

**Биохимия соединительной ткани:
эластин; фибронектин и другие
неколлагеновые белки.**

**Биохимия аморфного вещества
соединительной ткани**

Мукополисахаридозы
(болезни накопления в
соединительной ткани)

Эластин: первичная структура

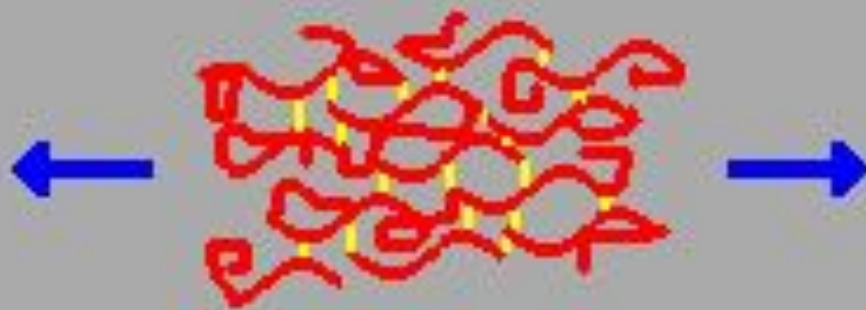
- Фибриллярный белок соединительной ткани
- В нем до 90 % гидрофобных аминокислот – еще более гидрофобен, чем зрелый коллаген.
- Много лизина, есть участки со строго определенной последовательностью расположения аминокислот (триады), но их меньше, чем в коллагене

Эластин: пространственная организация

- Полипептидные цепи укладываются в пространстве в виде рыхлых глобул из одной полипептидной цепи
- За счет остатков лизина происходит взаимодействие между молекулами эластина
- При взаимодействии лизина 4-х молекул эластина образуется ДЕСМОЗИН

Эластин: роль десмозинового мостика

- Десмозин – это структура пиридина, которая образована 4-мя остатками лизина четырех эластиновых цепей.
- Десмозин – аналог сшивки в коллагене.
- Образование десмозина между отдельными молекулами эластина делает возможным смещение молекул без разрыва (растяжение тканей, богатых эластином)

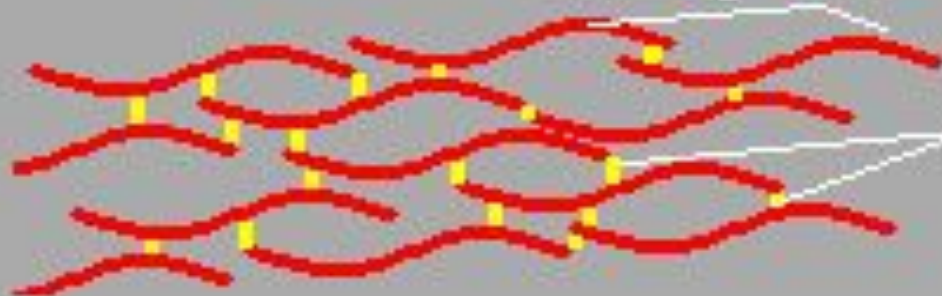


растяжение



сокращение

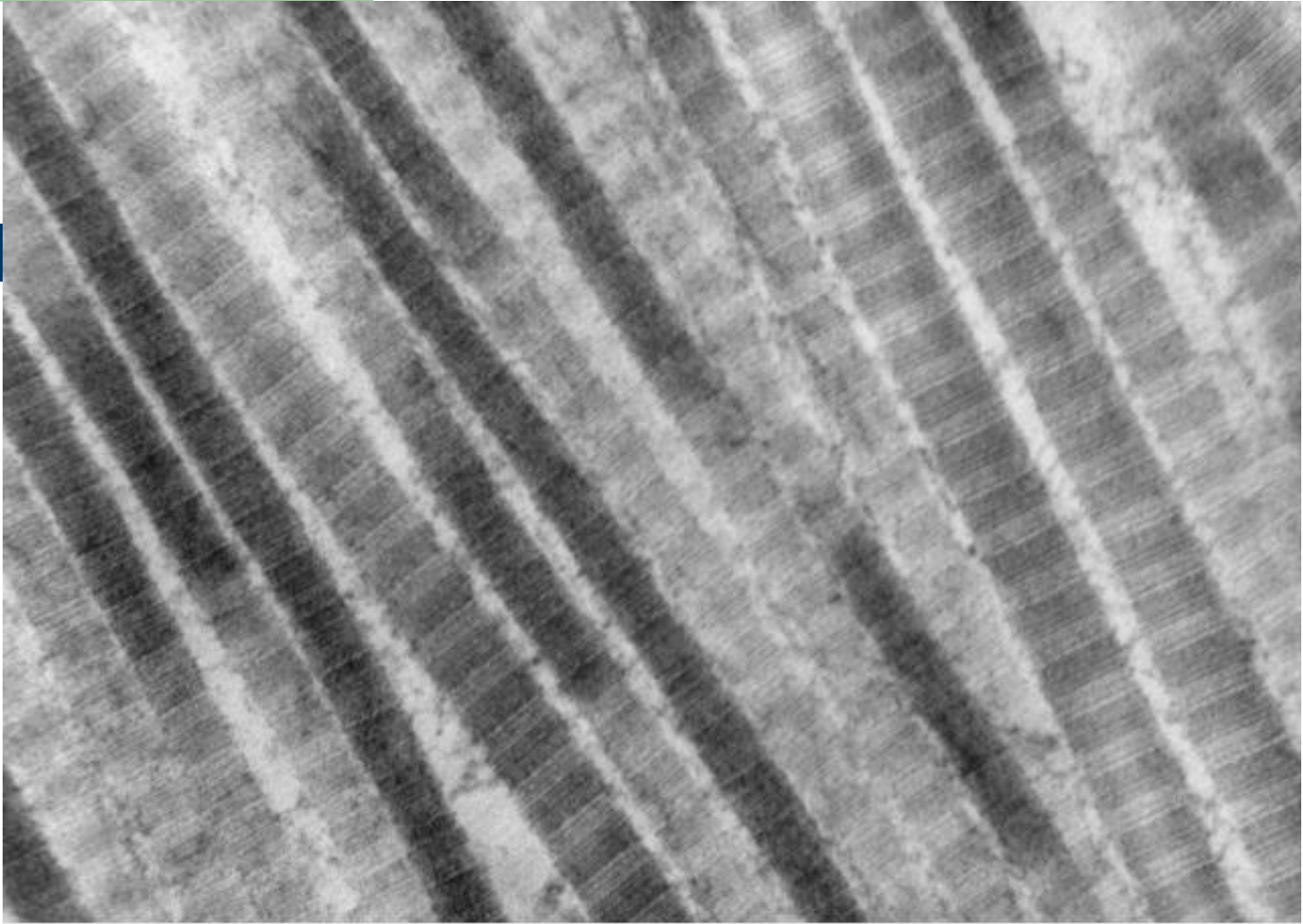
молекула эластина



сшивка

Аморфное вещество соединительной ткани (межуточное вещество)

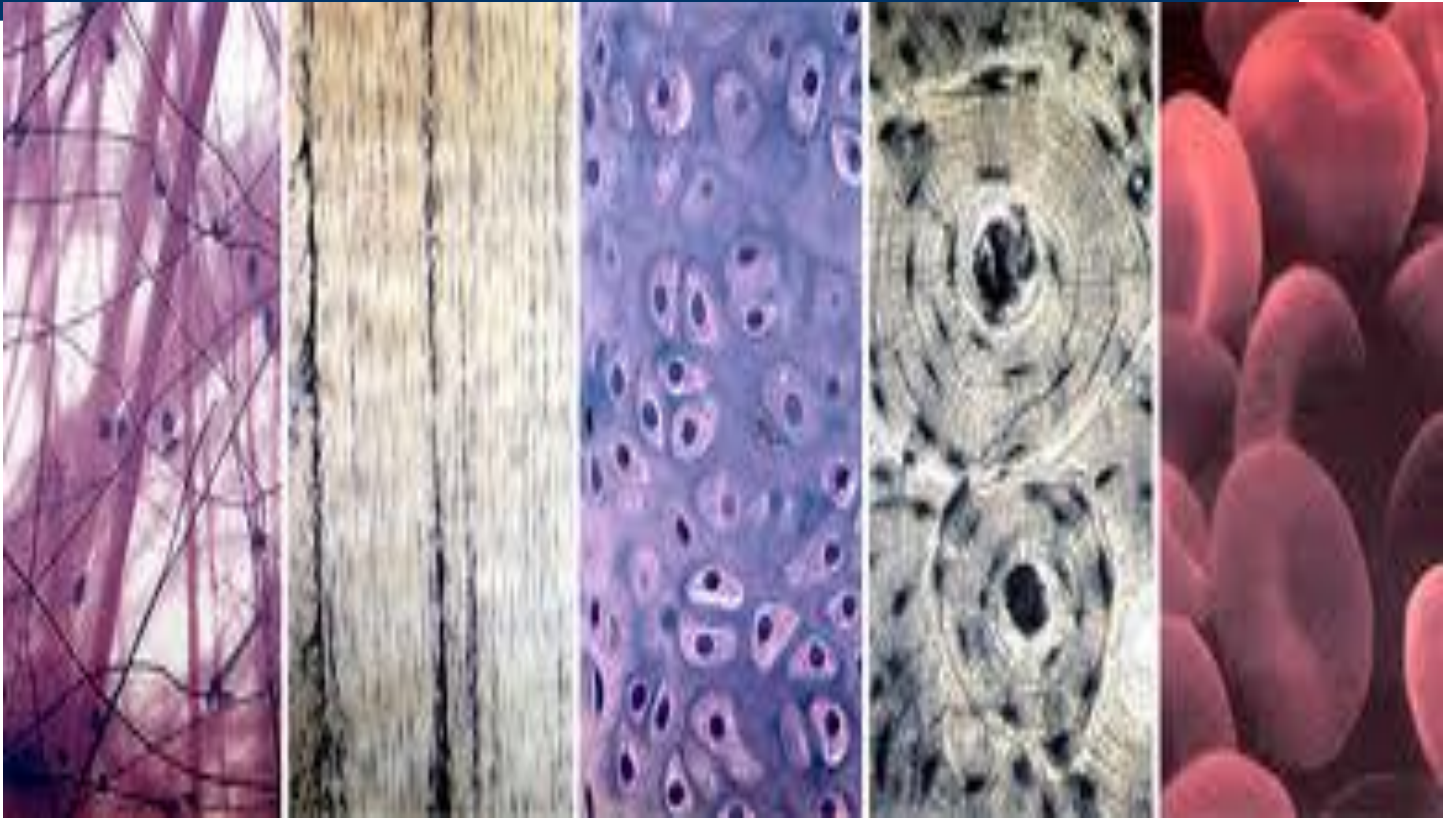
- Клетки соединительной ткани не могут свободно перемещаться в ней
- Коллагеновые фибриллы формируют мощные волокна коллагена, которые практически не распадаются на отдельные НИТИ



50 nm

09LungTEM

1/7/0 REMF



Аморфное вещество соединительной ткани (межуточное вещество)

- Эластиновые волокна формируют протяженные сети, которые после растяжения возвращаются в исходное состояние
- Соединительной ткани в целом присущи высокая упругость, малая проницаемость и постоянная степень гидрофильности (определенное количество воды в структуре соединительной ткани)

- Эти особые свойства соединительной ткани обеспечивают компоненты внеклеточного аморфного вещества:
 - Неколлагеновые белки аморфного вещества
 - Углеводные структуры (гетерополисахариды соединительной ткани)

Неколлагеновые белки соединительной ткани

- 1. Фибронектины
- 2. Ламинин
- 3. Протеогликаны соединительной ткани
- 4. Белки-регуляторы остеогенеза

- Все эти белки синтезируются клетками соединительной ткани, однако зрелая форма образуется в межклеточном пространстве путем многоступенчатой посттрансляционной модификации

Фибронектины

- Широко распространены в организме
- Некоторые клетки выделяют водорастворимую разновидность фибронектина
- Клетки соединительной ткани продуцируют в основном нерастворимую форму фибронектина

Строение фибронектина

- Фибронектин – типичный пример «модулярных» гликопротеинов
- Гомодимер, состоящий из 2 идентичных полипептидов, каждый из которых имеет молекулярную массу порядка 235 КДа (2 субъединицы фибронектина)
- Полипептиды гомодимера связаны друг с другом дисульфидными связями на С-концевой части молекулы

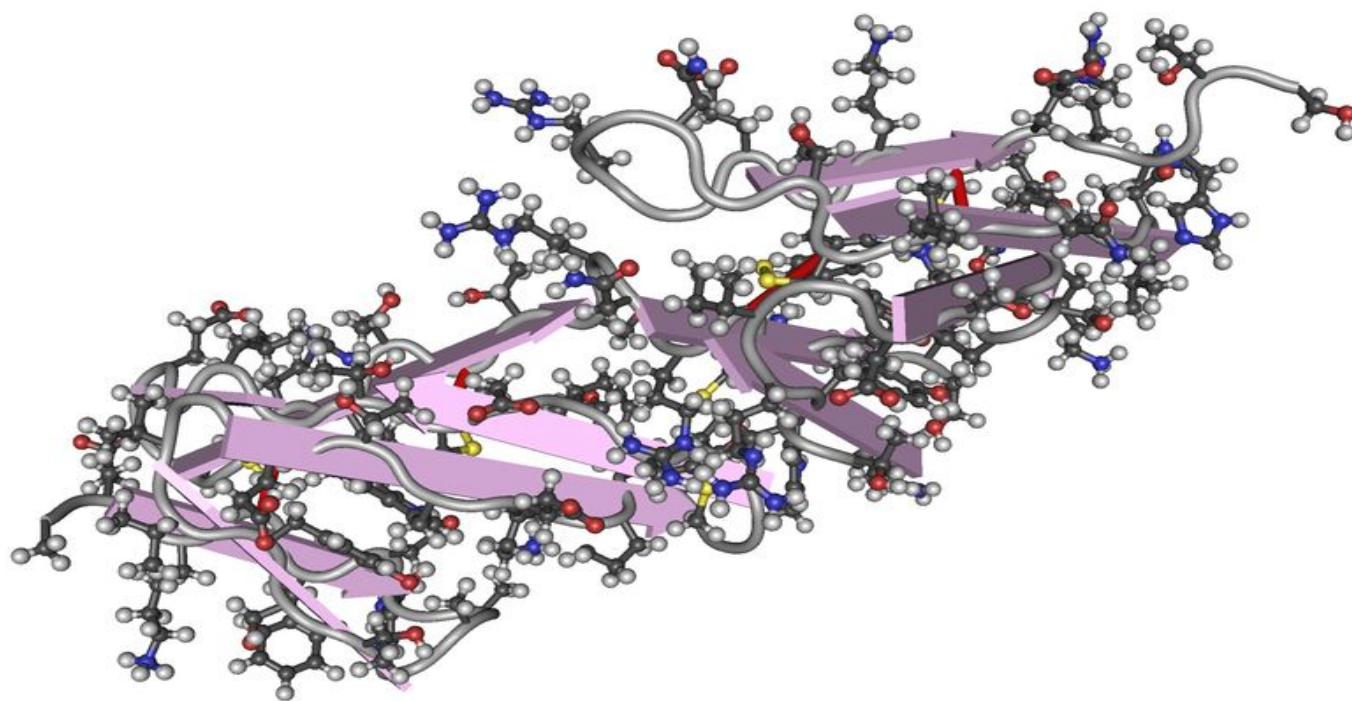
Строение фибронектина

- Каждая субъединица, образованная полипептидной цепью, представляет собой вытянутую структуру, длиной 60-70 нм и диаметром 2-3 нм, содержит ряд небольших функциональных **ДОМЕНОВ** (блоков)
- В фибронектине идентифицированы домены, отвечающие за способность белка связываться с коллагеном, фибрином, фактором XIII свертывания крови, гепарином, компонентом C1 комплемента, клетками разных видов

Строение фибронектина

- Структурные домены относительно устойчивы к протеиназам, но соединены участками, чувствительными к протеолизу
- Все домены фибронектина сильно гликозилированы: присоединенные олигосахаридные цепи делают белок «клейким», поэтому его называют иногда «биологический клей»

Строение фибронектина



Генетика фибронектина

- Каждый из этих функциональных блоков – доменов - кодируется в гене белка одним или парой экзонов
- Гены фибронектина во всех типах клеток идентичны, но в разных клетках синтезируются разные варианты фибронектина (разные способы экспрессии генов)
- Не все экзоны экспрессируются в каждой молекуле фибронектина

Роль фибронектина

- Нерастворимая форма фибронектина в виде фибриллярной сети располагается на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе, препятствуя свободному перемещению клеток
- Молекулы фибронектина обеспечивают прикрепление клеток к фибриллам внеклеточного матрикса

Роль фибронектина

- Фибронектин связывается с агрегирующимися проколлагеновыми фибриллами и ускоряет образование зрелых фибрилл
- Благодаря фибронектину коллагеновые и эластиновые волокна образуют протяженные упругие структуры
- Фибронектины связывают бактерии, попадающие в ткани, и препятствуют их дальнейшему продвижению и размножению
- При опухолевых заболеваниях количество фибронектина снижается, что способствует метастазированию опухоли

Гликозаминогликаны (гетерополисахариды) соединительной ткани

Делятся на 2 группы:

- Сульфатированные (содержат остатки серной кислоты)
- Несульфатированные – к ним относится только **ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА**

Сульфатированные гликозаминогликаны (СГАГ)

- Сульфатированные гликозаминогликаны подразделяются на 6 основных типов
- 5 типов структурно сходны — в их полисахаридных цепях чередуются дисахаридные звенья, состоящие из остатков сульфатированных аминосахаров (N-ацетилглюкозамина и N-ацетилгалактозамина) и уроновых кислот (D-глюкуроновой или L-идуроновой)

Сульфатированные гликозаминогликаны (ГАГ)

- хондроитин-4-сульфат
- хондуроитин-6-сульфат
- дерматансульфат
- гепарин
- гепарансульфат

- Число чередующихся дисахаридных звеньев в гликозаминогликанах может быть очень большим
- Сульфатные группы могут присоединяться к гликозаминогликанам через атом кислорода (О-сульфатирование) или через атом азота (N-сульфатирование)

Кератансульфат – особый тип СГАГ

- В СГАГ шестого типа — кератансульфате в дисахаридных звеньях вместо уроновых кислот находится D-галактоза.

Пространственная организация СГАГ

- Длинные полисахаридные цепи складываются в глобулы
- Эти глобулы рыхлые (не имеют компактной укладки) и занимают сравнительно большой объем
- Обычно далее связываются со специальными белками

Роль СГАГ

- УЧАСТВУЮТ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
- Глюкозаминогликаны являются гидрофильными соединениями, содержат много гидроксильных групп, имеют значительный отрицательный заряд (много карбоксильных и сульфогрупп)
- Значительный отрицательный заряд способствует присоединению к ним положительно заряженных катионов калия, натрия, кальция, магния
- Присутствие ионов увеличивает способность удерживать воду, обеспечивая высокие упругие свойства соединительной ткани

Несульфатированные ГАГ – гиалуроновая кислота

- Является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, формирующим надмолекулярные комплексы протеогликанов
- Содержится во многих биологических жидкостях (слюне, синовиальной жидкости и др.)

Несульфатированные ГАГ – гиалуроновая кислота

- Гиалуроновая кислота является главным компонентом синовиальной жидкости, отвечающим за её вязкость

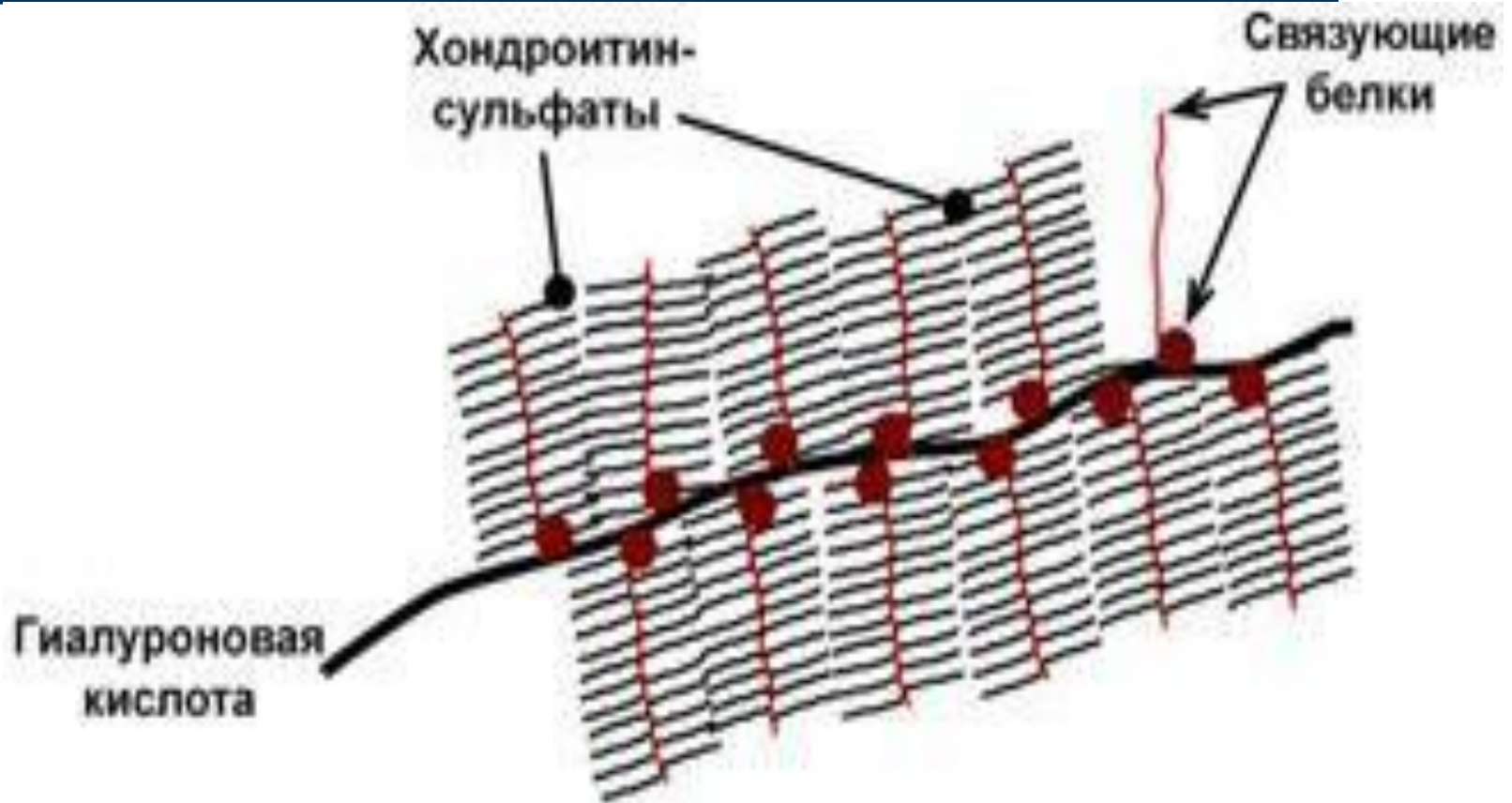
Формирование протеогликанов соединительной ткани

- Остальные 5 % веса - это специальный белок COR («сердцевина»)
- 1 молекула COR-белка может присоединить до 100 молекул СГАГ.
- Белковый и небелковый компоненты в протеогликанах связаны прочными ковалентными связями

Дальнейшая судьба протеогликанов

- В клетке протеогликаны образуют сложный надмолекулярный комплекс с гиалуроновой кислотой
- В его составе: гиалуроновая кислота, особые связующие белки, а также протеогликаны
- Упругие цепи СГАГ в составе протеогликанов образуют образуют макромолекулярные сетчатые структуры

Формирование комплекса протеогликанов с гиалуроновой кислотой



Дальнейшая судьба протеогликанов

- Такое химическое строение обеспечивает выполнение функции молекулярного сита с определенными размерами пор при транспорте различных веществ и метаболитов
- Размер пор определяется типом СГАГ, преобладающим в данной конкретной ткани

Дальнейшая судьба протеогликанов

- Например, капсула почечного клубочка обеспечивает селективный транспорт веществ в процессе ультрафильтрации, работая как молекулярное сито
- За счет множества сульфо- и карбоксильных групп сетчатые структуры являются полианионами, способными депонировать воду, некоторые катионы (K^+ , Na^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2}).

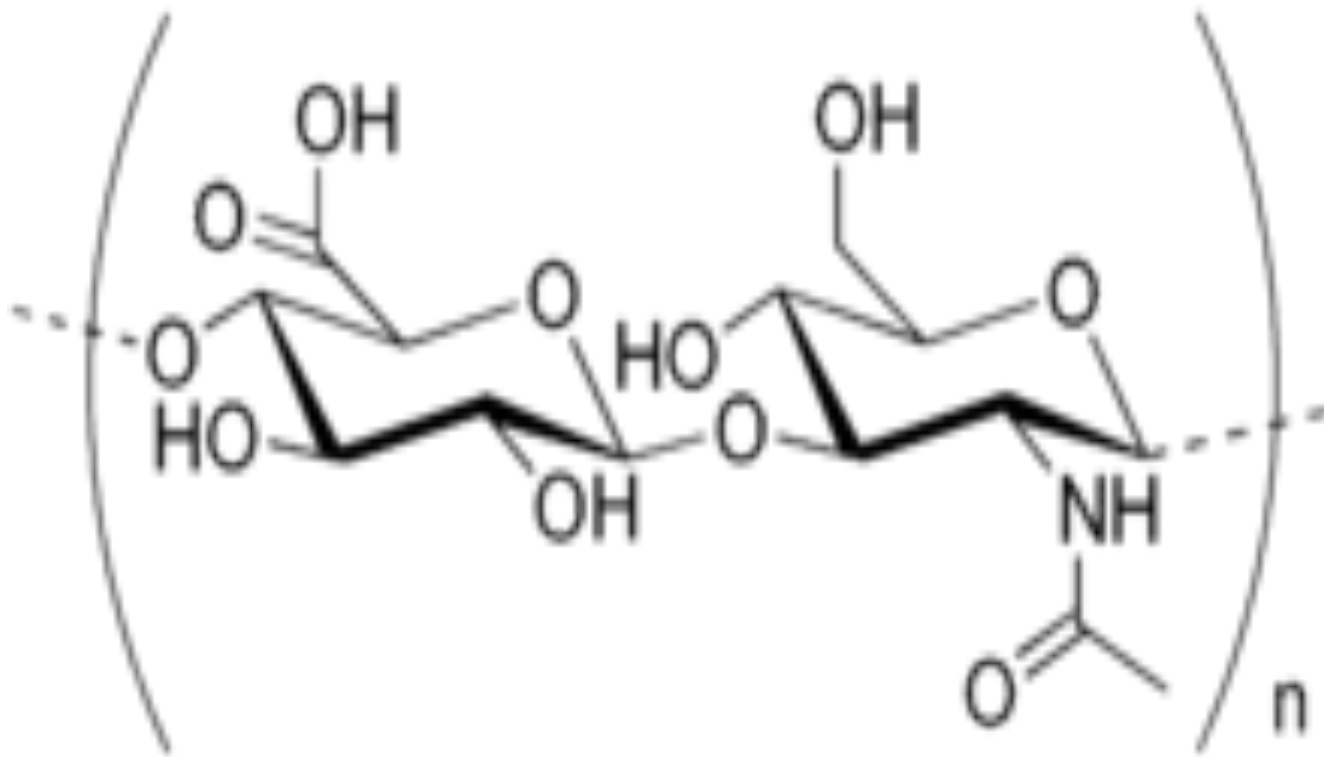
Строение гиалуроновой кислоты

- Гиалуроновая кислота представляет собой полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединённых поочерёдно β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями
- Молекула гиалуроновой кислоты может содержать до 25 000 таких дисахаридных звеньев

Строение гиалуроновой кислоты

- Природная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу от 5 000 до 20 000 000 Да.
- Средняя молекулярная масса полимера, содержащегося в синовиальной жидкости у человека составляет 3 140 000 Да

Структурное звено гиалуроновой кислоты



Содержание гиалурононовой кислоты

- В теле человека весом 70 кг в среднем содержится около 15 граммов гиалурононовой кислоты, треть из которой преобразуется (расщепляется или синтезируется) каждый день.

Синтез гиалуроновой кислоты

- Гиалуроновая кислота синтезируется классом встроенных мембранных белков, называющихся гиалуронат-синтетазами (HAS)
- В организмах позвоночных содержатся три типа гиалуронат-синтетаз: HAS1, HAS2 и HAS3

Синтез гиалуроновой кислоты

- Эти ферменты удлиняют молекулу гиалуроновой кислоты, поочерёдно присоединяя к исходному полисахариду глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин
- В процессе синтеза полимер экструдируется («выдавливается») через клеточную мембрану в межклеточное пространство

Катаболизм гиалуроновой кислоты

- Гиалуроновая кислота расщепляется семейством ферментов, называемых **гиалуронидазами**
- В организме человека существуют по меньшей мере семь типов гиалуронидазоподобных ферментов, некоторые из них подавляют опухолеобразование.

Особенности гиалуроновой кислоты в разных тканях: хрящевая ткань

- Гиалуроновая кислота — важный компонент суставного хряща, в котором присутствует в виде оболочки каждой клетки (хондроцита)
- В хряще формируются крупные отрицательно заряженные агрегаты, поглощающие воду
- С возрастом длина полимера гиалуроновой кислоты в хряще сильно уменьшается, хотя общее количество ее увеличивается.
- Снижение длины цепей гиалуроновой кислоты ухудшает упругие свойства хряща (развитие артрозов, остеохондроза и т.д.)

Кожа и гиалуроновая кислота

- Гиалуроновая кислота входит в состав кожи, где участвует в регенерации ткани
- Принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток,

Кожа и гиалуроновая кислота

- При чрезмерном воздействии на кожу ультрафиолета, происходит её воспаление («солнечный ожог»), при этом в клетках дермы прекращается синтез гиалуроновой кислоты и увеличивается скорость её распада
- Быстрое снижение содержания гиалуроновой кислоты в коже может стимулировать процесс развития злокачественных опухолей кожи

Новые направления в исследовании роли гиалуроновой кислоты

- Гиалуроновая кислота участвует в системе врождённого иммунитета
- Продукты разложения гиалуроновой кислоты (олигосахариды и крайне низкомолекулярные гиалуронаты) проявляют проангиогенные свойства – способствуют росту и восстановлению сосудов в области повреждений
- Недавние исследования показали, что фрагменты гиалуроновой кислоты способны индуцировать воспалительный ответ в макрофагах и дендритных клетках при повреждениях тканей и отторжении трансплантированной кожи.

Использование препаратов гиалуроновой кислоты (гиалуронаны, гели гиалуроновой кислоты)

- Катаракта (помутнение хрусталика)
- Остеоартрит и другие болезни суставов: эндопротезы синовиальной жидкости;
- Хирургическая среда для офтальмологических операций;
- Препараты для мягкого увеличения тканей и заполнения морщин (в том числе в виде внутрикожных инъекций) в косметической хирургии

Использование гиалуронидаз для коррекции рубцов

- Расщепляют гиалуроновую кислоты в тканях на короткие фрагменты
- При этом снижается плотность рубцовой ткани
- Стимулируется образование новых сосудов и улучшается кровоснабжение
- Активируется деление клеток эпителия в зоне введения гиалуроноидазы

Формирование протеогликанов соединительной ткани

- СГАГ входят в состав сложных белков, которые называются **ПРОТЕОГЛИКАНАМИ**
- СГАГ составляют в протеогликанах 95 % их веса