

# Соединительная ткань. Биохимия межклеточного матрикса.

1. Общая характеристика макромолекул – основных компонентов межклеточного матрикса.
2. Коллаген, строение, биосинтез, функции, распад
3. Эластин, строение, свойства, функции
4. Глюкозаминогликаны, протеогликианы, строение, свойства, функции.
5. Адгезивные белки, представители, строение, функции.
6. Факторы роста

## Межклеточный матрикс. Основные положения.

- Ткань, в которой межклеточный матрикс занимает более значительный объем , чем клетки - **соединительная ткань**.
- Межклеточный матрикс - сложный комплекс макромолекул, которые секретируются в основном blastными клетками, погруженными в матрикс - фибробластами и специализированными osteo-, хондро-, одонто-, цементобластами.
- Эти клетки активно поглощают глюкозу, кислород , что сопровождается образованием АТФ, необходимую для обеспечения синтеза белков, ферментов и др.
- Защитную функцию – кластные клетки – макрофаги, фиброкласты, остеокласты, способные к фагоцитозу и расщеплению фагоцитированного материала в лизосомах.
- Межклеточный матрикс разных органов отличается количественным соотношением разных макромолекул.
- **Соединительная ткань может быть минерализованной**, в которой клетки погружены в твердый матрикс и доля его неорганических компонентов по отношению к органическим очень велика.
- Кость, дентин, цемент- разновидности соединительной ткани **мезенхимального происхождения**;

## Основные компоненты межклеточного матрикса

А. Структурные белки: *коллаген, эластин*;

Б. Неколлагеновые адгезивные белки: *фибронектин, остеоонектин, ламинин, нидоген*.

Связывают молекулы между собой, обеспечивая интеграцию макромолекул в матриксе.

В. гетерополисахариды – *гликозаминогликаны (ГАГ), протеогликаны*.

Г. факторы роста – гликопротены;

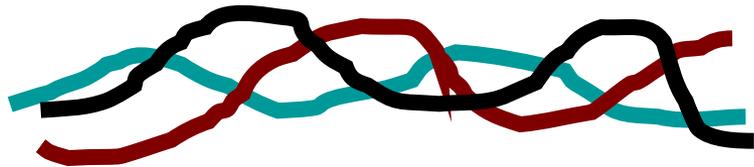
**Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани**

- **Коллаген - фибриллярный белок** –гликопротеид-основной белок кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, хряща, костей, зубов. **В минерализованных тканях – матрица минерализация (кости, дентин, цемент)**
- Составляет 25-30% от общего белка в организме.
- Существует 19 видов коллагена (построены по единому принципу).
- **Основу органического матрикса дентина, цемента представляет коллаген I типа.**
- Коллаген синтезируют и секретируют многие клетки матрикса, но главные продуценты – фибробласты и их разновидности – хондро-, одонто-, остео-.

## Коллаген. Строение

Молекула коллагена (**тропоколлаген**) представляет спираль из 3 про- $\alpha$ -цепей, **одинаковой** длины.

про- **$\alpha$ -цепь** – необычная полипептидная цепь, построенная из последовательных **триплетов гли- X – Y**, где «X» и «Y» - **любые аминок-ты**, (как правило, заменимые), **но чаще «X» - это пролин** (1/4 от всех аминокислот), «Y» - **оксипролин или оксилизин**.



В матриксе молекулы коллагена образуют **фибриллы**, обладающие огромной прочностью и практически не растяжимы. Необычайные механические свойства коллагена связаны с его **первичной и пространственной структурой**.

# Этапы синтеза созревания коллагена.

## Внутриклеточный этап

- Сложный, многоэтапный процесс начинается в клетке, заканчивается в матриксе.

### ***I. Внутриклеточный этап в фибробластах***

#### **1. Синтез про- $\alpha$ - цепей на полирибосомах клетки, связанных с ЭПР.**

При синтезе используются **не оксипроизводные пролина и лизина, а пролин и лизин**. *Цепи синтезируются более длинные, чем в дальнейшем зрелые. У них есть концевые пептиды, которые в дальнейшем не используются в спирализации и отщепляются на внеклеточном этапе.*

**Цепи из рибосом перемещаются в ЭПР**

# Этапы синтеза созревания коллагена.

## Внутриклеточный этап

### 2. Гидроксилирование пролина и лизина в про- $\alpha$ -цепи (посттрансляционная реакция).

Протекает в ЭПР. Реакции катализируют **оксигеназы** – **пролилгидроксилаза** и **лизилгидроксилаза**. Кофактор ферментов **ионы  $Fe^{++}$** , для поддержания их в восстановленной форме **необходим витамин С,  $O_2$**

Значение гидроксилирования:

**Гидроксигруппа оксипролина** необходима для дальнейшего формирования **тройной  $\alpha$ -спирали** за счет образования **водородных связей** между про- $\alpha$ -цепями.

**Гидроксигруппа оксилизина** необходима для последующего образования **ковалентных связей** между молекулами троколлагена при дальнейшей сборке фибрилл.

При дефиците витамина С – в дальнейшем формируются менее прочные молекулы коллагена – хрупкость сосудов, кровоточивость десен, выпадение зубов - **цинга**

## Особенности про- $\alpha$ -цепи

**Про- $\alpha$ -цепь** имеет особенности, которые обеспечивают особенности пространственной структуры молекулы коллагена:

Каждая третья аминок-та в цепи – **глицин** (аминокислота без радикала) обеспечивает плотность витка при формировании третичной структуры;

Пролин, гидроксипролин – иминокислоты ( NH-группа), стабилизируют вторичную структуру цепи, не водородными связями ( не могут образовываться), а взаимодействиями между **пиррольными кольцами** - радикал пролина ( силы отталкивания). В результате спираль более развернутая, по сравнению с туго закрученной спиралью глобулярных белков, что дает больше возможностей для образования связей при дальнейшей сборке фибрилл коллагена.

## Этапы биосинтеза коллагена. Внутриклеточный этап ( продолжение)

3. Гликозилирование остатков аминокислот  
(аспарагиновой и оксипролина).

4. **Три про- $\alpha$  - цепи спонтанно скручиваются** , образуя суперспираль (проколлаген).

Молекулы проколлагена выделяются из клетки в межклеточный матрикс.

Практически готовая молекула – трехцепочечная  $\alpha$ -спираль (но в про- $\alpha$  - цепях еще имеются ненужные больше концевые пептиды)

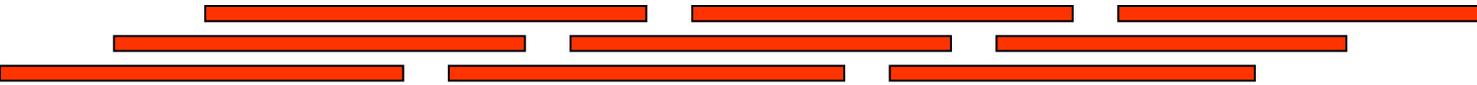
## Синтез коллагена. Внеклеточный этап.

1. Отщепляются концевые пептиды про- $\alpha$ -цепей в составе молекулы проколлагена. **Образуются молекулы коллагена (тропоколлаген) –  $\alpha$ -цепи – «палочкообразные» молекулы одинаковой цепи, готовые к самосборке коллагеновых фибрилл.**



# Образование фибрилл в межклеточном матриксе

- Образование фибрилл из молекул коллагена
- Фибриллы представляют **ступенчато расположенные ряды молекул коллагена**, со сдвигом на  $1/4$  относительно друг друга. Молекулы не связаны между собой **«конец в конец»**. Предполагается, что в минерализованных тканях **это центры минерализации**



Фибриллы укрепляются **межцепочными ковалентными сшивками**, образуя **зрелый коллаген**. В образовании сшивок участвует **лизин и гидроксизин и их производные - аллизин и оксиаллизин** (продукт окислительного дезаминирования). **Сшивки «лиз-лиз» или бифункциональные сшивки**. Образование сшивок катализирует фермент **лизилоксидаза** с кофактором **Си<sup>++</sup>**, необходимы витамины **В6 и РР**. При снижении активности лизилоксидазы и недостатке **Си<sup>++</sup>, В6, РР** – снижается прочность, упругость коллагена. С возрастом кол-во сшивок увеличивается – коллаген жесткий и хрупкий.

# Коллаген. Обмен. Регуляция.

- **Коллаген** – медленно обменивающийся белок. Большинство протеолитических ферментов тканей и протеазы ЖКТ **не гидролизуют нативный коллаген**.
- Гидролизует коллаген специфический фермент тканевая **коллагеназа** (металлопротеиназа, кофактор- цинк, синтезируют – фибробласты, макрофаги). «Разрезает» сразу все три пептидные цепи молекулы коллагена в одном месте. Образующиеся фрагмента растворимы и способны далее разрушаться разными тканевыми протеазами. Активность зависит от соотношения активаторов и ингибиторов.
- Распад коллагена – **единственный источник свободного гидроксипролина**. Содержание его в крови и моче отражает **скорость катаболизма коллагена**.
- Синтез коллагена увеличивается в заживающей ткани. К ране усиливается миграция фибробластов, усиливается синтез компонентов межклеточного матрикса ( в основном коллагена), на месте раны образуется рубец, состоящий из хаотично расположенных фибрилл коллагена. Подобно происходит замещение погибающих клеток соединительной тканью при циррозе печени, в мышцах при дистрофии и т.п.
- Глюкокортикоиды  синтез; эстрогены 

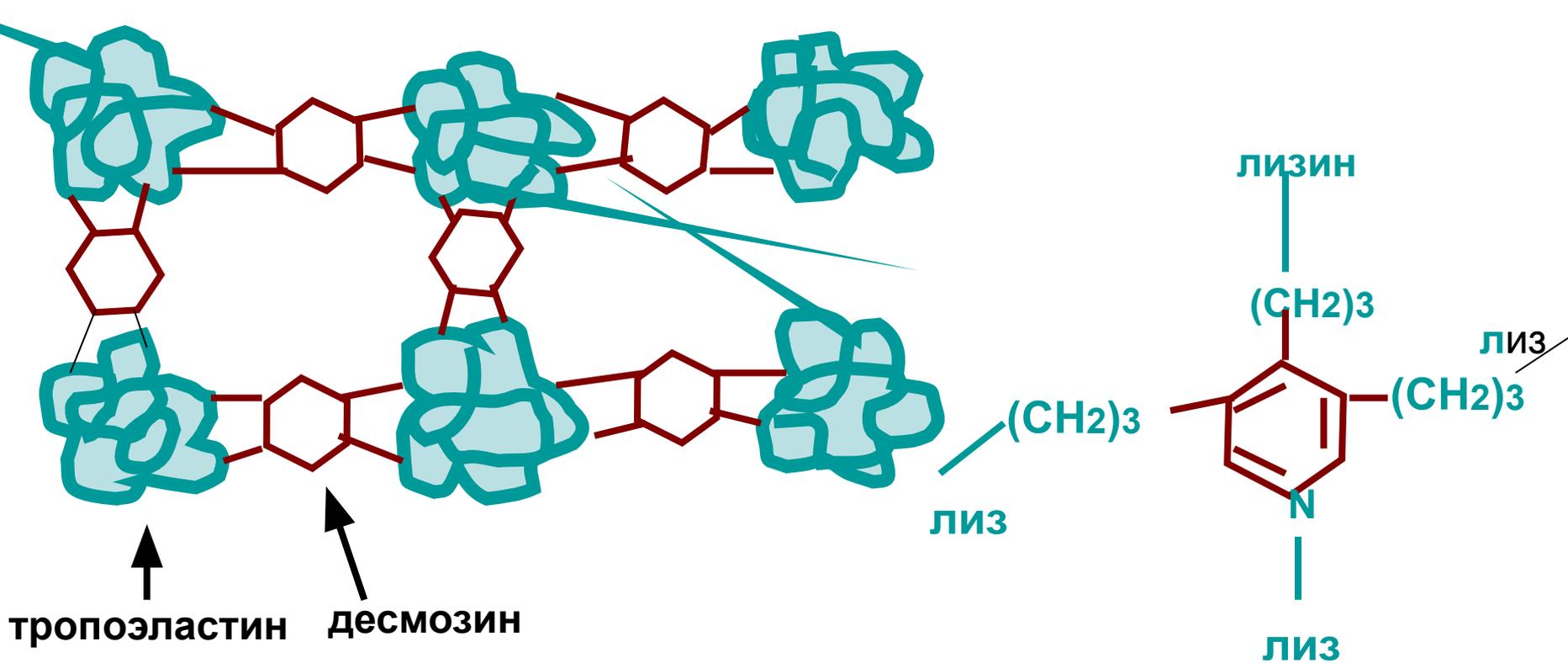
# Эластин

- **Эластин** –гликопротеин - основной компонент многокомпонентной системы – эластичных волокон межклеточного вещества стенок кровеносных сосудов, периодонта, подслизистого слоя губ и щек, легких, кожи.
- Первичная структура представлена пептидной цепью, состоящей из 800 преимущественно аминокислот с гидрофобным радикалом. Эластин синтезируется как растворимый мономер, имеющий конфигурацию неупорядоченной глобулы (**тропоэластин**). Глобулы связываются между собой с помощью структур – **десмозинов**, образуя сетчатую структуру в форме тяжа **-эластин приобретает конечную форму, которая характеризуется нерастворимостью высокой стабильностью и очень низкой скоростью обмена.**

## Эластин. Структура. Десмозины

- **Десмозины (от гречес. *связка*)** – структуры которые и обеспечивают волокну эластичные, резиноподобные свойства т.е. обеспечивает растяжение в нескольких направлениях и возвращение в исходное состояние. **Десмозины формируются радикалами лизина, принадлежащего двум или трем или четырем молекулам тропоэластина при формировании эластичных волокон.**

# Эластин. Образование связей между молекулами эластина



В образовании десмозинов участвует лизилоксидаза. Лизилоксидаза предварительно дезаминирует три из четырех молекул лизина. Кофактор  $Сi^{++}$ , необходим витамин В6

Катаболизм эластина. Нарушение структуры - причины и следствие

**Катаболизм эластина катализирует эластазы.**

Наиболее активная эластаза – эластаза нейтрофилов.

При воспалении, высвобожденная из нейтрофилов эластаза ингибируется  $\alpha$ -1 –антитрипсином. Эластаза десны неактивна.

При развитии **воспаления, и как следствие, длительной секреции в очаг воспаления** эластаза вызывает серьезные повреждения тканей.

Поэтому при гингивите и пародонтите наблюдается деструкция эластических волокон в тканях пародонта.

**Причины нарушения структуры эластина:** 1. снижение активности лизилоксидазы при дефиците  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{B}_6$  ;  
2. Дефицит фермента при наследственных заболеваниях;  
3. Синдром Менкеса – нарушение всасывания  $\text{Cu}^{++}$

**Возможные последствия :**

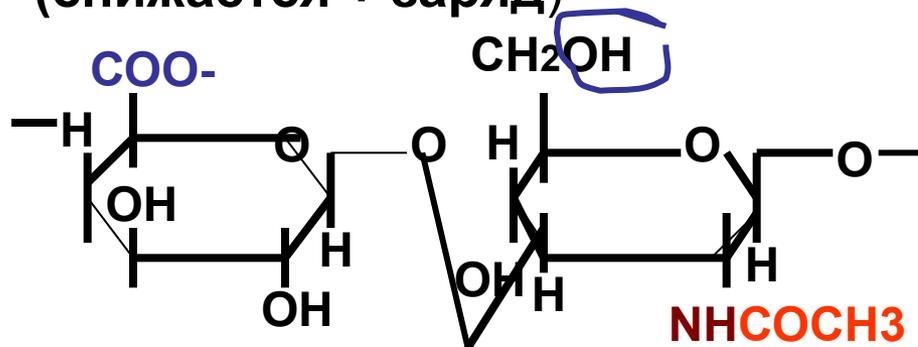
- нарушение **эластических** свойств эластина в альвеолярных стенках альвеол легких, что ведет к эмфиземе легких ( растяжение альвеол воздухом), дефектом аорты, клапанов сердца, пародонтиты и др.

# Протеогликаны. Глюкозаминогликаны (ГАГ).

Состояние матрикса зависит от соотношения коллагена и протеогликанов.

Протеогликаны - крупные молекулы, содержат до 95% ГАГ и 5% белка. Образуют основное вещество соединительной ткани могут составлять до 30% сухой массы тканей.

ГАГ (гетерополисахариды) – линейные **отрицательно заряженные** цепи из повторяющихся структурных единиц – дисахаридов. Первый мономер дисахарида (практически во всех случаях) - **глюкуроновая кислота, либо идуроновая**. Вторым мономером дисахарида – производное аминсахара – **ГЛЮКОЗАМИН ИЛИ ГАЛАКТОЗАМИН**. Их аминогруппа часто ацетилирована (снижается + заряд)



Это мономер глюкуроновой кислоты

Аминсахара дисахаридов других ГАГ имеют сульфатную группу

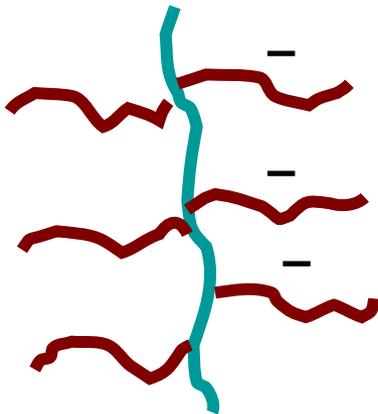
Глюкуроновая к-та

ацетилглюкозамин

## Глюкозаминогликаны. Протеогликаны.

В настоящее время известна структура шести классов ГАГ: гиалуроновая кислота, два класса хондроитинсульфатов, дерматансульфаты, кератансульфаты, гепарансульфаты. Все построены по единому принципу.

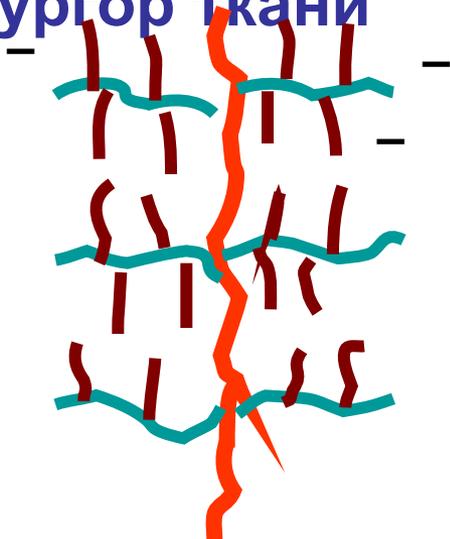
- В свободном виде в клетках ГАГ незначительное кол-во. Все, кроме **гиалуроновой кислоты**, ковалентно связаны с **коровым белком (5%)**, образуя **протеогликаны**.



## Агрегаты протеогликанов. Гиалуроновая кислота

В матриксе протеогликаны образуют агрегаты, занимающие большие объемы матрикса. Связующая молекула – **гликуроновая кислота**. К ней присоединяются (до сотни молекул) отрицательно заряженные протеогликаны, образуя комплексы. В этом комплексе **отрицательно заряженные цепи протеогликанов** взаимоотталкиваются, занимая значительный объем, активно присоединяют воду, катионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  и др. И таким образом, формируют

**тургор ткани**



## Функции протеогликанов и ГАГ

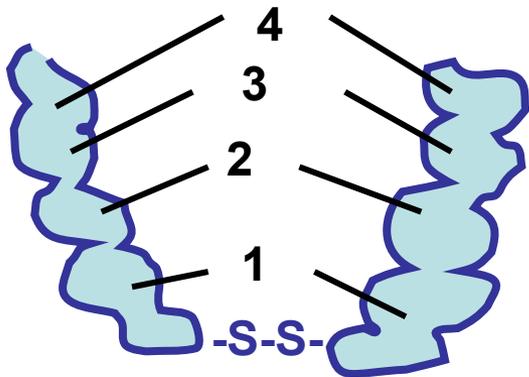
- Обеспечивают тургор тканей; в суставной жидкости стекловидном теле глаза - роль смазочного материала.
- Выполняют роль молекулярного сита –регулируя перемещение крупных молекул в матриксе; препятствуют распространению патогенных микробов;
- Обуславливают вязкость, смягчают трение между позвоночными дисками и костями;
- *Определяют степень жесткости соединительной соединительных тканей в сочетании с упругостью и эластичностью.*
- В составе тканей зуба ( гл. образом, дентина-дентиновых канальцах и цемента) содержатся преимущественно гиалуроновая кис-та, хондроитинсульфаты, кератансульфат.

## Распад протеогликанов и ГАГ

- Распад – физиологический процесс обновления макромолекул.
- В распаде протеогликанов участвуют **протеиназы и гликозидазы**. В матриксе происходит **протеолиз корового белка**; далее ГАГ по механизму эндоцитоза поступают в клетку далее в лизосомы, где цепи ГАГ гидролизуются **гликозидазами ( $\beta$ - глюкуронидаза) и фосфатазами**. В итоге образуются **моносахара и сульфат**.
- Распад глюкуроновой кислоты до олигосахаров катализируется **гиалуронидазой** (далее др. гликозидазы).
- **При воспалении тканей парадонта бактериальные гиалуронидазы** расщепляют **гиалуроновую кис-ту** до дисахаридов, способствуя снижению вязкости матрикса , что позволяет им в дальнейшем беспрепятственно повреждать клетки.
- В других тканях –мукополисахаридозы( болезнь накопления) – недостаточность лизосомальных ферментов-

# Адгезивные белки – неколлагеновые гликопротеины

Белки адгезии обеспечивают интеграцию («склеивание») клеток и компонентов матрикса. К ним относятся: фибронектин, ламинины, интегрины, нидоген (единый принцип) **Фибронектин** – основной. Синтезируется многими клетками, в зависимости от типа клеток различается по структуре, но принцип строения сходный. Молекула состоит из **двух сходных цепей**, соединенных дисульфидными связями, Каждая субъединица имеет **несколько доменов**, на каждом из которых есть **центры связывания** с различными компонентами и клетками матрикса.



1. Протеогликаны
2. Клетки
3. Коллаген
4. Гиалуроновая кислота

## Факторы роста

**Факторы роста** – низкомолекулярные гликопротеиды, стимулирующие или ингибирующие пролиферацию клеток, т.е. клеточное деление (митоз), клеточный рост, межклеточное взаимодействие и дифференцировку клеток в т.ч. синтез белков (чаще на уровне транскрипции). **Это местные регуляторы, действующие по пара- и аутокринному механизмам.**

Многообразие факторов роста. К ним относятся:

**Трансформирующий фактор роста (ТФР)** – мощный индуктор синтеза белков внеклеточного матрикса (активируют функции одонтобластов в процессе регенерации дентина).

**Морфогенетический белок кости (МБК)**-кислый гликофосфопроteid. Синтезируется одонтобластами в пульпе ответ на внешние раздражители для образования заместительного дентина.

**Инсулиноподобный фактор роста (ИФР)**