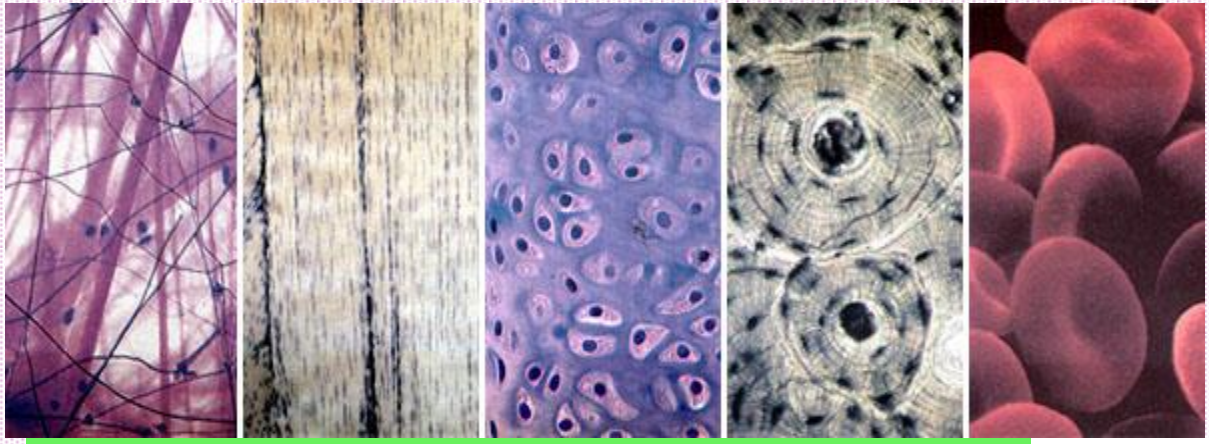
ЛЕКЦИЯ:
БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



Автор: доцент МАГЛЫШ Сабина Степановна

Вопросы лекции

- 1. Особенности строения и метаболизма соединительной ткани.
- 2. Коллаген, эластин – особенности строения и метаболизма.
- 3. Неколлагеновые белки внеклеточного матрикса: гликопротеины, адгезивные белки.
- 4. Протеогликаны, гликозамингли-каны, особенности синтеза и распада.
- 5. Изменения соединительной ткани при старении.

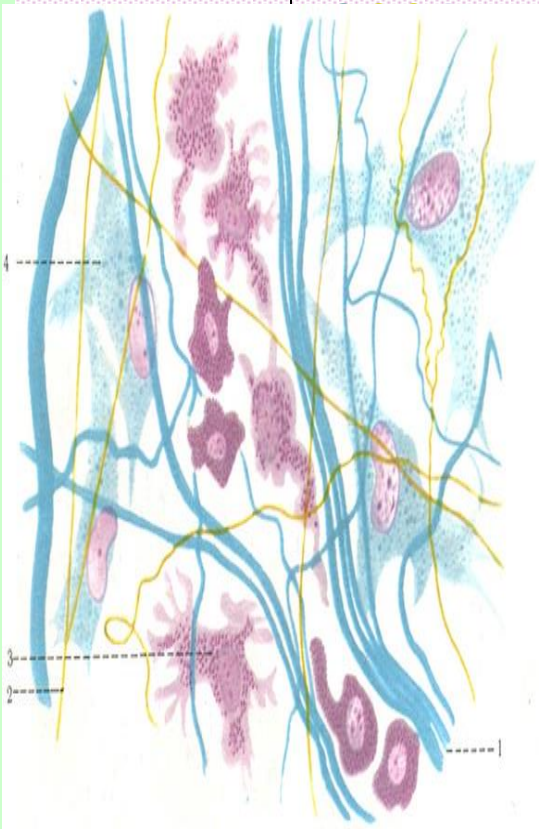
5. Изменения соединительной ткани при старении

- Снижается синтез коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты.
- Увеличивается число сшивок между полипептидными цепями в коллагене и эластине.
- Уменьшается водоудерживающая способность межклеточного вещества, кожа теряет упругость и эластичность.
- Уменьшается синтез хондроитинсульфатов, нарушается восстановление хрящей, появляются боли в суставах и позвоночнике.

1. Особенности строения и метаболизма соедини-тельной ткани.

Соединительная ткань — это сложнейшая структурная и много-функциональная система, которая объединяет в единое целое различные органы и ткани организма и составляет примерно **50% от массы тела**.

Соединительная ткань является основной составляющей в челюстно-лицевой области.

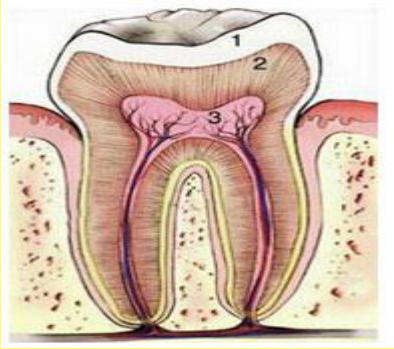


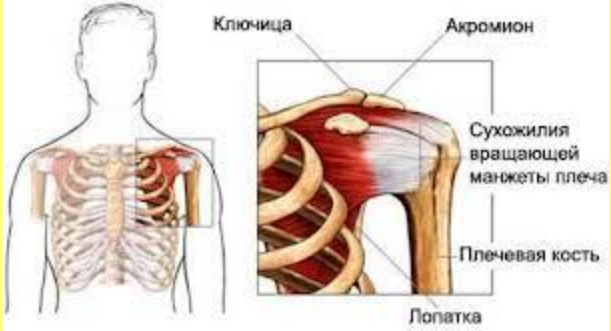
К соединительной ткани относятся: ткани костей, зубов, хрящей, сухожилий, подкожная клетчатка, жировая ткань, кровь, лимфа и др.

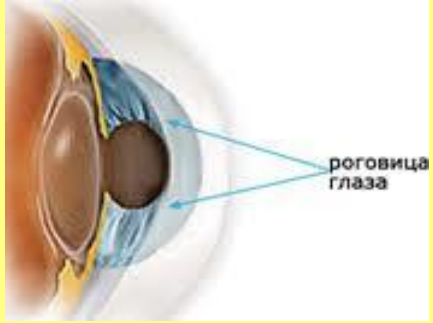
Соединительная ткань может образовывать твердые структуры костей и зубов;

Может принимать форму канатов, придавая сухожилиям большую прочность на разрыв;

Может формировать прозрачное вещество роговицы глаза и т.д.







- Несмотря на разнообразие консистенции соединительной ткани, в ее строении есть общая закономерность.
- Соединительная ткань = внеклеточный матрикс + клетки разного типа (фибробласты,
- хондро- и остеобласты, макрофаги, мезенхимные и тучные клетки, меланоциты).
- Внеклеточный матрикс в соединительной ткани занимает больше места, чем сами клетки.

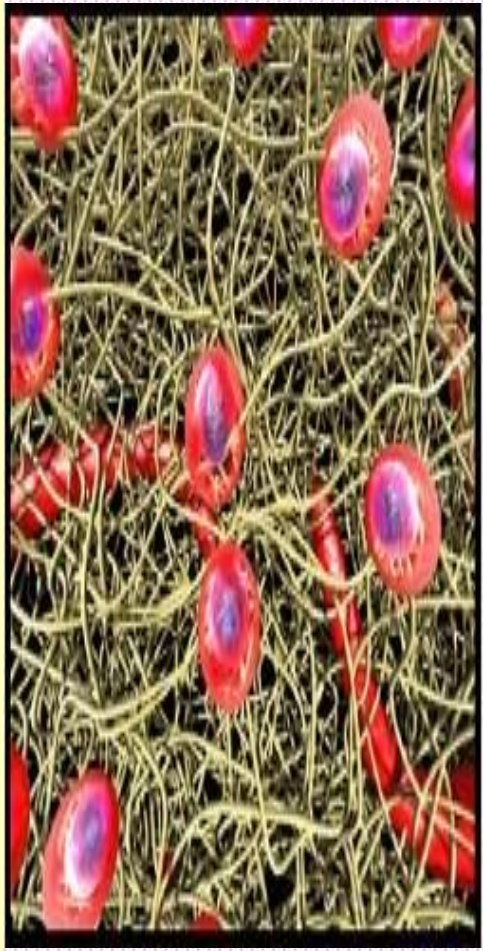


Схема строения и химического состава соединительной ткани

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

ВОЛОКНА

КОЛЛАГЕНЫ И ЭЛАСТИНЫ

МАТРИКС

НЕКОЛЛАГЕНОВЫЕ БЕЛКИ,

ПОЛИСАХАРИДЫ (ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ)

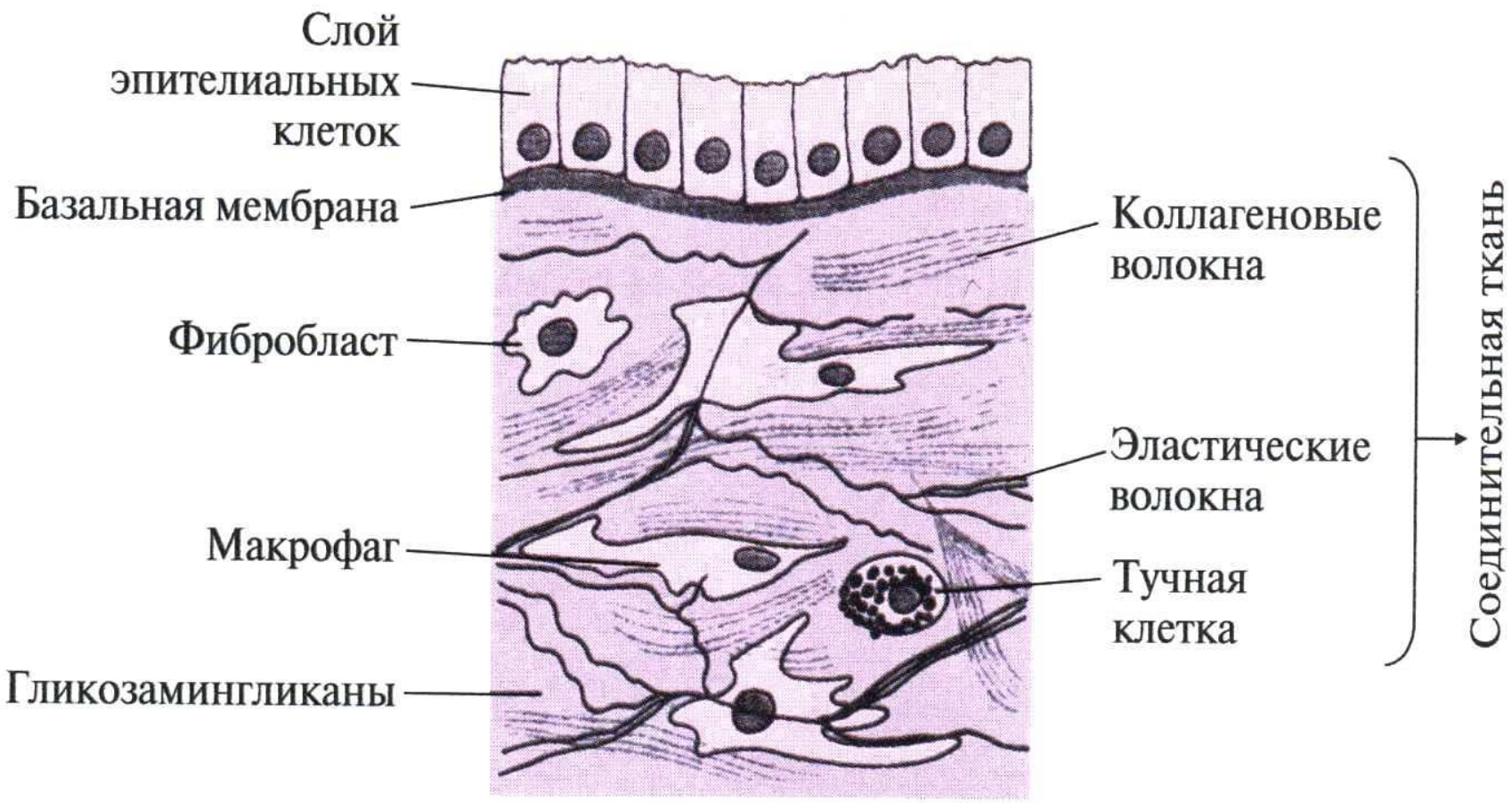
ПРОТЕОГЛИКАНЫ,

ГЛИКОПРОТЕИНЫ

РАЗНЫЕ ТИПЫ КЛЕТОК

фибробласты, хондро- и остеобласты, макрофаги, мезенхимные и тучные клетки, меланоциты

Строение соединительной ткани



Внеклеточный матрикс (ВКМ) соединительной ткани:

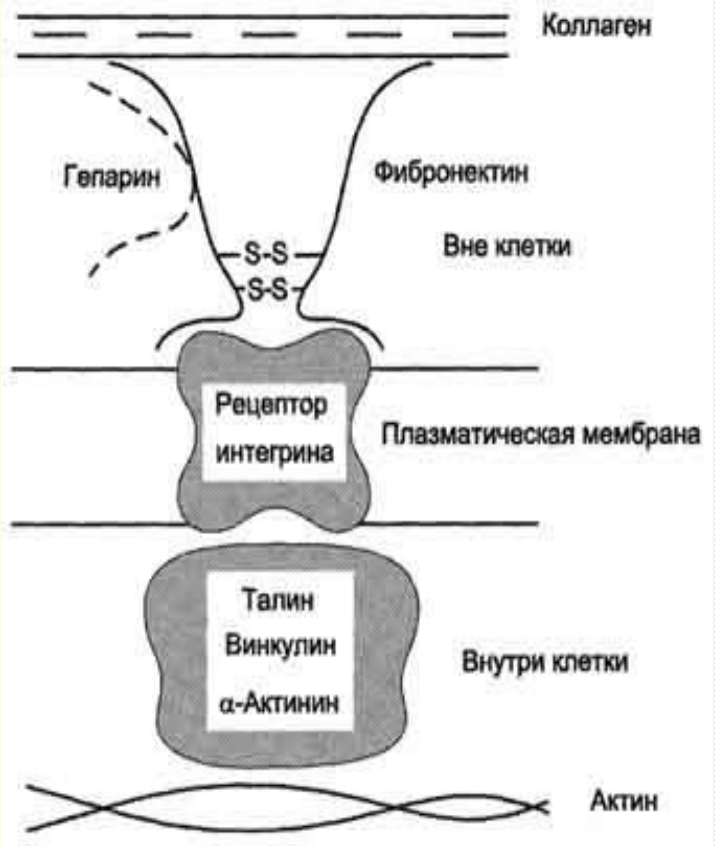
ВКМ содержит **волокна и матрикс**.

Они состоят из **разнообразных белков и полисахаридов**, в образовании которых участвуют бластные клетки соединительной ткани: **фибробласты** – коллаген и эластин; **тучные клетки** – гистамин и гепарин; **хондро- и остеобласты** – компоненты хрящей и костей; **меланоциты** – меланин.

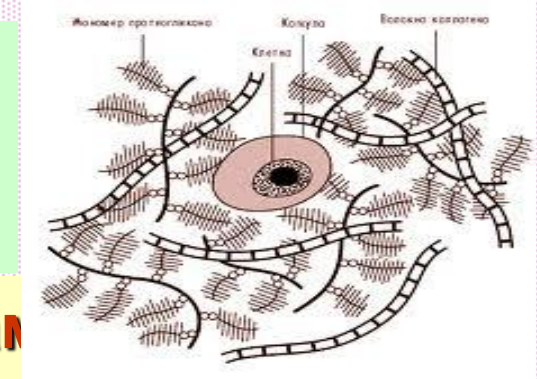
Специфическое взаимодействие этих молекул обеспечивает образование высокоупорядоченной трехмерной структуры внеклеточного матрикса.

Белки внеклеточного матрикса (ВКМ) можно разделить на 2 группы:

- **Коллагены и эластины** - семейство фибриллярных белков, которые **образуют волокна**. Они составляют **75%** от общего количества белков и являются основными структурными белками ВКМ;
- **Неколлагеновые белки** (около **25%**) - это **регуляторные белки, ферменты,** а также **адгезивные белки**, обеспечивающие связывание различных компонентов матрикса между собой и с клеточными мембранами.

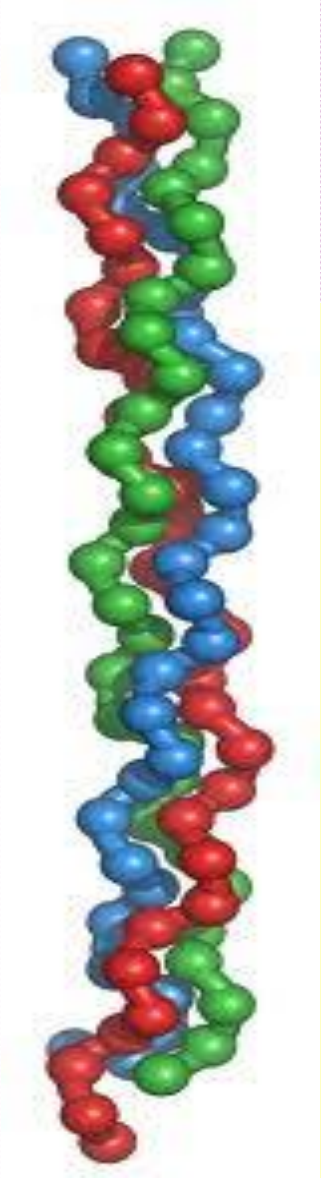


Полисахариды внеклеточного матрикса



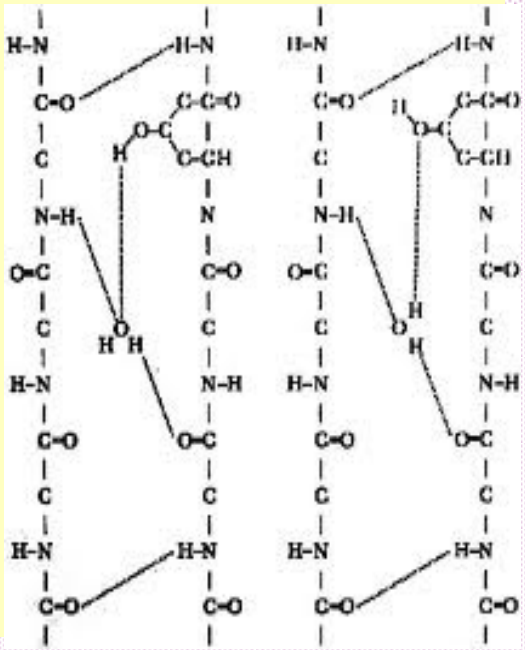
- Представлены **гликозамингликанам** которые состоят из структурных единиц - **дисахаридов**. Гликозамингликаны различаются составом повторяющихся в них дисахаридов и их количеством. Могут быть в свободном или связанном виде.
- Гликозамингликаны связываясь с белками, образуют:

1. **протеогликаны** – высокомолекулярные соединения, включающие **белковый (5%)** и **углеводный (95%)** компоненты;
2. **гликопротеины** – включающие **10-20% углеводов** и **80-90% белков**.



2. Коллагены, эластины - особенности строения и метаболизма

Молекулы **коллагенов** имеют общий принцип организации: суперспираль, полученная при скручивании **трех полипептидных α – цепей**, где отдельные цепи связаны водородными связями.



Количество аминокислот в каждой из α – цепей около **1000**.

Особенности аминокислотного состава коллагена

Полипептидная α - цепь коллагена состоит из повторяющихся триплетов:

[Гли-X-Y],

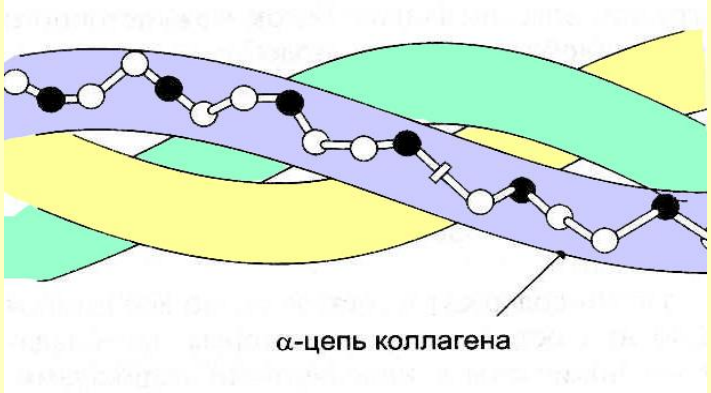
где Гли – глицин, X и Y могут быть любыми аминокислотами, но чаще всего:

X –пролин или аланин

Y - гидроксипролин или гидроксилизин.

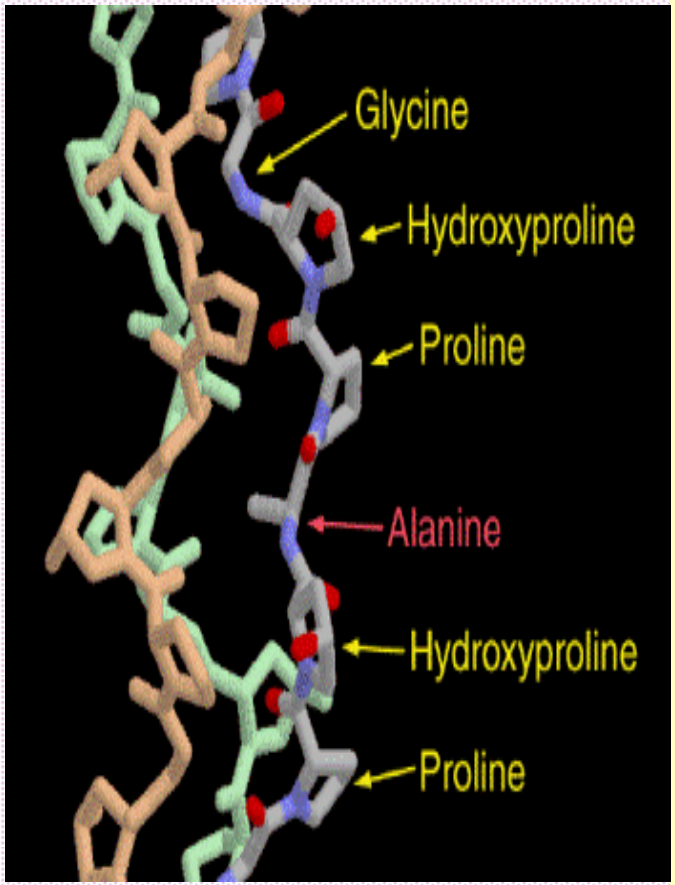
Коллаген содержит 33% глицина.

На рисунке аминокислотные остатки глицина окрашены в черный цвет, а других аминокислот – в белый.



Схематически цепь коллагена может быть представлена следующим образом:

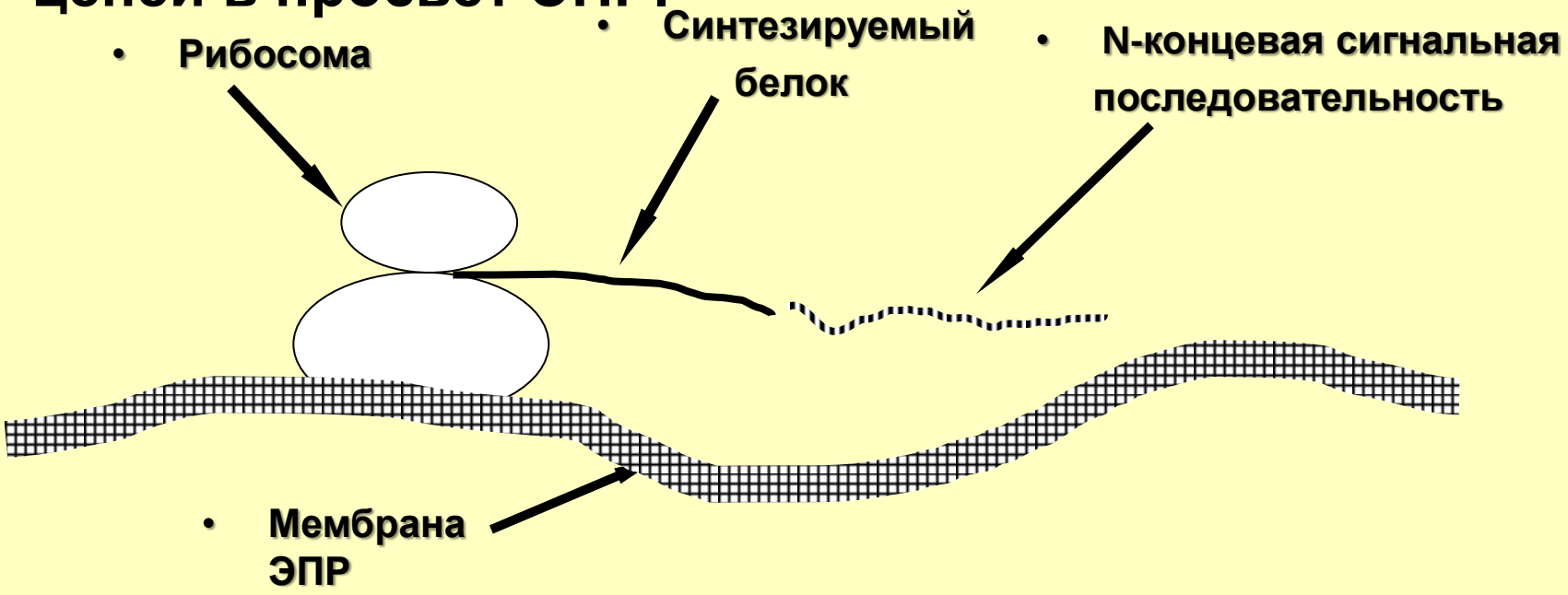
Гли- Х- ГиПро – Гли- Про – ГиЛиз – Гли- Х- ГиПро



- **Коллаген содержит в основном заменимые аминокислоты и очень мало метионина, тирозина и гистидина.**
- **Коллаген почти не содержит цистеина и триптофана.**
- **Изгибы α - цепи вызывает аминокислотный остаток пролина.**
- **Глицин обеспечивает плотность укладки трех полипептидных цепей т.к. не имеет радикала и может находится внутри тройной спирали.**

Синтез коллагена

Коллаген синтезируется в основном внутри фибробластов - клеток соединительной ткани в виде препроколлагена, содержащего на N – конце сигнальную последовательность из 100 аминокислотных остатков, облегчающих перемещение α – цепей в просвет ЭПР.



Созревание коллагена (процессинг)

После синтеза цепи коллагена следует сложный многоступенчатый процесс - созревания коллагена.

Включает 2 этапа:

I - внутриклеточный

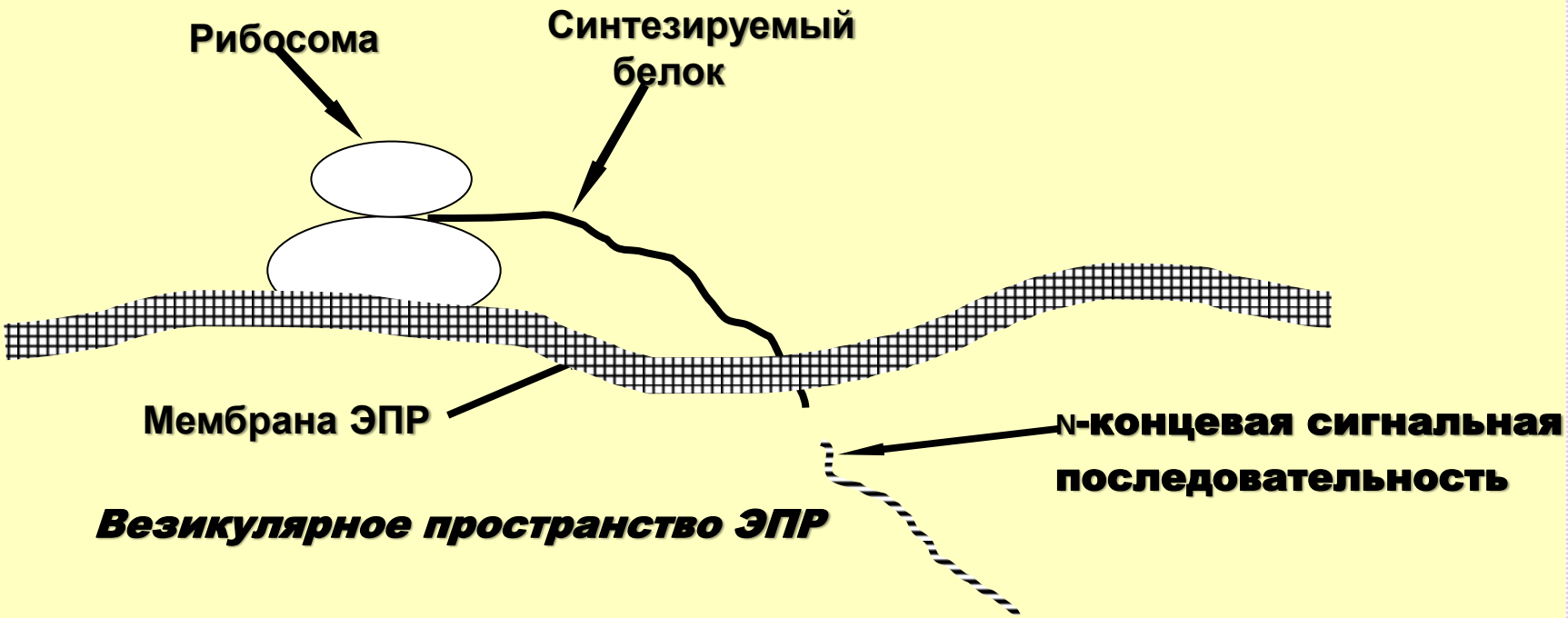
II - внеклеточный

На **I этапе** происходит пострансляционная модификация полипептидных цепей препроколлагена.

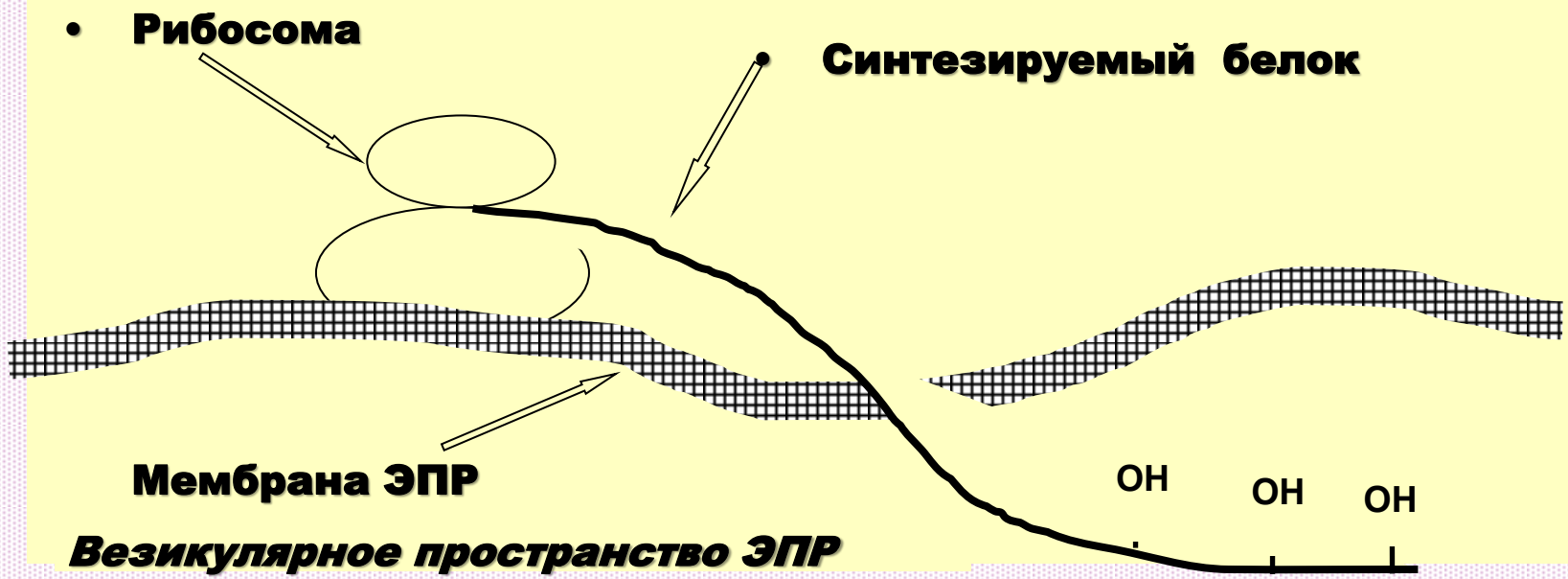
На **II этапе** образуются зрелые коллагеновые волокна.

I. Внутриклеточный этап включает ряд последовательных изменений цепи препроколлагена:

1) Отщепление сигнальной последовательности от N-конца препроколлагена и образование **проколлагена**.



2) Гидроксилирование пролина и лизина проколлагена гидроксилазами в полости ЭПР

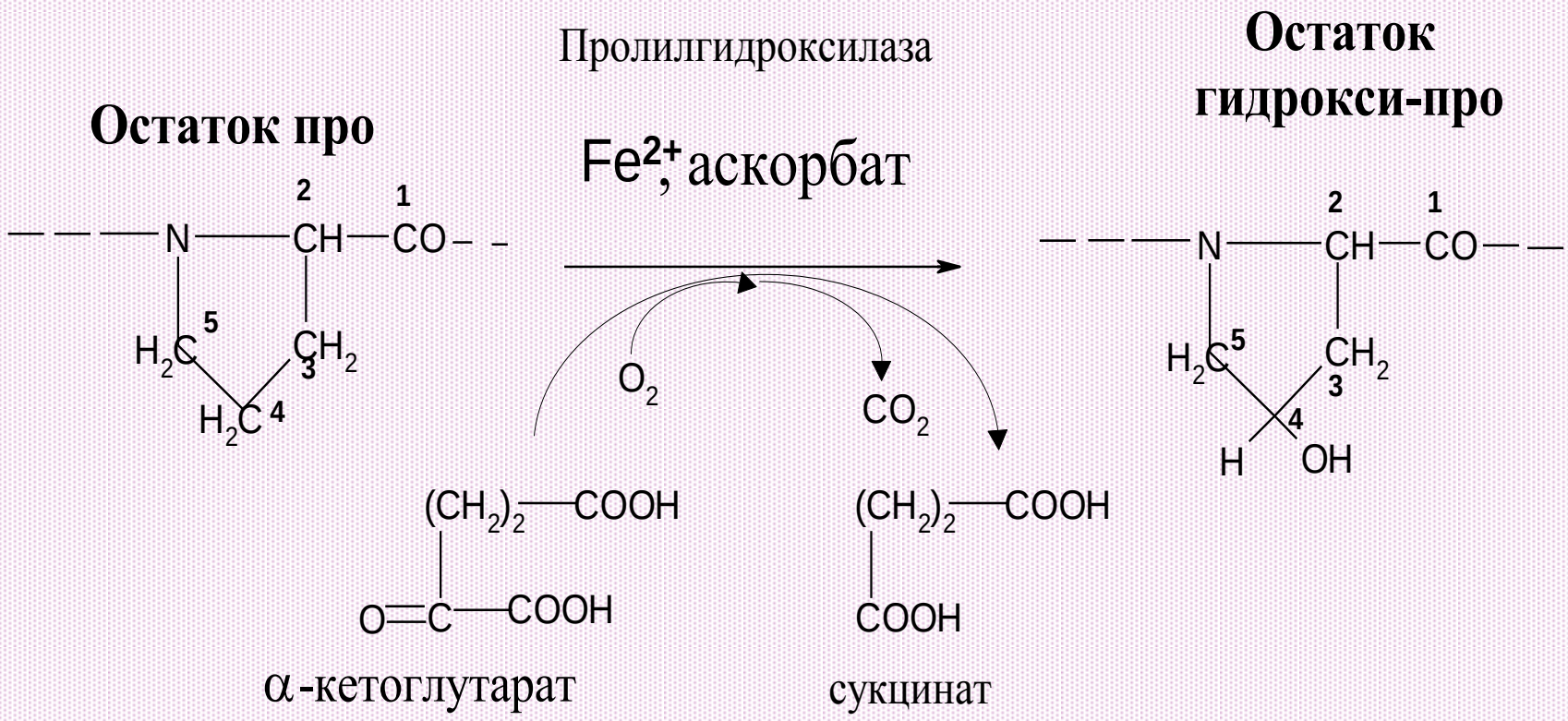


Гидроксипролин участвует в образовании водородных связей в тройной спирали коллагена.

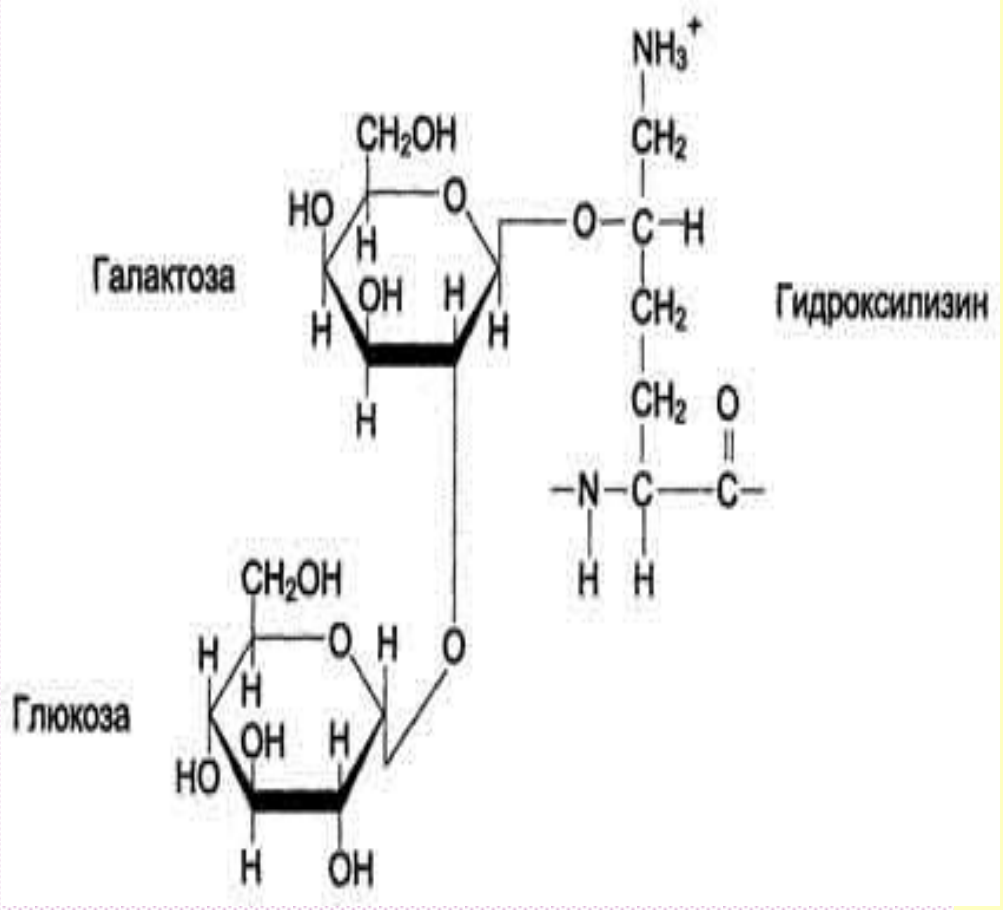
Гидроксилизин подвергается гликозилированию и образуется **аллизин**, который участвует в образовании сшивок между молекулами коллагена при сборке фибрилл.

Гидроксилазы содержат в активном центре атом Fe^{2+}, в качестве кофермента выступает витамин С.

Источником атома кислорода в реакциях гидроксилирования является молекула кислорода.



3) Гликозилирование (присоединение остатков сахаров) гидроксилизина под действием гликозилтрансфераз



Углеводные компоненты связываются с ОН - группами гидроксилизина О - гликозидными связями с образованием аллизина.

Чаще всего углеводными компонентами являются глюкоза или дисахарид галактозил-глюкоза.

4) Формирование **тройной спирали проколлагена**, который затем секретируется из клетки.

Каждая **α – цепь проколлагена** соединяется **водородными связями** с двумя другими α – цепями проколлагена.

Образуются **дисульфидные связи** внутри- и между полипептидными цепями.

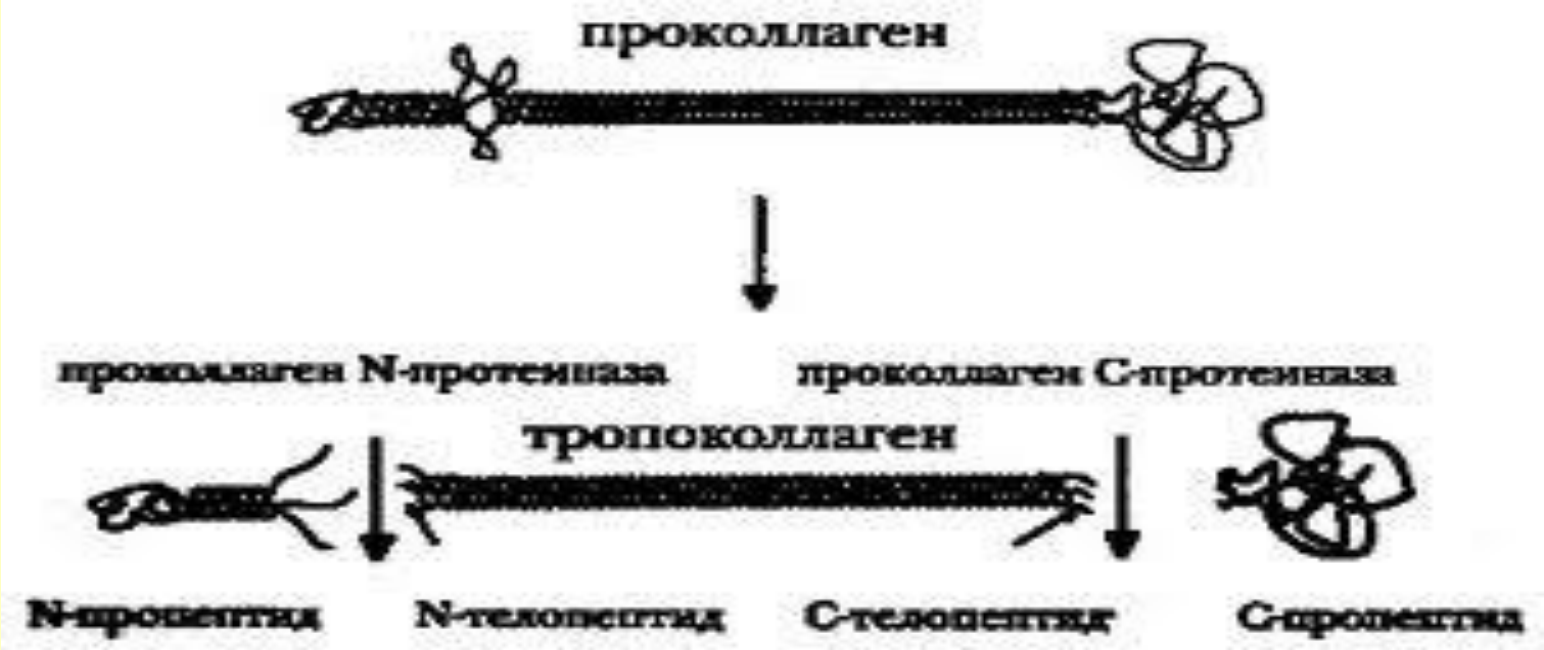
Дисульфидные связи внутри цепей возникают между остатками **цистеина** на С- и N- концах проколлагена (С- и N – пептиды).

Дисульфидные связи на С- и N-концах проколлагена важны для предотвращения образования крупных фибрилл.

II. Внеклеточный этап созревания включает ряд последовательных изменений:

1. Образование молекулы тропоколлагена после отщепления от проколлагена N – и C – концевых пептидов.

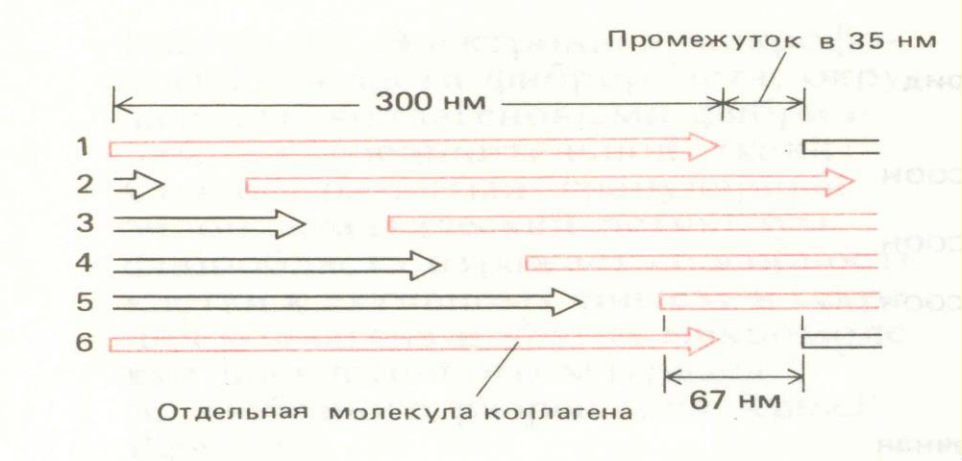
Тропоколлаген – структурная единица фибрилл.



2) Формирование фибрилл коллагена

Из молекул тропоколлагена происходит сборка коллагеновых фибрилл, в которых одна нить тропоколлагена сдвинута по отношению к другой примерно **на ¼ своей длины**.

На стыках молекулы тропоколлагена не примыкают друг другу вплотную, между ними остается просвет длиной в **35-40 нм**. В твердых тканях эти просветы выполняют роль центров минерализации.



Такое расположение повышает прочность фибрилл на растяжение.

3) Стабилизация и укрепление фибрилл коллагена и образование коллагеновых волокон

- Модифицированные аминокислоты - **гидроксипролин и гидроксилизин** играют важную роль в образовании фибрилл:
- ОН – группы **гидроксипролина** соседних цепей тропоколлагена образуют **водородные связи**, укрепляющие структуру фибрилл.
- Радикалы **лизина и аллизина** обеспечивают **поперечные сшивки** между молекулами тропоколлагена.

Возникшие альдегидные группы участвуют в образовании ковалентных связей в тропоколлагене, которые стабилизируют фибриллы:

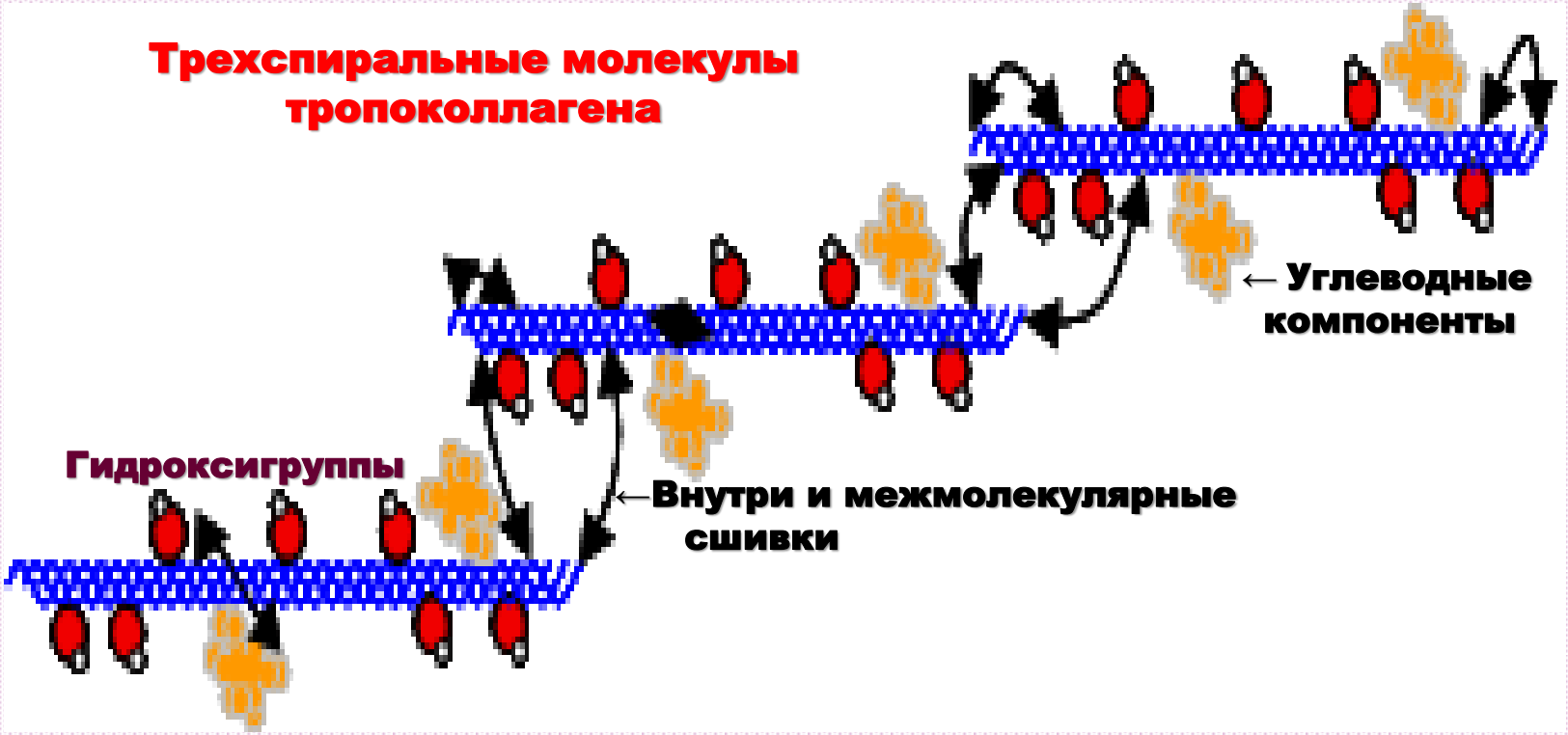
1. Альдольная сшивка –

аллизин + аллизин

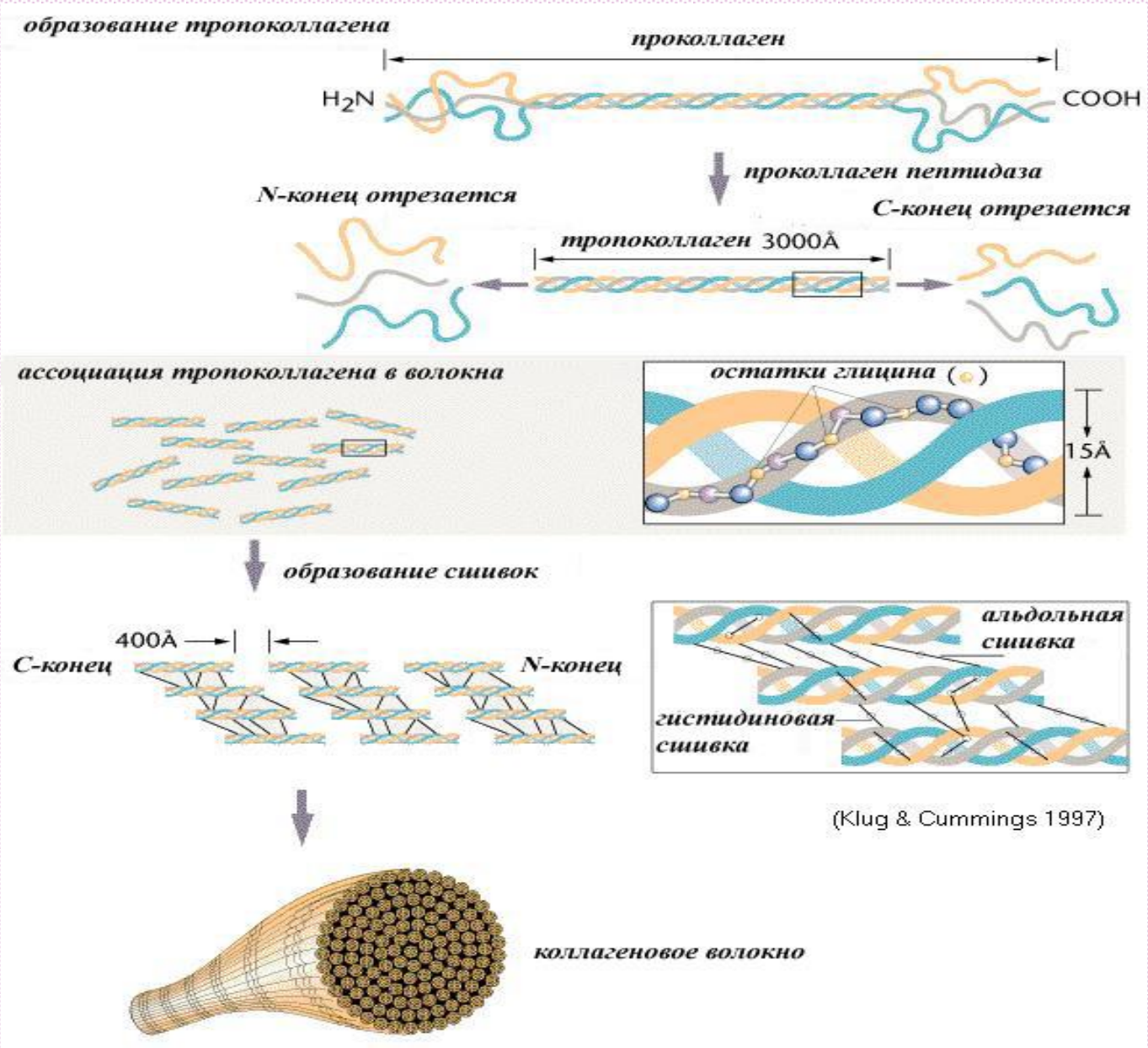
2. Альдиминная сшивка –

лизин + аллизин

На рисунке схематически представлены трехспиральные молекулы тропокол-лагена после наложения внутри и межмолекулярных сшивок, которые изображены в виде стрелок.

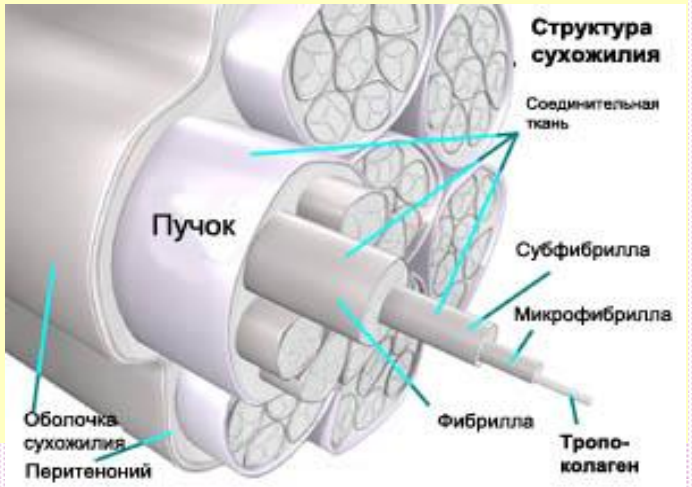


Внеклеточный этап созревания



Уникальные свойства коллагенов

- **Коллагеновые волокна** обладают огромной прочностью и практически нерастяжимы.
- Они могут выдерживать нагрузку в **10 000 раз** превышающую их собственный вес.
- Именно поэтому большое количество коллагеновых волокон, состоящих из **коллагеновых фибрилл**, входит в состав кожи, сухожилий, хрящей и костей.



Катаболизм коллагена

- Распад коллагена происходит медленно под действием **коллагеназ**.
- Основной фермент **- Ca^{2+}, Zn^{2+} - зависимая коллагеназа (метал-лопротеиназа)** расщепляет пептидные связи в определенных участках коллагена.
- Образующиеся фрагменты спонтанно денатурируют и становятся доступными для действия других **протеолитических ферментов**.

Катаболизм коллагена

Коллаген

H_2O → **Коллагеназа**

↓

Фрагменты коллагена

H_2O → **Пептидгидролазы**

↓

Ди- и трипептиды, содержащие **гидроксипролин**

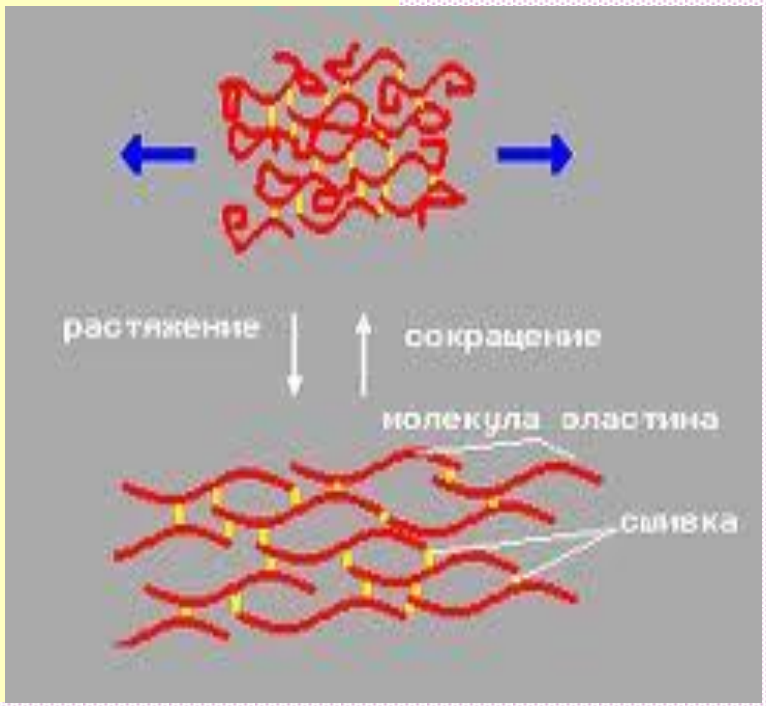
Основной маркер распада коллагена - гидроксипролин

- Важнейшим метаболитом, характеризующим скорость распада коллагена, является гидроксипролин - 85-90% этой аминокислоты освобождается в результате гидролиза коллагена.
- Повышение содержания гидроксипролина в плазме крови увеличивается при распаде коллагена и нарушениях его созревания, что может приводить к развитию патологий - коллагенозов и фиброзов.

Эластин – структурный компонент гликопротеинов, основной компонент эластических волокон

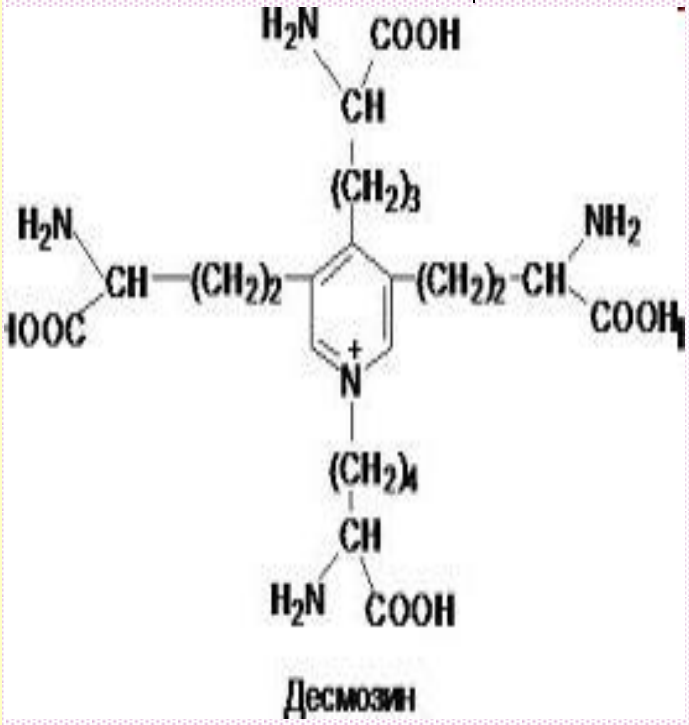
Эластин содержится в больших количествах в тканях, обладающих значительной эластичностью - кровеносные сосуды, легкие, связки.

Свойства эластичности проявляются высокой растяжимостью этих тканей и быстрым восстановлением исходной формы и размера после снятия нагрузки.



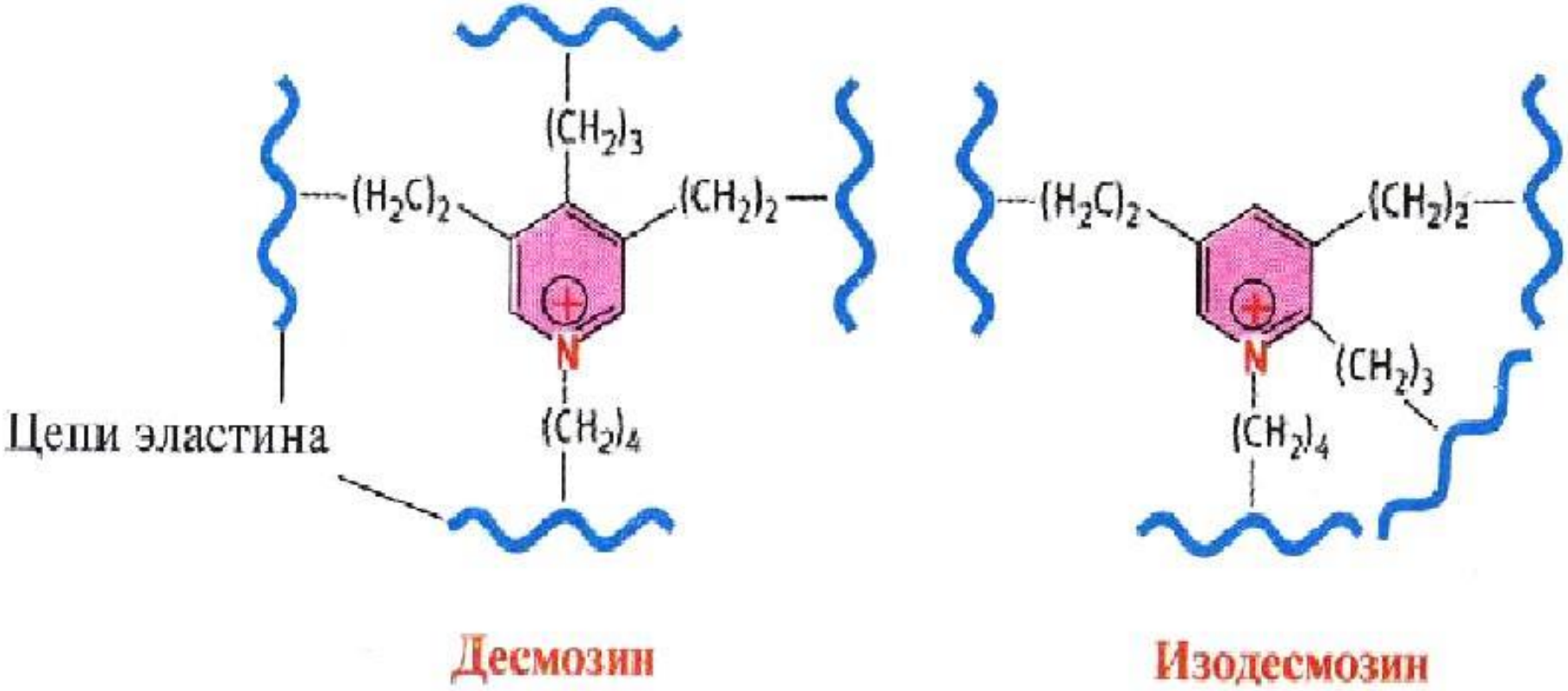
Структура эластина

- Нативные волокна **эластина** построены из молекул, соединенных в тяжи с помощью поперечных сшивок – **десмозина и изодесмозина**.
- В образовании этих сшивок участвуют остатки **аллизина и лизина** двух, трех и четырех пептидных цепей.
- Связывание полипептидных цепей **десмозинами** формирует резиноподобную сеть.



Десмозин

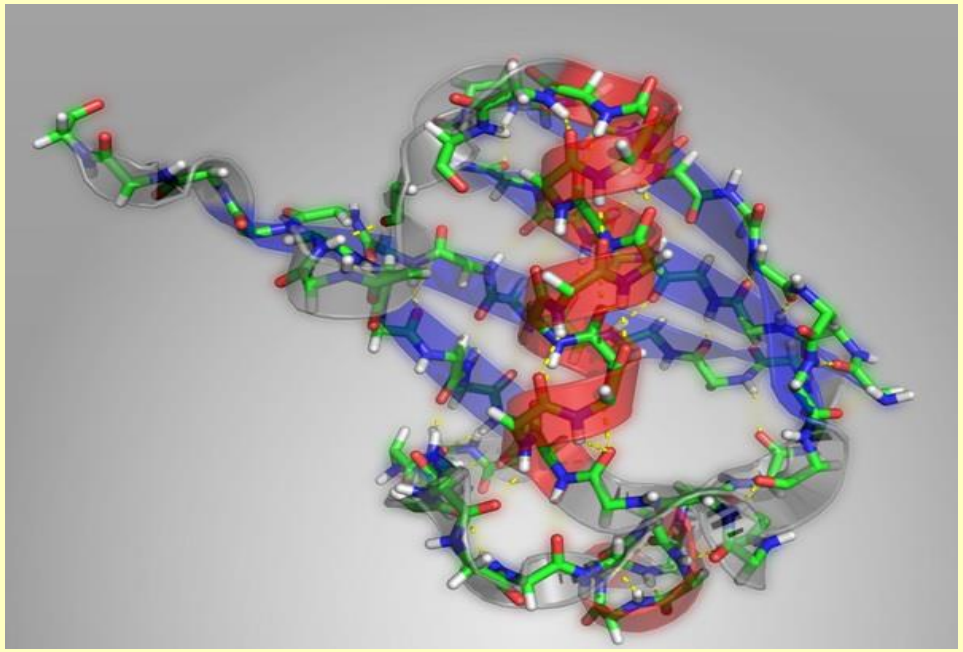
Строение десмозина и изодесмозина



3. Неколлагеновые белки внеклеточного матрикса : гликопротеины, адгезивные белки.

- К неколлагеновым белкам относятся белковые компоненты **протеогликанов и гликопротеинов, ферменты**.
- **Функции неколлагеновых белков:**

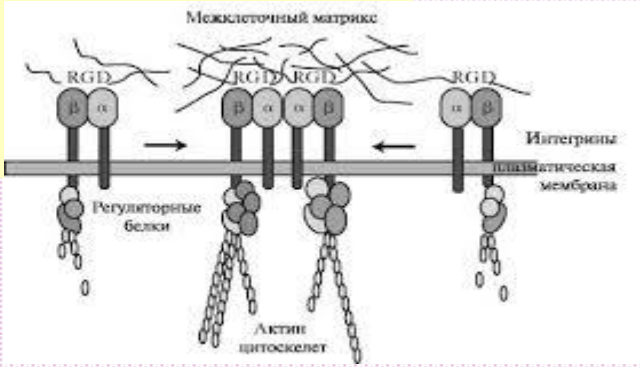
- структурная
- адгезивная
- защитная
- транспортная
- минерализующая
- ферментативная
- рецепторная
- регулирующая.



Большую часть неколлагеновых белков ВКМ составляют **гликопротеины**, выполняющие различные функции

- **Гликопротеины (ГП) ВКМ** – это разнообразные сложные белки, связанные гликозидными связями с углеводным компонентом.
- Содержание **белка** в гликопротеинах **80-90%**.
- Гликопротеины содержат остатки фосфосерина, глутамата и аспартата, которые способны связывать ионы кальция и участвовать в минерализации матрикса.
- Особенностью первичной структуры этих белков является **наличие аминокислотной последовательности (-арг-гли-асп-) – (RGD)**, ответственной за связывание с клетками.

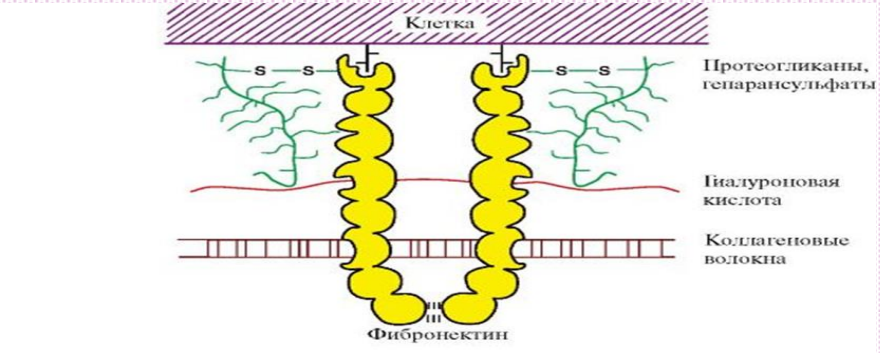
- Неколлагеновые белки со специальными свойствами, обеспечивающие связывание различных составных компонентов внеклеточного матрикса и фиксирующие в нем клетки называются **адгезивными белками**.
- В группу адгезивных белков входят **фибронектин, ламинин, нидоген, интегрины** и другие белки. По структуре могут быть гликопротеинами.



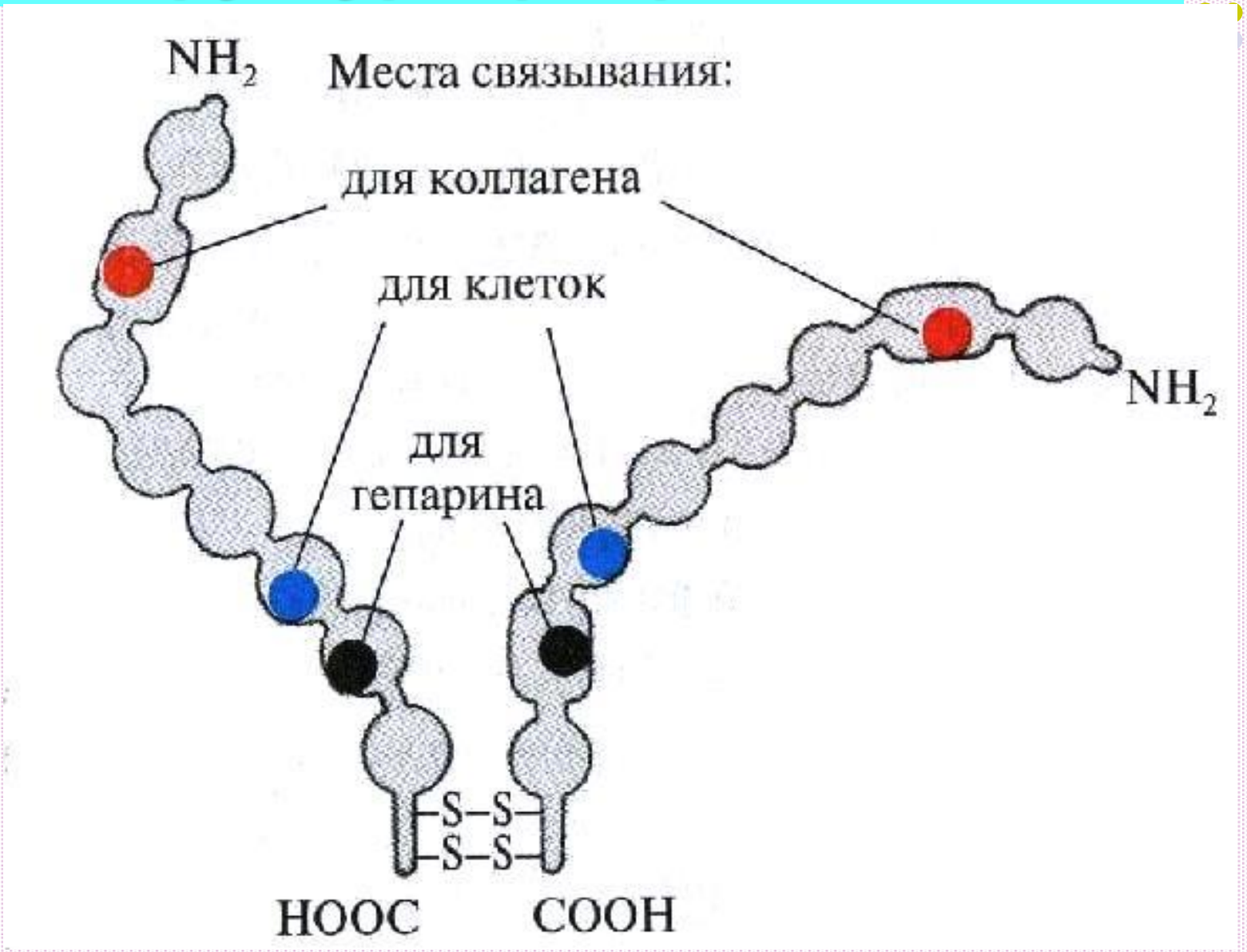
Фибронектин - ключевой адгезивный белок

Фибронектин – высокомолекулярный гликопротеин, состоит из 2 полипептидных цепей. В каждой цепи фибронектин имеет центры связывания с коллагеном, протеогликанами, гликопротенинами клеточных мембран. **Фибронектин** называют **«молекулярным клеем».**

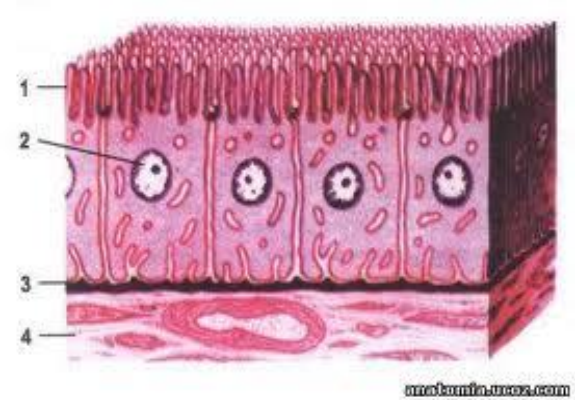
Фибринонектин содержит последовательность **Арг-Гли-Асп (RGD)** с помощью которой он может присоединятся к клеточным рецепторам и передавать информацию как внутрь, так и наружу клеток.



Структура фибронектина



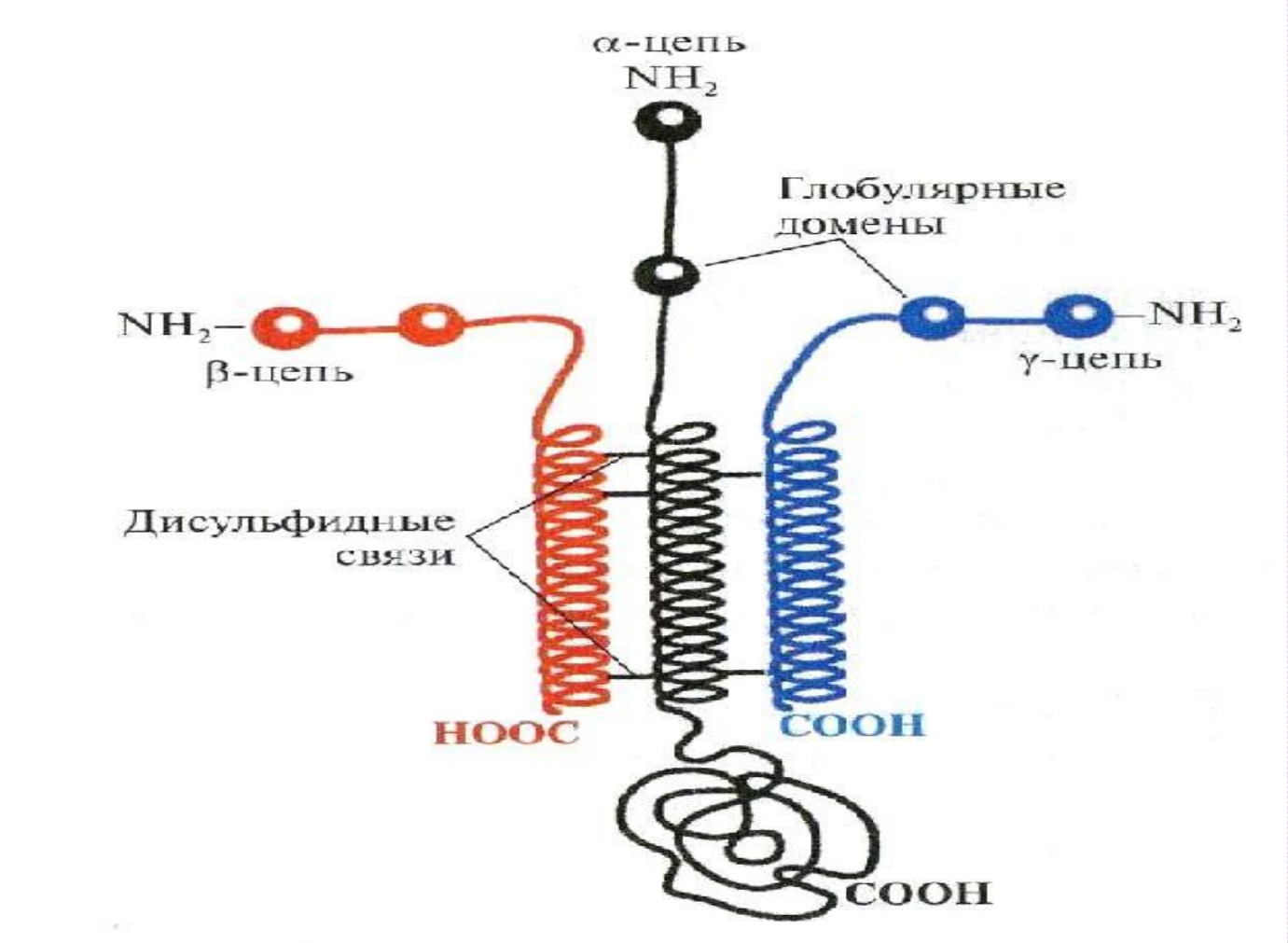
Ламинин – адгезивный белок базальных мембран (3), отделяющих соединительную ткань от эпителия



- **Ламинины** выступают в роли факторов адгезии, роста, дифференцировки клеток.
- Содержит несколько центров связывания с разными молекулами межклеточного матрикса и рецепторами клеток.
- **N- концевые группы ламинина** могут присоединять **кальций** и образовывать сетевидные структуры с помощью кальций-зависимого взаимодействия.

Строение ламинина

Ламинин – гликопротеин, состоит из трех полипептидных цепей (α, β, γ), которые укладываются в пространстве в крестообразную форму.



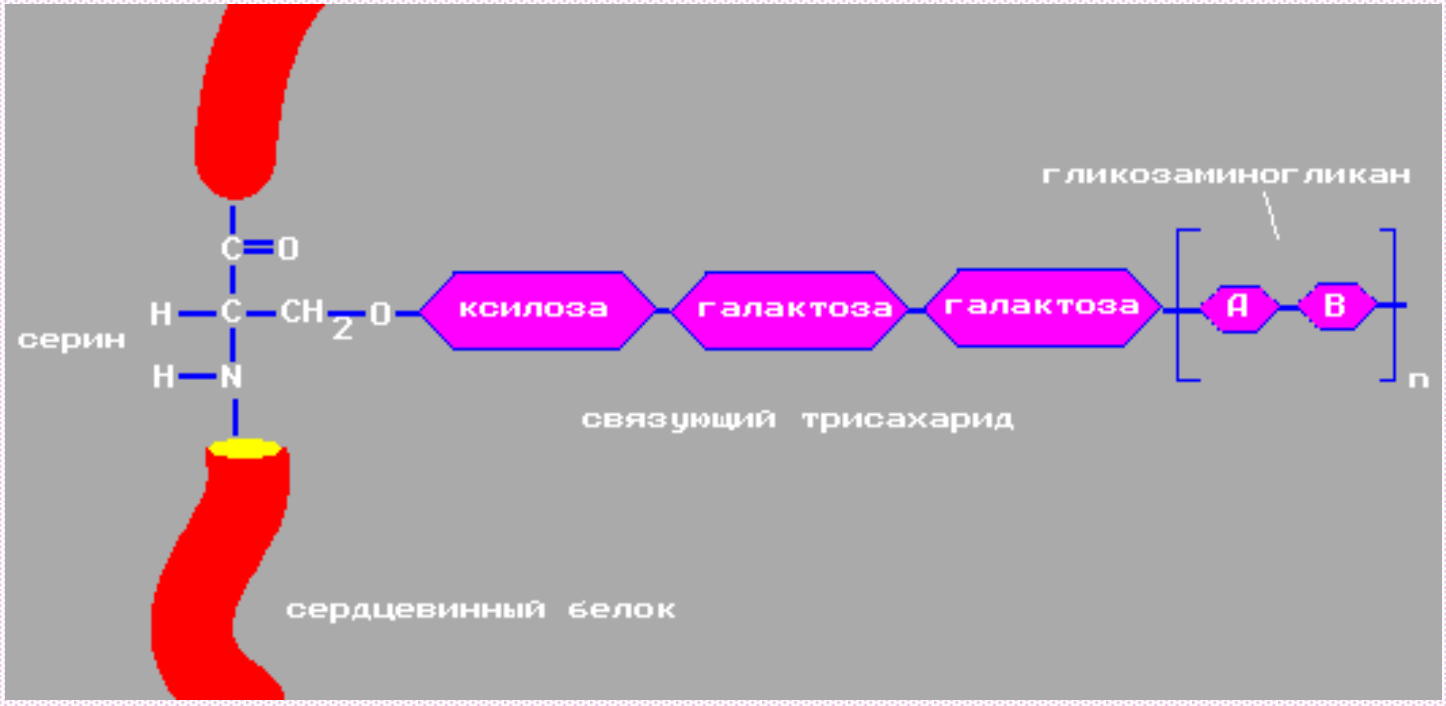
4. Протеогликаны, гликозаминогликаны, особенности синтеза и распада.

Неколлагеновые белки внеклеточного матрикса входят в состав протеогликанов

- **Протеогликаны - высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (5-10%) и гликозаминогликанов (90-95%).**
- **Они образуют основное вещество внеклеточного матрикса соединительной ткани.**
- **Протеогликаны отличаются от гликопротеинов, тем что, углеводный компонент у них гораздо больше по массе.**

Строение протеогликанов

- В структуре протеогликанов выделяют **коровый (COR) белок (от анг. core – основа, ядро, сердцевина)**, который через N- и O-гликозидные связи соединен с **трисахаридами**, связанными в свою очередь с **гликозамингликанами (ГАГ)**.

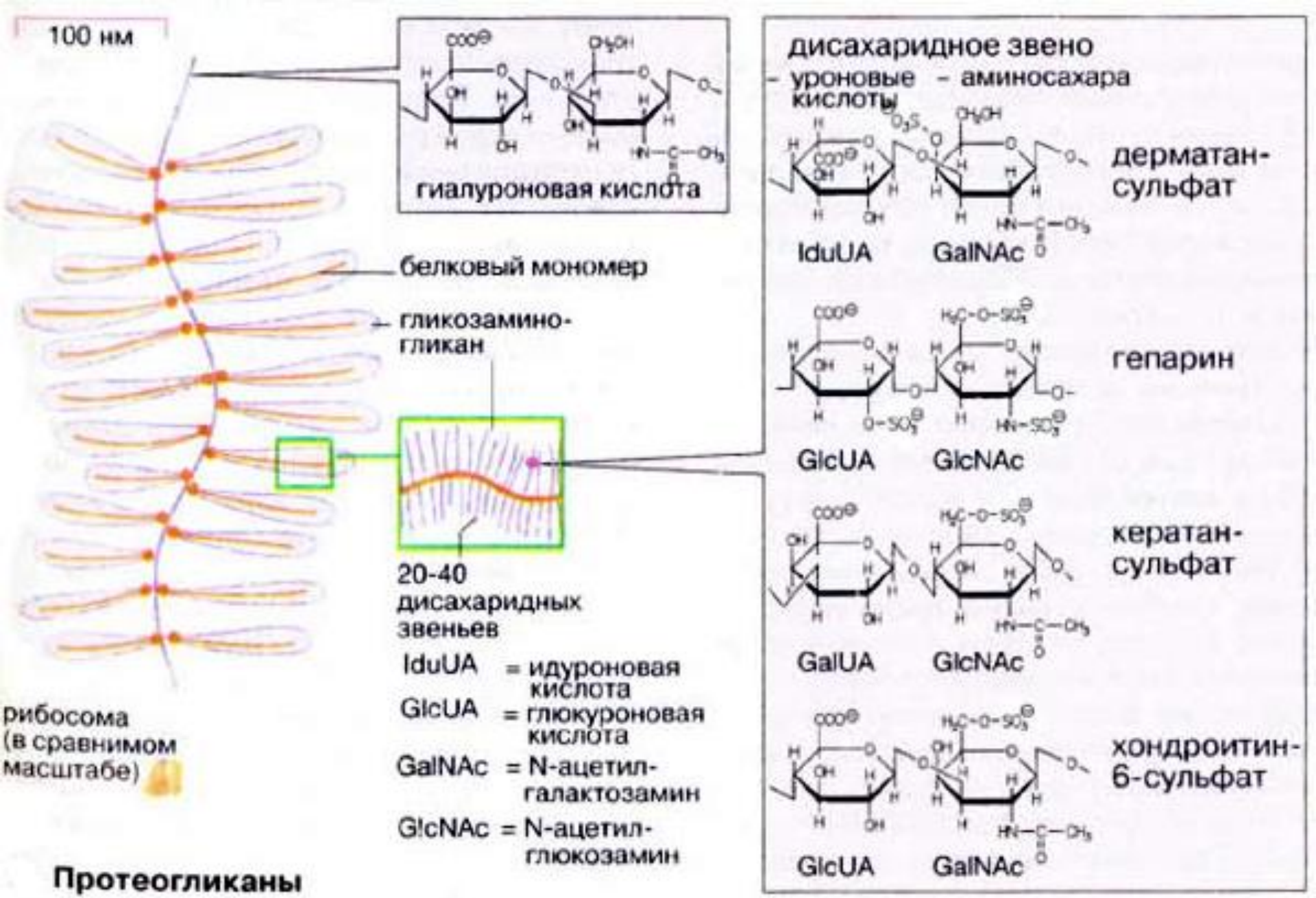


Функции протеогликанов

- Молекулы протеогликанов участвуют в сборке межклеточного матрикса, облегчают фиксацию клеток и регулируют их рост.
- Они могут образовывать комплексы с коллагеном, адгезивными белками и другими белками, защищая их углеводными компонентами от действия ферментов.
- Протеогликаны участвуют в регуляции активности сигнальных молекул.

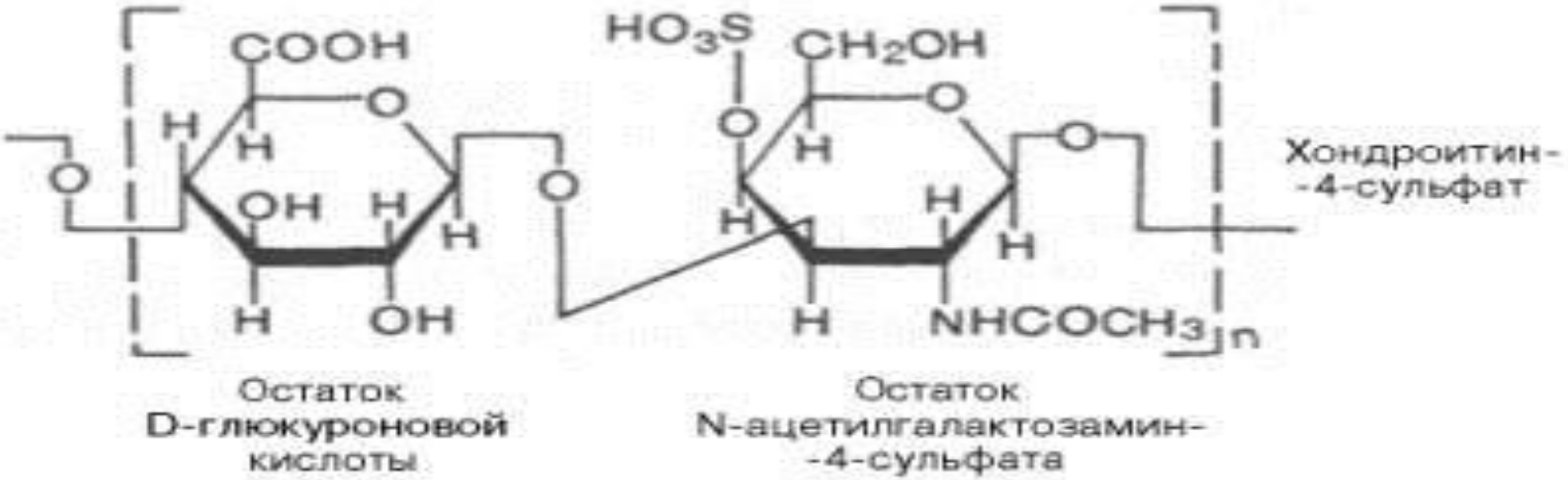
Основную часть протеогликанов составляют гликозамингликаны (ГАГ)

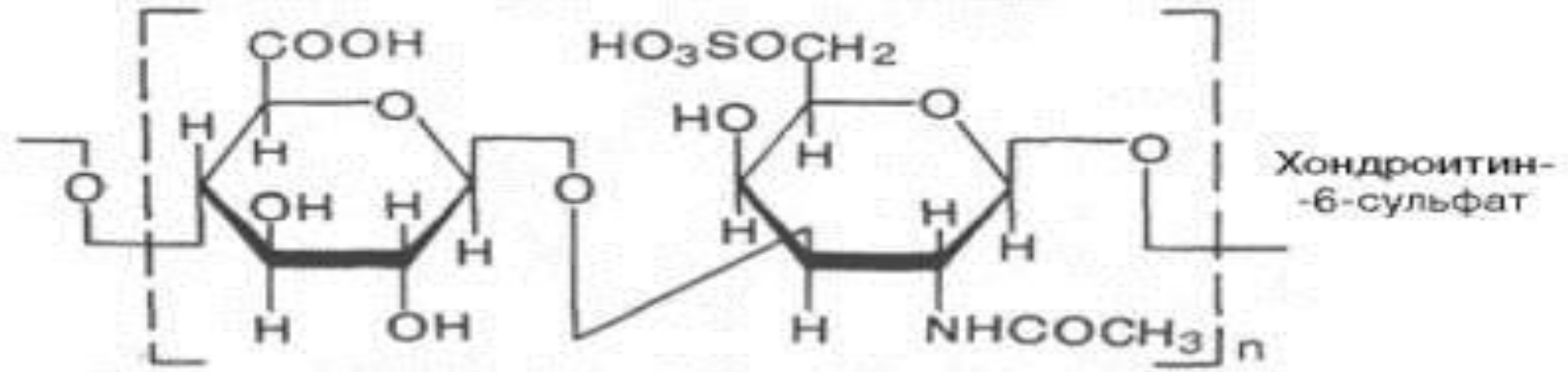
- **Гликозамингликаны** – гетерополисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридов, в состав которых входят уроновая кислота (**глюкуроновая, галактуроновая или идуроновая**) и ацетилированный гекзозамин (**N-ацетилглюкозамин или N – ацетилгалак-тозамин**).
- Самые распространенные **сульфатирован-ные** гликозаминогликаны в организме человека – **хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты, гепарансульфаты.**



Протеогликаны

Хондроитинсульфат построен из глюкуроновой кислоты и сульфатированного N–ацетилгалактозамина.





Функции гликозаминогликанов

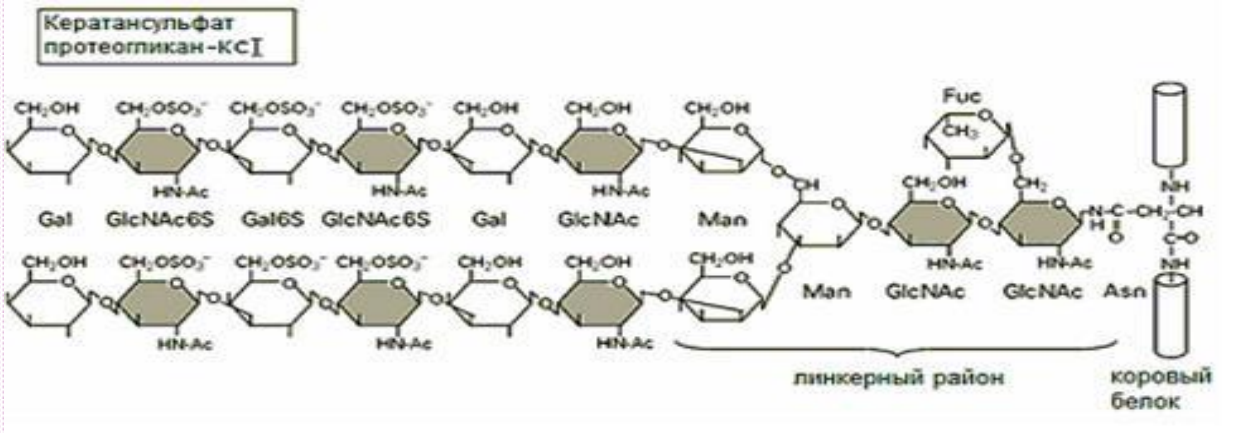
- **Гликозамингликаны (ГАГ)** участвуют в организации ВКМ, являясь основным скрепляющим веществом.
- **ГАГ** обеспечивают межклеточные коммуникации.
- **ГАГ** и протеогликаны образуют гелеподобную среду, в которой погружены фибриллярные и адгезивные белки.
- **Гликозамингликаны** могут связывать большое количество воды, тем самым придают ВКМ высокую вязкость (желеобразные свойства).

Синтез протеогликанов

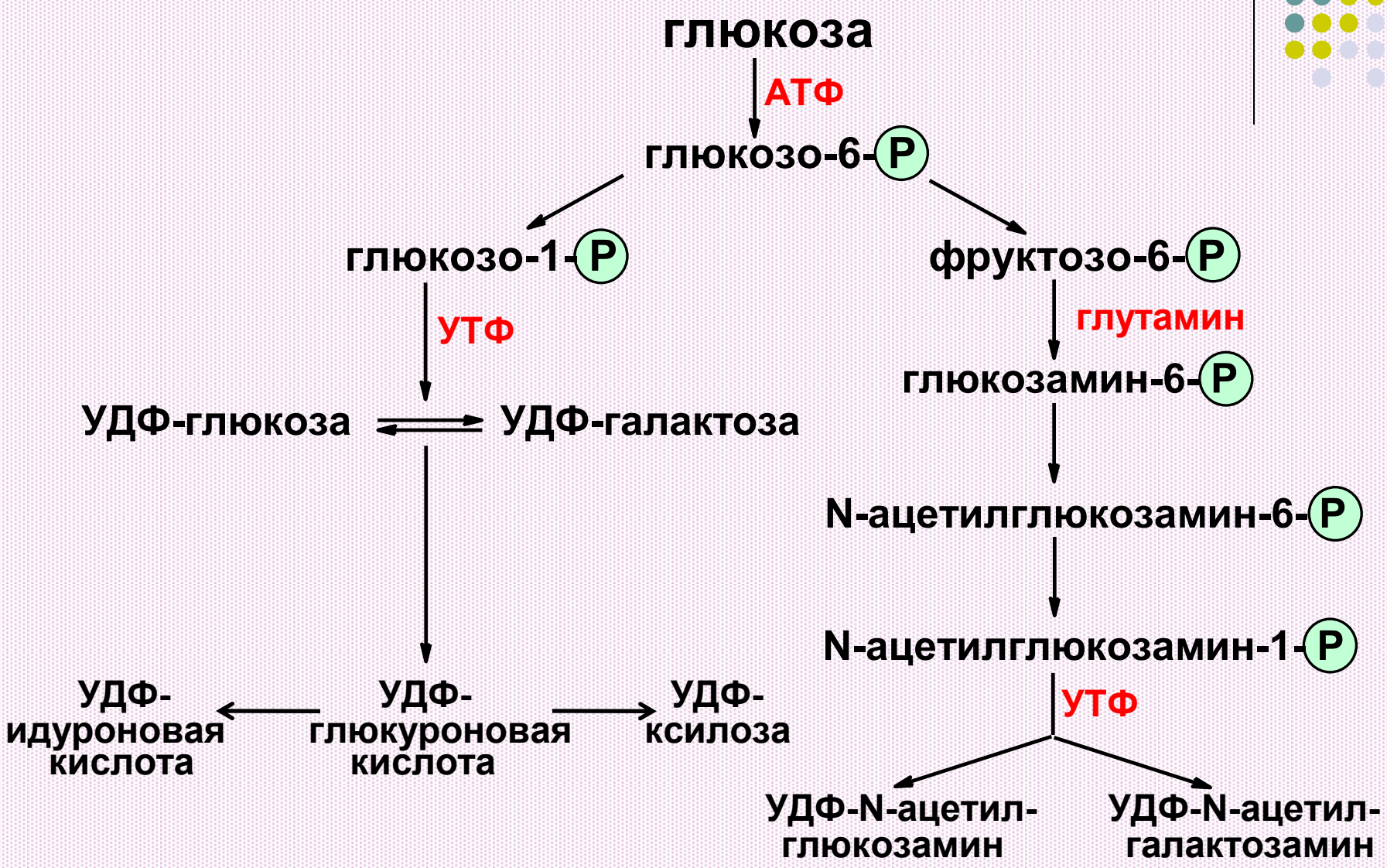
- Начинается с синтеза корового белка **на рибосомах,** уже в процессе трансляции происходит связывание с трисахаридами. После этого белок подвергается модификации - **ксилозилированию и фосфорилированию.**
- **УДФ – ксилотрансфераза** переносит остатки ксилозы на коровый белок и является ключевым ферментом этого биосинтеза.

Синтез гликозамингликанов

- Полисахаридные цепи синтезируются главным образом **в комплексе Гольджи** путем последовательного присоединения моносахаридов, донорами выступают УДФ – сахара, ферменты – гликозилтрансферазы.
- Модификацией цепей гликозамингликанов является **сульфатирование, т.е. присоединение сульфата (донором сульфатной группы выступает ФАФС).**



Синтез гликозаминогликанов



Распад протеогликанов

- Все высокополимерные протеингликаны расщепляются на фрагменты, а затем подвергаются внутриклеточной деградации.
- В деградации протеогликанов участвуют **протеиназы и гликозидазы**.
- Сначала коровый и связывающий белки гидролизуются металлопротеиназами – коллагеназой, желатиназой и др.
- Разрушение гликозамингликановых цепей происходит в лизосомах под действием гликозидаз (глюкуронидазы, N-ацетилгалактозаминидазы и др.). В итоге образуются моносахариды.

клеточная мембрана

коллаген (известно не менее 12 различных типов)

адгезивные белки: ламинин, фибронектин, эластин

рецепторы внешней поверхности мембраны (интегрины)

протеогликаны и гиалуроновая кислота

А. Межклеточный матрикс

гепарансульфат

фибрин

коллаген

домен

интегрин

гепаран-сульфат

фибрин

N

C

SS

SS

N

C

Б. Фибронектины

пептидные блоки

-Arg-Gly-Asp-Ser-

вариабельные пептиды

СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!