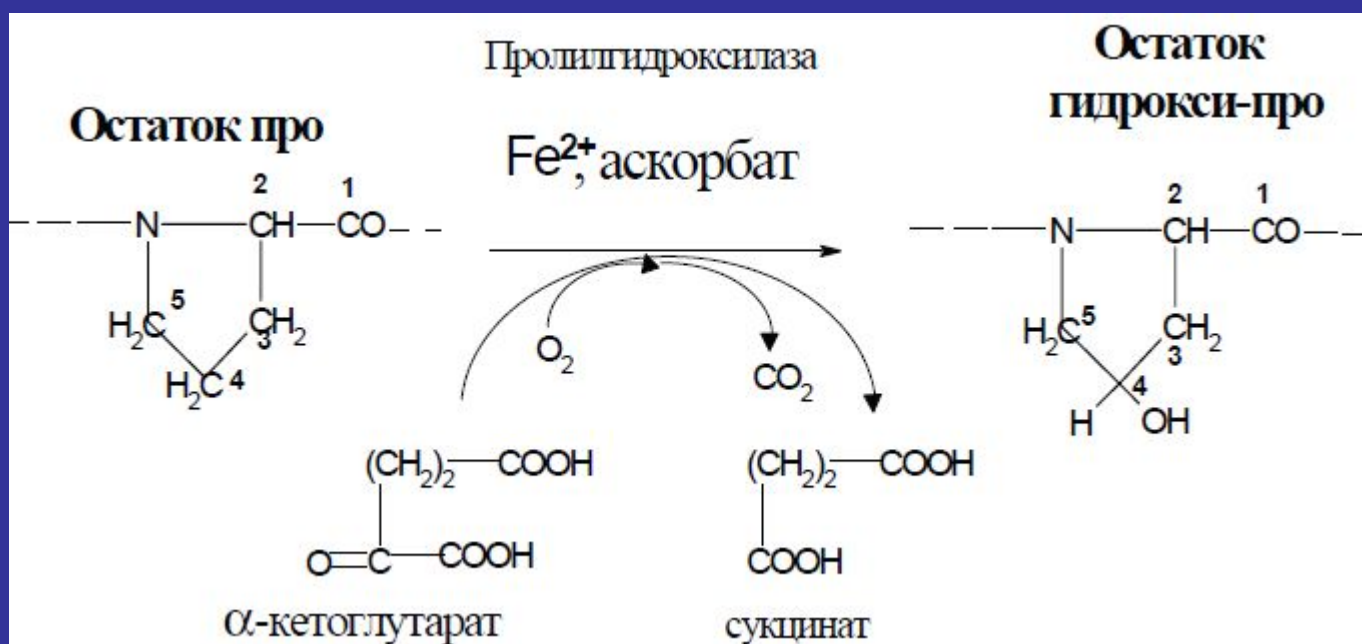
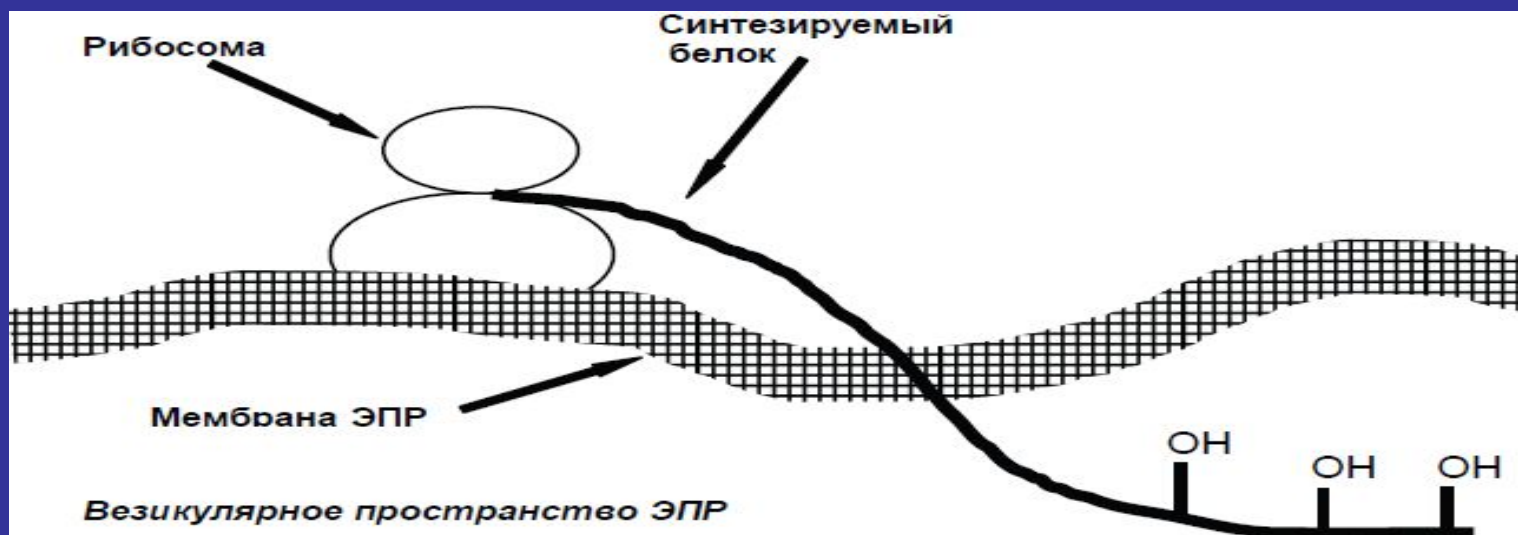
Молекула-предшественник- препроколлаген, содержащий на N-конце сигнальную последовательность, состоящую из 100 аминокислотных остатков, синтезируется на прикрепленных к эндоплазматическому ретикулуму рибосомах.

2. ТРАНСПОРТ В ЭПР, ГИДРОЛИТИЧЕСКОЕ ОТЩЕПЛЕНИЕ СИГНАЛЬНОГО ПЕПТИДА



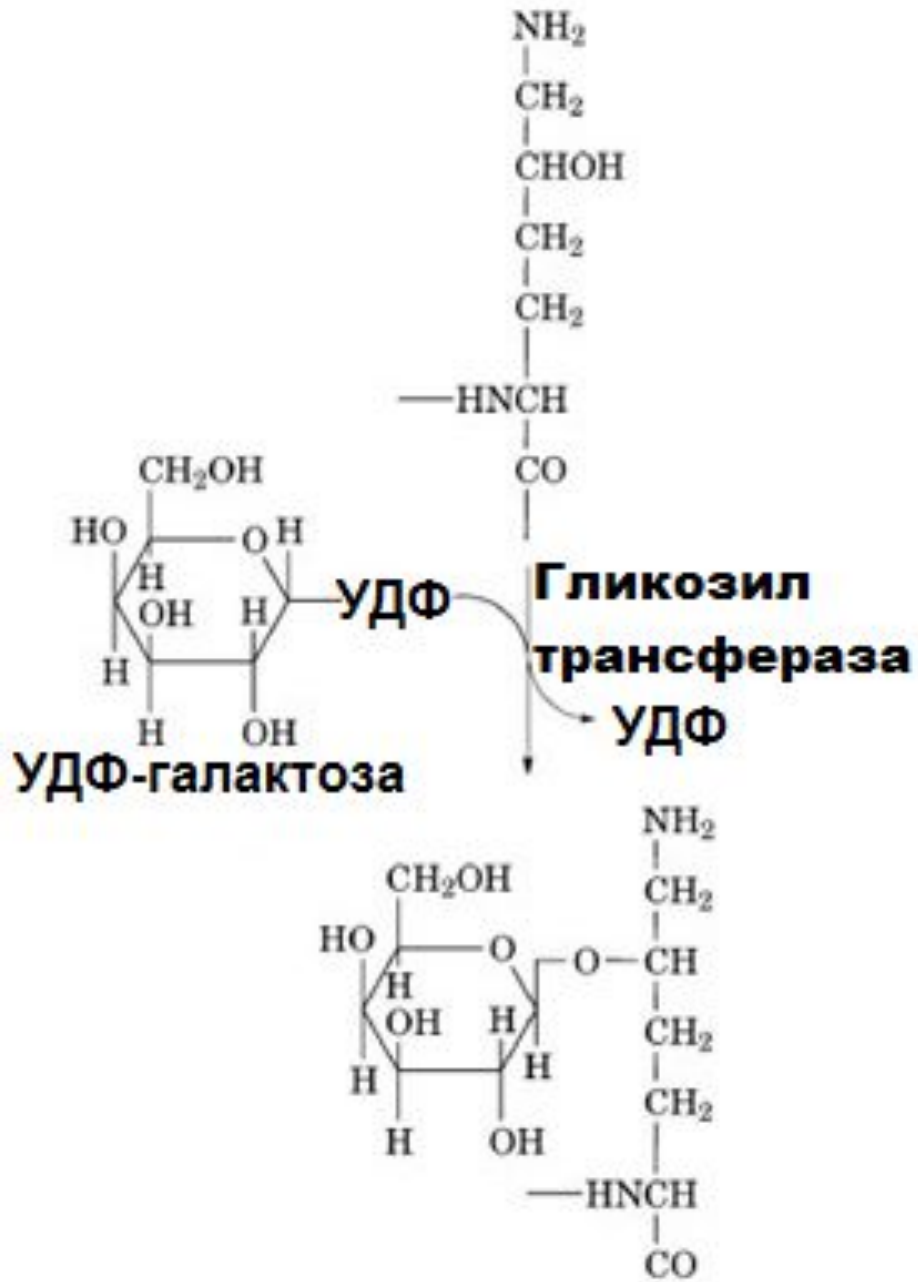
После проникновения в пространство эндоплазматического ретикулума, происходит отщепление сигнальной последовательности под действием специфической протеиназы. Образуется проколлаген.

3. ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ ПРОЛИНА И ЛИЗИНА

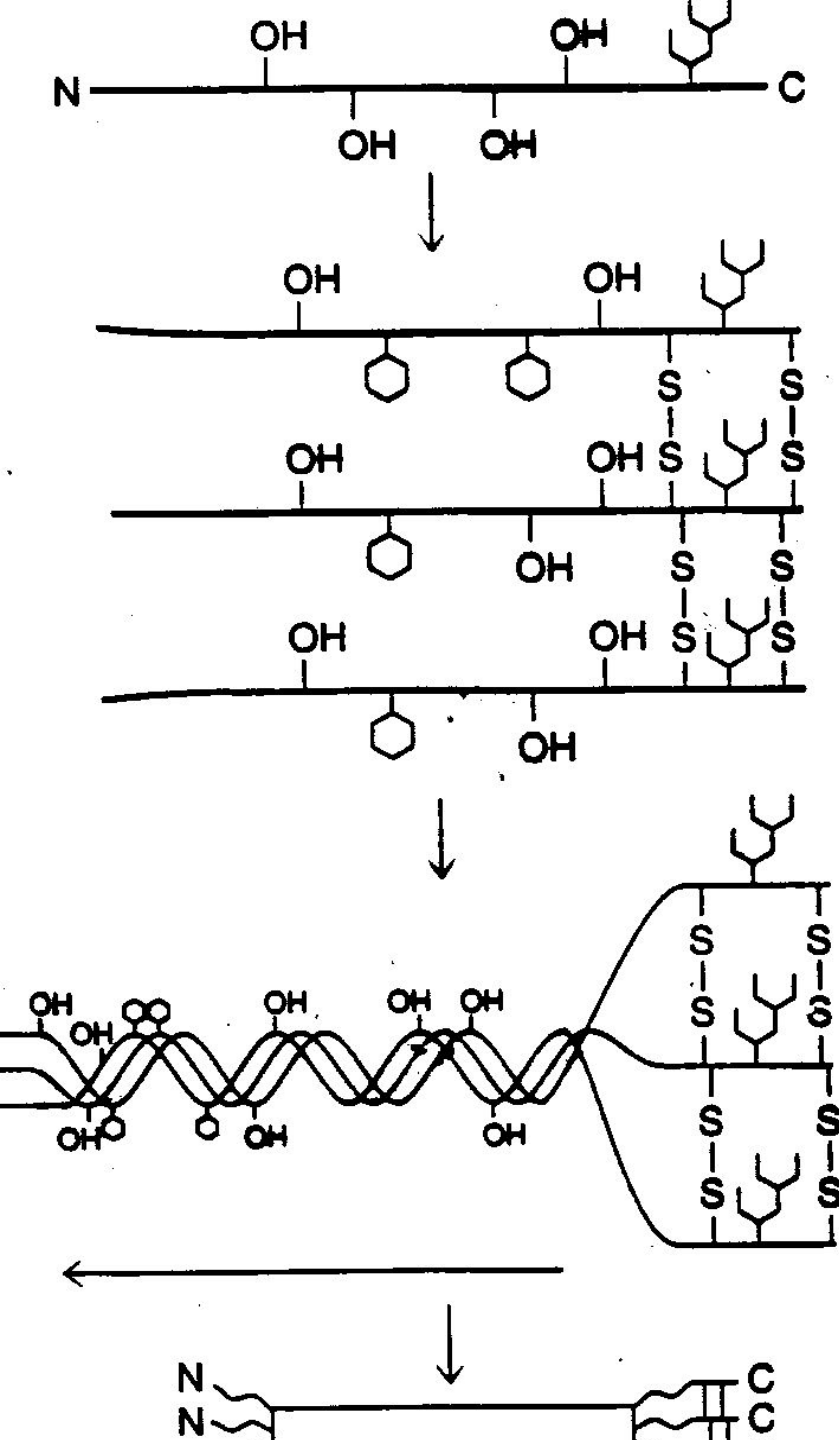


Необходимые компоненты этой реакции: гидроксилазы, O_2 , витамин C - α -кетоглутарат

4. ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ ГИДРОКСИЛИЗИНА



Углеводные остатки связываются с **5-ОН-** группами гидроксилизина **О-гликозидными** связями. Чаще всего углеводными компонентами являются галактоза или дисахарид галактозилглюкоза.



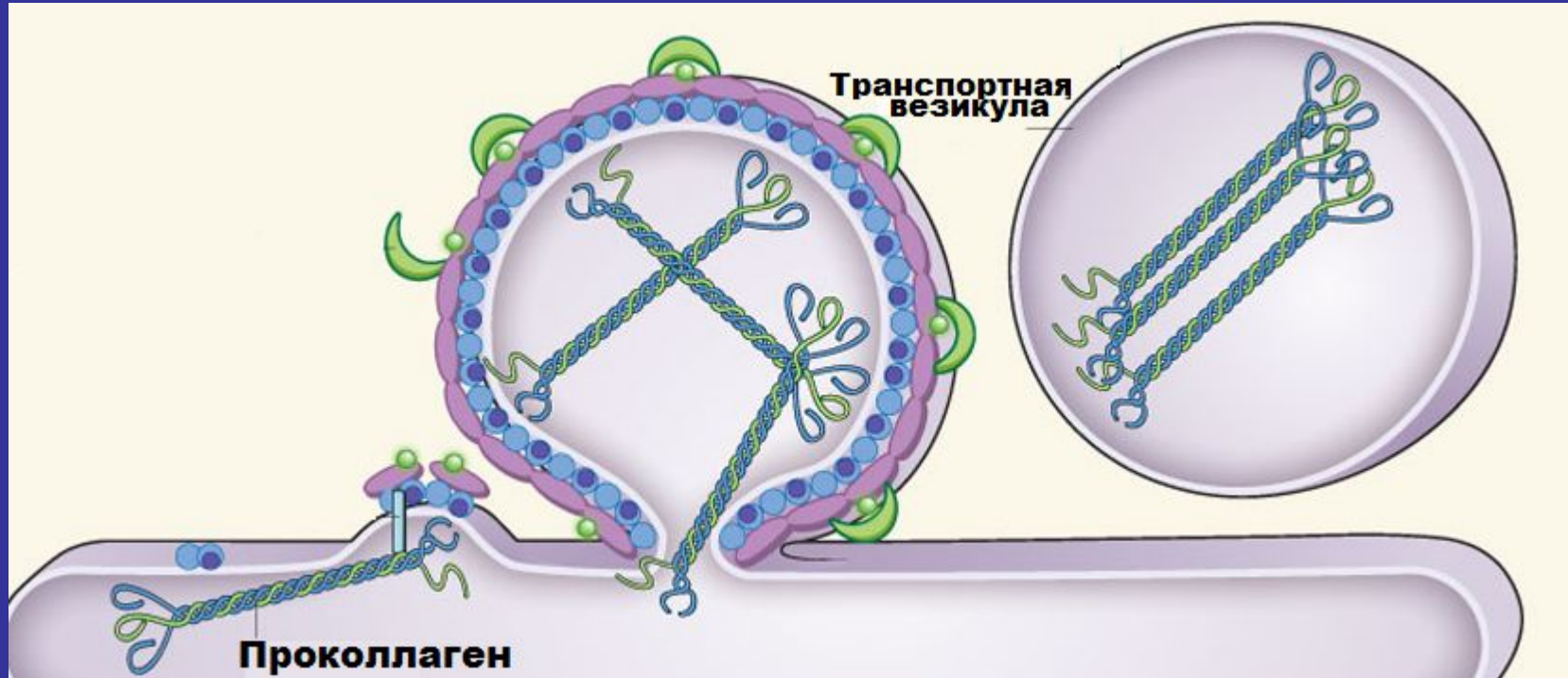
5. ОБРАЗОВАНИЕ ТРОЙНОЙ СПИРАЛИ ПРОКОЛЛАГЕНА

включает несколько процессов:

а) Между С-концевыми последовательностями полипептидных цепей формируются межцепочечные дисульфидные связи

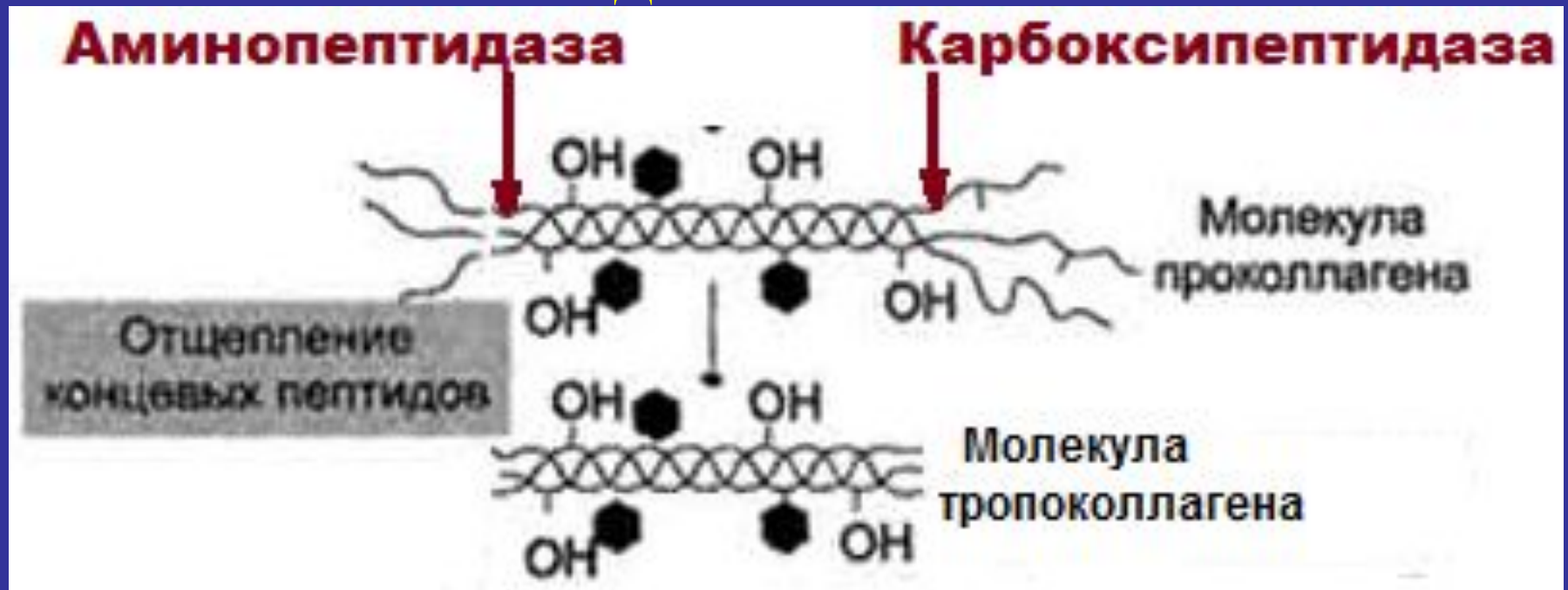
б) Каждая пептидная цепь проколлагена соединяется водородными связями с двумя другими цепями образуя тройную спираль проколлагена

6. СЕКРЕЦИЯ В МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС



После завершения внутриклеточного процессинга молекулы гликозилированного проколлагена перемещаются к наружной поверхности клетки через комплекс Гольджи, включаются в секреторные пузырьки и секретируются в межклеточное пространство экзоцитозом.

7. ОТЩЕПЛЕНИЕ С- и N-КОНЦЕВЫХ ПЕПТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ



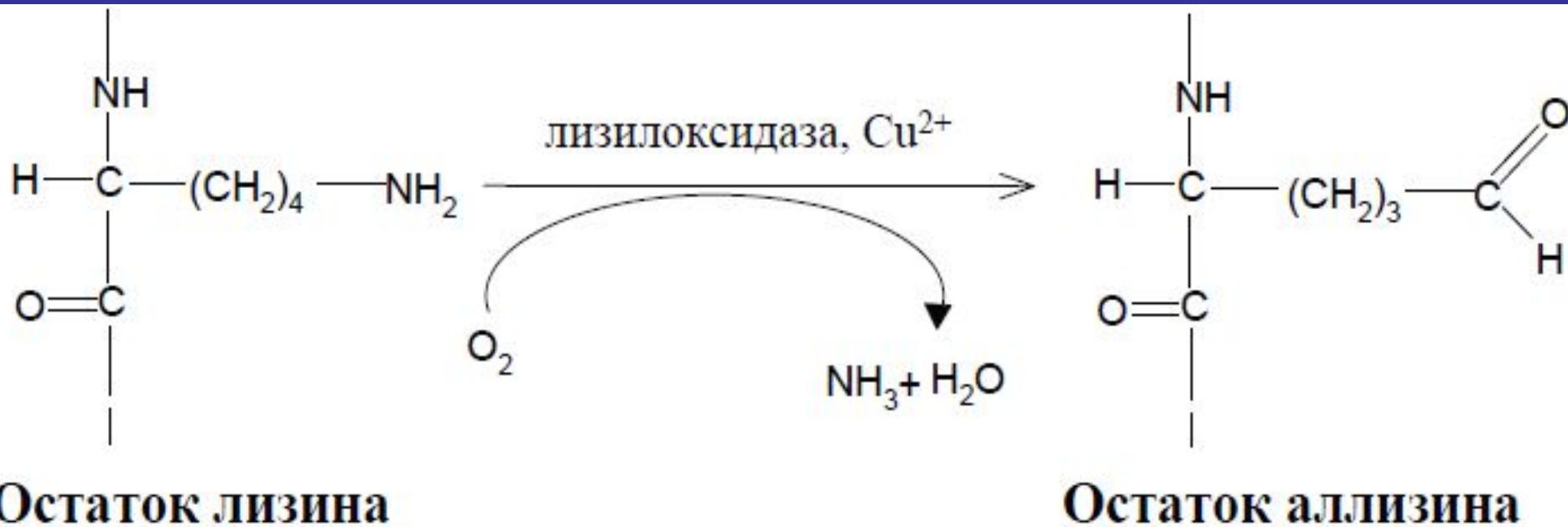
Внеклеточные специфичные проколлагенпептидазы

(амино- и карбоксипептидазы), отщепляют на **N**-и **C**-концах последовательности аминокислот с молекулярной массой **20** и **30-35** кДа, в результате чего образуются молекулы тропоколлагена

8. ОБЪЕДИНЕНИЕ МОЛЕКУЛ ТРОПОКОЛЛАГЕНА

а) Самопроизвольное объединение молекул тропоколлагена по типу «конец в конец» (ионные связи)

б) Ковалентное объединение молекул тропоколлагена по типу «бок о бок» (кислород, Cu^{2+} , лизилоксидаза) с образованием нерастворимого коллагена.



Образовавшиеся альдегиды участвуют в формировании ковалентных связей между собой, а также с другими остатками лизина или гидроксизина соседних молекул тропоколлагена, и в результате возникают поперечные сшивки, стабилизирующие фибриллы коллагена

КАТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА

РАЗРУШЕНИЕ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН

ПОД ДЕЙСТВИЕМ

АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

КОЛЛАГЕНАЗ

ТКАНЕВЫХ

синтезируются клетками
соединительной ткани

БАКТЕРИАЛЬНЫХ

синтезируется микроорганизмами
(возбудитель газовой гангрены)

металлозависимые ферменты,
содержат Zn^{2+} в активном центре

**В результате распада коллагена в крови и моче появляется
свободный гидроксипролин.**

Гидроксипролин - маркер скорости распада коллагена.

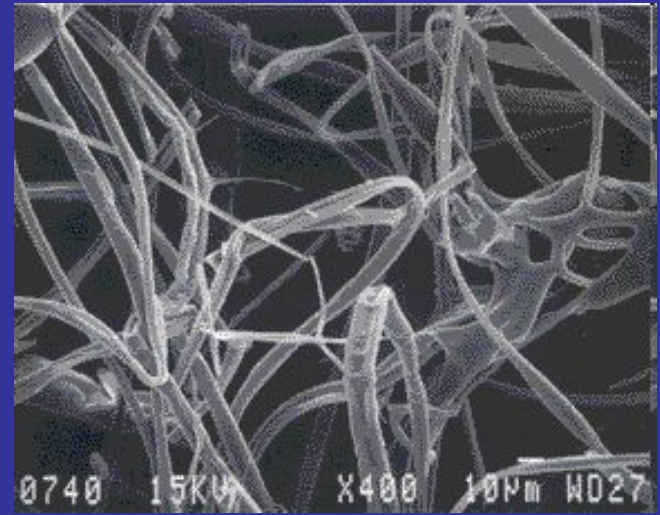
10-20 лет=до 200 мг/сут пожилые=20мг/сут гиперпаратиреоз,
коллагенозы,
нек.инфекционные заболевания,
дефект гидроксипролиноксидазы

>1 г/сут

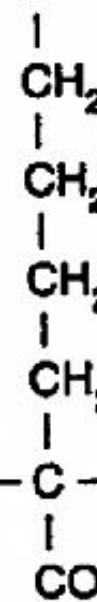
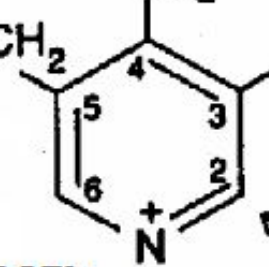
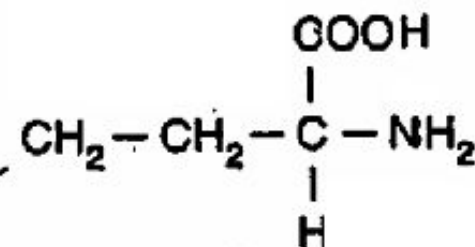
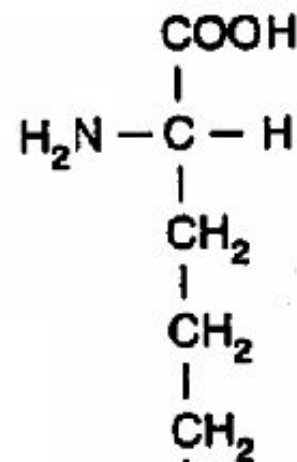
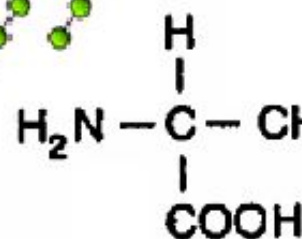
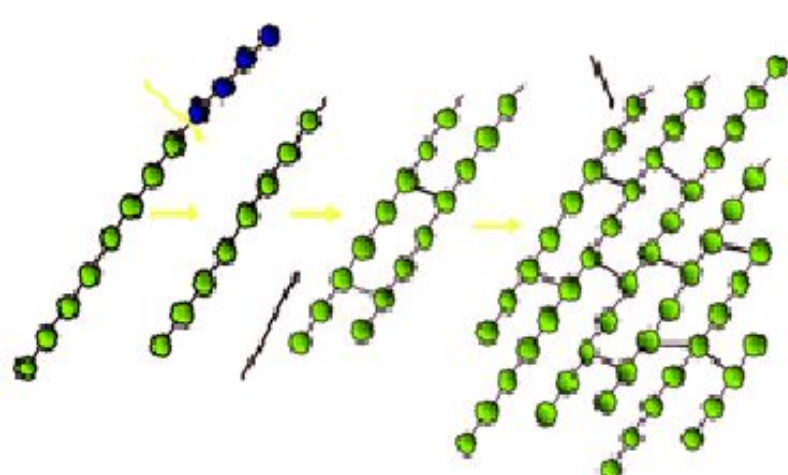
РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА



Эластин - основной белок эластических волокон, которые содержатся в межклеточном веществе кожи, стенок кровеносных сосудов, связок, лёгких, желчного пузыря, мочевого пузыря, кишечника, (тканей, которые могут растягиваться).



- преобладают аминокислоты с неполярными радикалами: глицин, валин, аланин
- много пролина и лизина
- нет гидроксилизина
- мало гидроксипролина
- не формируют регулярные вторичную и третичную структуры



Десмозин

Пептидные цепи эластина связаны поперечными сшивками в разветвлённую сеть.

Десмозин- структура, образованная остатками лизина четырёх пептидных цепей.

В образовании сшивок участвует медьзависимая лизилоксидаза.

В изодесмозине боковая цепь мигрирует из положения C₄ в положение C₂

Коллаген

Эластин

Много генетических типов

Один генетический тип

Тройная спираль

Нет тройной спирали

Фибриллярный белок

Глобулярный белок

(Гли-про-Х)_n повторы

Нет подобных повторов

Наличие гидроксилизина

Отсутствие гидроксилизина

Углевод-содержащие
межмолекулярные
альдольные поперечные
сшивки

Углеводный компонент
отсутствует. Поперечные
сшивки образуются за счет
десмозина и изодесмозина

Образование растяжимых
пептидов во время биосинтеза

Никаких растяжимых пептидов
не образуется во время
биосинтеза

БЕЛКИ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

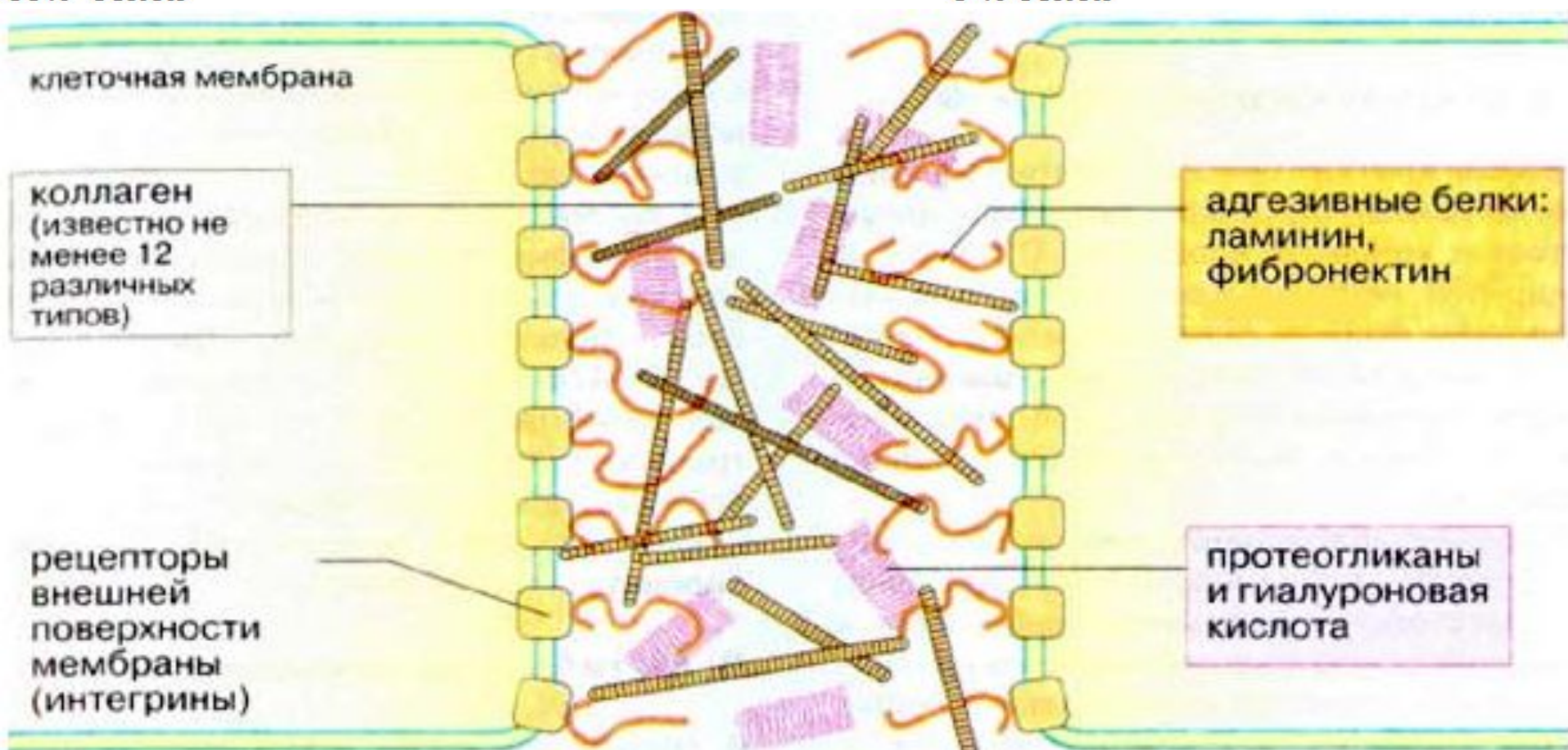


ГЛИКОПРОТЕИНЫ

40% углеводы (моно- или олигосахариды)
60% белок

ПРОТЕОГЛИКАНЫ

95 % углеводы (гликозаминогликаны)
5 % белок



ГЛИКОПРОТЕИНЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



ОБЛАДАЮЩИЕ АДГЕЗИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Фибронектин, ламинин

ПОДАВЛЯЮЩИЕ АДГЕЗИЮ КЛЕТОК

Остеонектин, тенаascin, тромбоспондин

Основные гликопротеины соединительной ткани

Название гликопротеина	Функция
Фибронектин	Принимает участие в клеточной адгезии и миграции
Ламинин	Связывает коллаген IV, гепарин и интегрин с клеточной поверхностью
Интегрин	Мембранный гликопротеин. Связывает коллаген, фибронектин и ламинин с клеточной поверхностью
Фибриллин	Структурный компонент микрофибрилл

Протеогликаны

Структура мономера гликозамингликанов

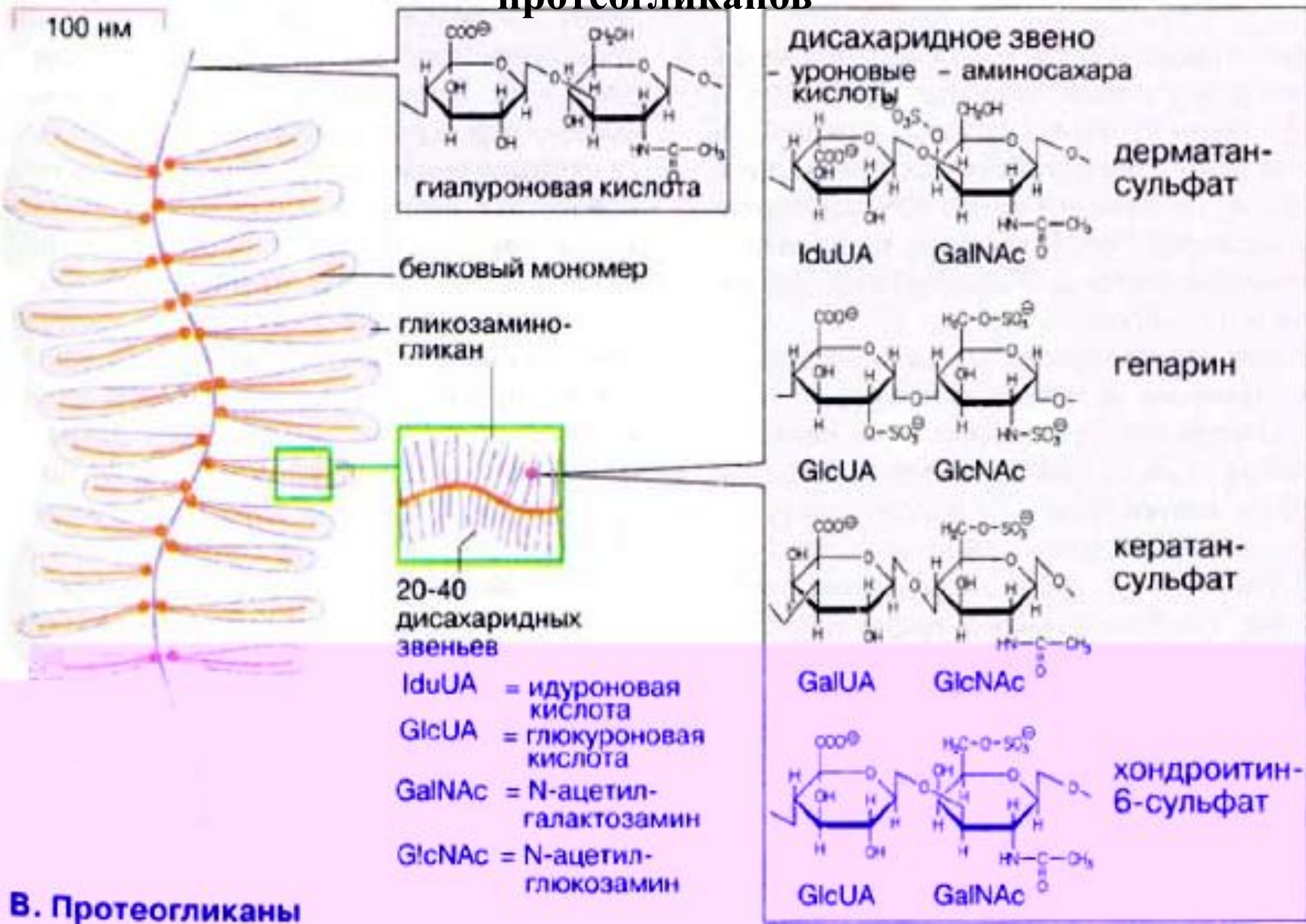
{Уроновая кислота или галактоза-О-

Ацетилир. или (и) гликозилир.
гексозамин} n

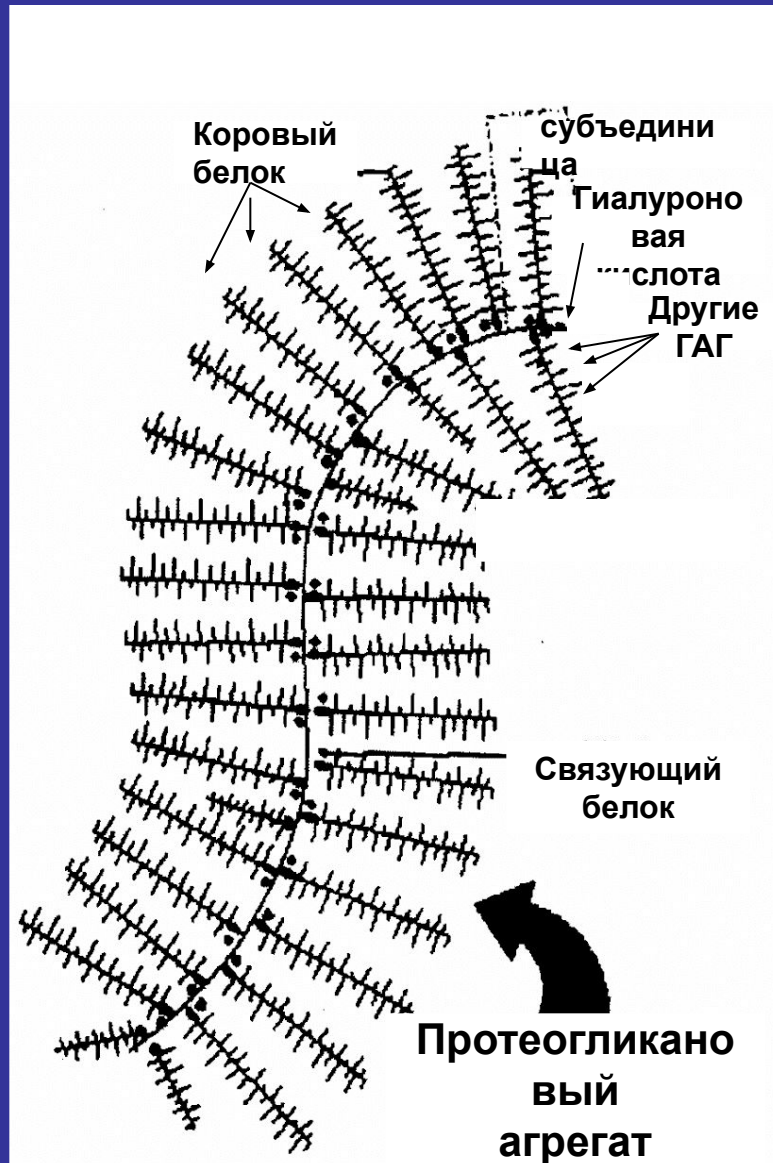
СОСТАВ ГЛЮКОЗАМИНГЛИКАНОВ

Название глюкозамин- гликана	Дисахаридный мономер	
	Первый моносахарид	Второй моносахарид
Гиалуроновая кислота	Глюкуроновая кислота	N-ацетилглюкозамин
Хондроитин-4-сульфат и Хондроитин-6-сульфат	Глюкуроновая кислота	N- ацетилгалактозамин -4- или 6-сульфат
Кератансульфат	Галактоза	N-ацетилглюкозамин -6- сульфат
Дерматан-6-сульфат	Идуоновая кислота	N-ацетилгалактозамин-4- сульфат
Гепарин и Гепаринсульфат	2-сульфоглюкуроновая кислота	N-ацетилглюкозамин - 6- сульфат

Глюкозаминогликаны входят в состав сложных белков-протеогликанов



ПРОТЕОГЛИКАНОВЫЙ АГРЕГАТ



Функции протеогликанов

- Депонирование воды,
- Депонирование жира (адипоциты)
- Депонирование осмотически активных ионов (Na^+ , Cl^-),
- Формирование тургора ткани,
- Минерализационная роль (связывание Ca^{2+} в кости и зубе),
- Формирование гисто-гематических барьеров,
- Противосвертывающая функция (гепарин)
- Защитная функция (сайты связывания иммуноглобулинов)

Особенности метаболизма соединительной ткани

1. Низкая скорость обновления всех молекул

(более длительный период
полураспада

по сравнению с другими
тканями). Например:

- $\tau_{1/2}$ белков печени, почек,
легких $\simeq$ 5 дней

- $\tau_{1/2}$ альбуминов плазмы крови
 $\simeq$ 7-26 дней.

- $\tau_{1/2}$ коллагена кости $\simeq$ 10 лет



Особенности метаболизма соединительной ткани

2. Возрастные изменения метаболизма соединительной ткани:

- снижение количества ГАГ,
- снижение отношения ХС/КС (12.0 – дети; 0.95 – старше 60 лет),
- увеличение отношения коллаген/эластин,
- увеличение числа поперечных сшивок в коллагене,
- увеличение резистентности коллагена к протеолизу,
- снижение уровня экскреции оксипролина с мочой,
- снижение содержания воды (тургор),
- аномальное накопление солей кальция и других труднорастворимых солей,
- накопление липофусцина,
- накопление гликозилированных белков (белков Амадори)
- развитие пародонтоза и выпадение зубов



Основные патологические состояния, связанные с нарушениями функций соединительной ткани

Врожденные

- Osteogenesis imperfecta
(Мутации коллагена I)
- Синдром Элерса-Данло и Менкеса
(мутации ферментов процесса синтеза коллагена, таких как лизил-гидроксилаза и лизил-оксидаза)
- Мукополисахаридозы
(мутации ферментов распада ГАГ)



Зубы и десны при
синдроме Элерса-Данло

и цинге

Приобретенные

- Цинга
(дефицит вит.С в пище)
- Остеохондроз
(дистрофические изменения костей, хрящей и аномальное накопление солей кальция)
- Эндокринные расстройства (патология гипофиза, коры надпочечников, парашитовидной железы и др.)

(дефицит вит. D),
-остеопороз (аномальная деминерализация костной ткани)

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Наследственные дефекты гидролаз, участвующих в катаболизме гликозаминогликанов.

Характеризуются избыточным накоплением гликозаминогликанов в тканях, приводящим к деформации скелета и увеличению органов, содержащих большие количества внеклеточного матрикса.

Проявляются деформациями скелета, поражениями сосудов, помутнением роговицы, нарушениями в умственном развитии детей, уменьшением продолжительности жизни.



Синдром Эйлерса-Данло-Русакова



снижение роста,

искривление позвоночника,

частые вывихи,

высокая растяжимость кожи

Синдром Марфана

Наследственное заболевание соединительной ткани, проявляющееся изменениями скелета: высоким ростом с относительно коротким туловищем, длинными паукообразными пальцами (арахнодактилия), разболтанностью суставов, часто сколиозом, кифозом, деформациями грудной клетки, аркообразным небом. Характерны также поражения глаз. В связи с аномалиями сердечно-сосудистой системы средняя продолжительность жизни сокращена.

