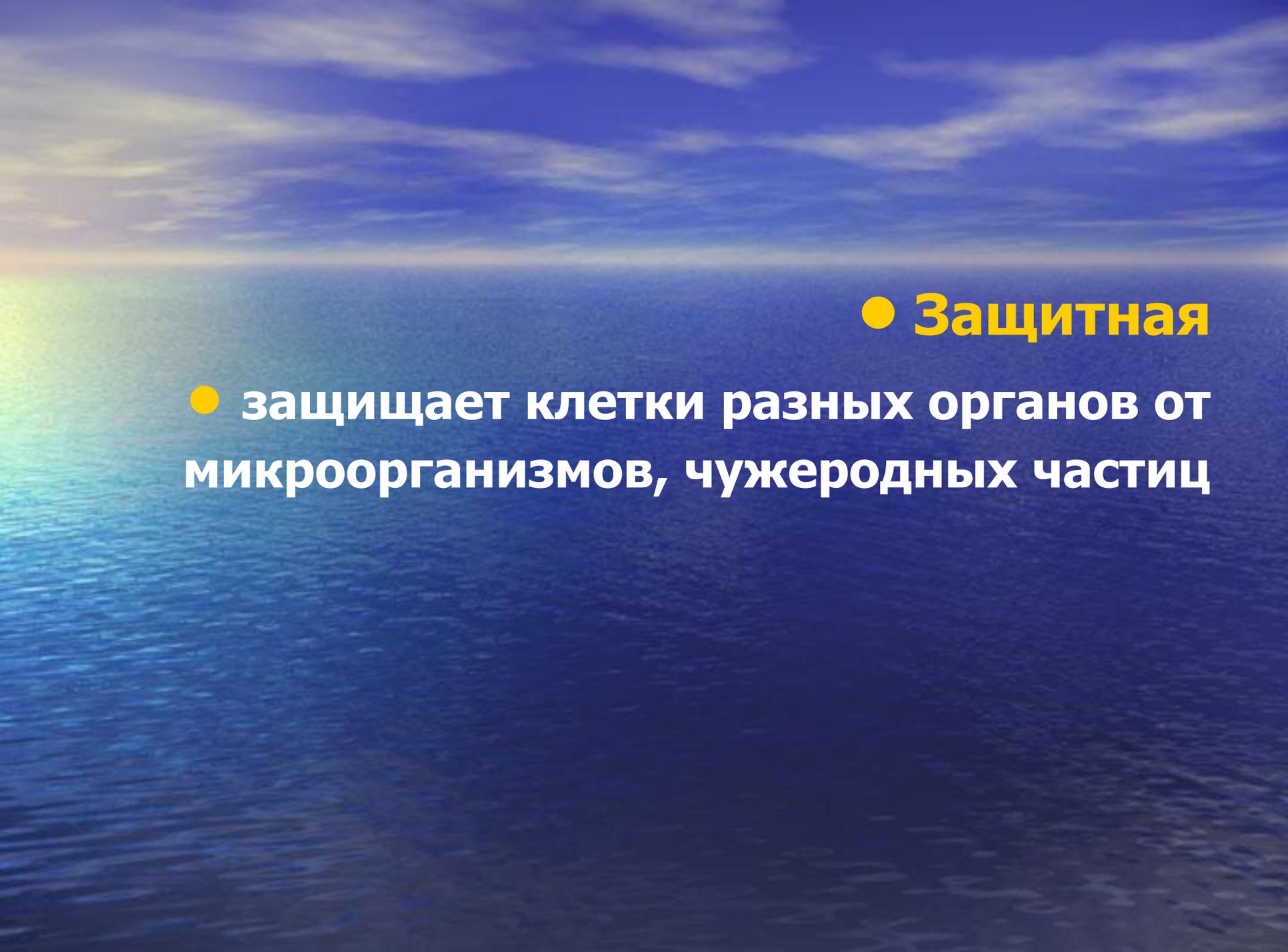


Биохимия соединительной ткани

- Соединительная ткань составляет до 50% массы человеческого организма. Это связующее звено между всеми тканями организма
- Различают 3 вида соединительной ткани:
 - **собственно соединительная ткань**
 - **хрящевая соединительная ткань**
 - **костная соединительная ткань**

Функции соединительной ткани

- Структурно-механическая
- Обеспечивает прочность и эластичность разных органов
 - Обеспечивает интеграцию клеток в ткани (рыхлая соединительная ткань стромы паренхиматозных органов, плотная соединительная ткань - в коже, связках, сухожилиях, костная ткань скелета)



- **Защитная**

- **защищает клетки разных органов от микроорганизмов, чужеродных частиц**

СОСТАВ И СТРОЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- **В соединительной ткани различают:** 1)
МЕЖКЛЕТОЧНОЕ (ОСНОВНОЕ) ВЕЩЕСТВО
2) КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ
3) ВОЛОКНИСТЫЕ СТРУКТУРЫ (коллагеновые
волокна)
 - Особенность- межклеточного вещества
гораздо больше, чем клеточных элементов.

1) МЕЖКЛЕТОЧНОЕ (ОСНОВНОЕ) ВЕЩЕСТВО

- Желеобразная консистенция основного вещества объясняется его составом:
сильно гидратированный гель –
 - 30% массы высокомолекулярные соединениями
 - 70% - вода

• Высокомолекулярные компоненты представлены **белками и углеводами**

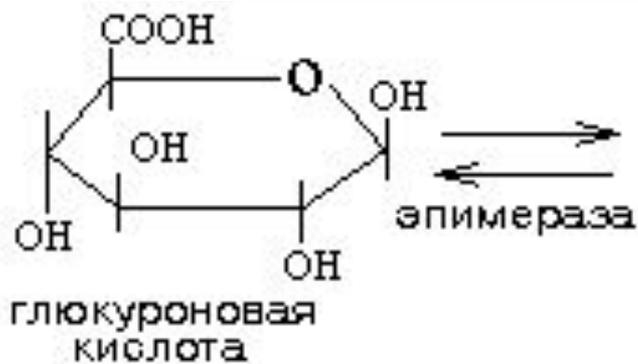
• Углеводы по своему строению являются гетерополисахаридами - **ГЛЮКОЗОАМИНОГЛИКАНЫ (ГАГ)**

• мономерами этих гетерополисахаридов являются дисахаридные единицы

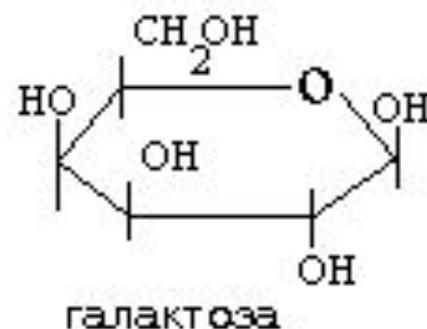
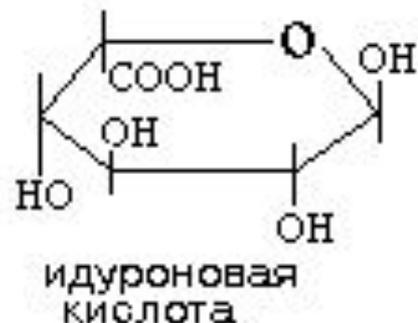
● По строению мономеров различают 7 типов ГАГ:

1. Гиалуроновая кислота
2. Хондроитин-4-сульфат
3. Хондроитин-6-сульфат
4. Дерматансульфат
5. Кератансульфат
6. Гепарансульфат
7. Гепарин

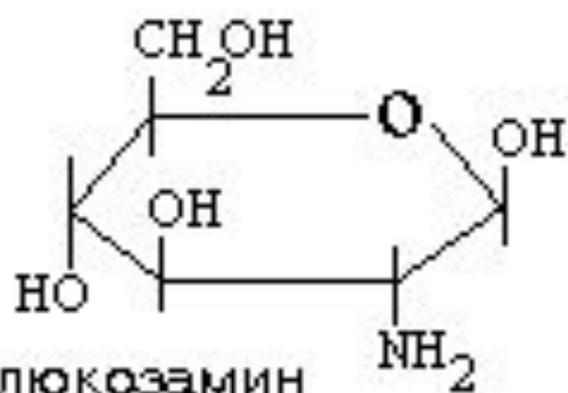
- **Мономеры различных ГАГ построены по одному принципу**
- **Первым компонентом мономера (дисахарида) являются гексуроновые кислоты: глюкуроновая кислота, идуроновая кислота, в некоторых встречается галактоза:**



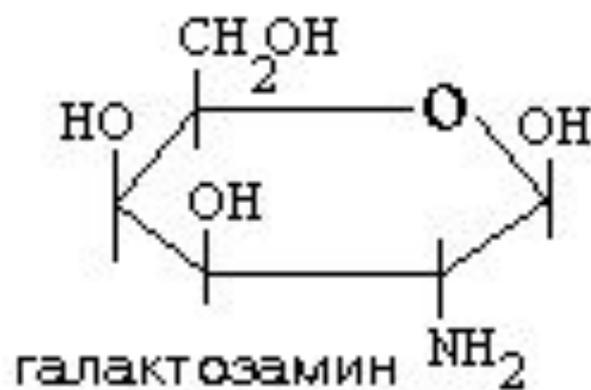
эпимераза



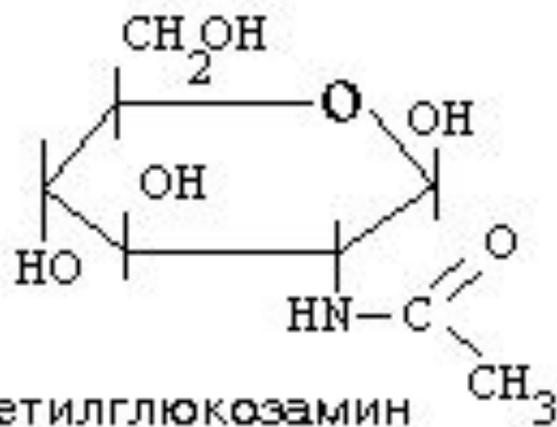
- Вторым компонентом мономера ГАГ является амин
 - Гексозамины представлены глюкозамином и галактозамином, а чаще их ацетильными производными: ацетилглюкозамином, ацетилгалактозамином:



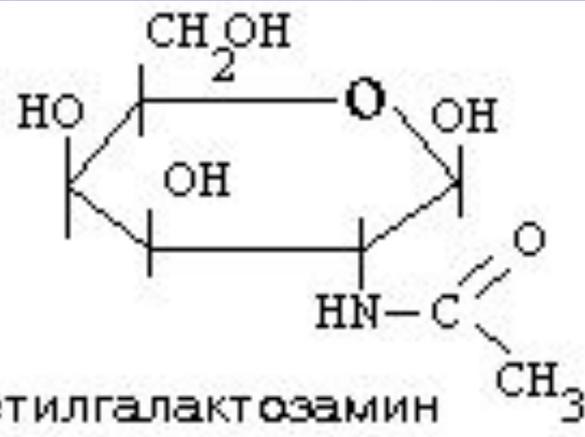
ГЛЮКОЗАМИН



ГАЛАКТОЗАМИН



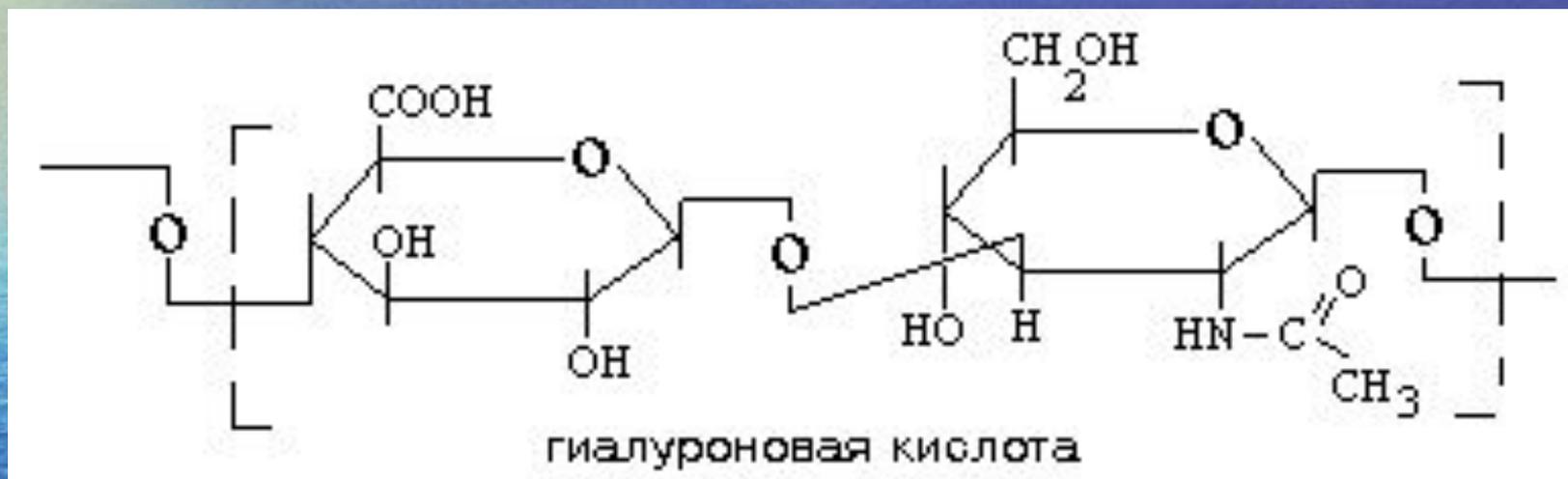
N-ацетилглюкозамин



N-ацетилгалактозамин

- **Мономеры соединяются гликозидной связью**

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

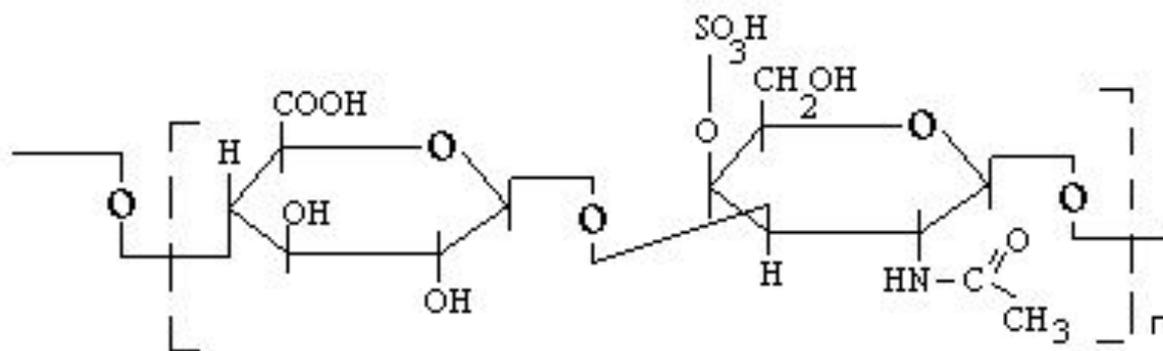


глюкуроно́вая кислота

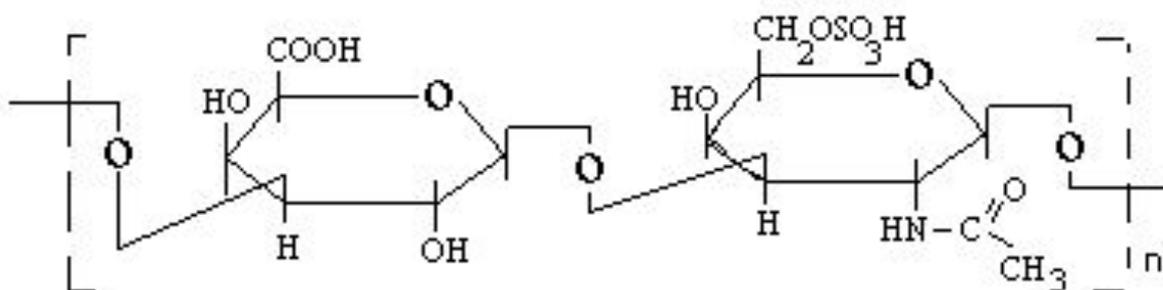
N-ацети́лглюкоза́мин

- Мономер построен из **глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина**
- Внутри мономера - 1,3-бета-гликозидная СВЯЗЬ
- между мономерами - 1,4-бета-гликозидная СВЯЗЬ
- Гиалуроновая кислота может находиться и в свободном виде, и в составе сложных агрегатов. Это единственный представитель ГАГ, который не сульфатирован

ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТЫ



хондроитин-4-сульфат



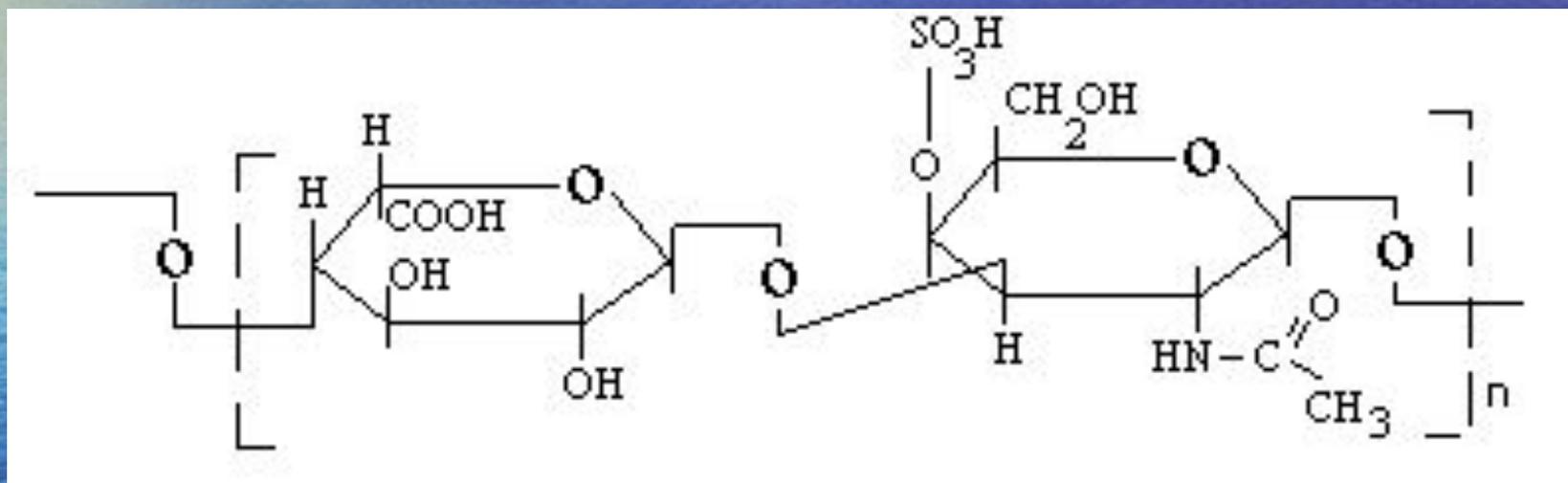
хондроитин-6-сульфат

глюкуроновая кислота

N-ацетилгалактозамин
сульфат

- Содержат остаток серной кислоты
- Мономер (дисахарид) построен из **глюкуроновой кислоты и N-ацетилгалактозаминсульфата**
- Встречаются в связках суставов и в ткани зуба

ДЕРМАТАН-СУЛЬФАТ

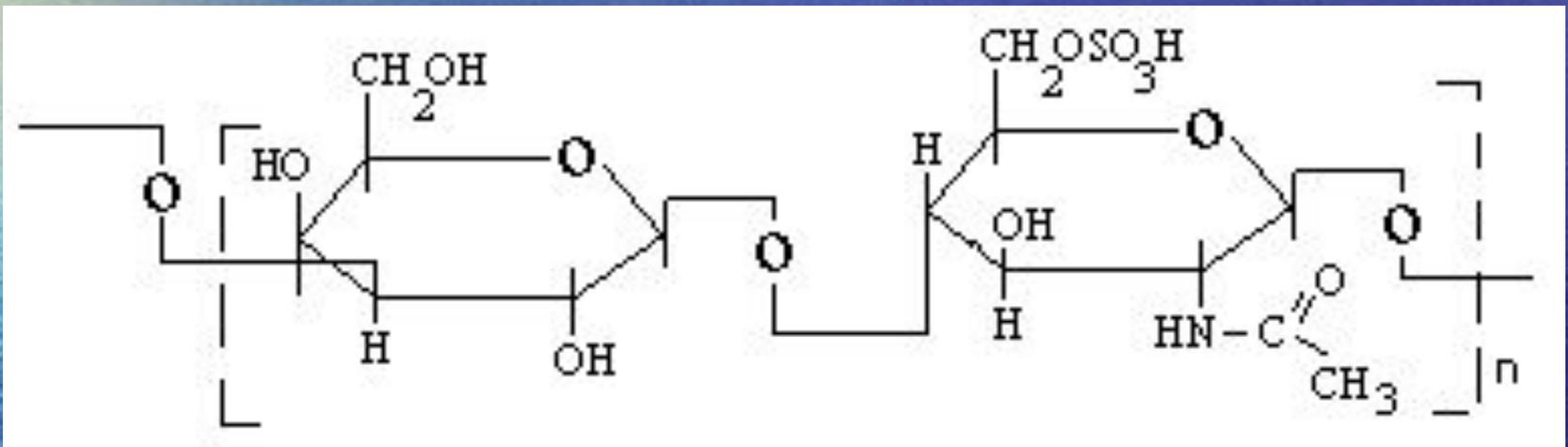


идуроновая кислота

галактозамин-4-сульфат

- Мономер построен из **идуроновой кислоты и галактозамин-4-сульфата**
- Является одним из структурных компонентов хрящевой ткани

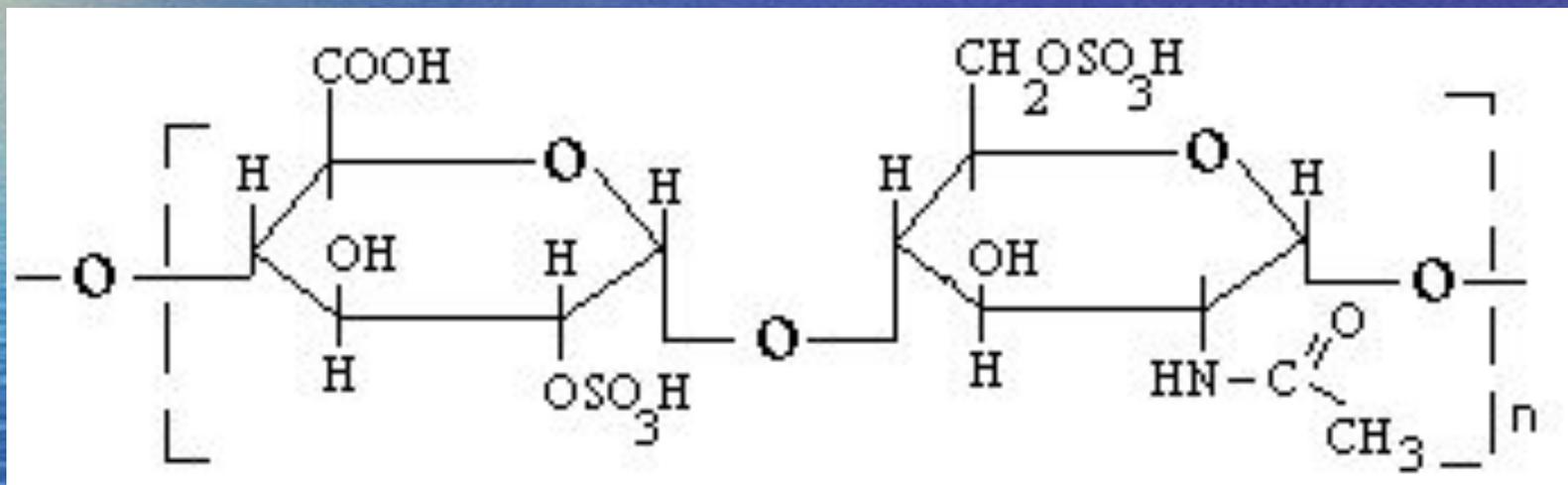
КЕРАТАН-СУЛЬФАТ



галактоза

N-ацетилглюкозамин-6-
сульфата

ГЕПРАН-СУЛЬФАТ



глюкуронат-2-сульфата

N-ацетилглюкозамин-6-
сульфата

- Длинные полисахаридные цепи ГАГ складываются в глобулы
 - Глобулы рыхлые (не имеют компактной укладки) и занимают сравнительно большой объем
- ГАГ 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. Это еще более увеличивает способность удерживать воду, а также способствует диссоциации молекул этих веществ в соединительной ткани

- Отрицательно заряженные группы связывают большое количество молекул воды, что препятствует диффузии в ткань микроорганизмов (распространению инфекции)
- Витамин А стимулирует полимеризацию дисахаридов в ГАГ

- **ГАГ входят в состав сложных белков, которые называются ПРОТЕОГЛИКАНАМИ**
 - **ГАГ составляют 95%**
 - **белок - 5%**
- **Белковый и небелковый компоненты в протеогликанах связаны прочными, ковалентными связями**

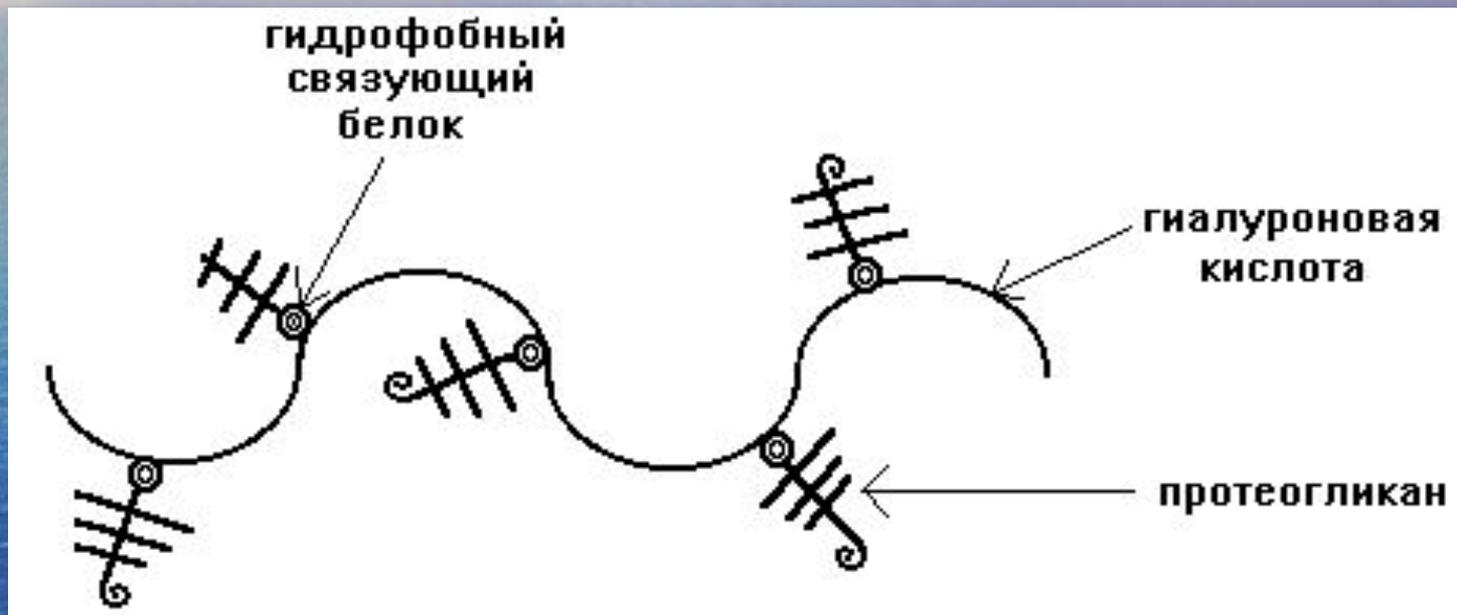
СТРОЕНИЕ ПРОТЕОГЛИКАНОВ



- **протеогликаны связаны с гиалуроновой кислотой**
- **Образуется сложный надмолекулярный комплекс:**
 - **гиалуроновая кислота**
 - **особые связующие белки**
 - **протеогликаны**

- Упругие цепи ГАГ в составе протеогликанов образуют образуют макромолекулярные сетчатые структуры
- Такое химическое строение обеспечивает выполнение функции молекулярного сита с определенными размерами пор при транспорте различных веществ и метаболитов
 - Размер пор определяется типом ГАГ, преобладающим в данной конкретной ткани

Строение основного вещества



КАТАБОЛИЗМ КОМПОНЕНТОВ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА

- Катаболизм осуществляется под действием гидролаз
 - **ГИАЛУРОНИДАЗА** – разрушает гиалуроновую кислоту
- **НЕЙРАМИНИДАЗА** отщепляет от гликопротеинов N-ацетилнейраминовую (сиаловую) кислоту, и уже дестабилизированный гликопротеин поглощается макрофагами
 - Поэтому концентрация сиаловых кислот в крови - характеристика состояния соединительной ткани
 - При воспалительных процессах эта концентрация намного возрастает

- При недостаточности ферментов катаболизма основного вещества развиваются заболевания - **мукополисахаридозы**, при которых в тканях происходит накопление тех или иных ГАГ

2) КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

- **Структурно-механическая функция** механоциты (фибробласты, фиброциты, остеобласты и остеоциты), создающие внеклеточный матрикс
- **Защитная функция** макрофаги, тучные клетки, а также лейкоциты, мигрирующие в соединительную ткань при инфекции, механическом повреждении

3) ВОЛОКНИСТЫЕ СТРУКТУРЫ (коллагеновые волокна)

- **Волокна:**
коллагеновые
эластиновые

Коллагеновые волокна

- Обеспечивают устойчивость тканей к разрыву
 - Являются матрицей для минерализации в костной ткани
 - Образованы фибриллярным белком коллагеном

- **КОЛЛАГЕН** - сложный белок, относится к группе гликопротеинов, имеет четвертичную структуру, молекулярная масса составляет 300 kDa
 - Составляет 30% от общего количества белка в организме человека
 - Структура белка – фибриллярная, суперспираль, состоящая из 3-х альфа-цепей
 - Плохо растворим в воде
- В коллагене 70% аминокислот являются гидрофобными
 - Аминокислоты по длине полипептидной цепи расположены группами (триадами), состоящими из трех аминокислот

- Каждая третья аминокислота в первичной структуре коллагена - это **глицин**:
- **(гли-X-Y)_n**, где X - любая аминокислота или оксипролин, Y - любая аминокислота или оксипролин или оксипролин или оксипролин)
- Необычна и вторичная структура коллагена: шаг одного витка спирали составляют только **3** аминокислоты
 - Образуется очень плотно упакованная спираль за счет присутствием глицина

СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА

- Существуют 8 этапов биосинтеза коллагена: 5 внутриклеточных и 3 внеклеточных

● **1 ЭТАП**

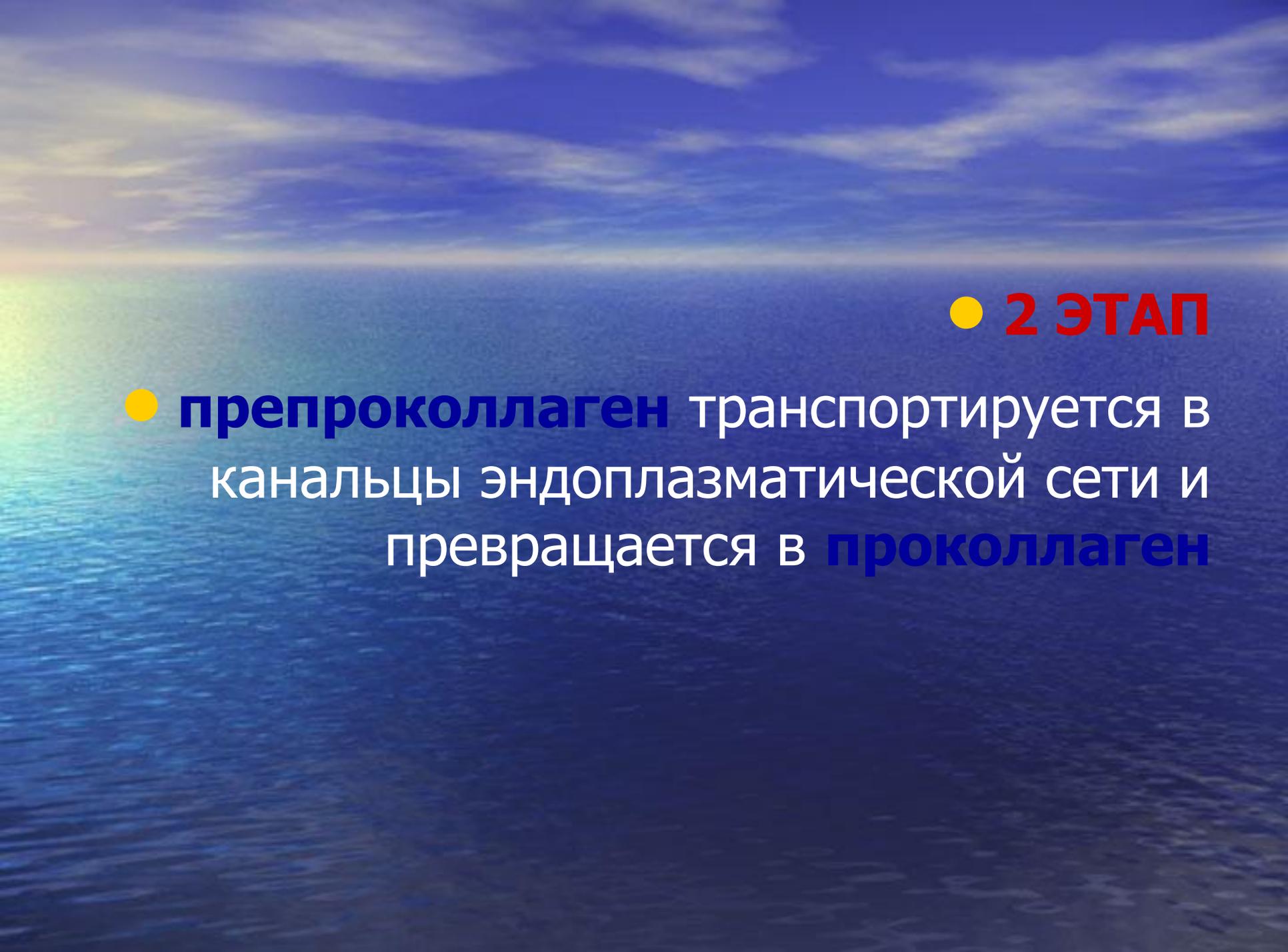
Протекает на рибосомах, синтезируется
молекула-предшественник:
препроколлаген

- **события в фибробласте (остеобласте)**



**Синтез на рибосомах альфа-цепей коллагена -
полипептидов из 100 аминокислот с частыми
повторами пролина и лизина**





- **2 ЭТАП**

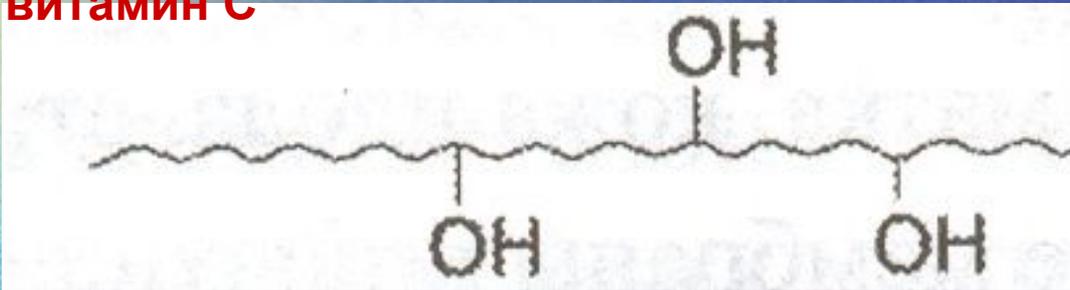
- **препроколлаген** транспортируется в канальцы эндоплазматической сети и превращается в **проколлаген**

● 3 ЭТАП

- Аминокислотные остатки лизина и пролина в составе молекулы коллагена подвергаются окислению под действием ферментов **пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы**
 - Эти ферменты – **монооксигеназы**, окисляющие субстрат с помощью витамина С
- При недостатке витамина "С" - наблюдается цинга - заболевание, вызванное синтезом дефектного коллагена с пониженной механической прочностью, что вызывает, в частности, разрыхление сосудистой стенки



Ферменты,
витамин С

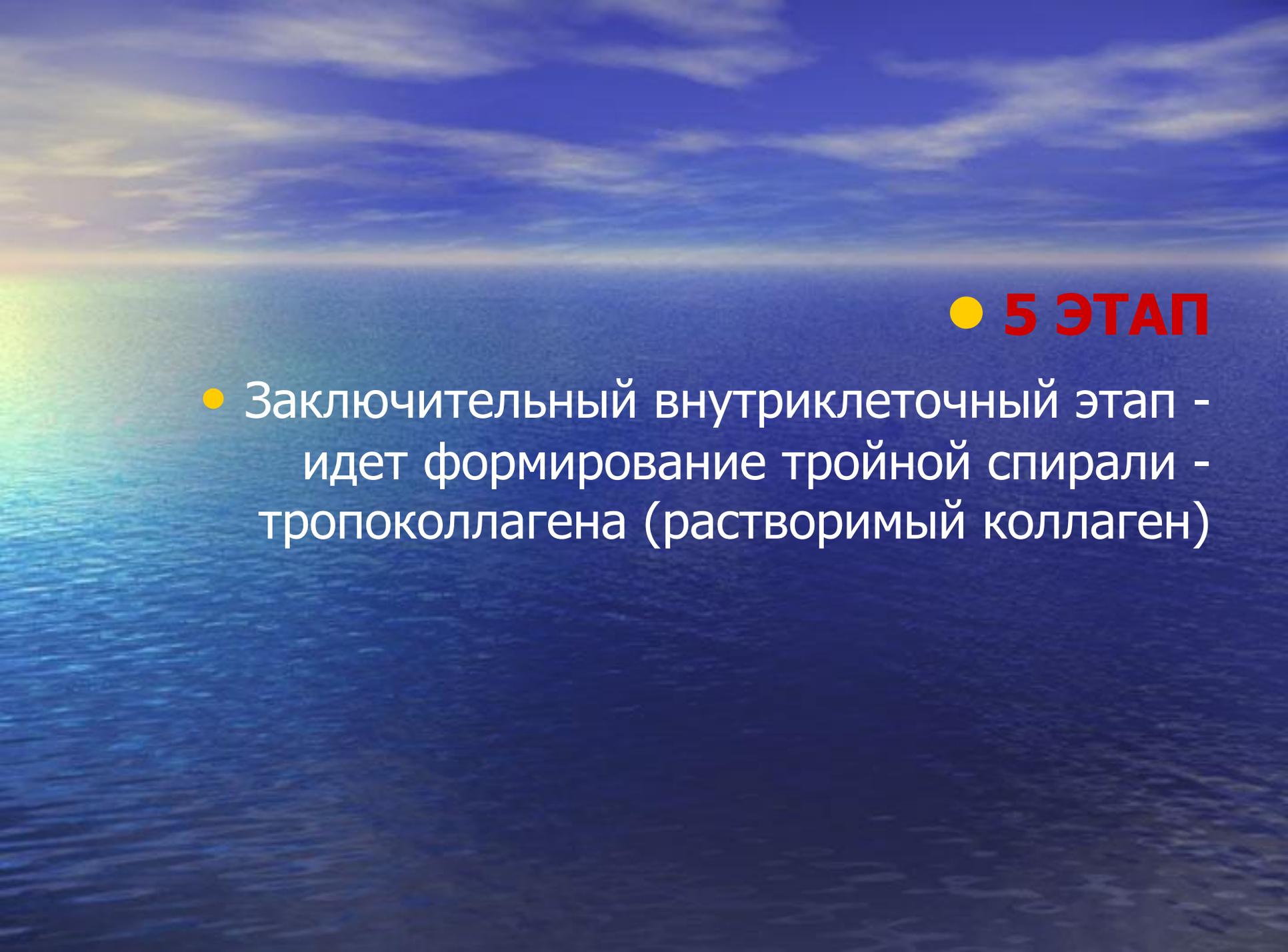


Гидроксилирование пролина и лизина в
ЭР, комплексе Гольджи



● 4 ЭТАП

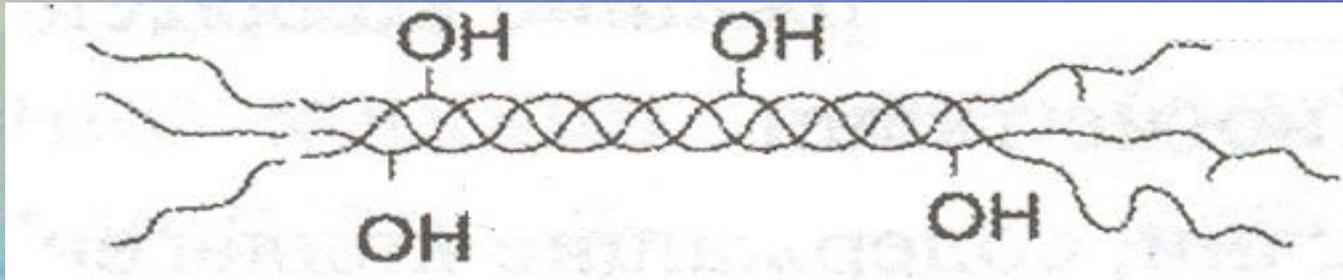
- Посттрасляционная модификация - гликозилирование проколлагена под действием фермента **гликозилтрансферазы**
- Он переносит глюкозу или галактозу на гидроксильные группы оксипролина



● **5 ЭТАП**

- Заключительный внутриклеточный этап - идет формирование тройной спирали - тропоколлагена (растворимый коллаген)

Ферменты



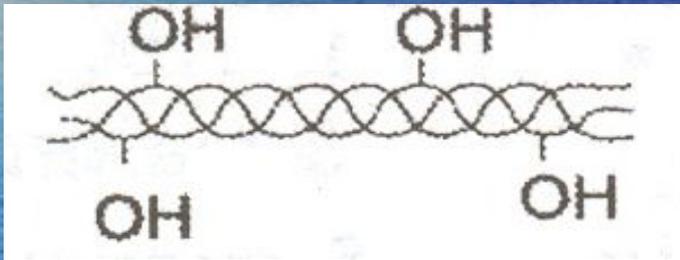
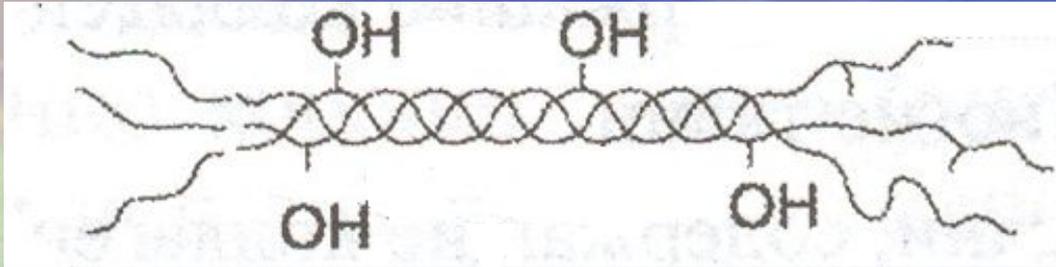
**Образование тройной спирали молекулы
проколлагена в основном за счет водородных
связей между остатками гидроксипролина
разных альфа-цепей**



● 6 ЭТАП

- Секреция тропоколлагена во внеклеточную среду, где амино- и карбоксипротеиназы отщепляют терминальные пептиды

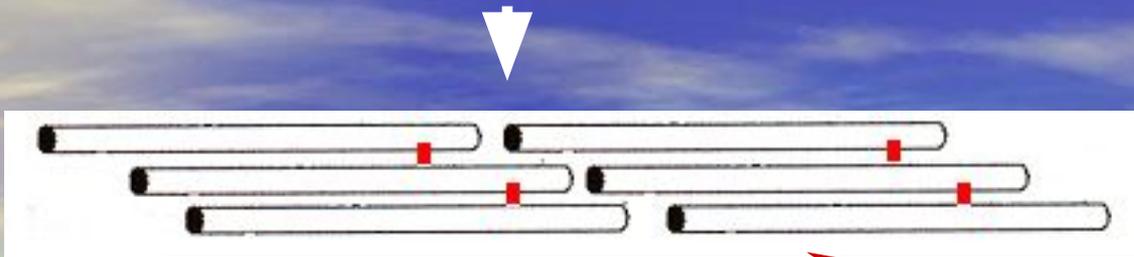
↓
события в межклеточном пространстве



↓
**Образование молекулы коллагена
в результате оцепления концевых
пептидов от тропоколлагена
(карбокси- и аминотерминальных
пептидов проколлагена)**

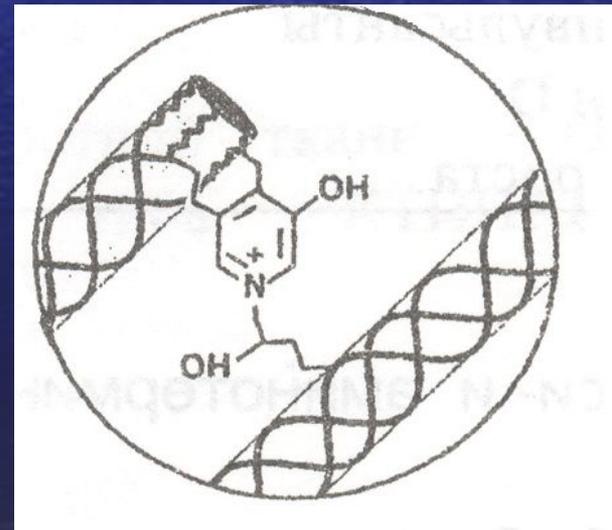
● 7 ЭТАП

- Ковалентное “сшивание” молекулы тропоколлагена по принципу “конец-в-конец” с образованием нерастворимого коллагена
- В этом процессе принимает участие фермент лизилоксидаза (флавометаллопротеин, содержит ФАД и Cu)
 - Происходит окисление и дезаминирование радикала лизина с образованием альдегидной группы
 - Затем между двумя радикалами лизина возникает альдегидная связь



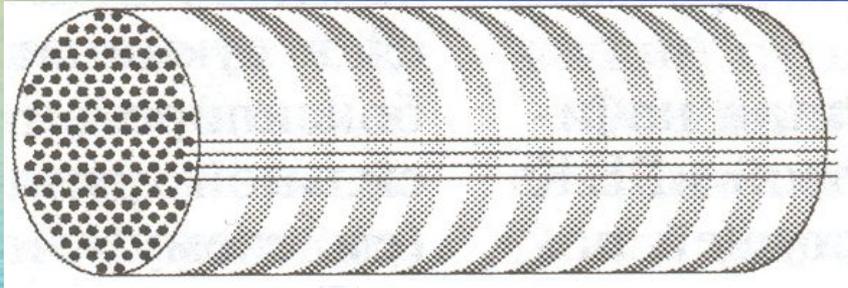
микрофибриллы

**Сборка за счет образования
ковалентных связей между остатками
гидроксилизина разных молекул коллагена
(«пиридиновых сшивок»)**

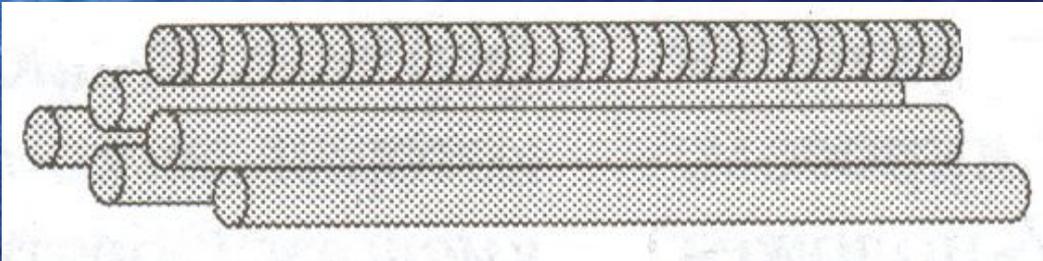


● 8 ЭТАП

- Ассоциация молекул нерастворимого коллагена по принципу “бок-в-бок”
- Ассоциация фибрилл происходит таким образом, что каждая последующая цепочка сдвинута на $1/4$ своей длины относительно предыдущей цепи



• фибрилла

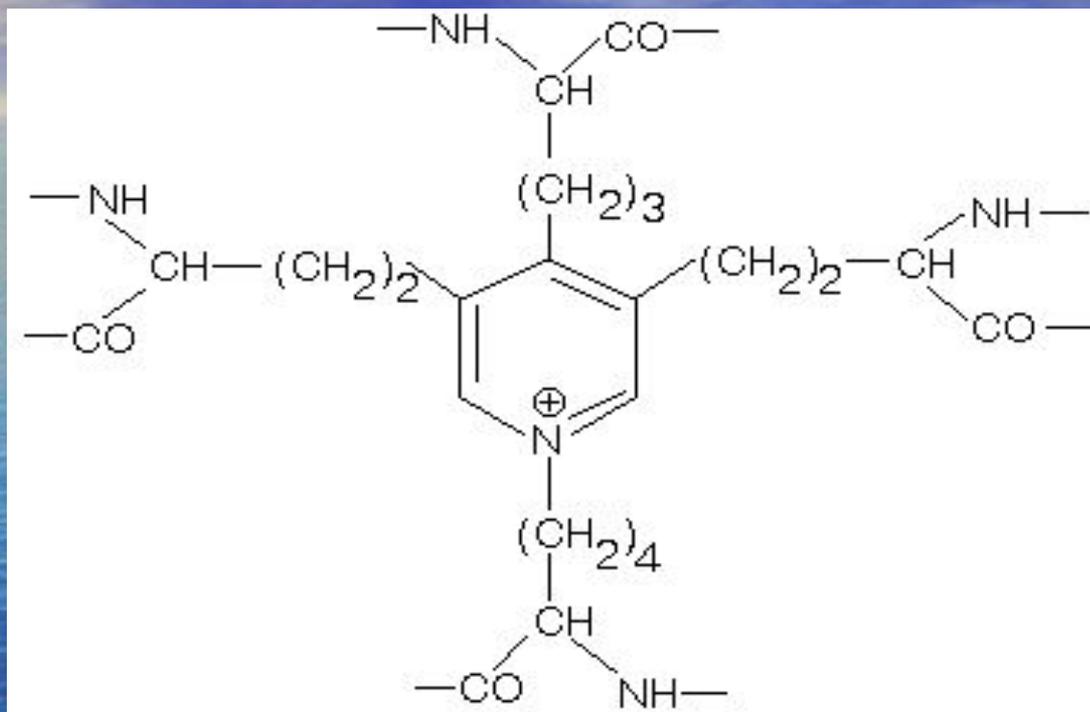


• волокна коллагена

Эластические волокна

- Обеспечивают эластичность соединительной ткани – способность быстро восстанавливать исходную форму после растягивания
- Образованы водонерастворимым гликопротеидом – эластином.

- **ЭЛАСТИН** –белок, еще более гидрофобен, чем коллаген
 - В нем до 90% гидрофобных аминокислот
 - Много лизина, есть участки со строго определенной последовательностью расположения аминокислот
 - Цепи укладываются в пространстве в виде глобул
 - Глобула из одной полипептидной цепи называется альфа-эластин
 - За счет остатков лизина происходит взаимодействие между молекулами альфа-эластина



Образование поперечных сшивок, с помощью десмозина
C.700

Гликопротеиды (фибронектин, остеоонектин, ламинин, тромбоспондин и др.)

- **Белки, соединенные с разветвленными полисахаридами**
- **Связывают клетки и волокна в единое целое**



**Особенности метаболизма
костной ткани - твердой
разновидности
соединительной ткани**

- **Костная ткань** - это особый вид соединительной ткани
- В костной ткани преобладает межклеточное вещество, содержащее большое количество минеральных компонентов, главным образом - солей кальция
- Основные особенности кости - твердость, упругость, механическая прочность

Функции костной ткани

- **Формирует структурную основу самых прочных анатомических образований – костей скелета**
- **Мобильное депо ионов кальция, регулирующих сокращение мышц, нервную возбудимость и др.**

Внеклеточный матрикс костной
ткани построен из кристаллов плохо
растворимой в воде соли –
гидроксиапатита

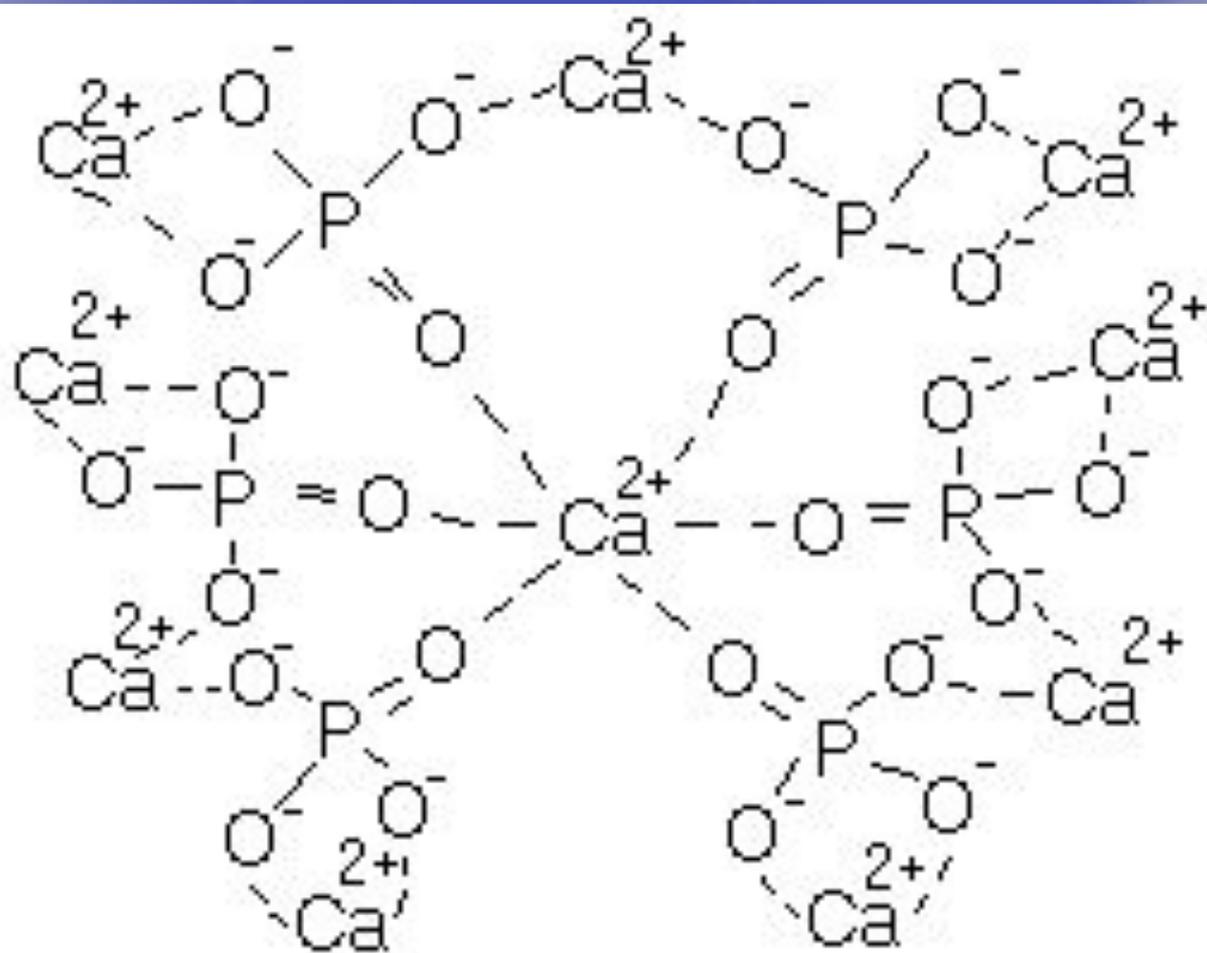
Кристалл



Скорость растворения и образования
кристалла в костной ткани зависит
от работы клеток костной ткани

Раствор ионов





Строение кристалла $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

Особенности гидроксиапатита

- Малые размеры кристаллов создают большую площадь поверхности ($1\text{г} \cong 300\text{ м}^2$), контактирующей с внеклеточной жидкостью
- Это позволяет быстро выравнивать сдвиги в концентрации ионов Ca^{2+} во внеклеточной жидкости, включая плазму крови
- Кристаллы сохраняют свою структуру (не растворяются в воде) во внеклеточной жидкости, содержащей значительное количество чужеродных катионов и анионов, которые частично заменяют ионы Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- в кристаллической решетке гидроксиапатита

- Включение небольшого количества чужеродных катионов и анионов в кристаллическую решетку лишь изменяет растворимость гидроксиапатита в воде (внеклеточной жидкости)



Органический матрикс кости

- Основной белок костной ткани - коллаген, который содержится в количестве 15% - в компактном веществе, 24% - в губчатом веществе
- Количество неколлагеновых белков составляет от 5 до 8%. В основном это белки- гликопротеины и белково-углеводные комплексы - протеогликаны
- Костный коллаген - коллаген типа 1 - в нем больше, чем в других видах коллагена, содержится оксипролина, лизина и оксилизина, с остатками серина связано много фосфата, поэтому костный коллаген - это фосфопротеин

- Благодаря своим особенностям костный коллаген принимает активное участие в ремоделировании костной ткани
 - В зрелом организме процессы минерализации и резорбция кости находятся в состоянии динамического равновесия

- **Минерализация** - это формирование кристаллических структур минеральных солей костной ткани
 - Активное участие в минерализации принимают остеобласты
- **Резорбция (деминерализация) кости** – разрушение костной ткани
 - Активное участие в деминерализации принимают остеокласты

Ремоделирование костной ткани -

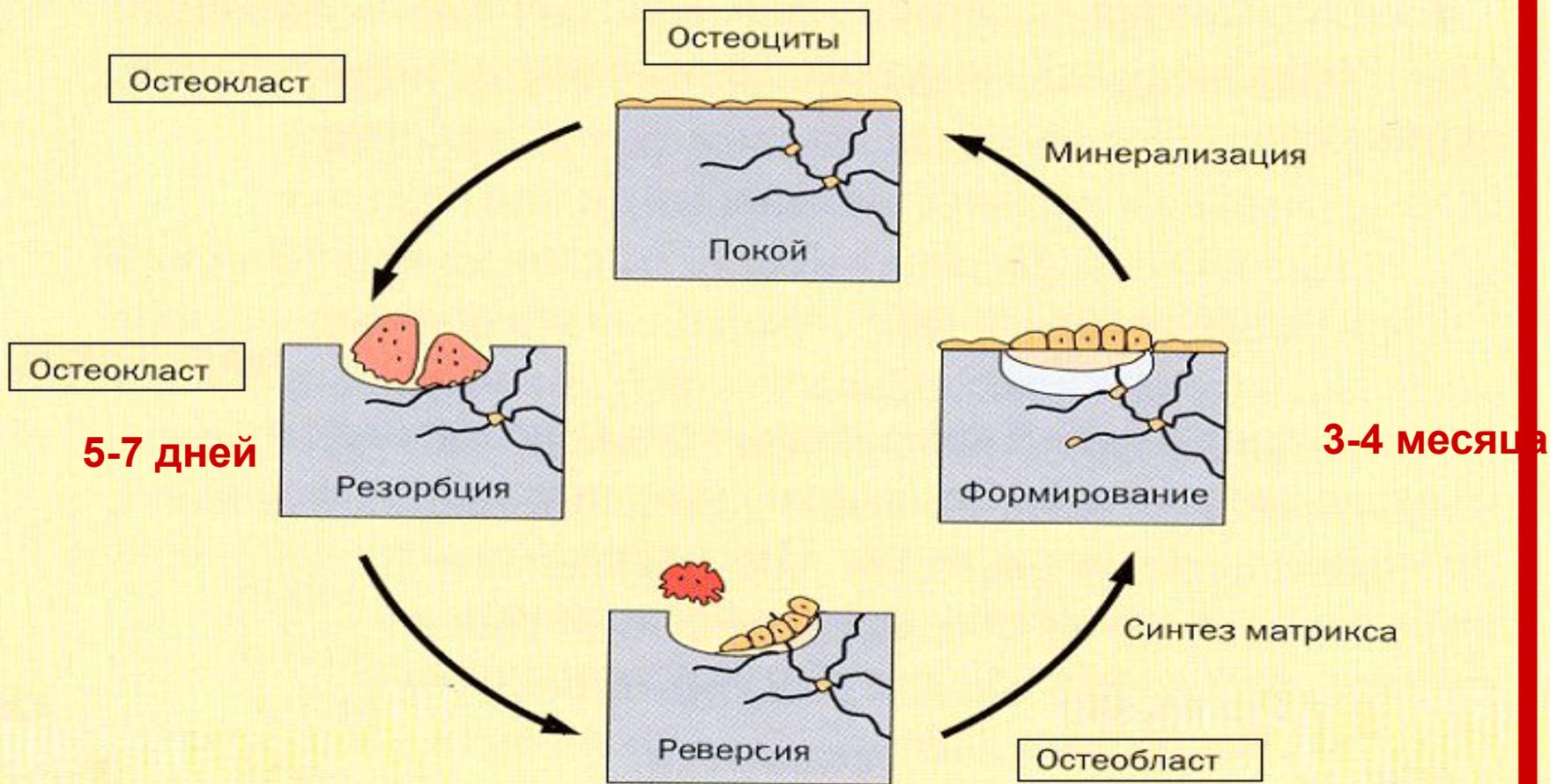
процесс обновления костной ткани, при котором происходит ее разрушение (резорбция) остеокластами с последующим построением в образовавшихся лакунах (пустотах) новой костной ткани остеобластами

Участок кости, в котором идет ремоделирование называется костная ремоделирующая единица (менее $0,01 \text{ мм}^3$). Одновременно активны миллионы костных ремоделирующих единиц

Ремоделирование обеспечивает рост костей у детей и их обновление у взрослых (2-10% костной ткани в год)

Фазы цикла ремоделирования костной ткани

до 10 лет



Участие остеокластов в резорбции кости

- Образование протонов



- Активация **коллагеназы**

Участие остеобластов в минерализации кости

- Остеобласты синтезируют костный коллаген, который содержит фосфаты и формирует хондроитинсульфаты
- Костный коллаген является матрицей для процесса минерализации
 - Особенностью процесса минерализации является перенасыщение среды ионами кальция и фосфора
- Кальций и фосфор связываются с костным коллагеном

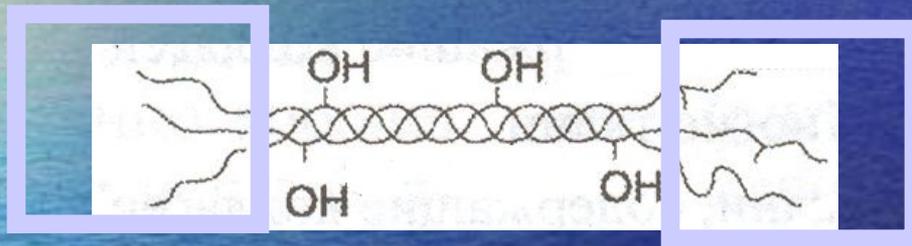
- В зоне минерализации усиливаются окислительные процессы, распадается гликоген, синтезируется необходимое количество АТФ
- Из лизосом остеобластов выделяются кислые гидролазы, которые взаимодействуют с белками органического компонента и приводят к образованию **ионов аммония (NH_4^+)** и **гидроксид-ионов (OH^-)**, которые соединены **с фосфатом и кальцием**
 - Формируются ядра кристаллизации

Лабораторные маркеры формирования костной ткани

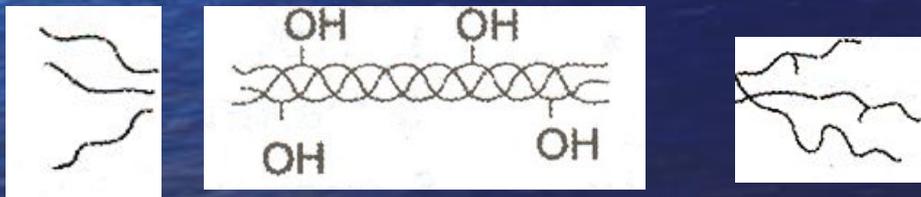
Отражают синтез коллагена I типа

N-терминальный пропептид проколлагена типа I в крови

C-терминальный пропептид проколлагена типа I в крови



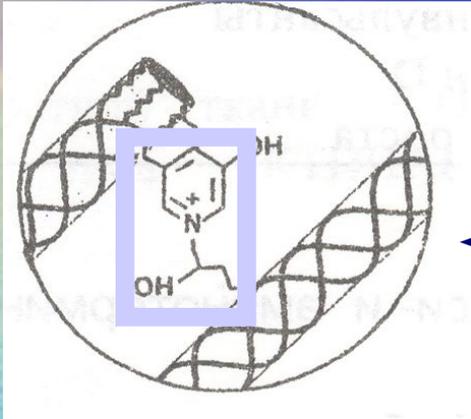
Молекула проколлагена



Молекула коллагена

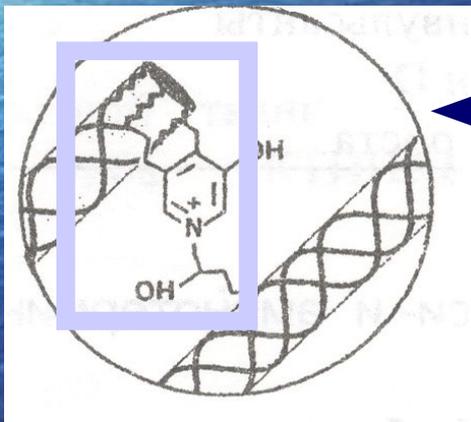
Лабораторные маркеры резорбции костной ткани

Отражают разрушение коллагена



- Гидроксипролин в моче

- Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче



- С-терминальный телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps) в крови

Костный баланс – разница между массой костной ткани, разрушенной в ходе резорбции, и массой костной ткани, образованной при построении

- **Положительный**
при росте костей у детей
- **Нейтральный**
у взрослых до 40-50 лет
- **Отрицательный**
после 50 лет

Факторы, влияющие на костный баланс

Способствуют положительному костному балансу

- Физические нагрузки
- Эстрогены, андрогены
- СТГ

Стимулируют пролиферацию и дифференцировку предшественников остеобластов

- Кальцитриол
- Паратгормон
- Кальцитонин

Создают необходимую для минерализации концентрацию ионов кальция во внеклеточной жидкости

Факторы, влияющие на костный баланс

Способствуют отрицательному костному балансу

- Гиподинамия

- Лечение глюкокортикоидами

уменьшение числа остеокластов, но в большей степени - остебластов из-за приближения их апоптоза

Обмен кальция и фосфора в организме

● КАЛЬЦИЙ

- 99 % кальция в организме приходится на скелет
- костная ткань не является инертной, между костью и внеклеточной жидкостью постоянно происходит обмен Ca^{2+}



- Физиологической активностью обладает не весь Ca^{2+} плазмы, а только его ионизированная фракция
- Концентрация Ca^{2+} поддерживается в узких пределах
- Даже небольшие изменения ионизированного Ca^{2+} в плазме сопровождаются гормональной реакцией, направленной на сохранение его стабильной концентрации

ФУНКЦИИ Ca^{2+} В ОРГАНИЗМЕ

ФУНКЦИЯ	ПРИМЕР
Структурная	Кости, зубы
Нейромышечная	Контроль возбудимости. Освобождение медиаторов. Контроль сокращения и расслабления мышц.
Ферментная	Ко-фактор компонентов свертывания
Сигнальная	Внутриклеточный вторичный мессенджер

Кальций в плазме (2,25-2,6 ммоль/л)

- В плазме кальций присутствует в 3 формах:
- связанный с белком, главным образом альбумином(47%)
- в комплексе с бикарбонатом, лактатом, фосфатом, цитратом (7%)
- в свободном виде ионизированного кальция – **физиологически активный**(46%)

● Фосфор

- 80 % фосфора в виде солей с кальцием – неорганическая основа костей – депо фосфора
 - между костью и внеклеточной жидкостью постоянно происходит обмен фосфора



ФУНКЦИИ ФОСФОРА В ОРГАНИЗМЕ

ФУНКЦИЯ	ПРИМЕР
Структурная	Кости, зубы Фосфолипиды клеточных мембран Компонент нуклеиновых кислот
Энергетическая	Компонент макроэргических фосфатов АТФ, АДФ, креатинфосфат

Гормональная регуляция кальций-фосфорного обмена

- **Кальцитриол**

- увеличивает всасывание кальция в кишечнике
- увеличивает реабсорбцию кальция в почках
- улучшает процесс минерализации

● Паратгормон

- Полипептидный линейный гормон, состоящий из 84 аминокислот
 - Синтезируется в виде предшественника (зимогена) пре-про-ПТГ (115 аминокислот)
 - Перед секрецией происходит частичный протеолиз, теряется пептид из 25 аминокислот, таким образом образуется про-ПТГ
 - Затем отщепляется еще 6 аминокислот и формируется непосредственно ПТГ

- Биологической активностью обладает N-терминальный конец гормона, состоящий из 34 аминокислотных остатков
- ПТГ секретируется паращитовидными железами в течение нескольких минут в ответ на снижение в плазме концентрации ионизированного Ca^{2+}
- гиперкальциемия и кальцитриол подавляют синтез и секрецию гормона

- увеличивает реабсорбцию ионов кальция
- ингибирует реабсорбцию ионов фосфора
- происходит стимуляция остеокластов и одновременно усиливается пролиферация остеобластов
- способствует обновлению костной ткани

ЭФФЕКТЫ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

Орган-мишень	Механизм действия	Эффект
Кость	активация остеоцитов и быстрое освобождение кальция из кости стимуляция остеокластов и резорбция Ca^{2+}	↑концентрации Ca^{2+} в плазме. В 1 фазе (2-3 ч) может вызвать деминерализацию, во 2 фазе (около 12ч)- резорбцию органического вещества кости
Почки	усиление реабсорбции Ca^{2+} уменьшение реабсорбции фосфата активация образования кальцитриола снижение реабсорбции HCO_3^{2-}	↑концентрации Ca^{2+} в плазме ↓концентрации фосфора в плазме ↑абсорбции кальция и фосфата из тонкой кишки ацидоз

● **Кальцитонин**

- Полипептидный гормон из 32 аминокислотных остатков, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы
- подавляет активность остеокластов и тем самым уменьшает процессы резорбции в костях

- ингибирует процессы резорбции кости
- ингибирует реабсорбцию ионов кальция
 - ингибирует реабсорбцию ионов фосфора

- **Превышение скорости резорбции над скоростью построения костной ткани ведет к отрицательному костному балансу, который может проявиться клинически остеопорозом**
- **Остеопороз – это системное заболевание костей, включающее снижение минеральной плотности костной ткани, разрежение ее структуры**

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ – это системная патология костной ткани, характеризующаяся недостаточной минерализацией остеоида, проявляющейся деформациями костей

НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ПРИЧИНА – недостаточное обеспечение организма кальцием, обычно из-за недостаточности кальцитриола

**Остеомаляция
в детском
возрасте
(рахит)**

**Причины недостаточности
кальцитриола**

- Недостаточное обеспечение организма витамином Д
- Нарушение всасывания витамина Д в кишечнике (например, при хронических заболеваниях кишечника)
- Нарушение превращения витамина Д в кальцитриол в печени, почках (при врожденной недостаточности соответствующих ферментов, при хронических заболеваниях печени, почек)
- Сниженное количество рецепторов к кальцитриолу

ОСНОВЫ ПАТОБИОХИМИИ РАХИТА

Недостаточность кальцитриола



Мальабсорбция кальция



↓ ион. кальций плазмы крови



↑ Паратгормон



↑ Всасывание
кальция в
кишечнике

↑ Резорбция
кости



N-↑ ион. кальций плазмы крови



Склонность к судорогам

Повышенная нервная
возбудимость

Снижение тонуса гладких мышц

↓ Минерализация остеоида