



Биохимия соединительной ткани.

Автор – доцент кафедры
биохимии Е.А. Рыскина

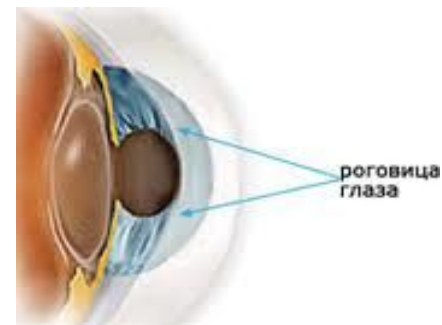
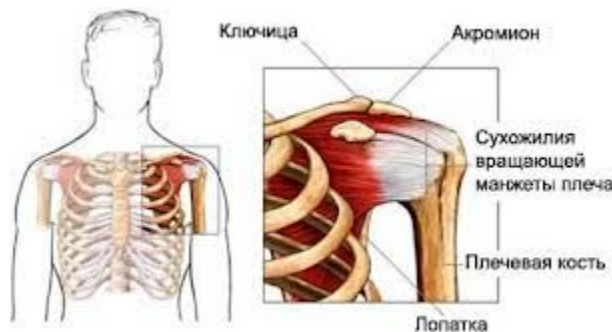
К соединительной ткани относят ткани костей, зубов, хрящей, сухожилий, подкожную клетчатку.



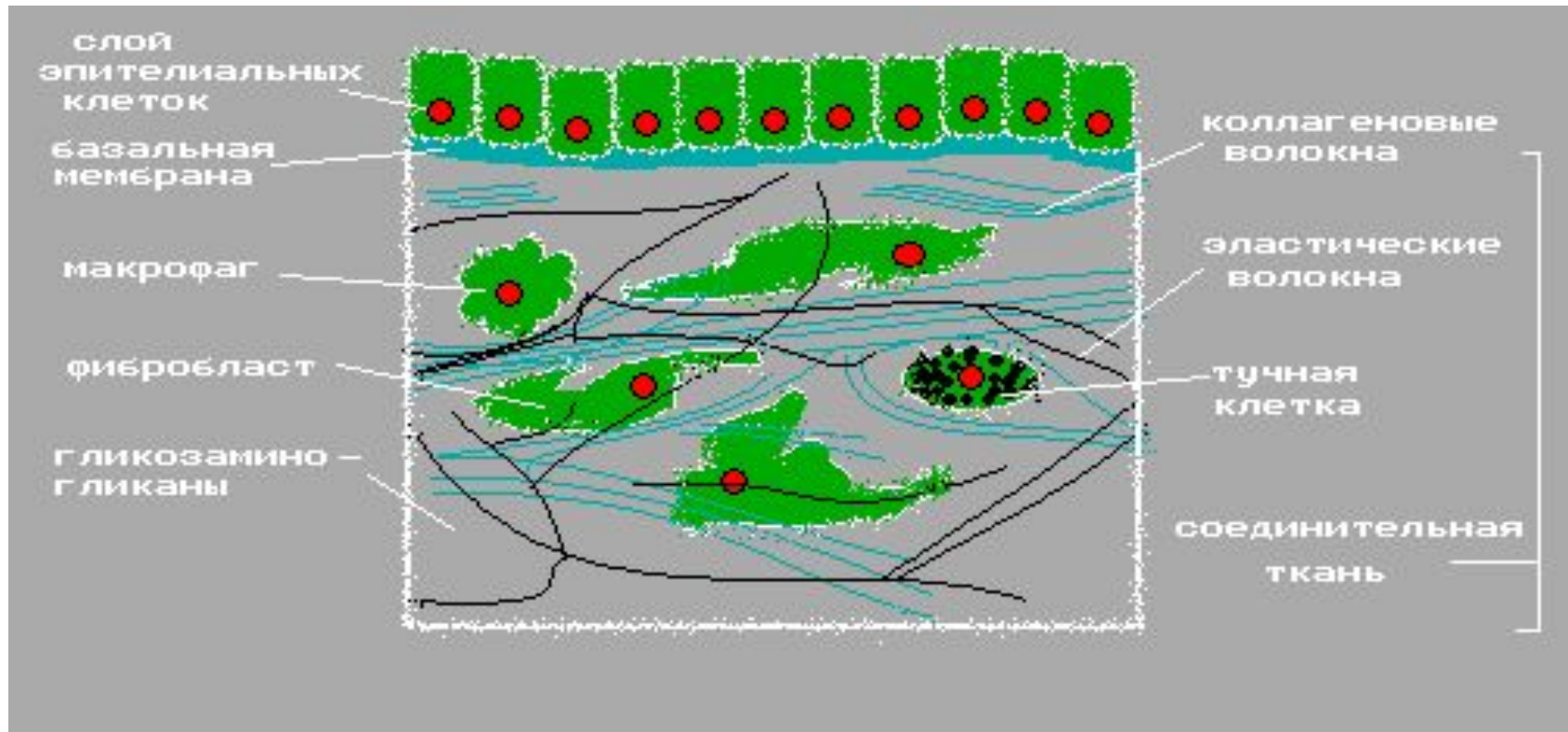
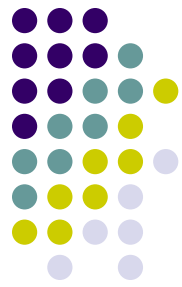
Соединительная ткань может образовывать
твердые структуры кости и зуба;

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

Может формировать прозрачное вещество
роговицы глаза.



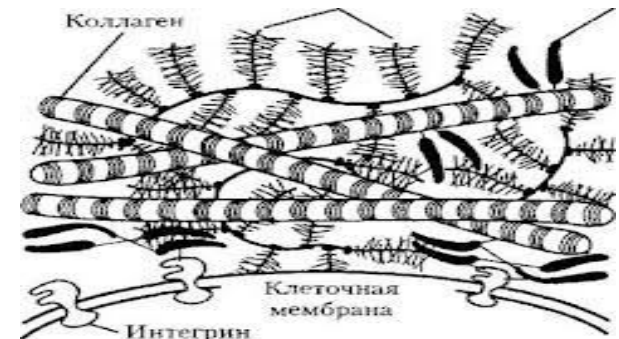
Особенностью строения соединительной ткани является наличие хорошо развитого **внеклеточного матрикса**. **Межклеточный матрикс** занимает больше места, чем сами **клетки**.



Внеклеточный матрикс (ВКМ) соединительной ткани:



1. **Имеет сложный химический состав, содержит разнообразные белки и полисахариды, в образовании которых участвуют бластные клетки соединительной ткани.**
2. **Специфическое взаимодействие этих молекул обеспечивает образование высокоупорядоченной трехмерной структуры межклеточного матрикса.**

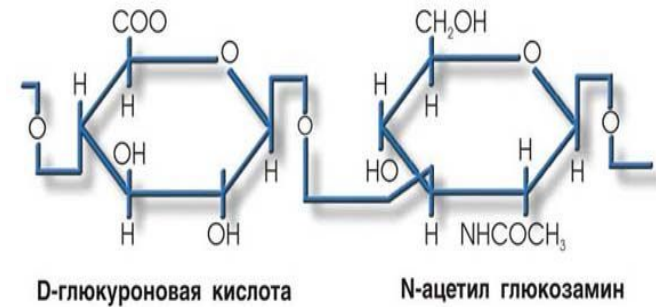


Белки внеклеточного матрикса



- Среди белков внеклеточного матрикса выделяют белки двух функциональных типов - фибриллярные и адгезивные.
- Фибриллярные белки - коллагены и эластин, выполняют преимущественно структурную функцию.
- Белки, обладающие адгезивными свойствами (от лат. *adhaesio*-притяжение, сцепление, прилипание) обеспечивают связывание различных компонентов внеклеточного матрикса. К адгезивным белкам относятся фибронектин, ламинин, нидоген и др.

Полисахариды внеклеточного матрикса



- Полисахариды представлены гликозаминогликанами (ГАГ), которые различаются составом дисахаридов и их количеством.
- Могут быть в свободном или связанном виде.
- Связываясь с белками, гликозаминогликаны образуют протеогликаны – высокомолекулярные соединения, включающие белковый (5%) и углеводный (95%) компоненты.



**Полисахариды –
гликозамингликаны и
протеогликаны, а также и
адгезивные белки составляют
группу неколлагеновых белков
межклеточного матрикса.**

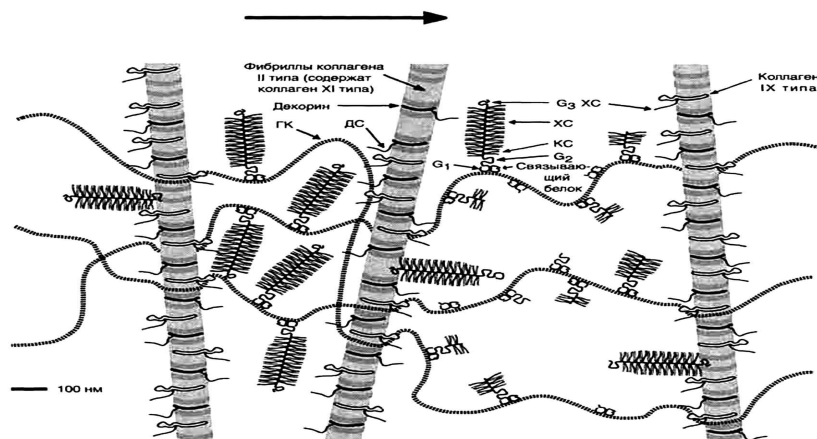
**Соотношение коллагеновых и
неколлагеновых белков
межклеточного матрикса
составляет 75% и 25%
соответственно.**

Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани

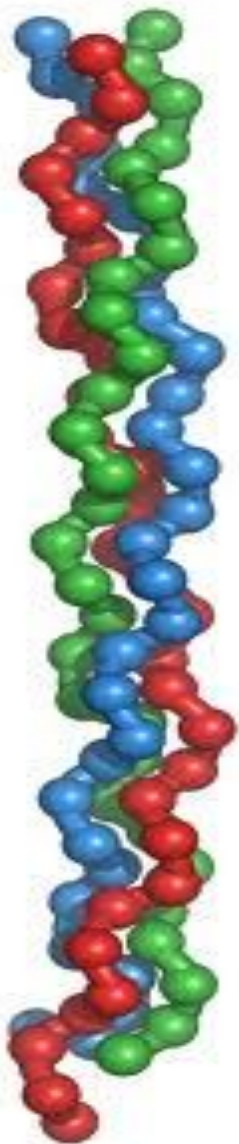


Коллагены составляют приблизительно 30 % общего количества белка в организме, синтезируется клетками соединительной ткани.

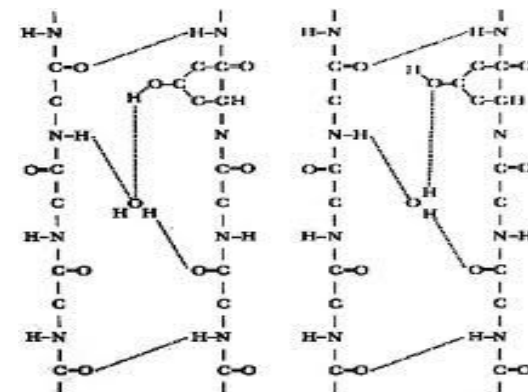
В настоящее время идентифицировано более 20 разновидностей коллагенов, которые кодируются отдельными генами.



Строение молекул коллагенов



Молекулы коллагенов имеют трехспиральную структуру, полученную при скручивании трех полипептидных α – цепей, где отдельные цепи связаны между собой водородными связями. Количество аминокислот в каждой из α – цепей около 1000.



Особенности аминокислотного состава коллагена



Полипептидная цепь коллагена состоит из повторяющихся триплетов:

[Гли-Х-У],

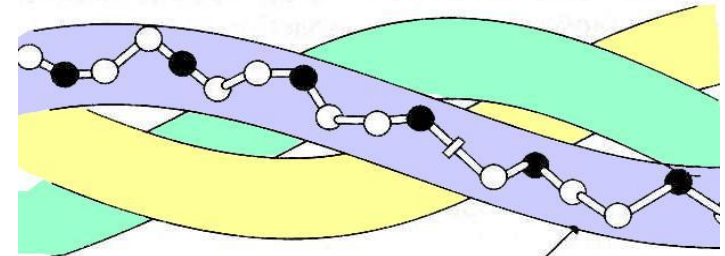
где Гли – глицин, Х и У могут быть любыми аминокислотами, но чаще всего:

Х – пролин или аланин

У – гидроксипролин или гидроксизин.

Коллаген содержит 33% глицина.

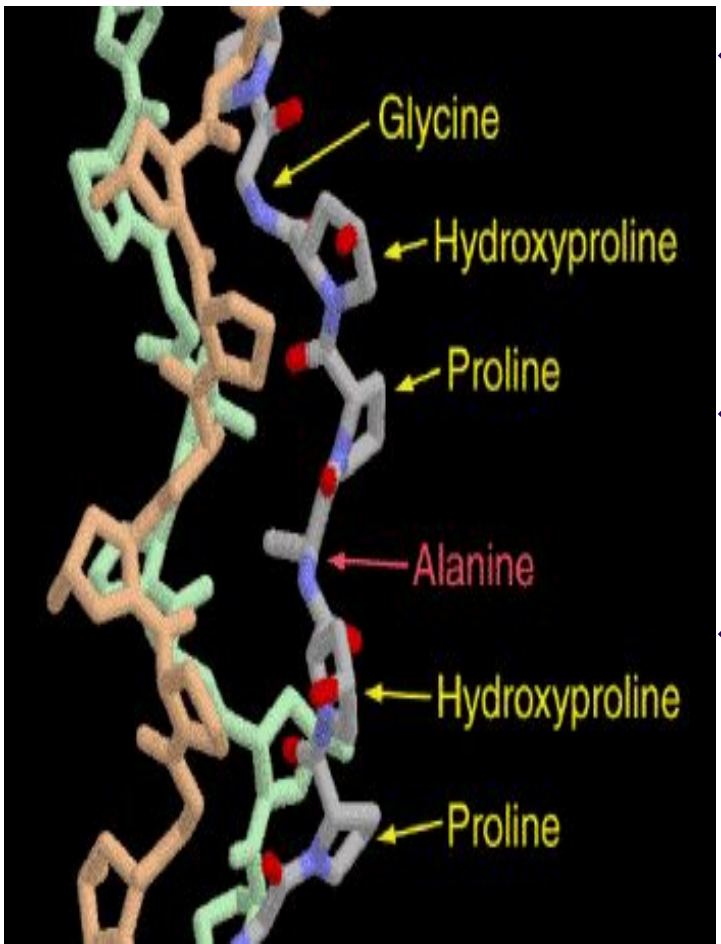
На рисунке аминокислотные остатки глицина окрашены в черный цвет, а других аминокислот – в белый.



α-цепь коллагена

Схематически цепь коллагена может быть представлена следующим образом:

Гли-Ала-ГиПро-Гли-Про-ГиЛиз-Гли-Ала-ГиПро

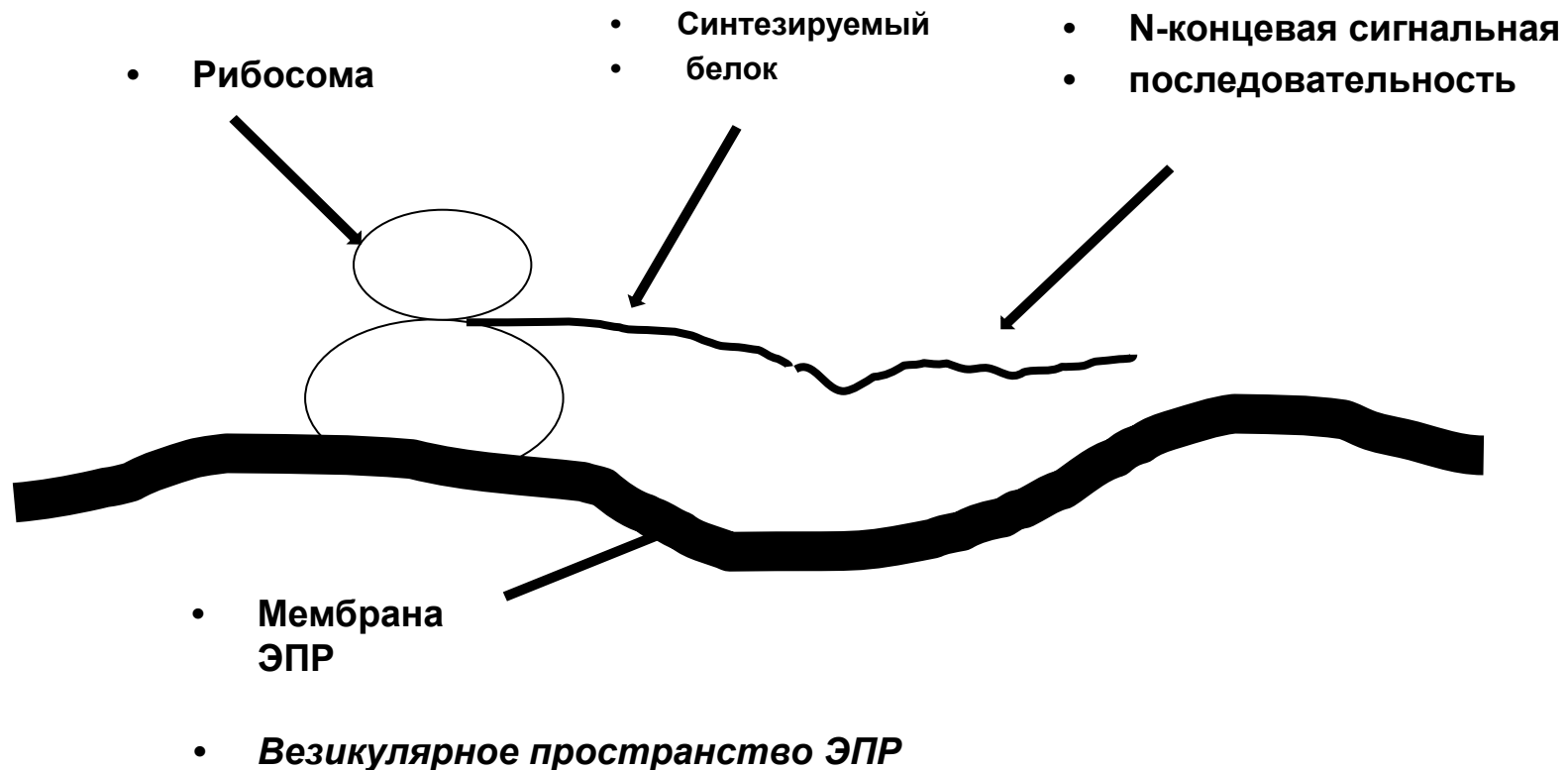


- ❖ **Глицин** обеспечивает плотность укладки трех полипептидных цепей т.к. глицин не имеет радикала и находится внутри тройной спирали.
- ❖ Изгибы полипептидной цепи вызывает аминокислотный остаток **пролина**.
- ❖ Коллаген содержит в основном заменимые аминокислоты, очень мало **метионина, тирозина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

Синтез коллагена



Коллаген синтезируется внутри различных клеток соединительной ткани в виде препроколлагена, содержащего на N – конце сигнальную последовательность из 100 аминокислотных остатков.



Созревание коллагена (процессинг)



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

Включает 2 этапа:

- внутриклеточный

- внеклеточный

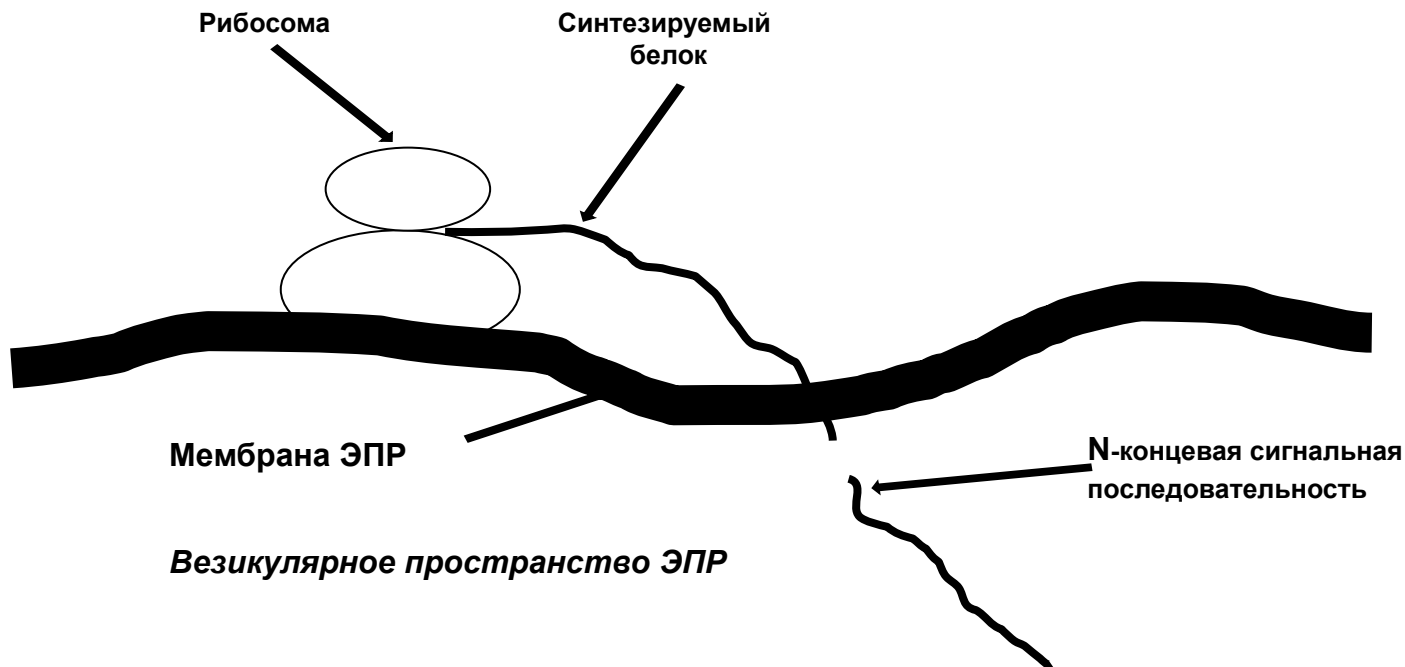
На первом этапе происходит посттрансляционная модификация полипептидных цепей препроколлагена.

Во втором этапе – образуются зрелые коллагеновые волокна.

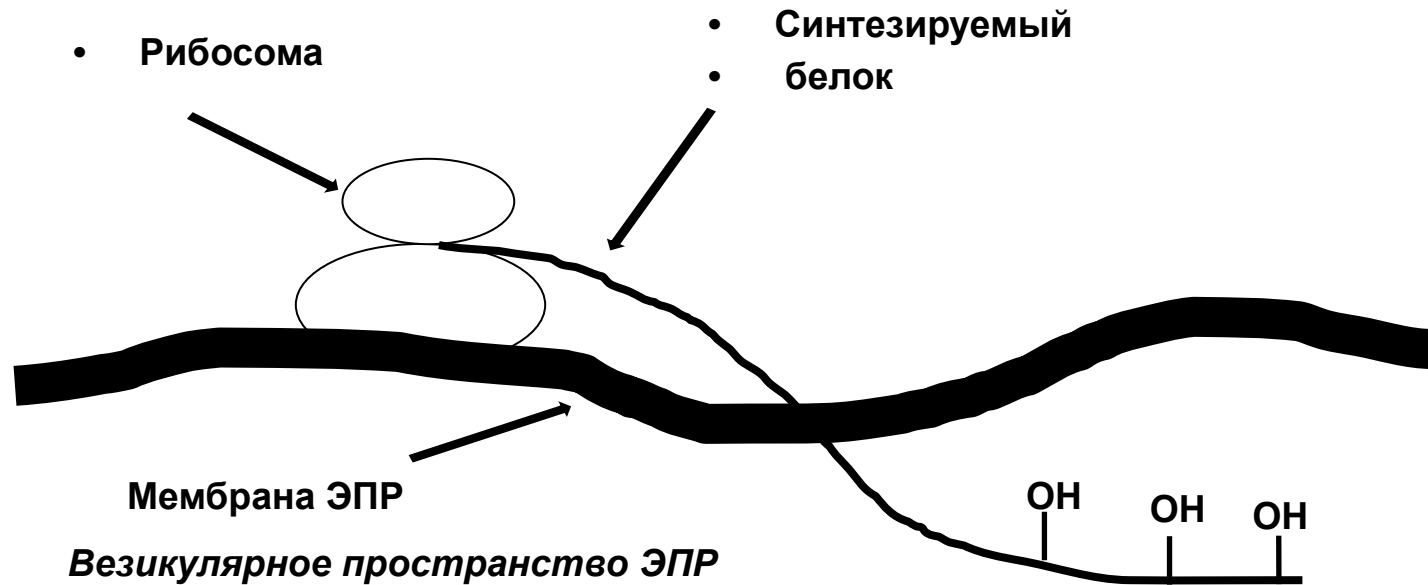
Внутриклеточный этап созревание коллагена включает в себя ряд последовательных изменений цепи препроколлагена:



- 1) Отщепление сигнальной пептидной последовательности от N-конца препроколлагена и образование проколлагена (на мембране ЭПР)



2) Гидроксилирование пролина и лизина проколлагена, катализируют ферментативные реакции - гидроксилазы

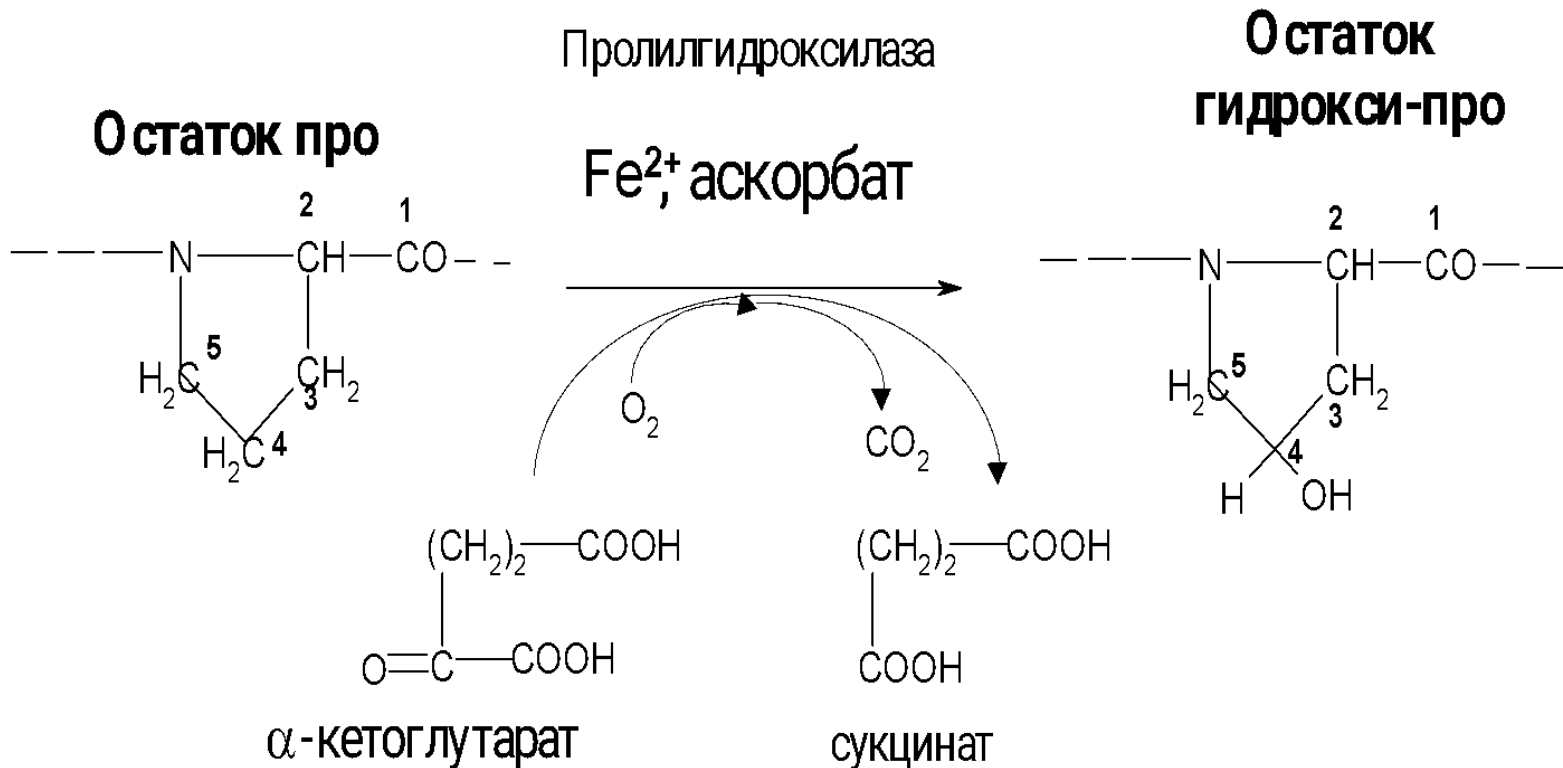


Синтезированный гидроксипролин (ГиПро) участвует в образовании водородных связей в тройной спирали коллагена.

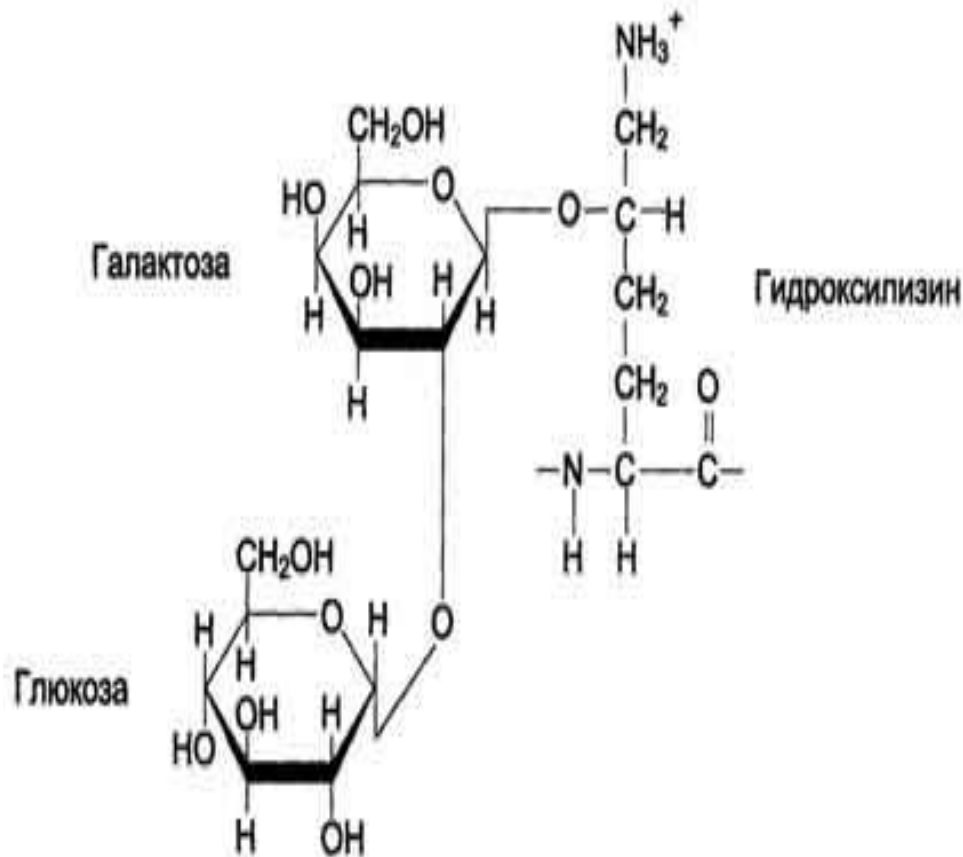
Гидроксилизин (ГиЛиз) является участником последующего гликозилирования проколлагена и может превращаться в гидроксиаллизин, который участвует в образовании сшивок между молекулами коллагена.



Ферментам гидроксилазам для осуществления реакции гидроксилирования необходим атом двухвалентного железа и его восстановитель - витамин С (аскорбат)



3) Гликозилирование гидроксилизина под действием гликозилтрансфераз (присоединение углеводного компонента)



Углеводные компоненты связываются с гидроксилином O - гликозидными связями.

Чаще всего углеводными компонентами являются глюкоза или дисахарид галактозилглюкоза.

4) Формирование тройной спирали проколлагена



Каждая α – цепь проколлагена соединяется водородными связями с двумя другими α – цепями проколлагена (ГиПро)

Образуются дисульфидные связи внутри- и между полипептидных цепей.

Внутрицепочечные дисульфидные связи возникают между аминокислотными остатками **цистеина** на С- и N- концах проколлагена.

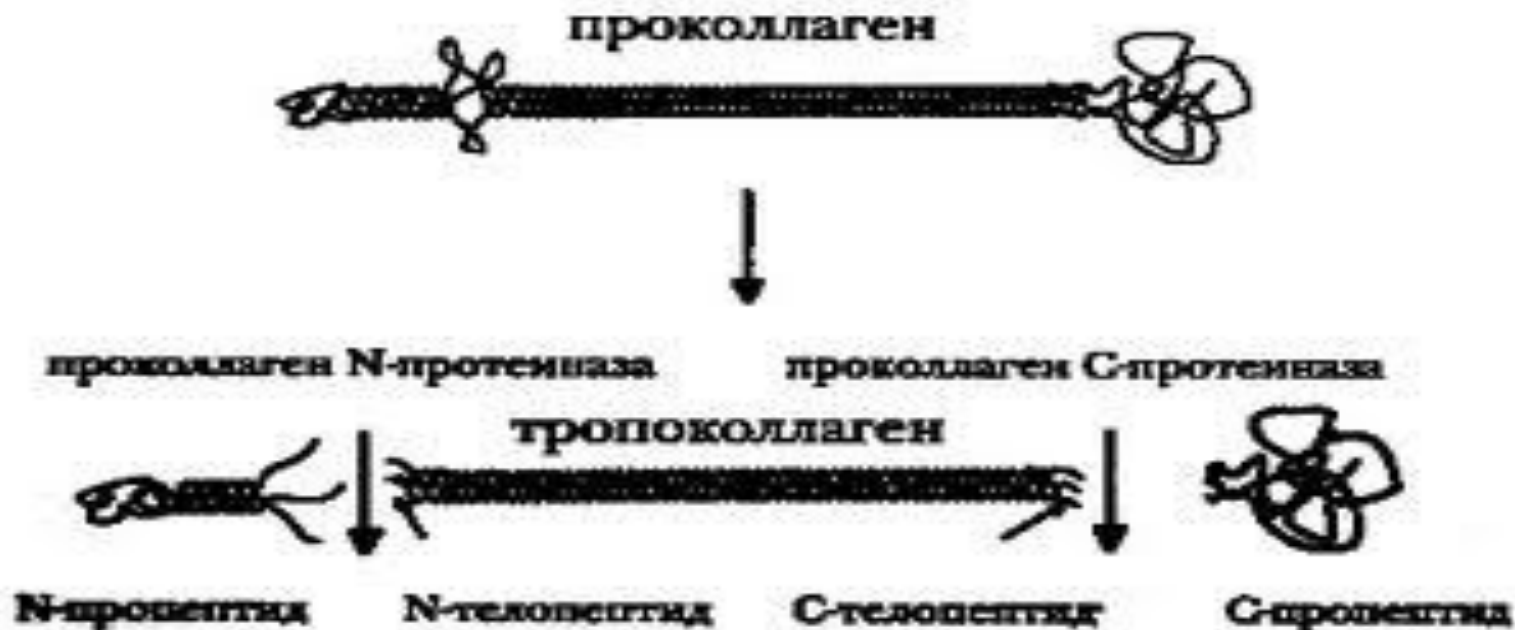
Проколлаген секретировается из клетки в межклеточный матрикс.





Внеклеточный этап созревания включает в себя ряд последовательных изменений

- 1) Образование молекулы тропоколлагена.
Отщепление от проколлагена N – и C – концевых пептидов под действием специфических протеиназ.

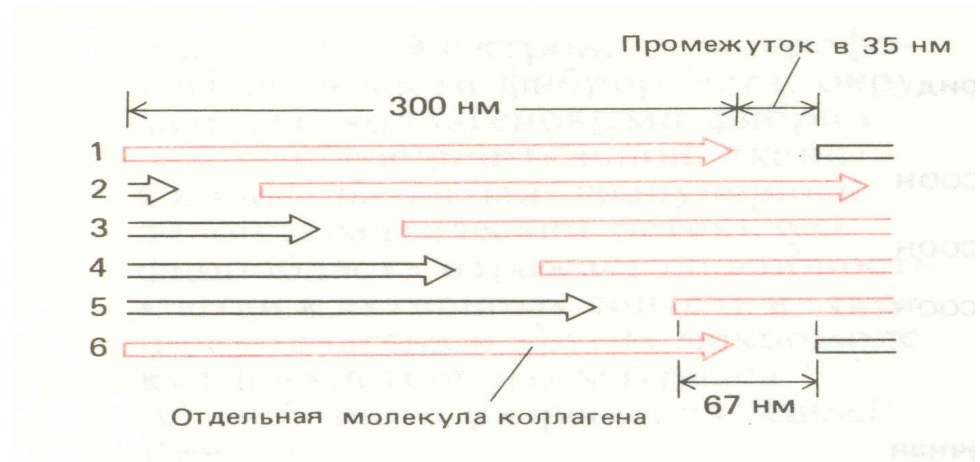


2) Формирование фибрилл коллагена



Из сформировавшихся молекул тропоколлагена происходит сборка коллагеновых фибрилл, в которых одна нить тропоколлагена сдвинута по отношению к другой примерно на $\frac{1}{4}$ 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



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

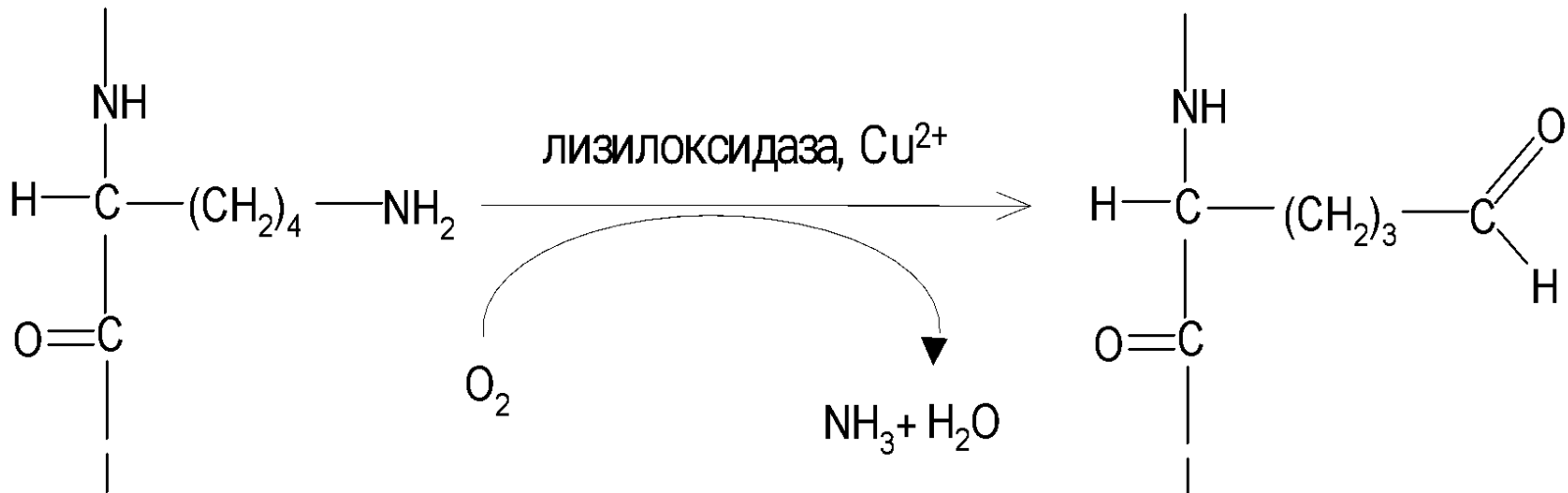


- **Образование аллизина**

- Для создания укрепляющих связей фермент **лизилоксидаза** катализирует реакцию превращения в тропоколлагене аминокрупп отдельных лизильных и гидроксилизильных остатков в **альдегидные группы** и **образование аллизина**.

- **Остаток лизина**

Остаток аллизина



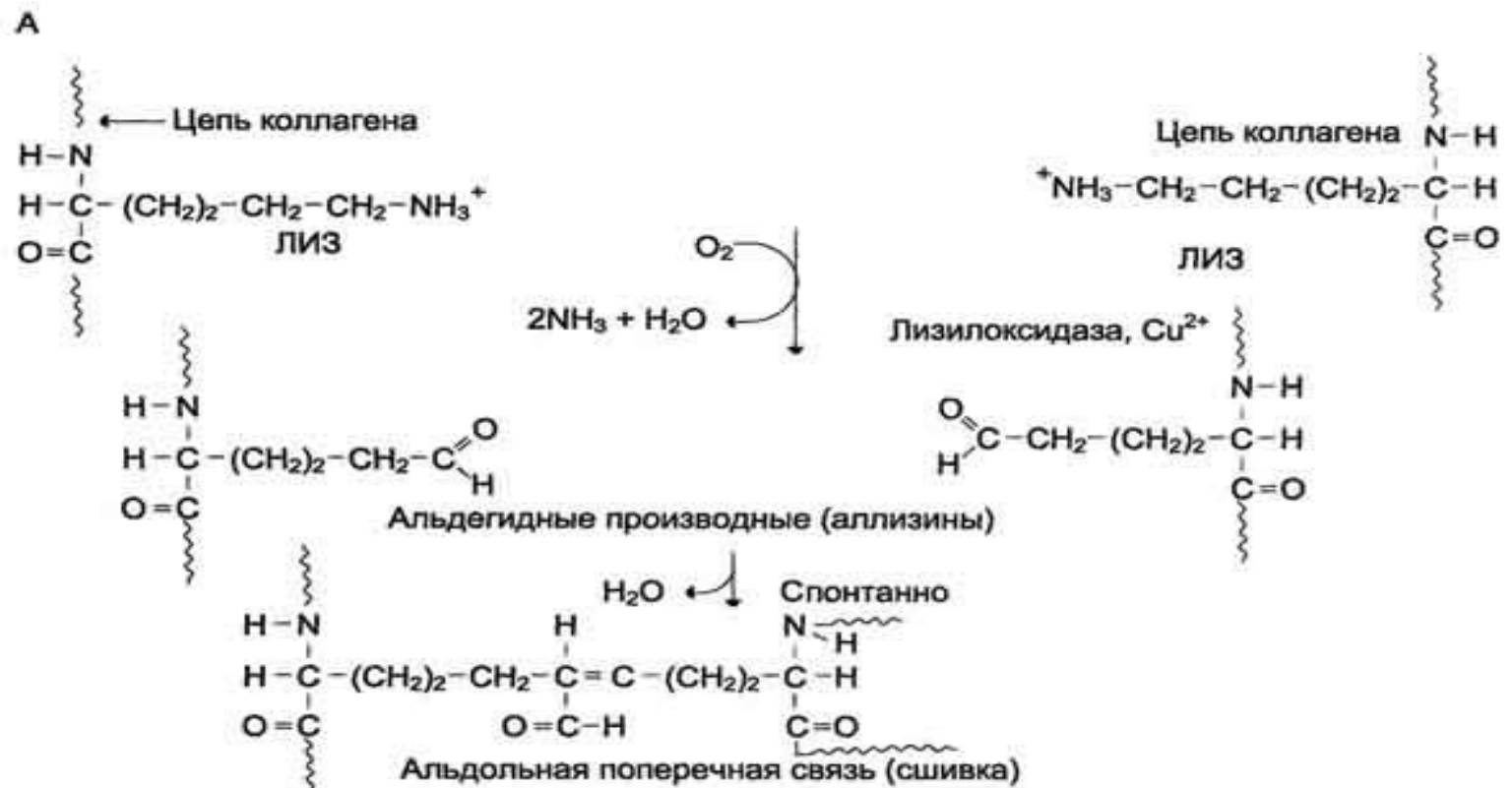


**Возникшие альдегидные группы
участвуют в образовании ковалентных
связей, которые стабилизируют
фибриллы коллагена.**

**Альдольная сшивка –
аллизин + аллизин**

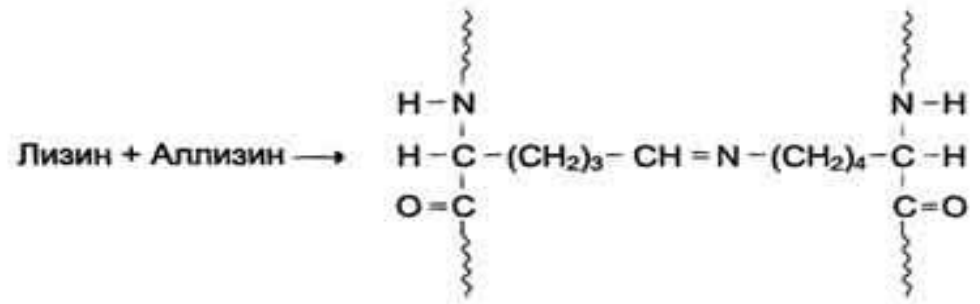
**Альдиминная сшивка –
лизин + аллизин**

**Образуются сшивки между
молекулами тропоколлагена,
стабилизирующие фибриллы
коллагена.**



т.е. 2 лизина → 2 аллизина → альдольная конденсация → альдольные поперечные связи

Б



Альдиминные поперечные связи (шиффовы основания)

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



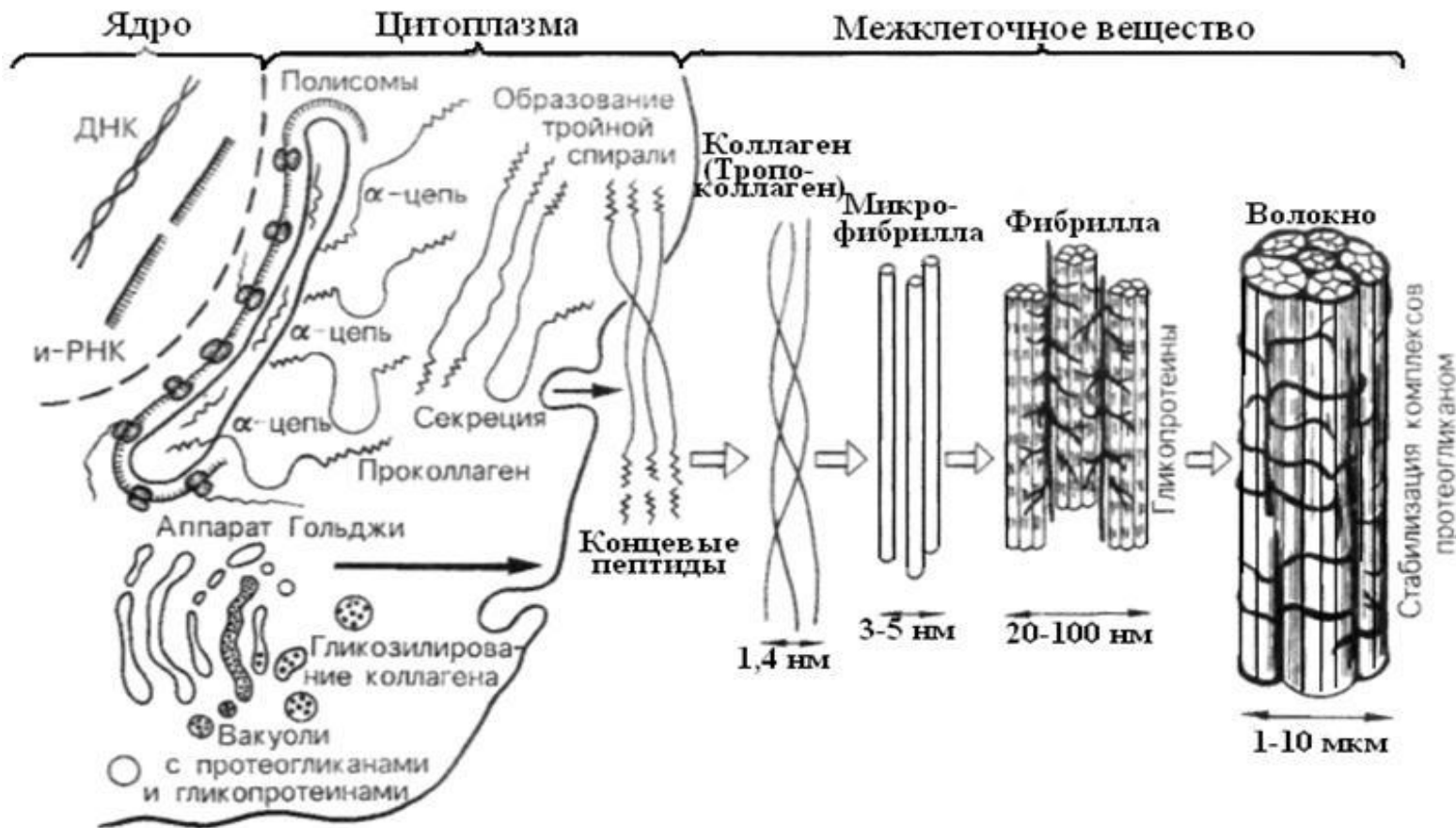


Рис. 1-42. Строение коллагеновой фибриллы (фрагмент).

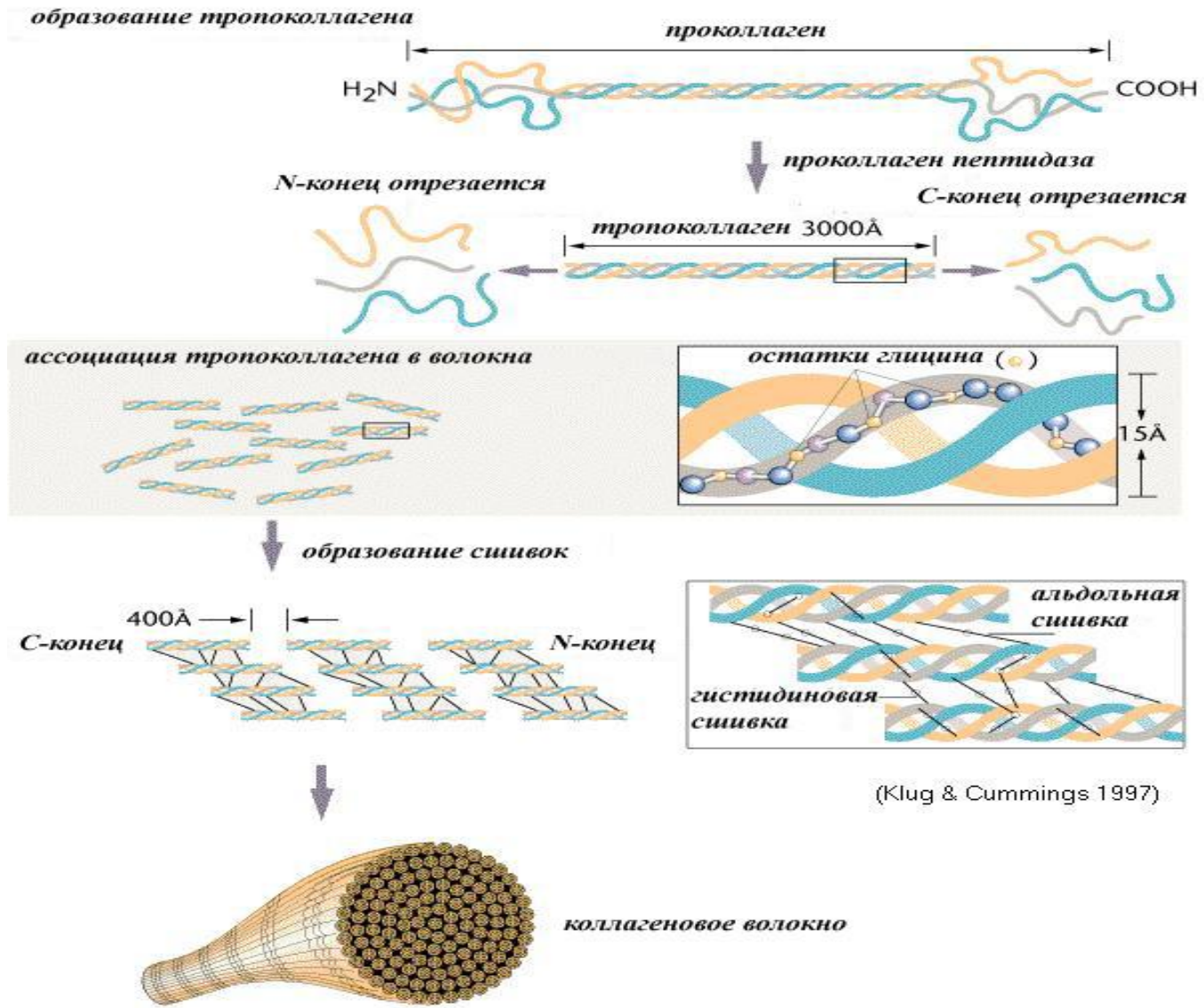
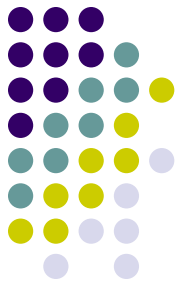


Коллагеновые фибриллы формируют коллагеновые волокны разной толщины.

Фибриллы укладываются параллельно друг другу и далее объединяются в коллагеновое волокно.



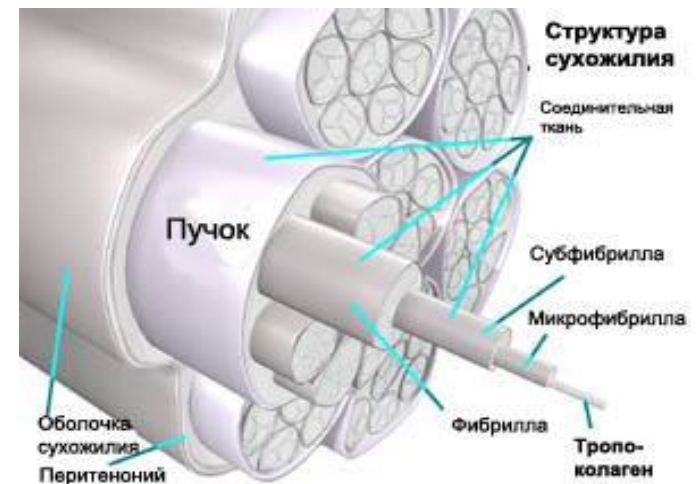
Общая схема внеклеточного этапа созревания



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

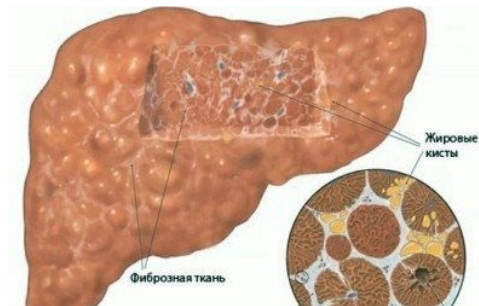


- **Распад коллагена происходит медленно под действием коллагеназ.**
- **Основной фермент - Ca^{2+} , Zn^{2+} - зависимая коллагеназа (металлопротеиназа) расщепляет пептидные связи в определенных участках коллагена.**
- **Образующиеся фрагменты спонтанно денатурируют и становятся доступными для действия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

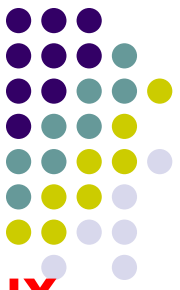
Основной маркер распада коллагена



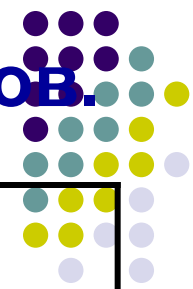
- Важнейший метаболитом характеризующим скорость распада коллагена является **гидроксипролин**.
- **Повышение содержания гидроксипролина в плазме крови свидетельствует нарушениях созревания коллагена и распаде коллагена.**
- 85-90% этой аминокислоты освобождается в результате гидролиза коллагена.
- Нарушения синтеза и распада коллагена может приводить к развитию патологий (коллагенозы и фиброзы).



Типы коллагена



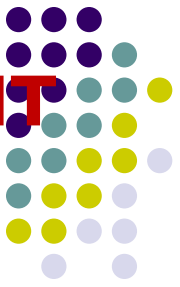
- В настоящее время известно около **20 различных типов коллагена**, различающихся по первичной и пространственной структурам, по функциям, локализации в организме и биологической роли.
- **Различают два основных типа цепей коллагена:**
 $\alpha 1$ и $\alpha 2$,
- **а также четыре разновидности цепи $\alpha 1$:**
 $\alpha 1(I)$, $\alpha 1(II)$, $\alpha 1(III)$, $\alpha 1(IV)$.
- Для обозначения каждого вида коллагена пользуются формулой,
Например: **коллаген I типа - $[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2$**



Наиболее распространенные типы коллагенов.

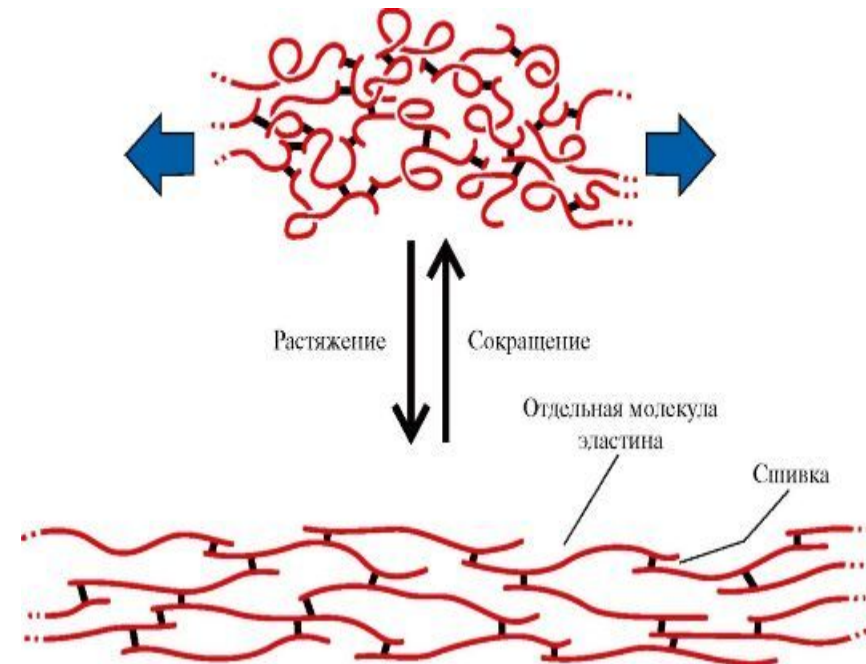
Тип	Формула	Распределение в тканях	Характерные особенности
I	$[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2$	Кожа, сухожилия, кости, дентин	1%-гидроксипролина 33%-глицина 13%-пролина Мало гликозилирован
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Хрящи	>1% гидроксизина Сильно гликозилирован
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Кожа, матка, десна, кровеносные сосуды	Много гидроксипролина, мало гидроксизина; Мало гликозилирован
IV	$[\alpha 1(IV)]_2 \alpha 2(IV)$	Базальные мембраны	Очень много гидроксизина, мало аланина и почти полностью гликозилирован

Эластин – это основной компонент эластических волокон



Содержатся в тканях, обладающих значительной эластичностью - кровеносные сосуды, легкие, связки в большом количестве.

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



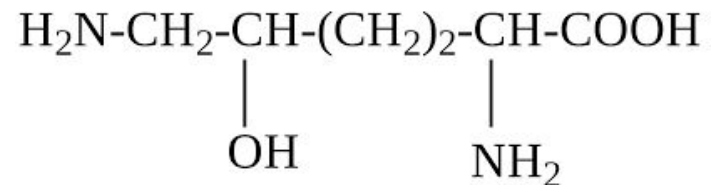
Особенности аминокислотного состава эластина



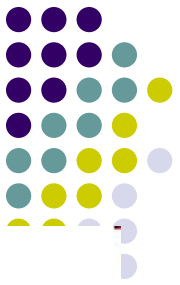
Эластин – гликопротеин с молекулярной массой 70кДа, содержит много гидрофобных аминокислот - глицина, аланина, валина, лейцина и пролина.

Наличие гидрофобных радикалов препятствует созданию вторичной и третичной структуры, в результате молекулы эластина принимают различные конформации в межклеточном матриксе.

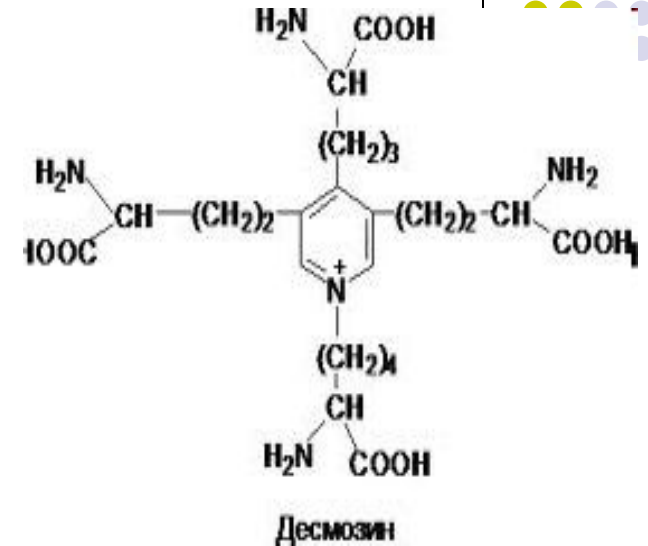
В эластине мало гидроксизина и практически нет цистеина, триптофана.



Структура эластина



- **Нативные волокна эластина построены из молекул, соединенных в тяжи с помощью жестких поперечных сшивок – десмозина и изодесмозина, а также лизиннорлейцина.**



- **В образовании этих сшивок участвуют остатки аллизина и лизина двух, трех и четырех пептидных цепей.**

Через десмозин соединены:



4 белковые цепи

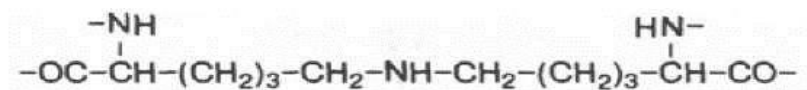


3 белковые цепи



2 белковые цепи

- **Связывание полипептидных цепей десмозинами формирует резиноподобную сеть.**



Остаток лизиннорлейцина

Неколлагеновые белки межклеточного матрикса



К этой группе белков относятся адгезивные белки, такие как фибронектин, ламинин, нидоген, интегрины и др. белки.

Фибронектин – адгезивный белок, выполняющий интегрирующую роль в организации ВКМ и регуляторную роль в дифференцировки и делении фибробластов.

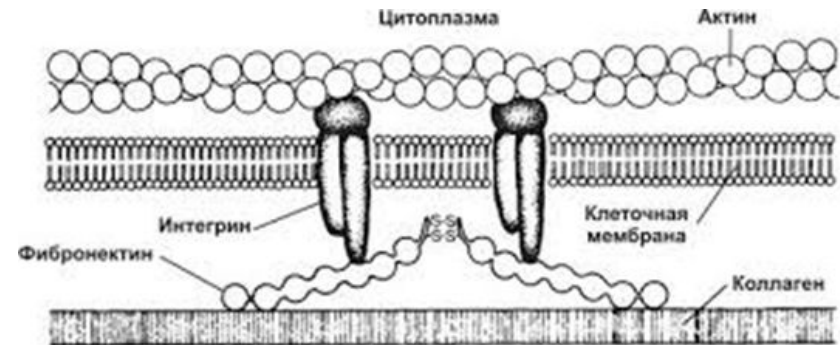
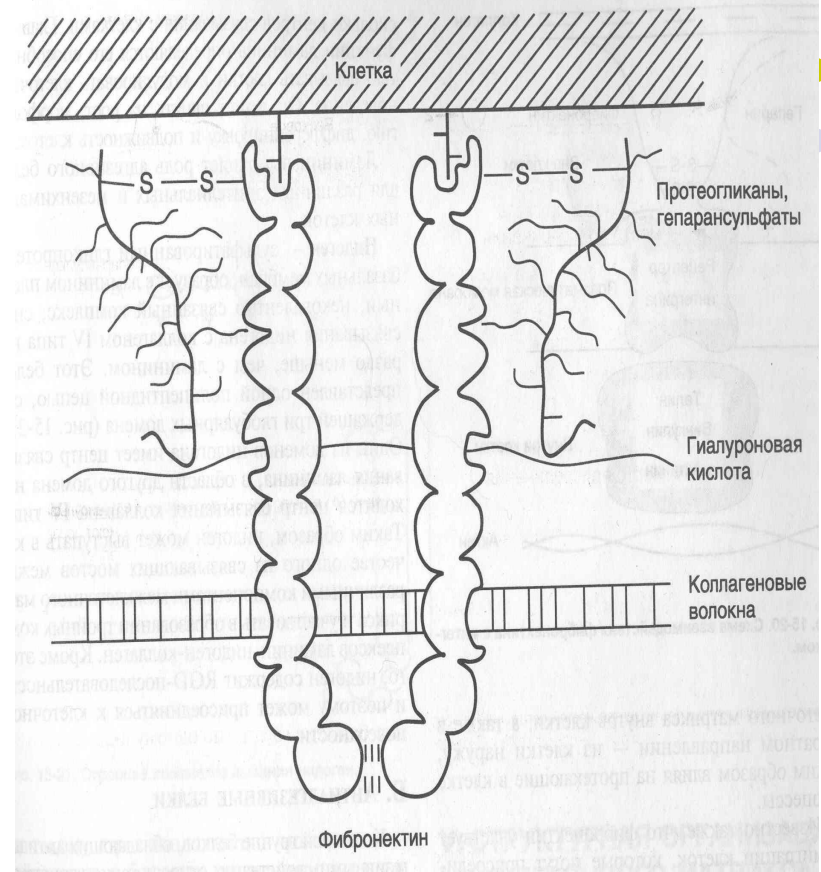
Фибронектин называют «молекулярным клеем».

Синтезируется, в основном, фибробластами, но также и др. клетками.

Содержит последовательность Арг-Гли-Асп (RGD) с помощью которой он может присоединяться к интегринам - клеточным рецепторам и передавать информацию как внутрь, так и наружу клеток.

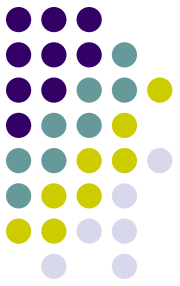
Фибронектин состоит из 2-х идентичных цепей, содержащих по 7-8 доменов со специфичными центрами связывания:

- 1) коллагена**
- 2) протеогликанов**
- 3) гиалуроновой кислоты**
- 4) углеводов плазматических мембран**
- 5) гепарина**
- 6) трансглутаминазы**
- 7) клеточных рецепторов-интегринов через RGD (арг-гли-асп)-последовательность**

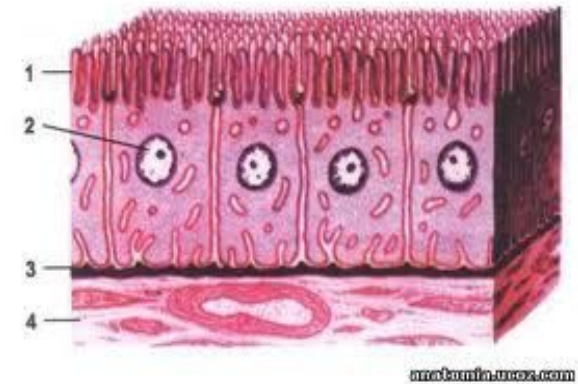


Адгезивные белки часто содержат последовательность **Арг-Гли-Асп (RGD)**, участвующую в присоединении к клеточным белковым рецепторам – **интегринам**, которые состоят из двух субъединиц и участвуют в передаче информации из внеклеточного пространства внутрь клетки.

Нидогены - сульфатированные гликопротеины базальных мембран, образуют комплекс с ламинином и коллагеном IV.

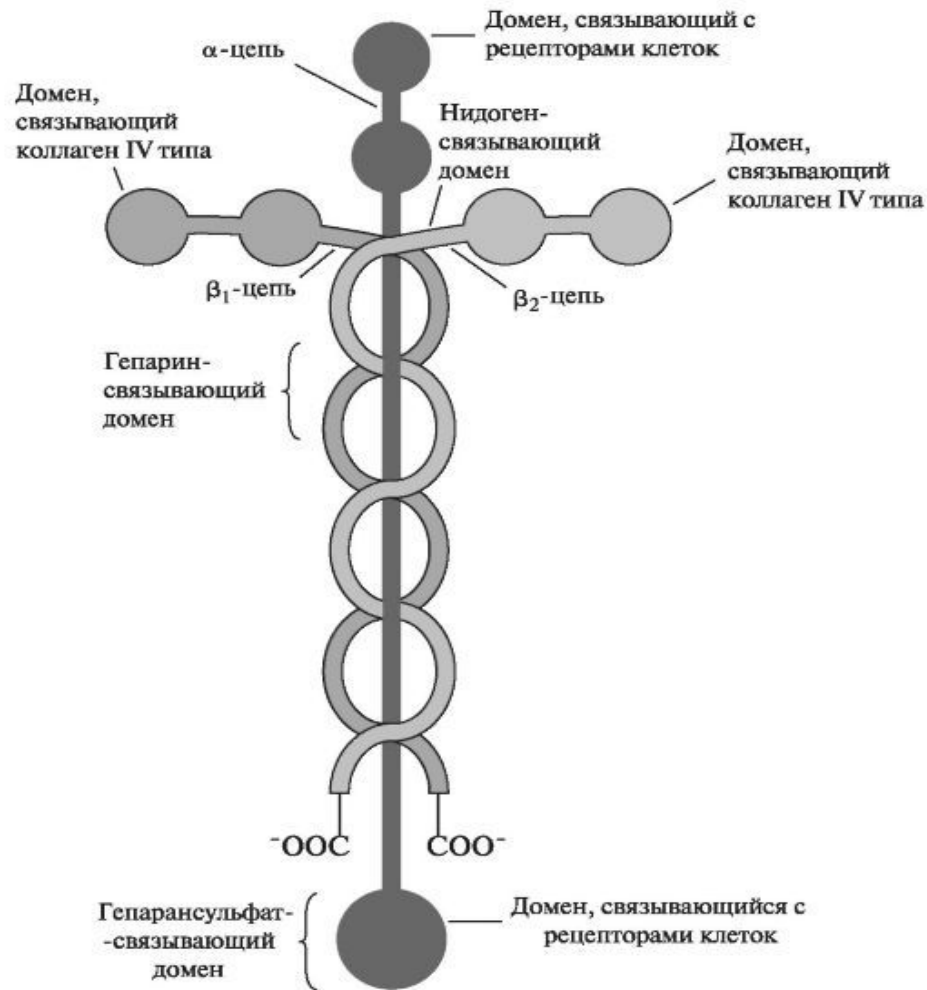


Ламинины – гликопротеины базальных мембран (3), отделяющую соединительную ткань от эпителия



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

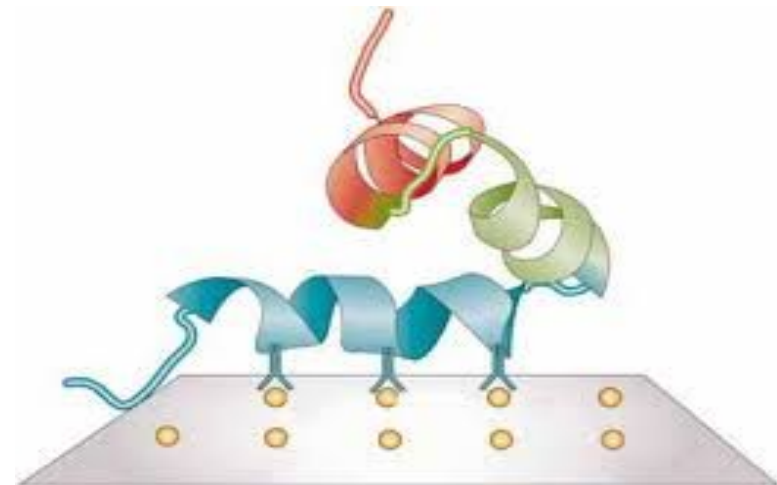
Ламинин – гликопротеин, состоит из трех полипептидных цепей (α и 2-х β), которые укладываются в пространстве в крестообразную форму.



К неколлагеновым белкам относятся Gla-белки. (это белки, содержащие аминокислотные остатки 7-карбокси глутаминовой кислоты)



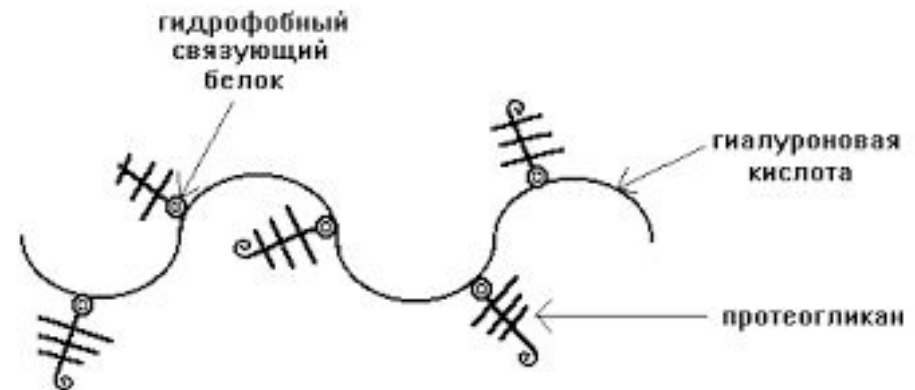
- **Матриксный gla-белок** содержит 5 остатков 7-карбоксиглутаминовой кислоты, **способен связываться с гидроксиапатитом** (минеральная основа костей).
- **Остеокальцин** - gla-белок содержит 3 остатка 7-карбокси глу, его синтез регулирует 1,25-дигидроксиголекальциферол.
- **Может связывается с гидроксиапатитом и Са.**
- **Предотвращает кости от избыточной минерализации и запускает процессы ремоделирования костной ткани.**
- **Gla-остатки связываются с ионами кальция (желтые шарике) на кристалле гидроксиапатита (серая пластина).**



К неколлагеновым белкам межклеточного матрикса относятся протеогликаны

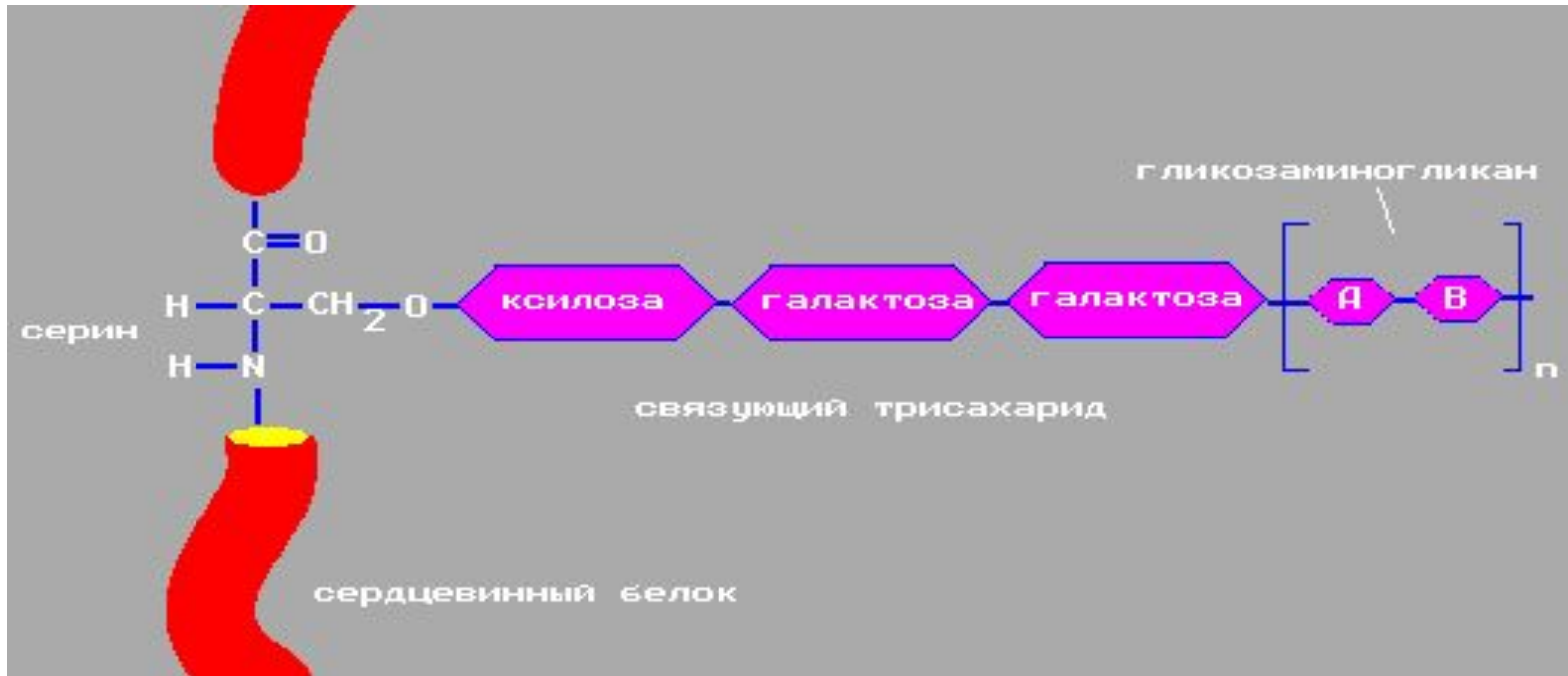


- Молекулы протеогликанов участвуют в сборке межклеточного матрикса, облегчают фиксацию клеток и регулируют их рост.
- Протеогликаны могут образовывать комплексы с коллагеном, адгезивными и другими белками, защищая их углеводными компонентами от действия ферментов.
- Протеогликаны участвуют в регуляции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



Строение протеогликанов

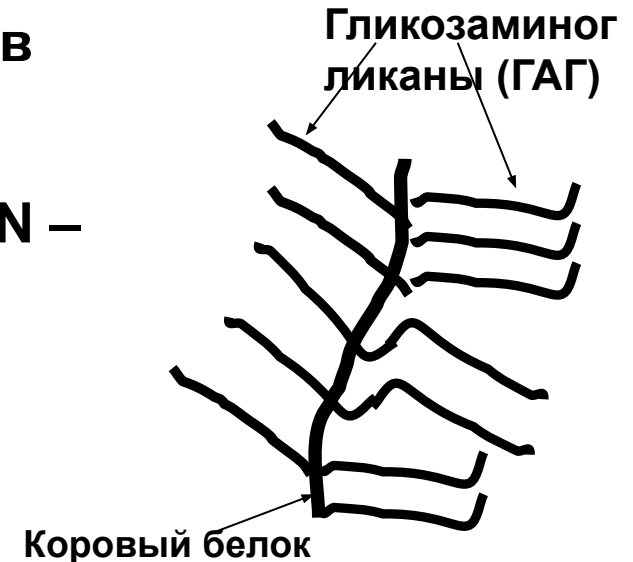
В структуре протеогликанов выделяют коровый (COR) белок (от англ. core – основа, ядро), который через N- и O-гликозидные связи соединен с трисахаридами, связанными в свою очередь с гликозаминогликанами (ГАГ).



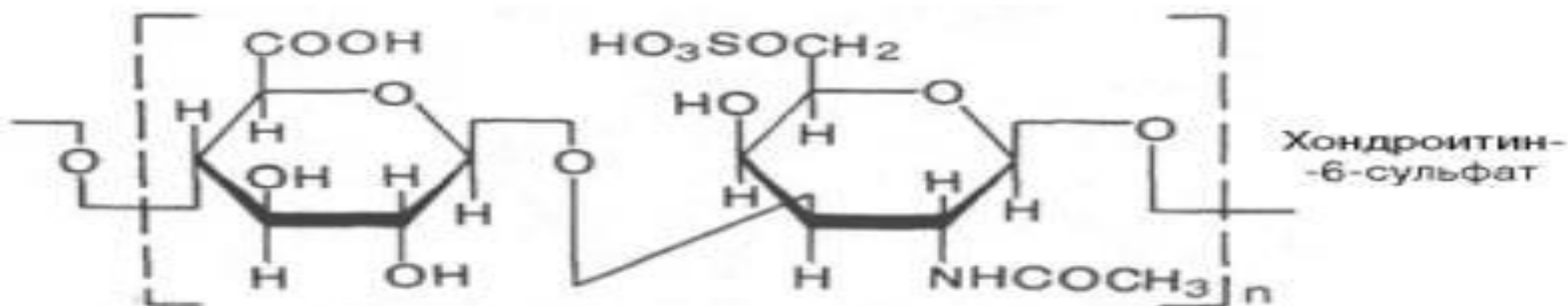
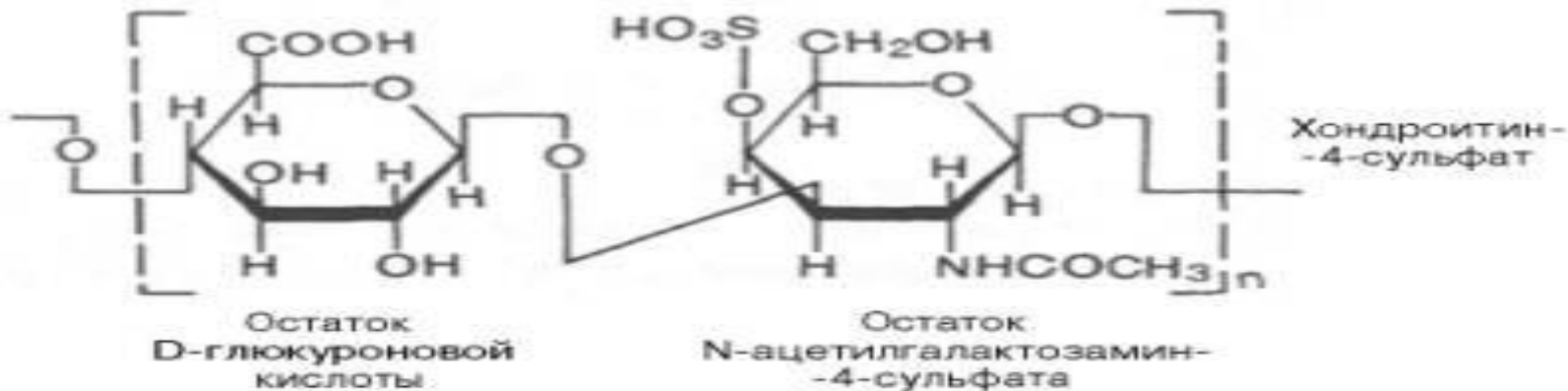
Основную часть протеогликанов составляют гликозамингликаны (ГАГ)



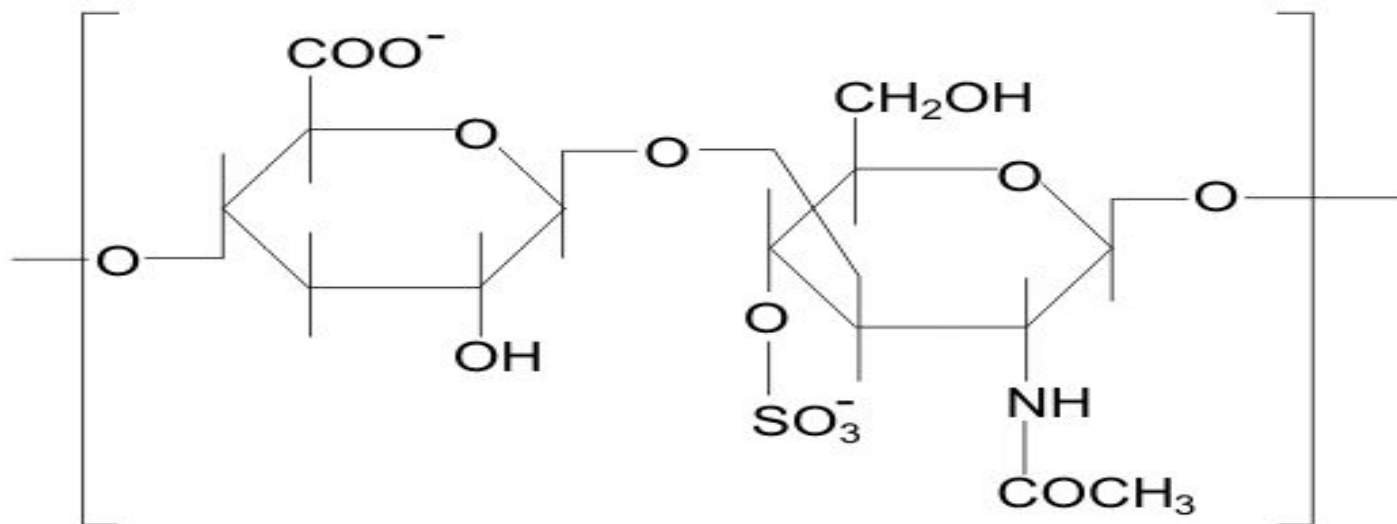
- **Гликозаминогликаны – гетерополисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридов, в состав которых могут входить глюкуроновая кислота и N - ацетилированный гексозамин (N-ацетилглюкозамин или N – ацетилгалактозамин)**
- В составе протеогликанов входят сульфатированные и несulfатированные ГАГ.
- **Самые распространенные сульфатированные ГАГ в организме человека – хондроитинсульфаты, кератинсульфаты и дерматансульфаты.**



Хондроитинсульфат построен из глюкуроновой кислоты и сульфатированного N- ацетилгалактозамина.



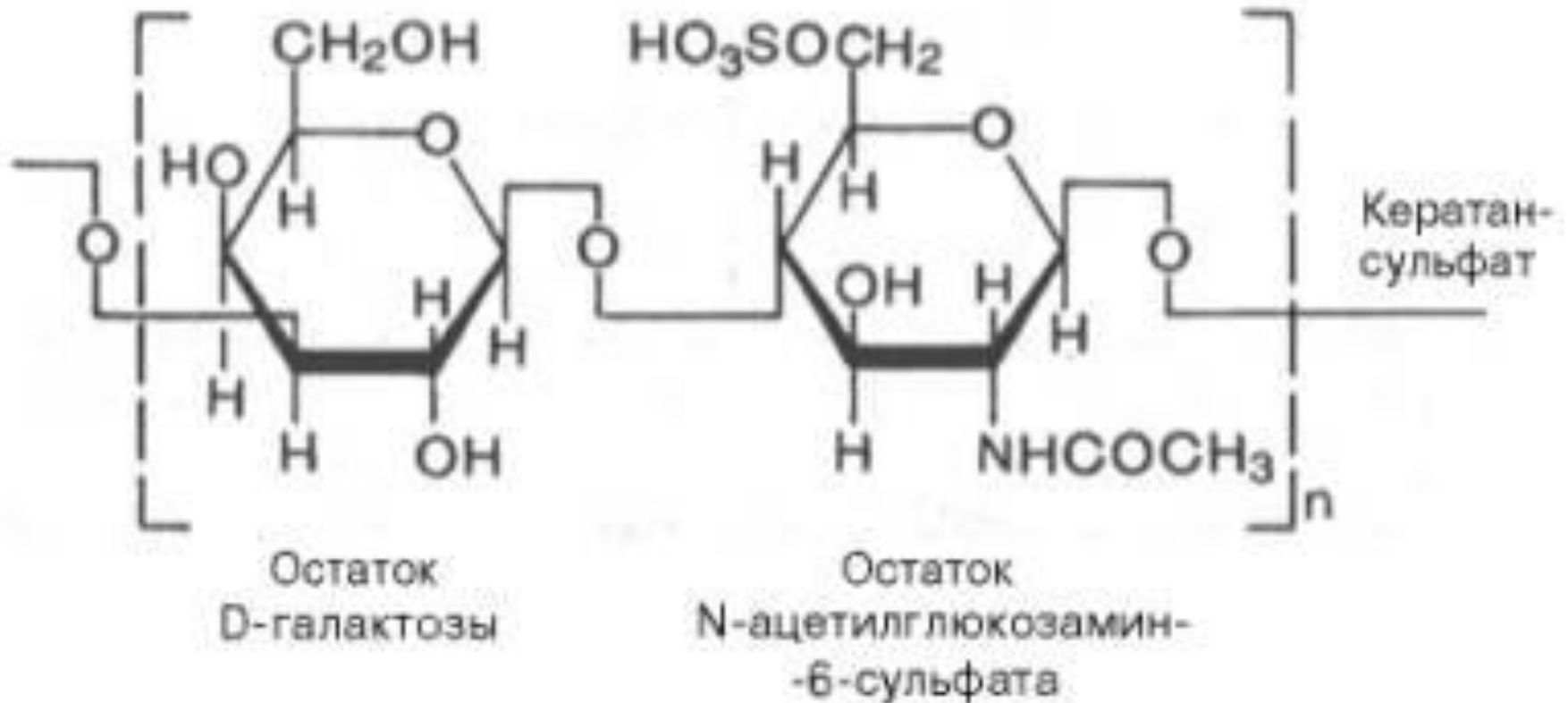
Дисахаридный фрагмент дерматансульфата.



[Идуроновая кислота — н-ацетилгалактозамин сульфат]

[ИдК — ГалНАц]

Дисахариды кератинсульфата состоят из галактозы и сульфатированного N- ацетилглюкозамина.



Гиалуроновая кислота - полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина (около 25.000 дисахаридов), является связующей при образовании агрегатов протеогликанов

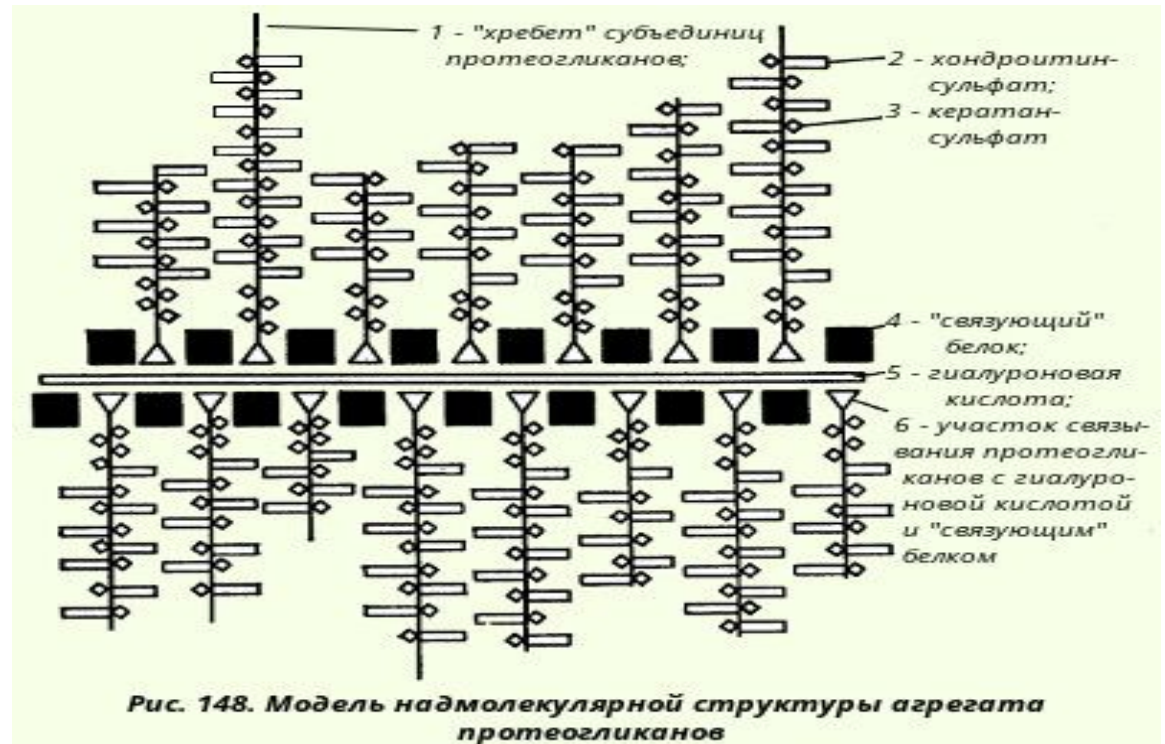
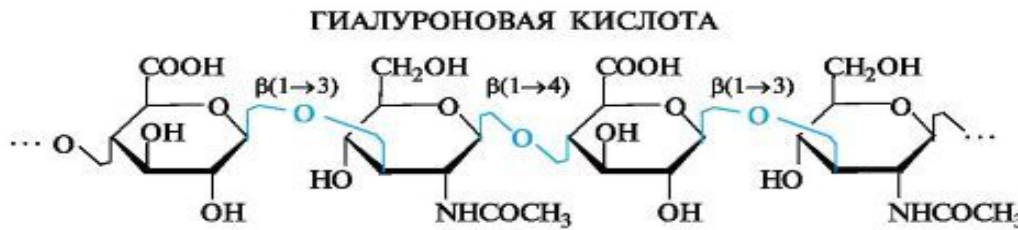
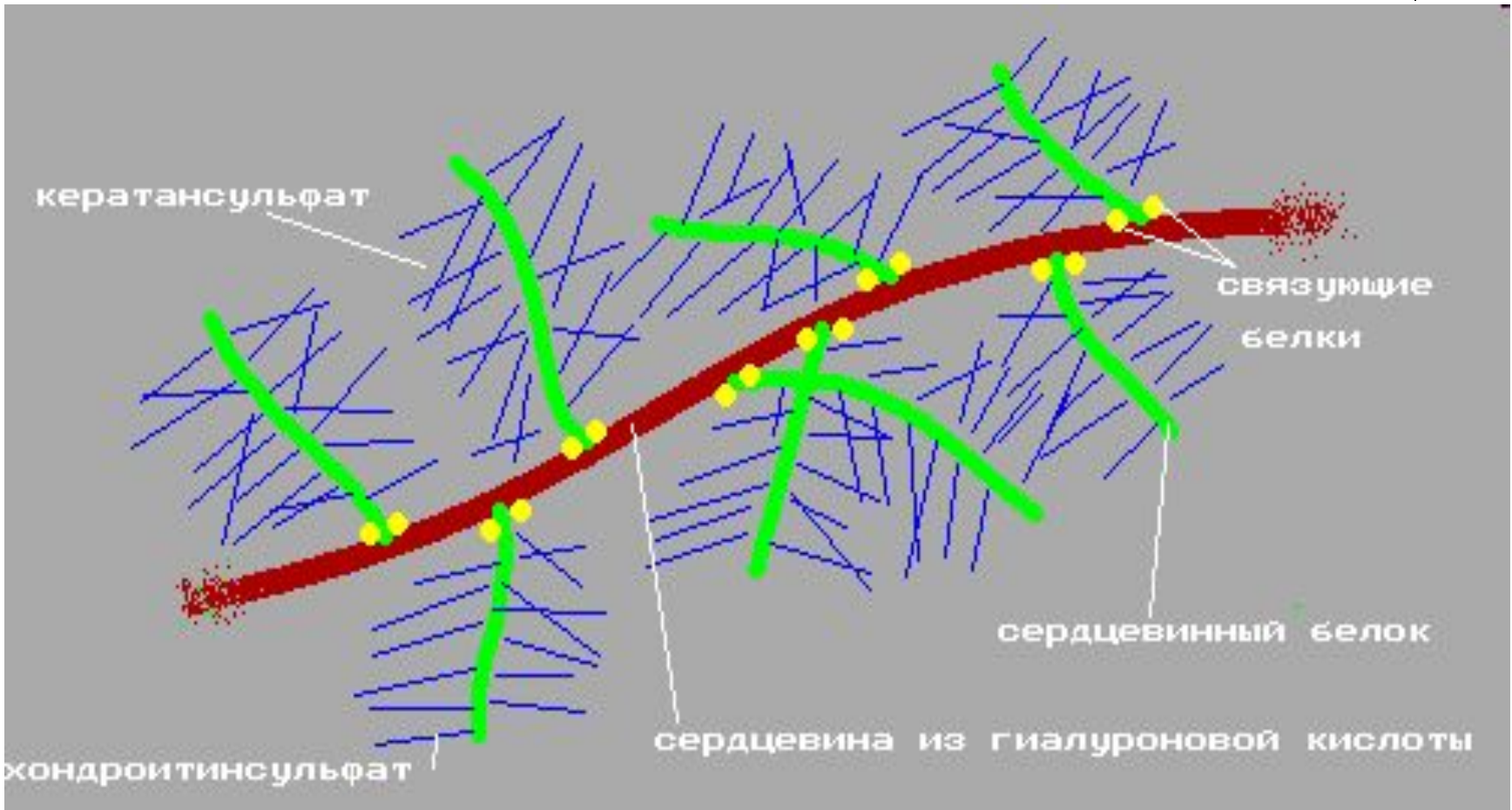
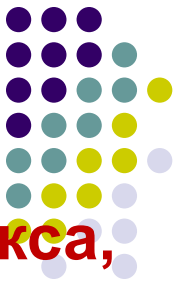


Схема агрегатов протеогликанов

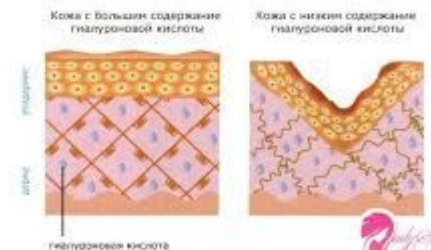


Функции гликозаминогликанов



- - участвуют в организации межклеточного матрикса, являются основным скрепляющим веществом.
- - взаимодействуют с клеточными мембранами, обеспечивая межклеточные коммуникации.
- ГАГ и протеогликаны образуют гелеподобную среду, в которой погружены фибриллярные и адгезивные белки.
- **Гликозамингликаны** могут связывать большое количество воды, сильно набухают, тем самым придают межклеточному матриксу высокую вязкость (желеобразные свойства).

Содержание влаги в коже



Метаболизм протеогликанов

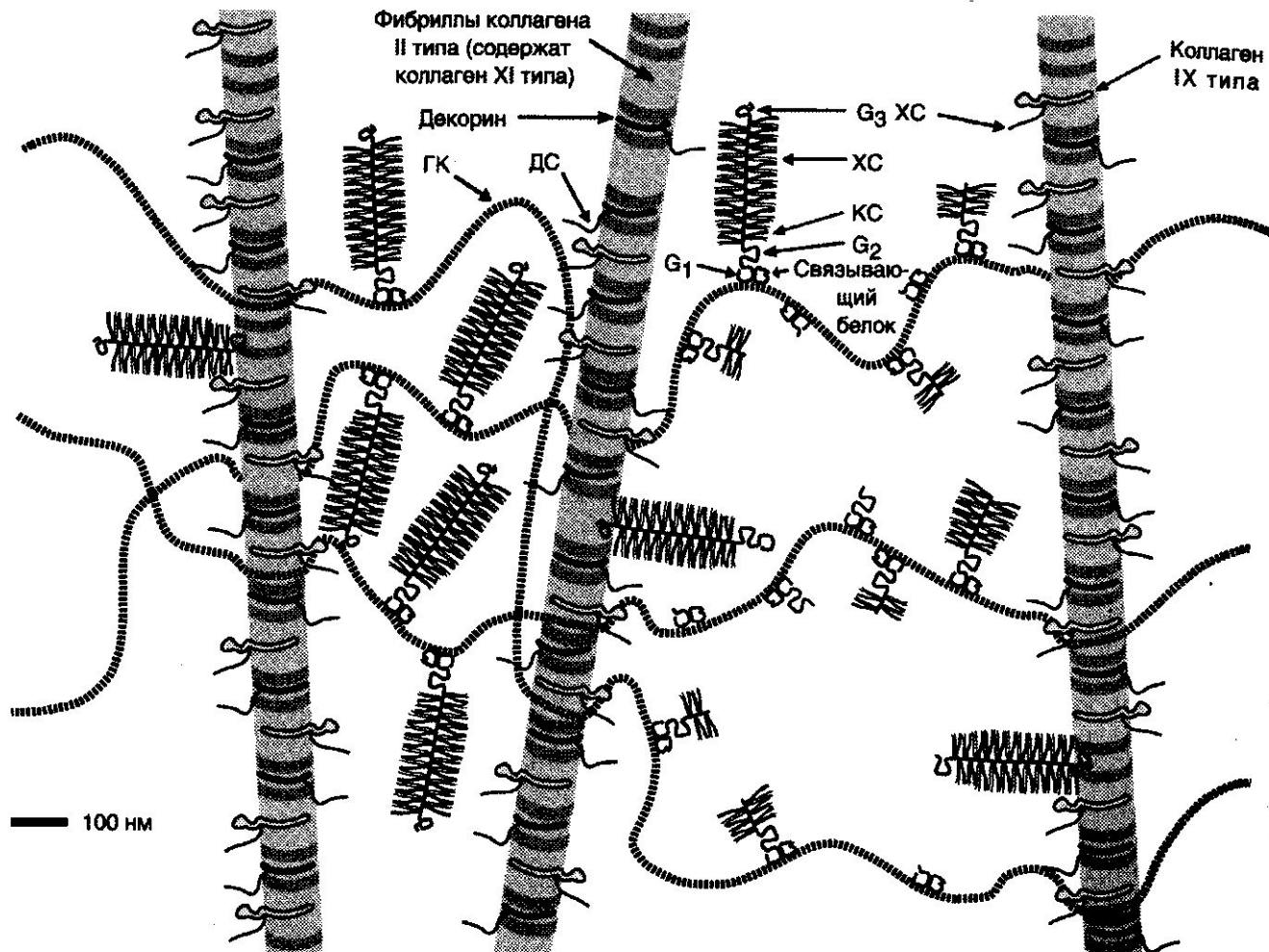


- Синтез протеогликанов начинается с синтеза корового белка в клетках соединительной ткани, далее к нему присоединяются ГАГ, синтезированные в аппарате Гольджи и образовавшийся протеогликан выходит из клетки в внеклеточный матрикс (рис).
- Распад протеогликанов происходит в межклеточном матриксе соединительной ткани под действием ферментов.



Организация внеклеточного матрикса в суставном хряще

«Биохимия», ред. Е.С.Северина)





**Спасибо за
внимание**