

# **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

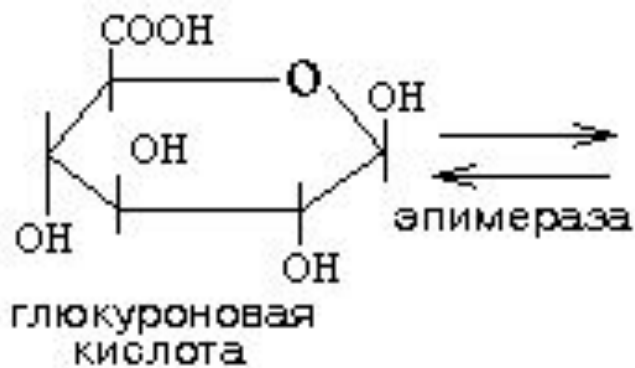
- Высокомолекулярные компоненты представлены **белками и углеводами**
  - Углеводы по своему строению являются гетерополисахаридами - **ГЛЮКОЗОАМИНОГЛИКАНЫ (ГАГ)**
- мономерами этих гетерополисахаридов являются дисахаридные единицы

● По строению мономеров различают 7 типов ГАГ:

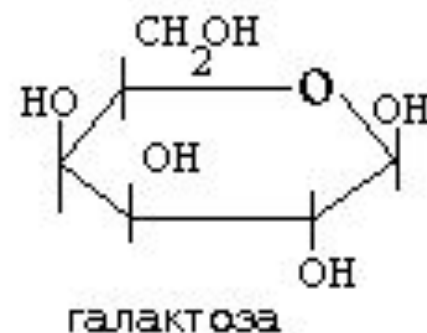
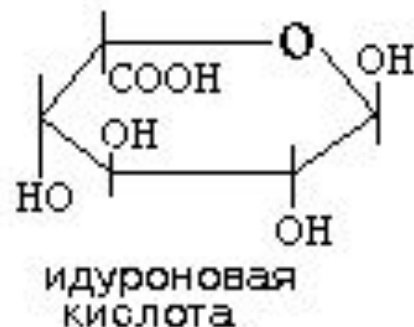
1. Гиалуроновая кислота
2. Хондроитин-4-сульфат
3. Хондроитин-6-сульфат
4. Дерматансульфат
5. Кератансульфат
6. Гепарансульфат
7. Гепарин



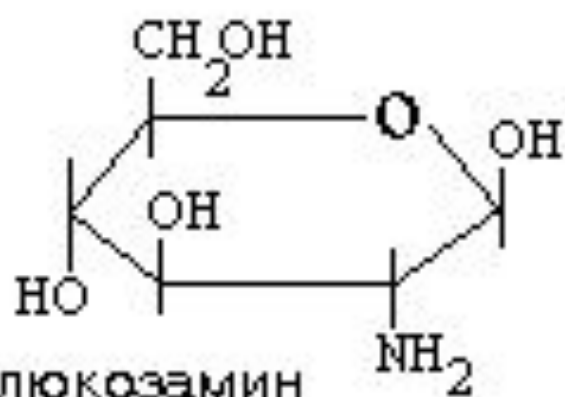
- **Мономеры различных ГАГ построены по одному принципу**
- **Первым компонентом мономера (дисахарида) являются гексуроновые кислоты: глюкуроновая кислота, идуроновая кислота, в некоторых встречается галактоза:**



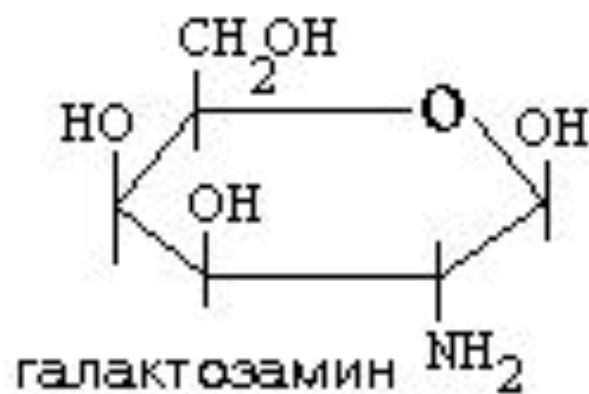
эпимераза



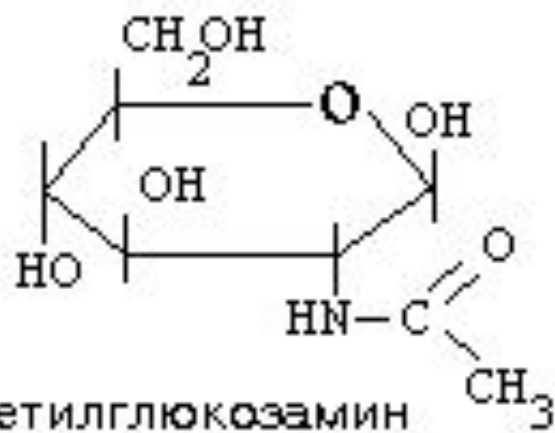
- Вторым компонентом мономера ГАГ является амин
  - Гексозамины представлены глюкозамином и галактозамином, а чаще их ацетильными производными: ацетилглюкозамином, ацетилгалактозамином:



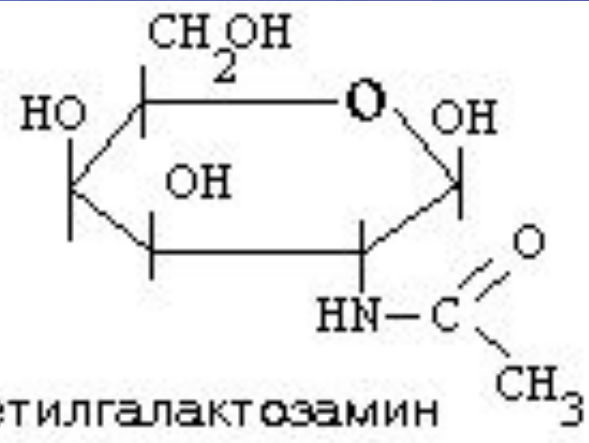
ГЛЮКОЗАМИН



ГАЛАКТОЗАМИН



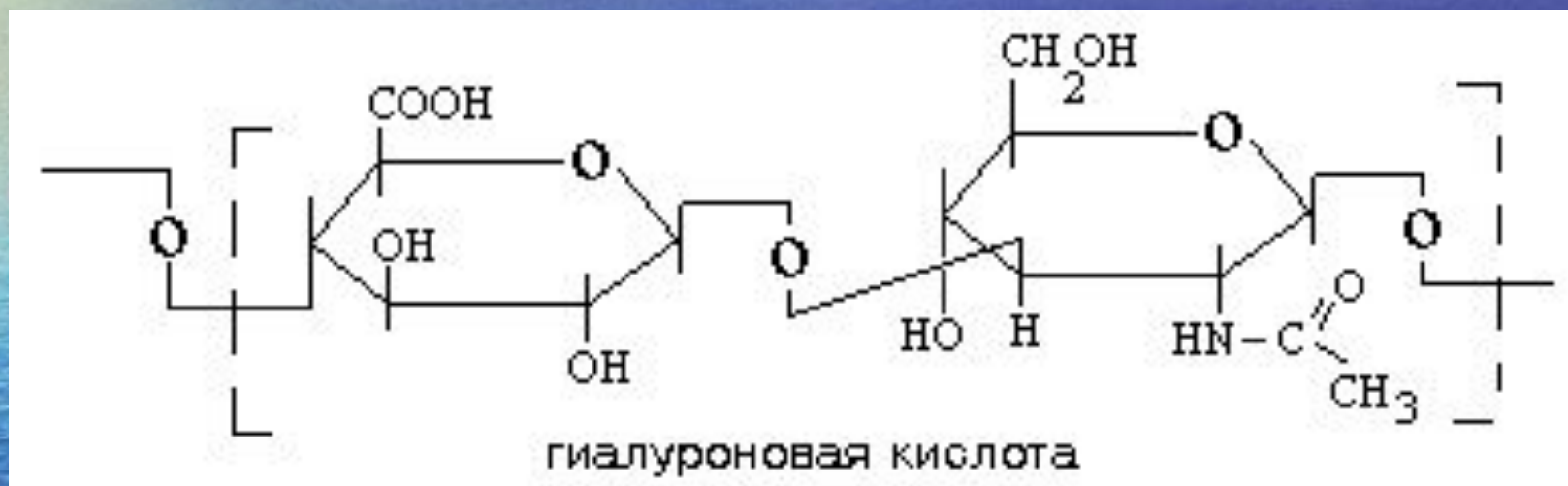
N-ацетилглюкозамин



N-ацетилгалактозамин

- **Мономеры соединяются гликозидной связью**

# ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА



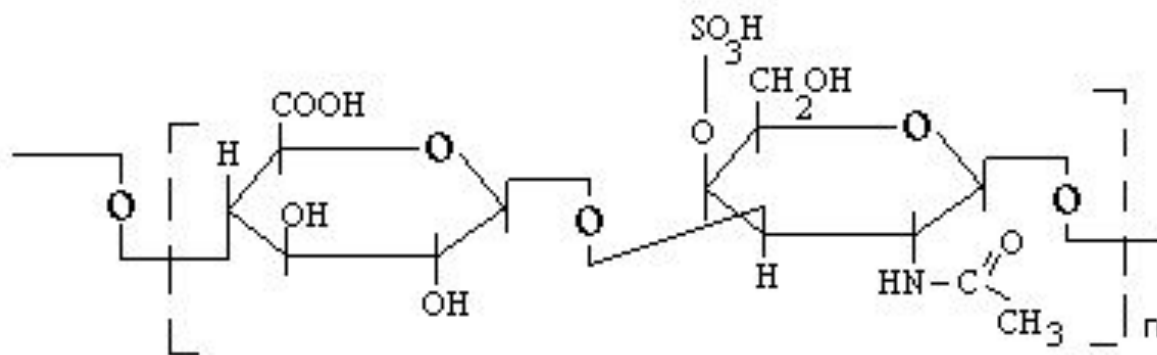
глюкуроно́вая кислота

N-ацети́лглюкоза́мин

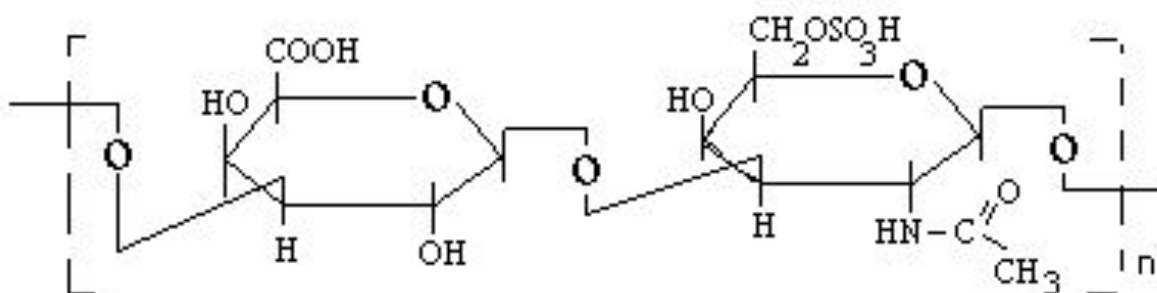
- Мономер построен из **глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина**
- Внутри мономера - 1,3-бета-гликозидная СВЯЗЬ
- между мономерами - 1,4-бета-гликозидная СВЯЗЬ
- Гиалуроновая кислота может находиться и в свободном виде, и в составе сложных агрегатов. Это единственный представитель ГАГ, который не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



# ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТЫ



хондроитин-4-сульфат



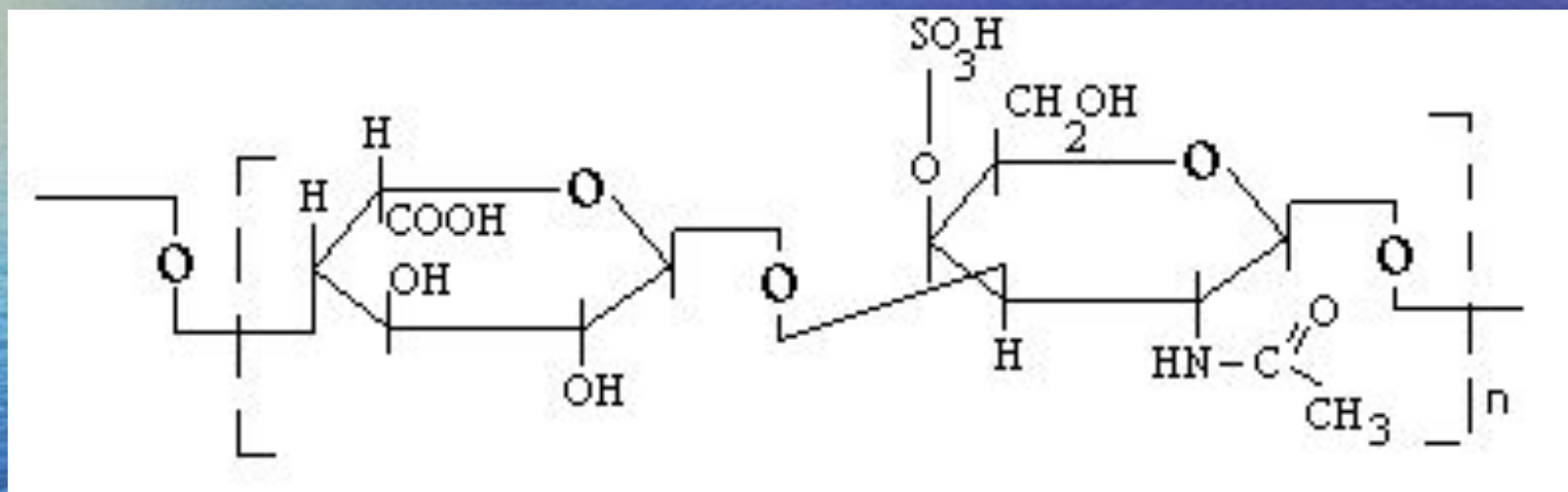
хондроитин-6-сульфат

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

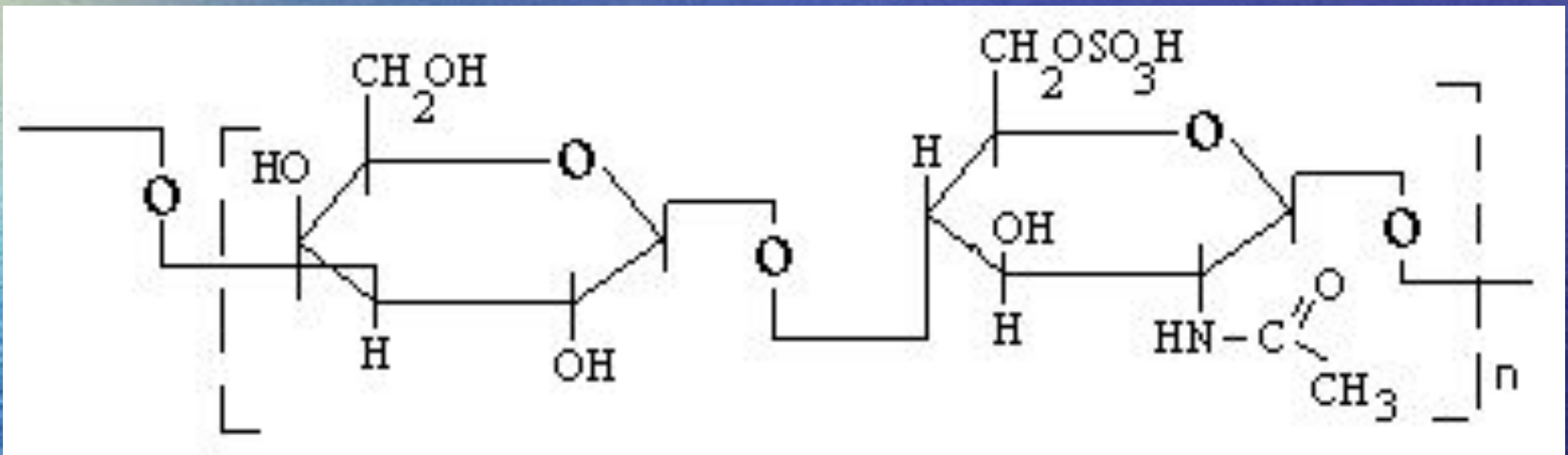


идуроновая кислота

галактозамин-4-сульфат

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

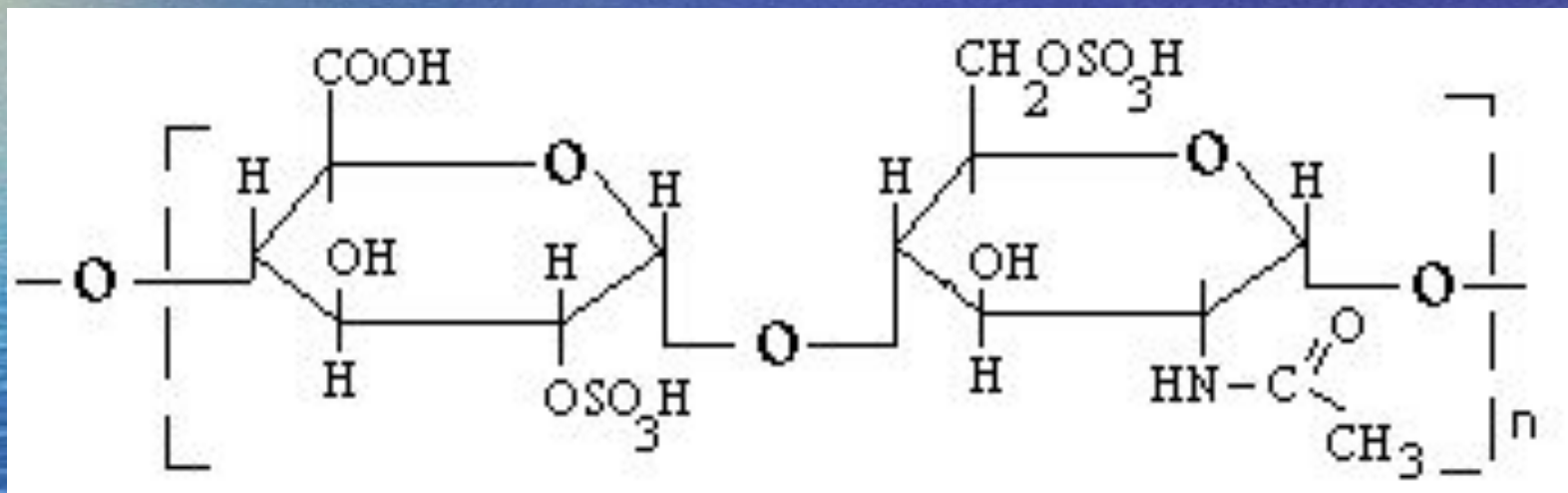
# КЕРАТАН-СУЛЬФАТ



галактоза

N-ацетилглюкозамин-6-  
сульфата

# ГЕПАРАН-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**

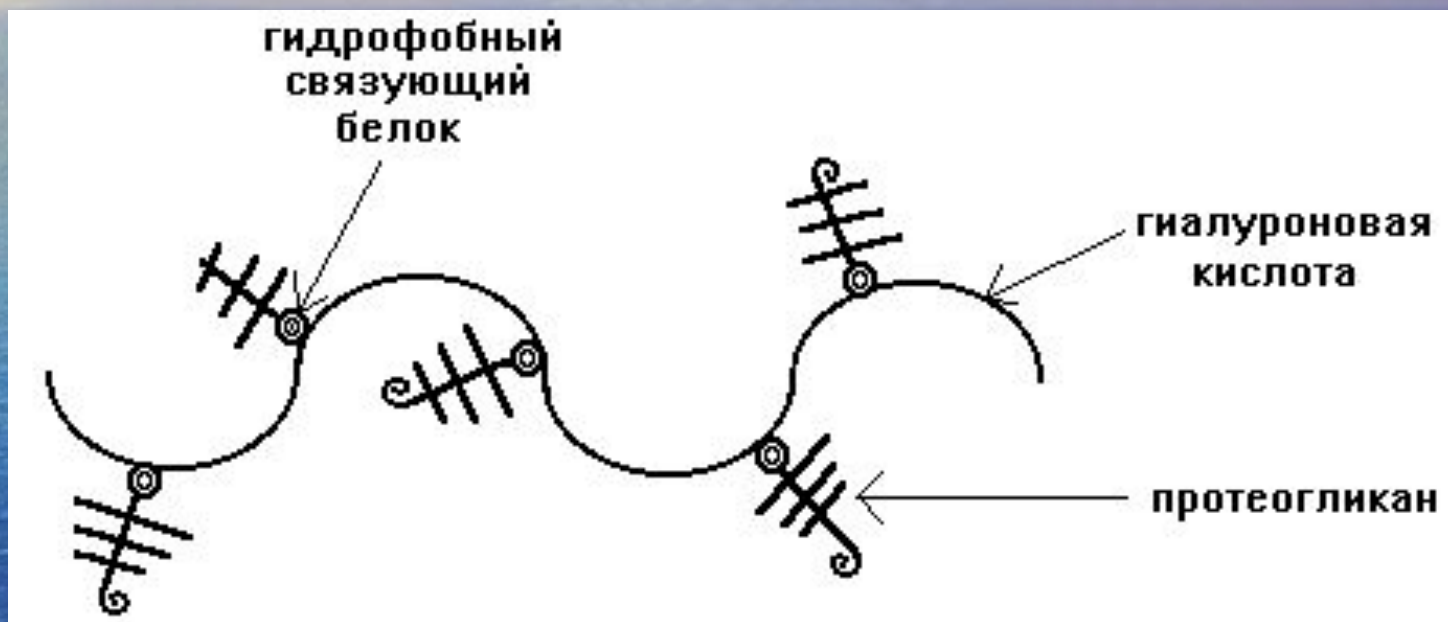
## СТРОЕНИЕ ПРОТЕОГЛИКАНОВ



- **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)<sub>n</sub>**, 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**

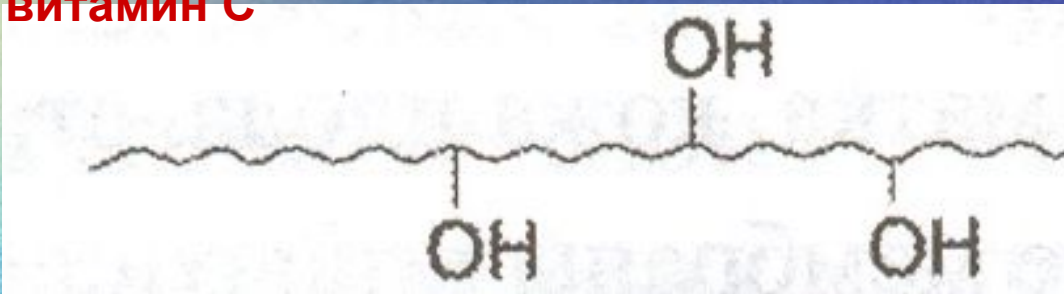


## ● 3 ЭТАП

- 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

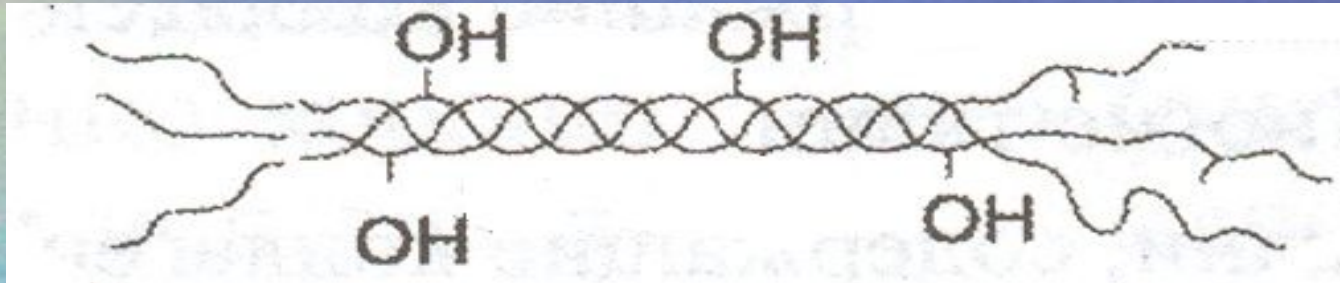
- Посттрасляционная модификация - гликозилирование проколлагена под действием фермента **гликозилтрансферазы**
- Он переносит глюкозу или галактозу на гидроксильные группы оксипролина



● **5 ЭТАП**

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

**Ферменты**



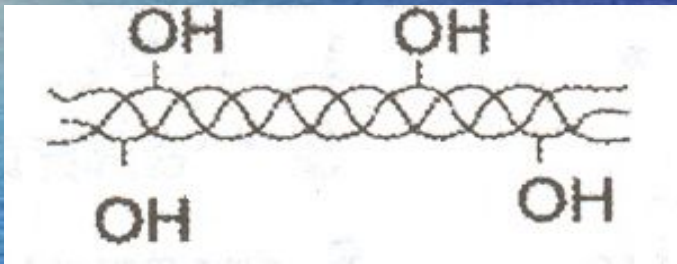
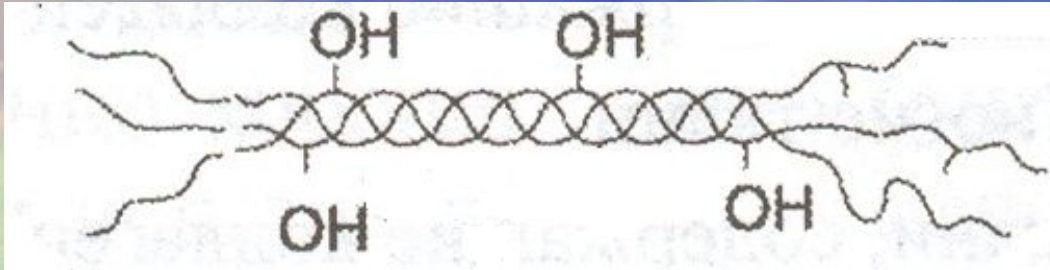
**Образование тройной спирали молекулы проколлагена в основном за счет водородных связей между остатками гидроксипролина разных альфа-цепей**



## ● 6 ЭТАП

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

↓  
**события в межклеточном пространстве**

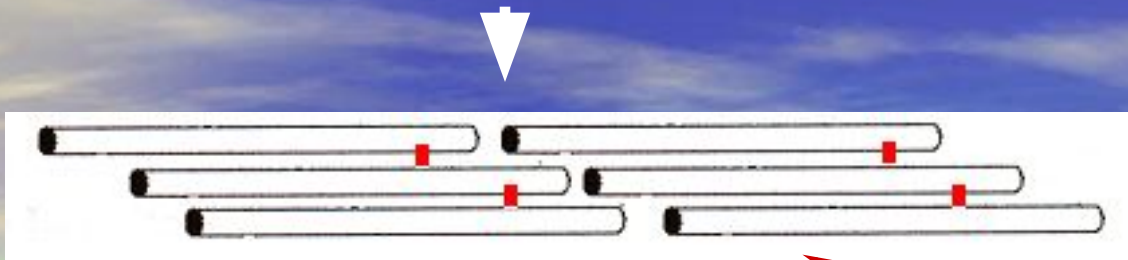


↓  
**Образование молекулы коллагена  
в результате оцепления концевых  
пептидов от тропоколлагена  
(карбокси- и аминотерминальных  
пептидов проколлагена)**

## ● 7 ЭТАП

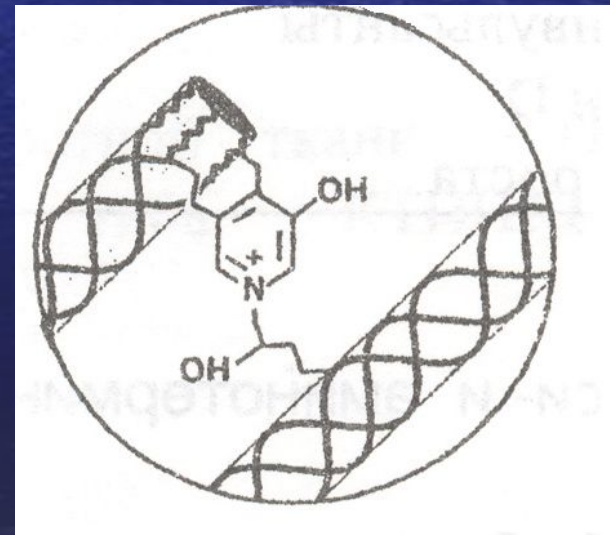
- Ковалентное “сшивание” молекулы тропоколлагена по принципу “конец-в-конец” с образованием нерастворимого коллагена
- В этом процессе принимает участие фермент лизилоксидаза (флавометаллопротеин, содержит ФАД и Cu)
  - Происходит окисление и дезаминирование радикала лизина с образованием альдегидной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





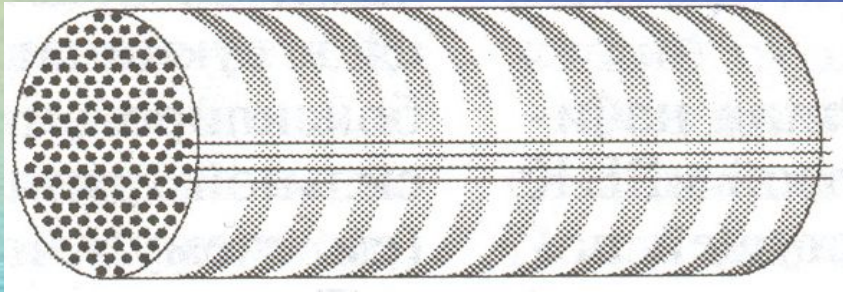
**микрофибриллы**

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

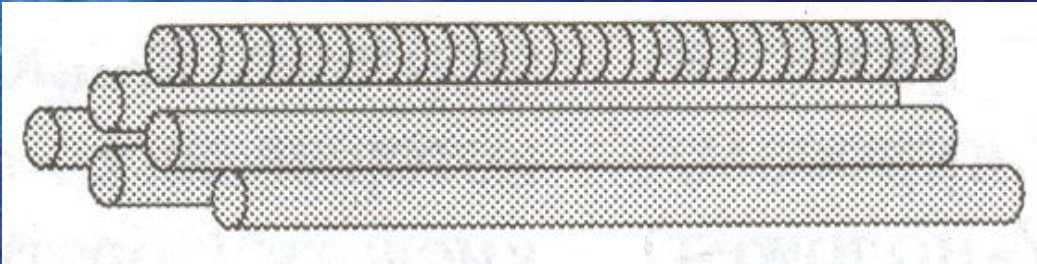


## ● 8 ЭТАП

- 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

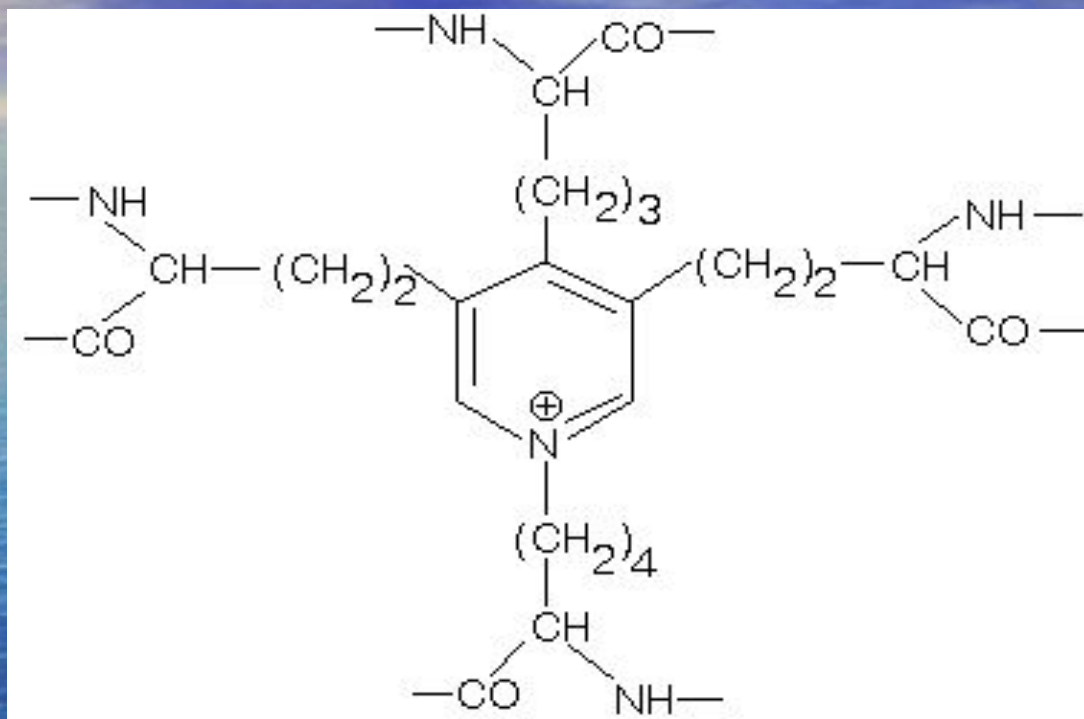


• волокна коллагена

# 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**



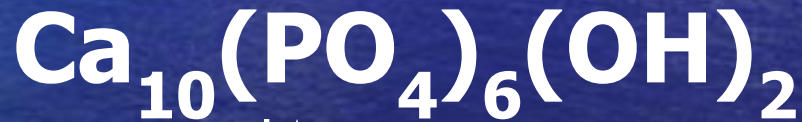
- **Костная ткань** - это особый вид соединительной ткани
- В костной ткани преобладает межклеточное вещество, содержащее большое количество минеральных компонентов, главным образом - солей кальция
- Основные особенности кости - твердость, упругость, механическая прочность

# **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

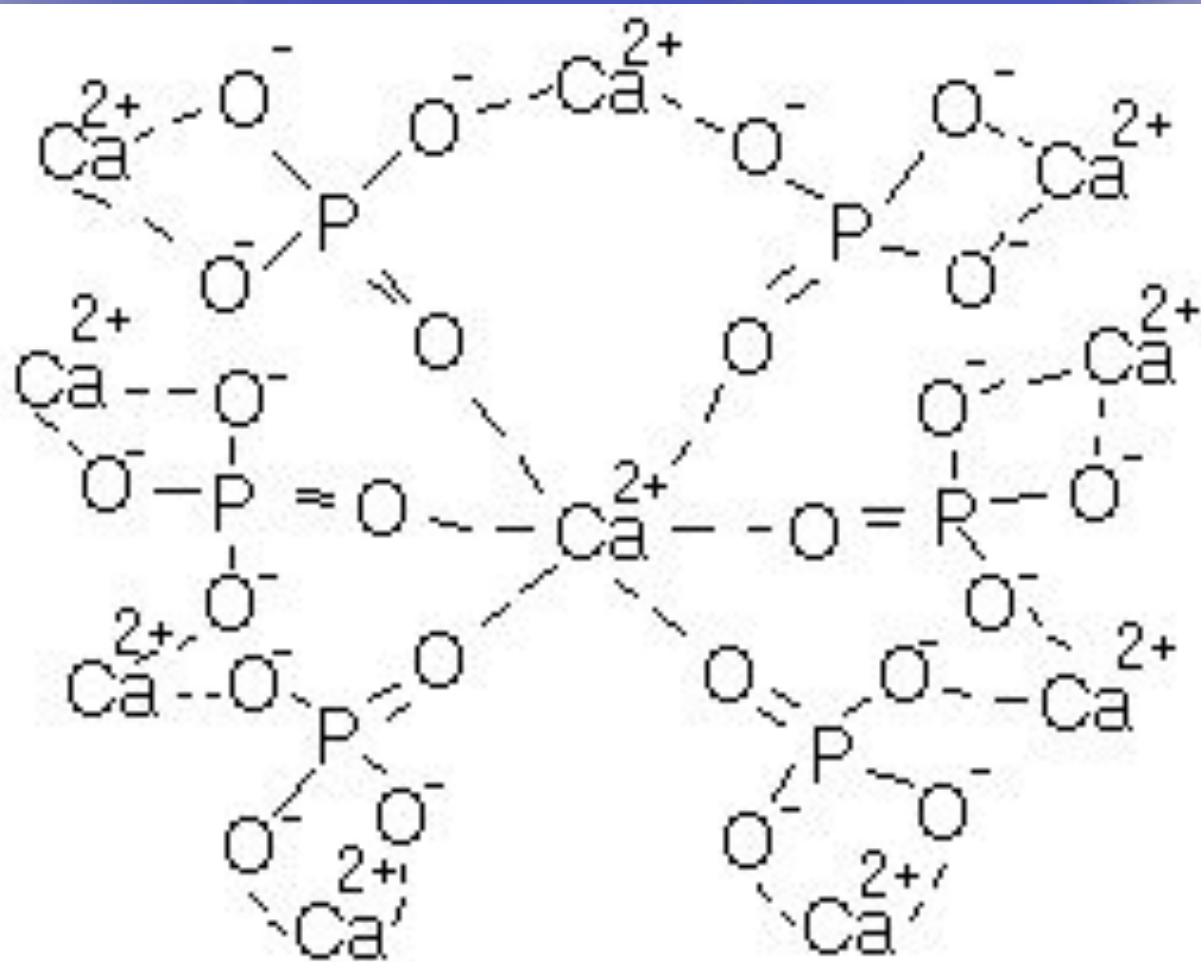
**Кристалл**



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  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^-$  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 -

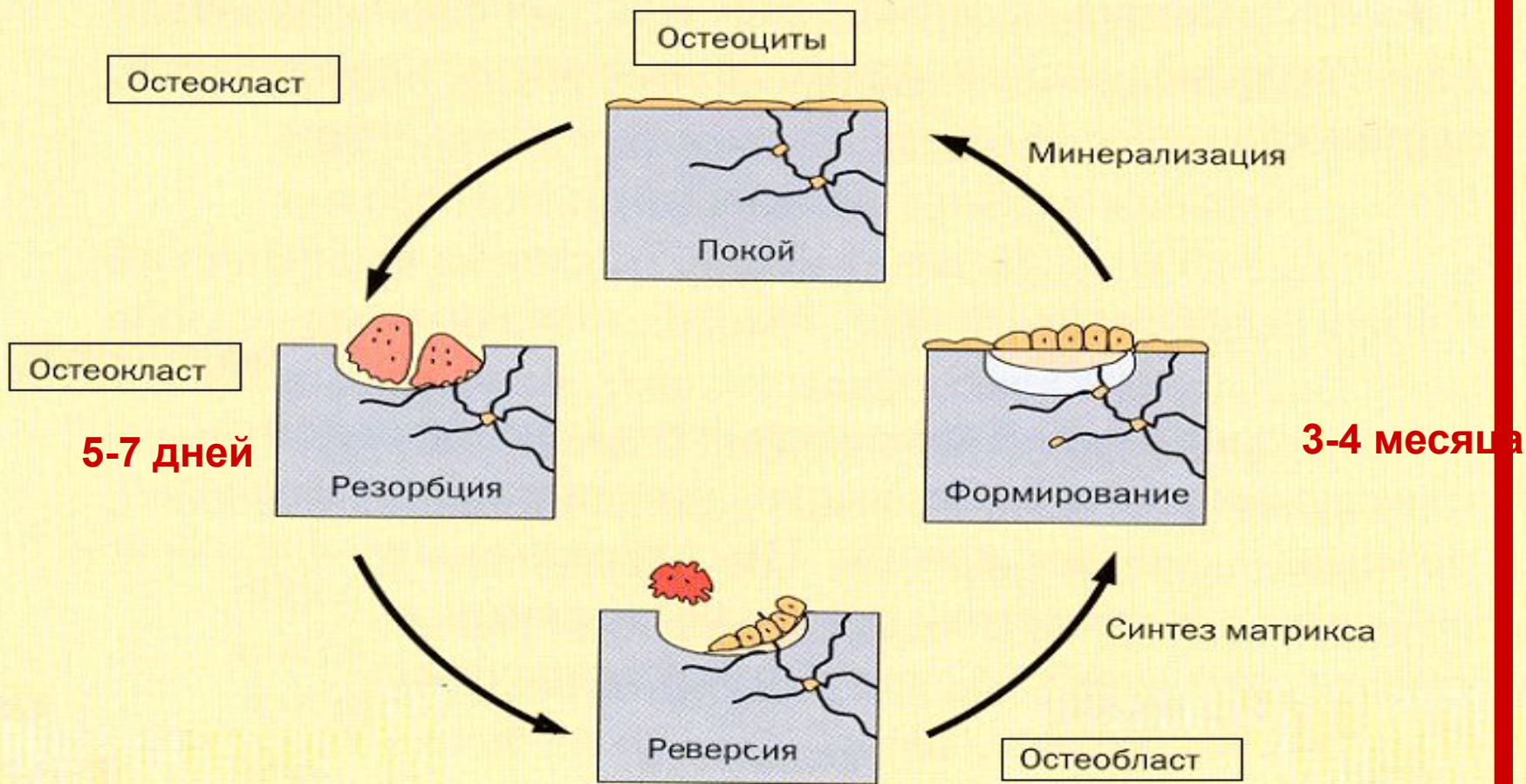
процесс обновления костной ткани, при котором происходит ее разрушение (резорбция) остеокластами с последующим построением в образовавшихся лакунах (пустотах) новой костной ткани остеобластами

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

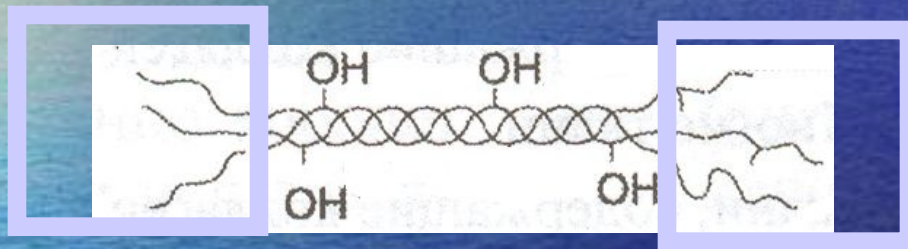
- В зоне минерализации усиливаются окислительные процессы, распадается гликоген, синтезируется необходимое количество АТФ
- Из лизосом остеобластов выделяются кислые гидролазы, которые взаимодействуют с белками органического компонента и приводят к образованию **ионов аммония ( $\text{NH}_4^+$ )** и **гидроксид-ионов ( $\text{OH}^-$ )**, которые соединены **с фосфатом и кальцием**
  - Формируются ядра кристаллизации

# Лабораторные маркеры формирования костной ткани

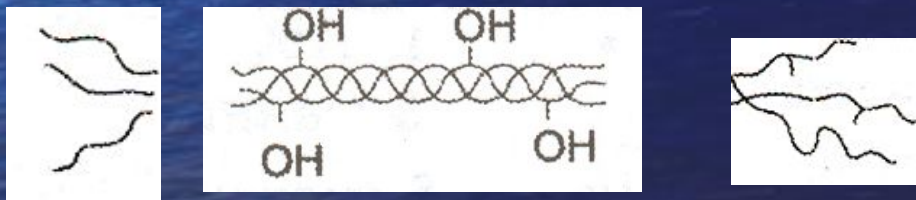
Отражают синтез коллагена I типа

**N-терминальный пропептид проколлагена типа I в крови**

**C-терминальный пропептид проколлагена типа I в крови**



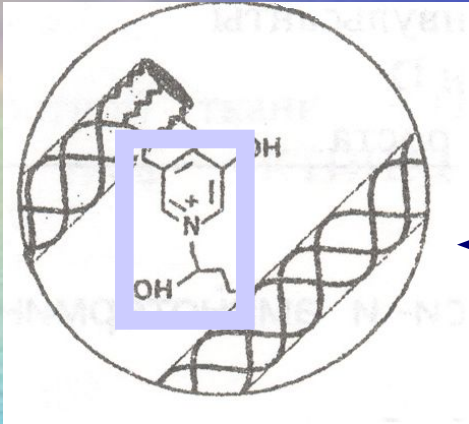
*Молекула проколлагена*



*Молекула коллагена*

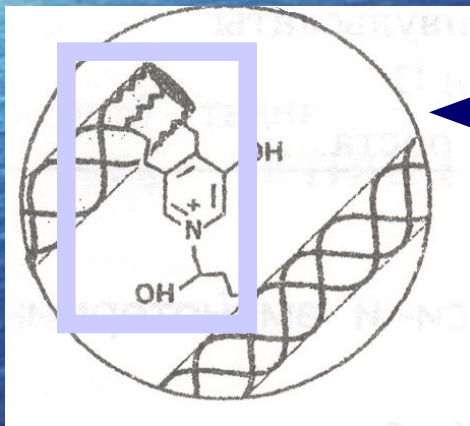
# Лабораторные маркеры резорбции костной ткани

## Отражают разрушение коллагена



- Гидроксипролин в моче

- Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче



- С-терминальный телопептид коллагена I типа ( $\beta$ -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  $\text{Ca}^{2+}$



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

## **ФУНКЦИИ $Ca^{2+}$ В ОРГАНИЗМЕ**

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

## 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**

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

# 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  $\text{Ca}^{2+}$
- 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

<b>Орган-мишень</b>	<b>Механизм действия</b>	<b>Эффект</b>
<b>Кость</b>	активация остеоцитов и быстрое освобождение кальция из кости стимуляция остеокластов и резорбция $\text{Ca}^{2+}$	↑ концентрации $\text{Ca}^{2+}$ в плазме. В 1 фазе (2-3 ч) может вызвать деминерализацию, во 2 фазе (около 12ч)- резорбцию органического вещества кости
<b>Почки</b>	усиление реабсорбции $\text{Ca}^{2+}$ уменьшение реабсорбции фосфата активация образования кальцитриола снижение реабсорбции $\text{HCO}_3^{2-}$	↑ концентрации $\text{Ca}^{2+}$ 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