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

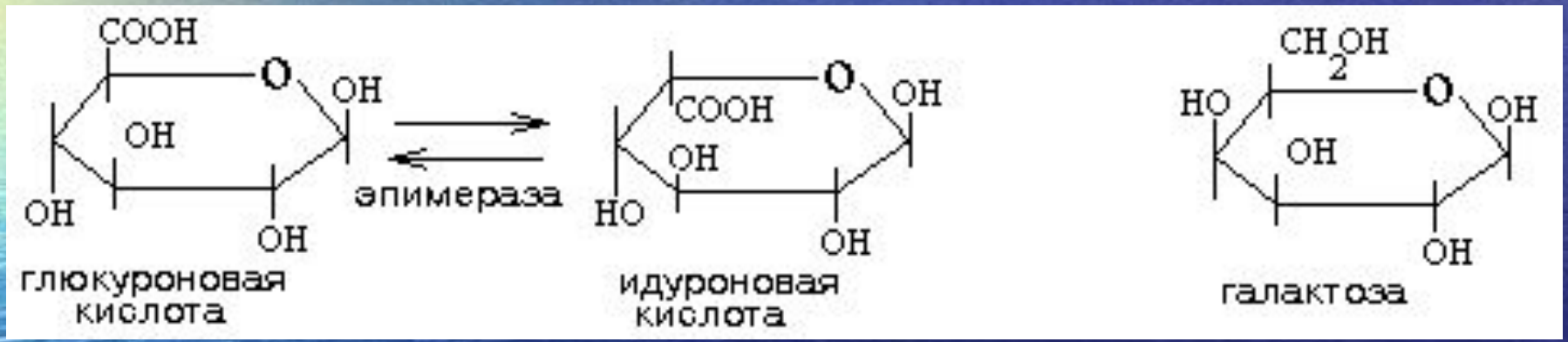
- Желеобразная консистенция основного вещества объясняется его составом: **сильно гидратированный гель** –
  - 30% массы высокомолекулярные соединениями
  - 70% - вода

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

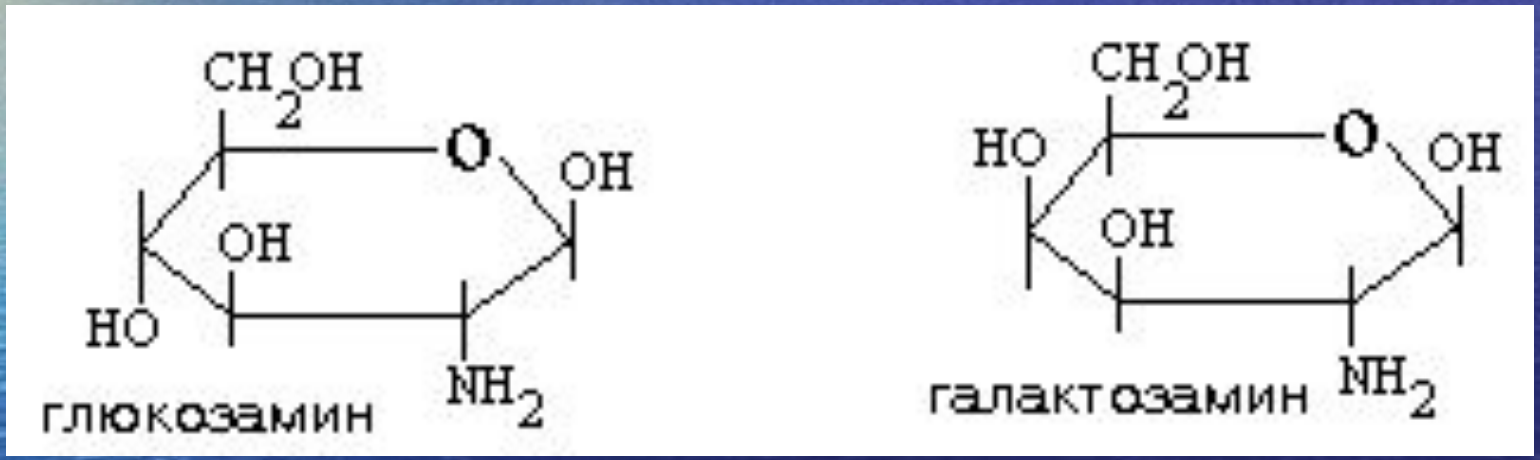
- **По строению мономеров различают 7 типов ГАГ:**

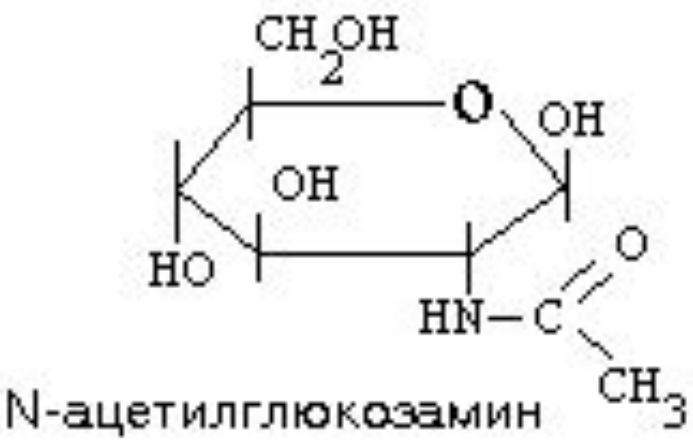
1. Гиалуроновая кислота
2. Хондроитин-4-сульфат
3. Хондроитин-6-сульфат
4. Дерматансульфат
5. Кератансульфат
6. Гепарансульфат
7. Гепарин

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

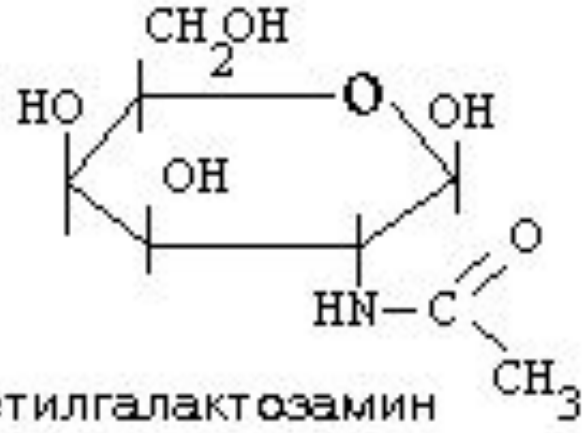

COOH
O
OH
OH
OH
OH
эпимераза
глюкуроновая кислота
COOH
O
OH
OH
HO
OH
идуроновая кислота
CH2OH
HO
O
OH
OH
OH
галактоза

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


CH2OH
O
OH
OH
HO
NH2
глюкозамин
CH2OH
HO
O
OH
OH
NH2
галактозамин



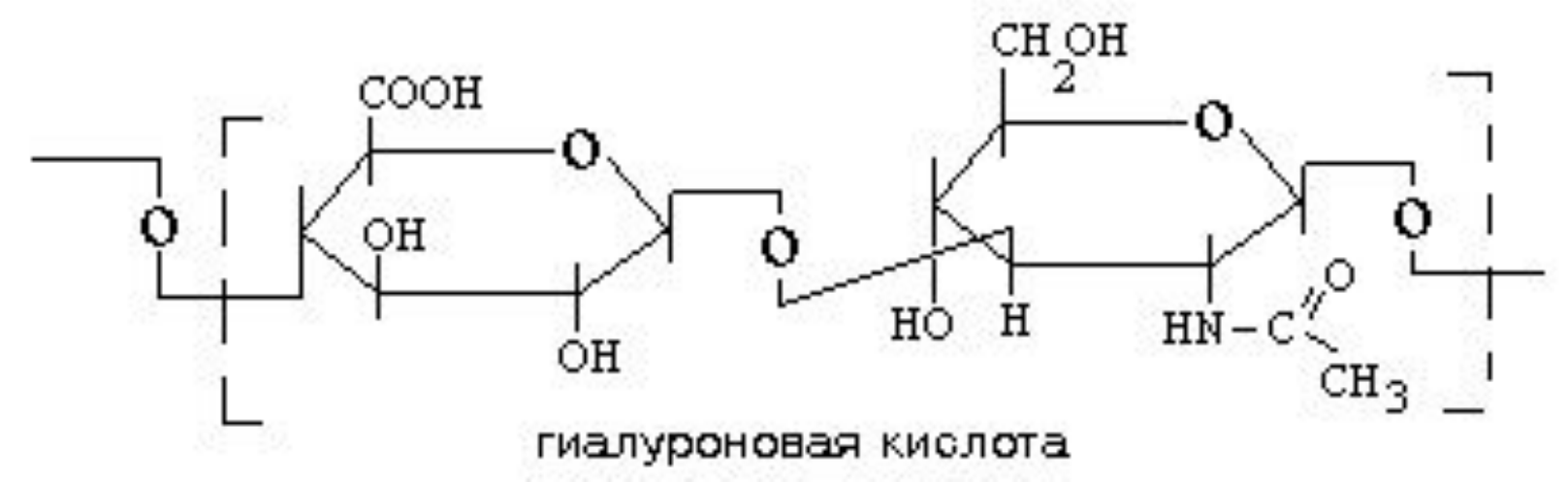
N-ацетилглюкозамин



N-ацетилгалактозамин

- **Мономеры соединяются гликозидной связью**

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА



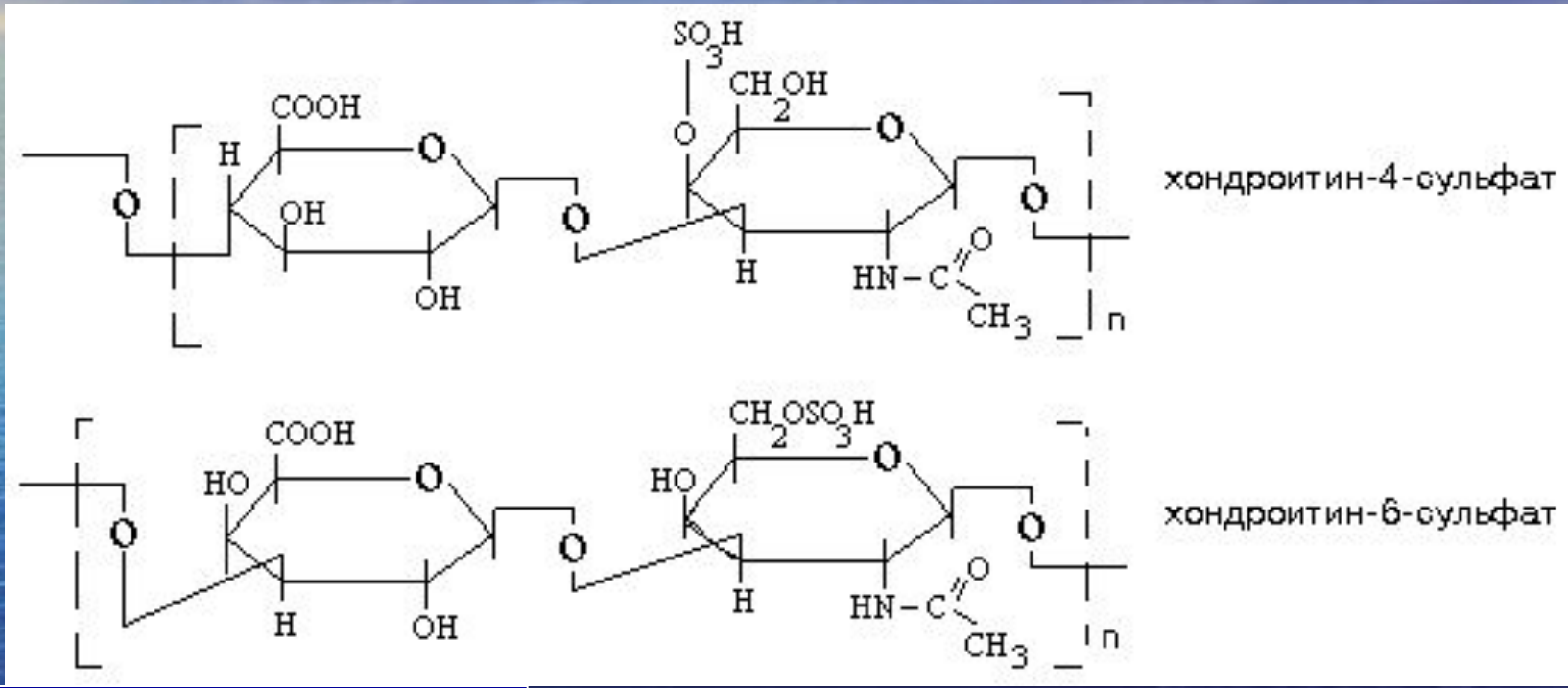
гиалуроновая кислота

глюкуроновая кислота

N-ацетилглюкозамин

- 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

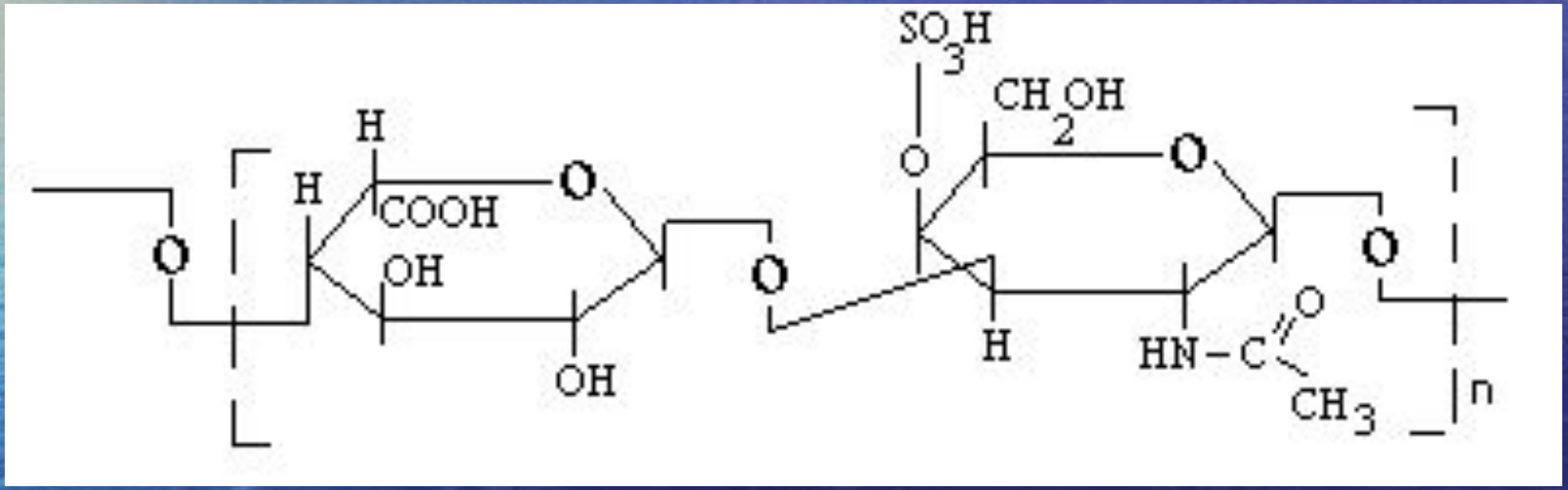


глюкуроновая кислота

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

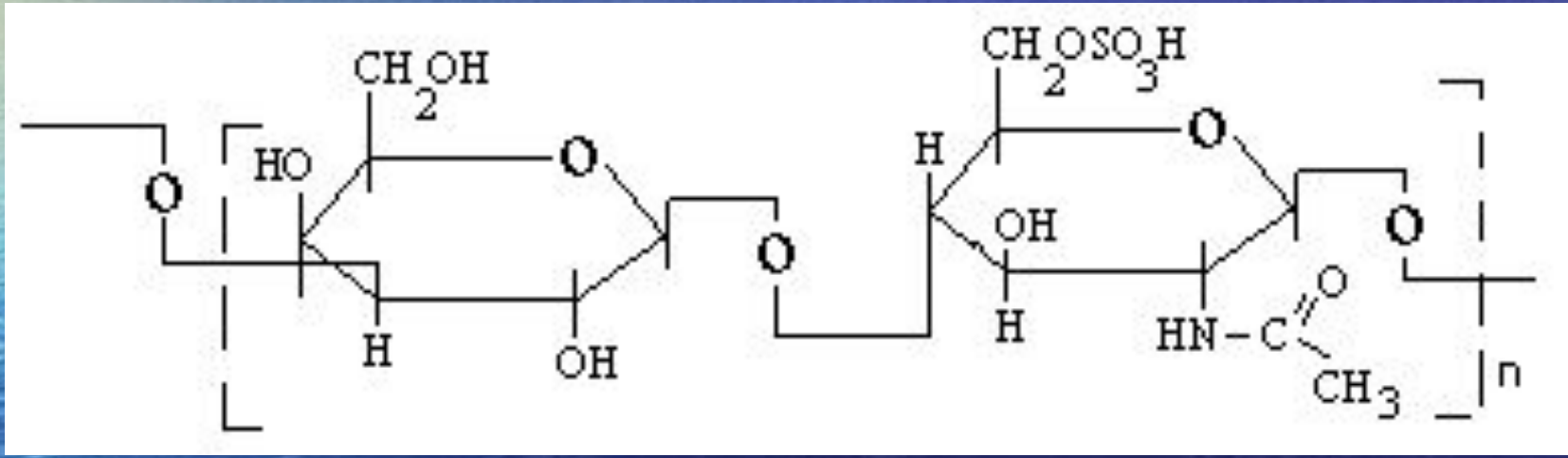


идуроновая кислота

галактозамин-4-сульфат

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

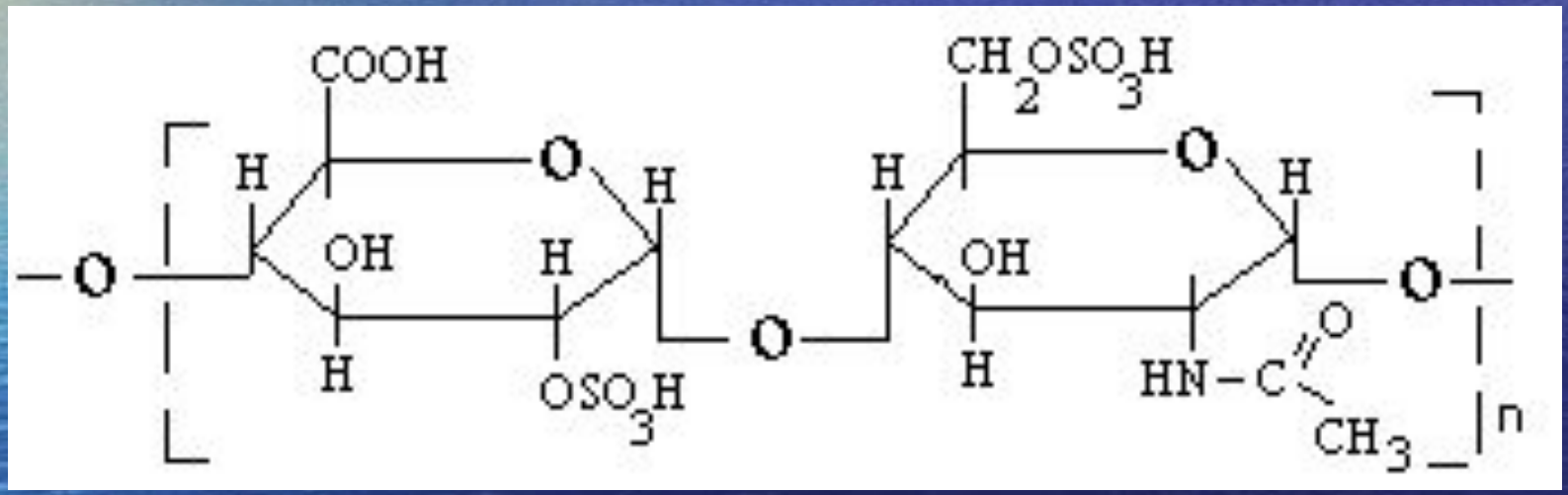
КЕРАТАН-СУЛЬФАТ



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

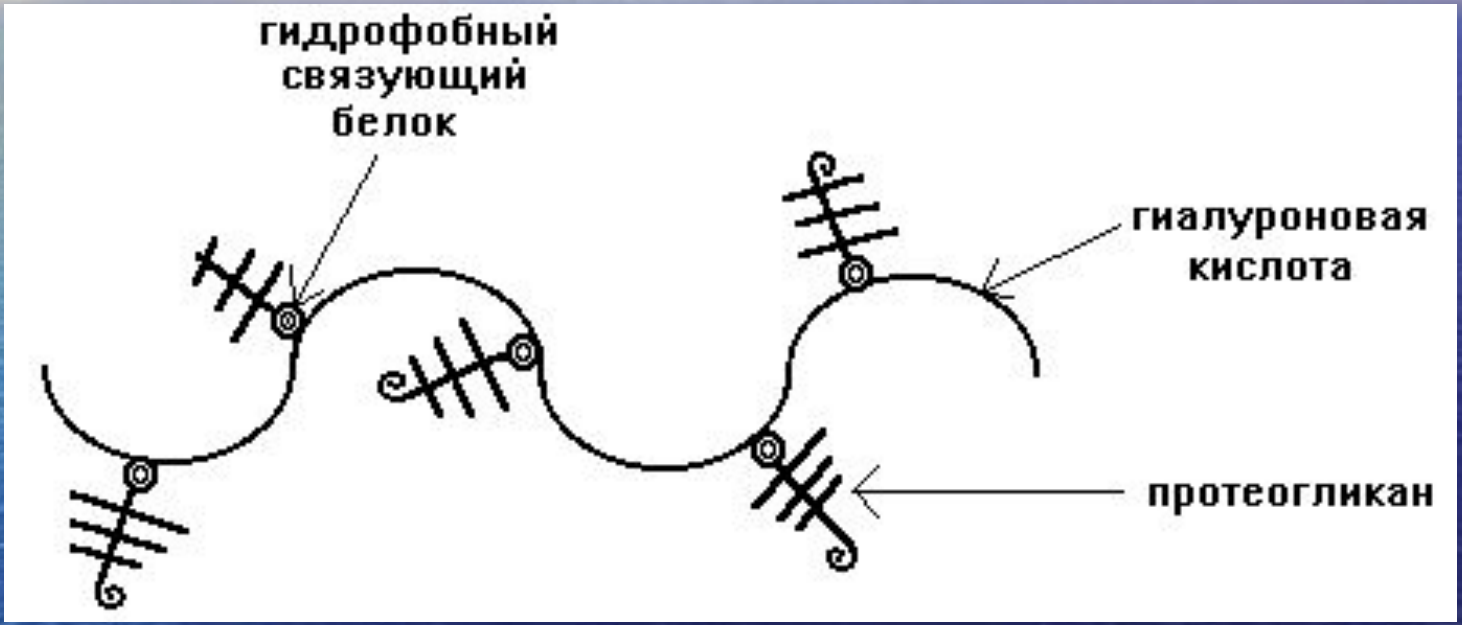
- ГАГ входят в состав сложных белков, которые называются ПРОТЕОГЛИКАНАМИ
- ГАГ составляют 95%
- белок - 5%
- Белковый и небелковый компоненты в протеогликанах связаны прочными, ковалентными связями

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)n**, где X - любая аминокислота или оксипролин, Y - любая аминокислота или оксипролин или оксилизин)
- 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)**

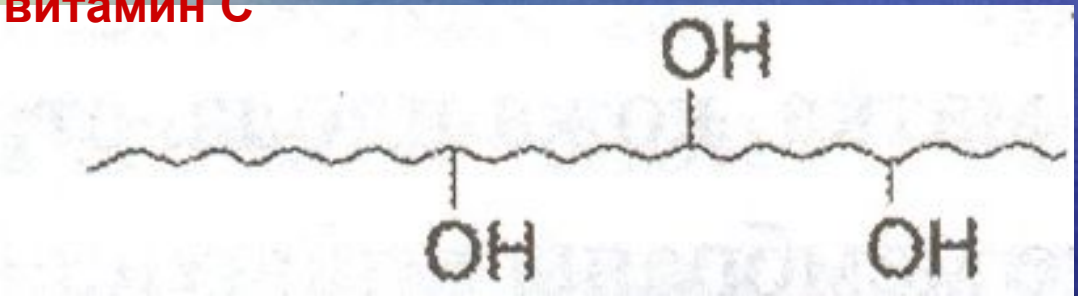
Синтез на рибосамах альфа-цепей коллагена - полипептидов из 100 аминокислот с частыми повторами пролина и лизина

- **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

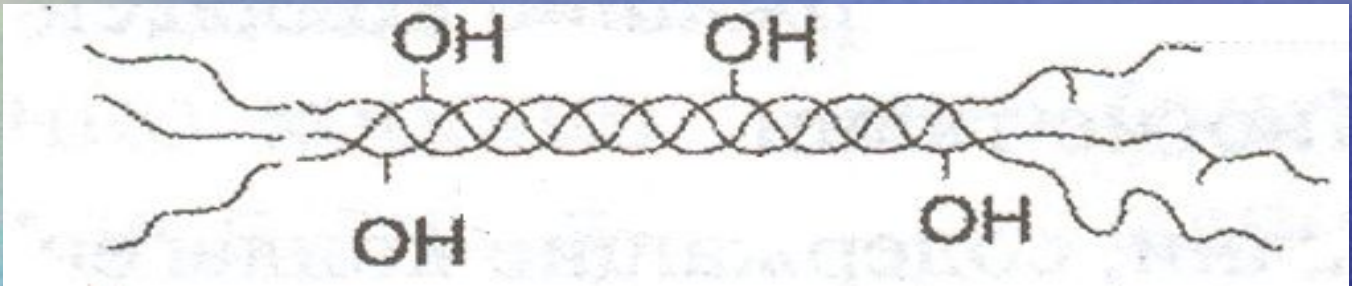


Гидроксилирование пролина и лизина в ЭР, комплексе Гольджи

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

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

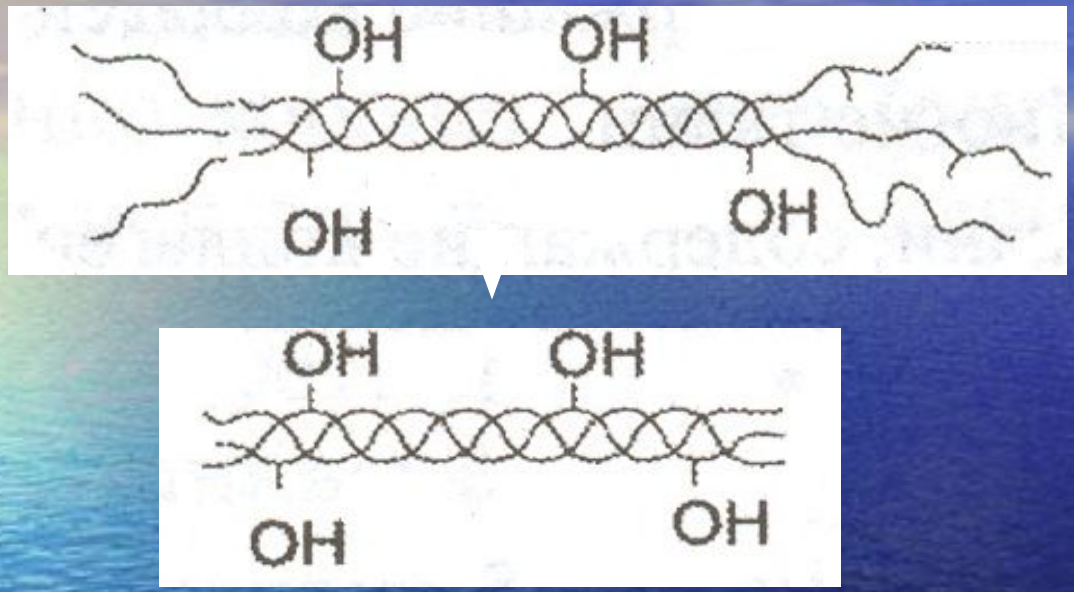
Ферменты



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 отщепляются терминальные пептиды

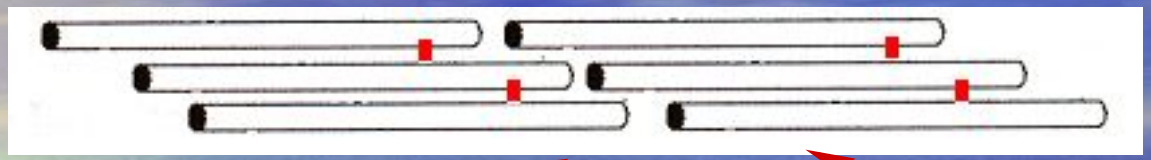
события в межклеточном пространстве



Образование молекулы коллагена в результате ощепления 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

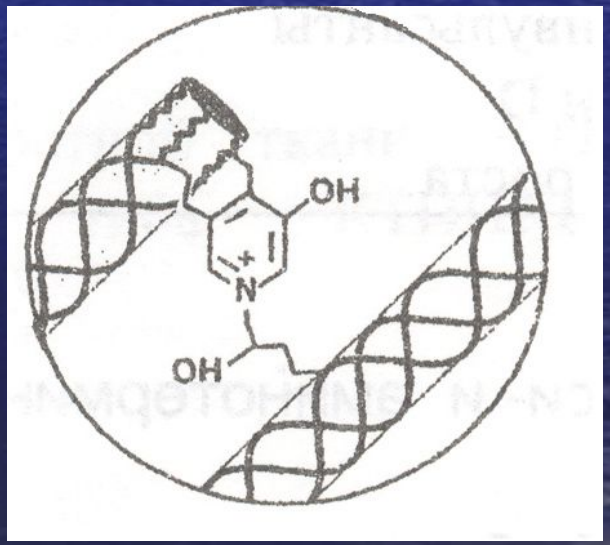


микрофибриллы

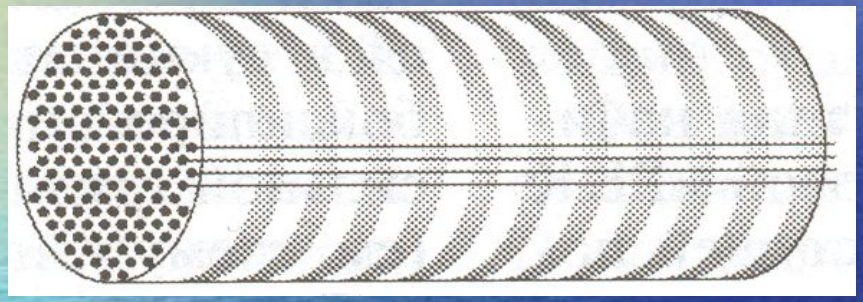
Сборка за счет образования

ковалентных связей между остатками

гидроксилизина разных молекул коллагена («пиридиновых сшивок»)

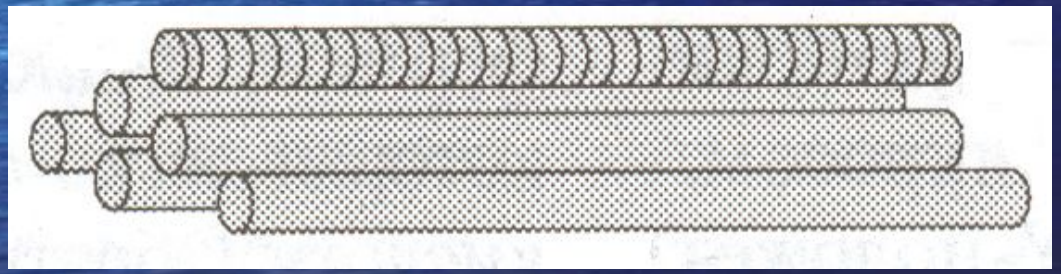


- **8 ЭТАП**
  - Ассоциация молекул нерастворимого коллагена по принципу “бок-в-бок”
  - Ассоциация фибрилл происходит таким образом, что каждая последующая цепочка сдвинута на 1/4 своей длины относительно предыдущей цепи



• фибрилла

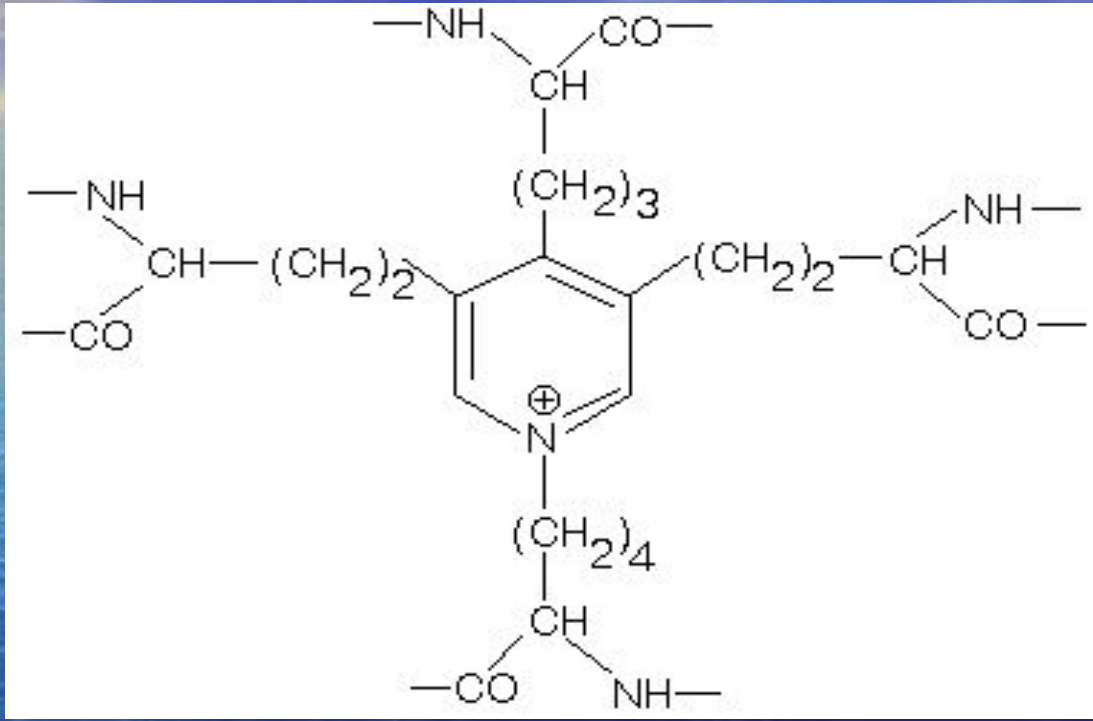
• волокона коллагена



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 С.700

Гликопротеиды (фибронектин, остеонектин, 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

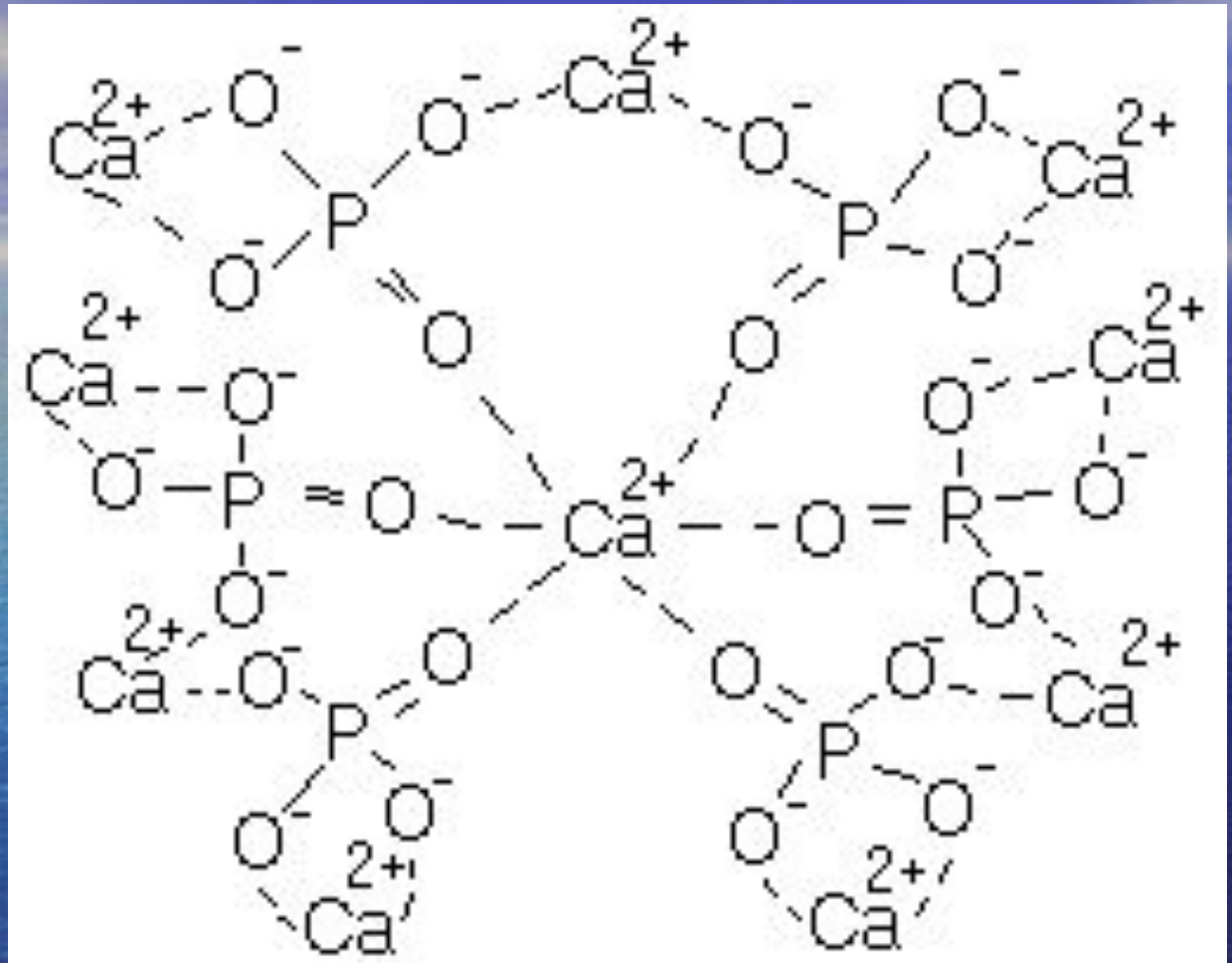
- Мобильное депо ионов кальция, регулирующих сокращение мышц, нервную возбудимость и др.

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

Кристалл $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$

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

Раствор ионов $Ca^{2+} + HPO_4^{2-}$



Строение кристалла $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$

Особенности гидроксиапатита

- Малые размеры кристаллов создают большую площадь поверхности (1г ≅ 300 $м^2$), 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)**

$Ca_9 H_2 (PO_4)_6(OH)_2$ растворимость ↑

$Ca_{10}(PO_4)_6(OH) F$ растворимость ↓

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

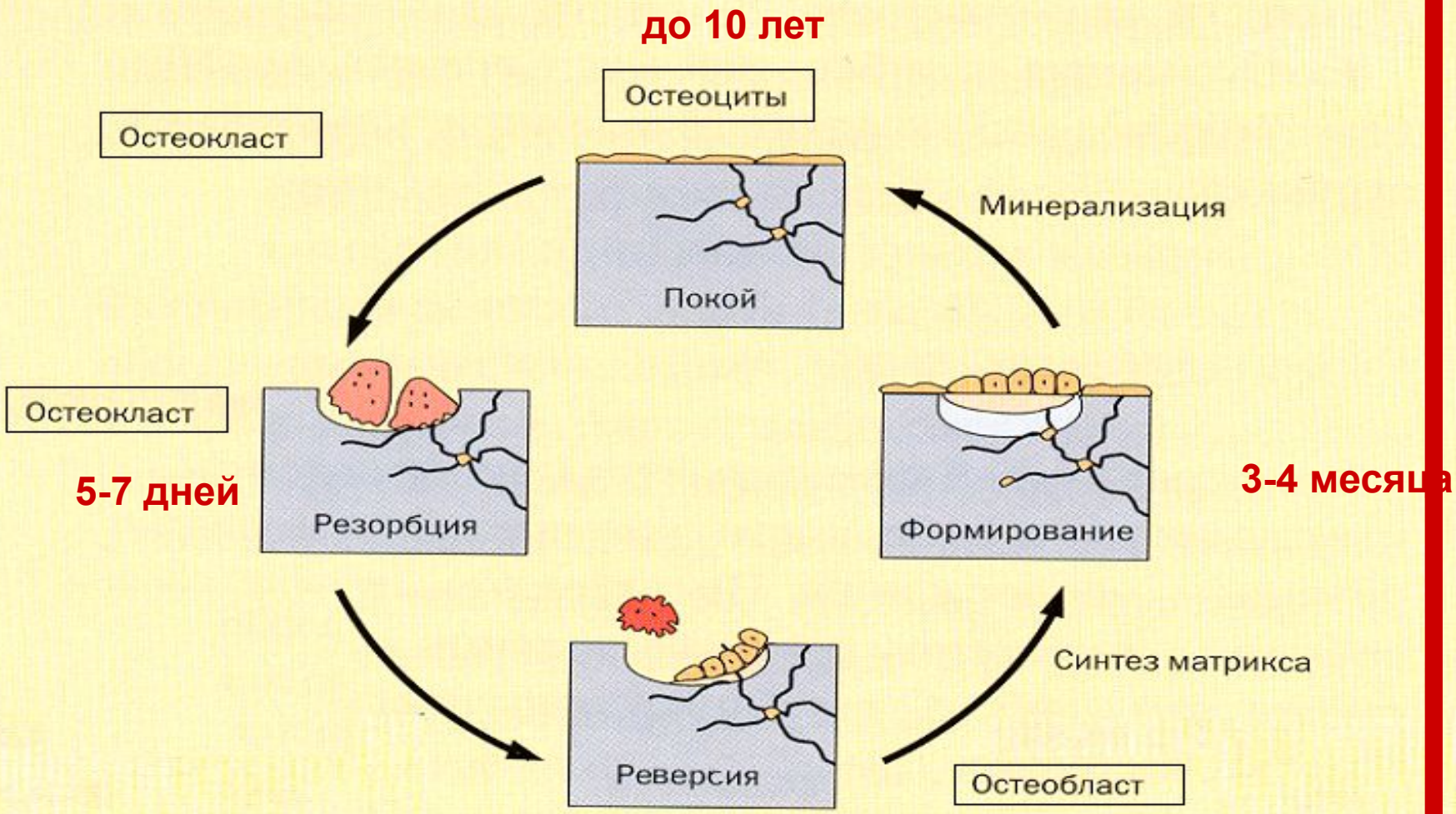
Ремоделирование костной ткани -

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 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



Участие остеокластов в резорбции кости

- Образование протонов

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Фермент карбоангидраза

$Ca_9 H_2 (PO_4)_6(OH)_2$ **растворимость** ↑

- 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

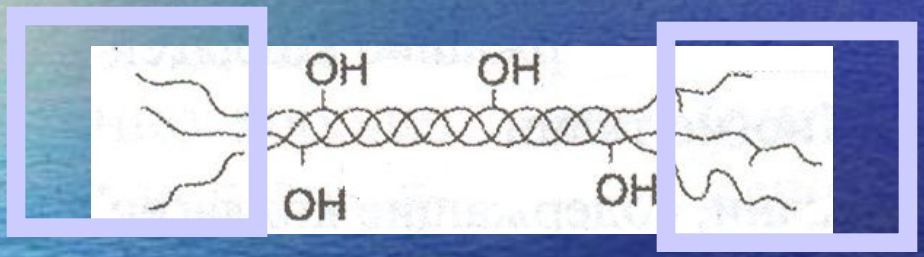
- В зоне минерализации усиливаются окислительные процессы, распадается гликоген, синтезируется необходимое количество АТФ
- Из лизосом остеобластов выделяются кислые гидролазы, которые взаимодействуют с белками органического компонента и приводят к образованию **ионов аммония (NH_4^+) и гидроксид-ионов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

Лабораторные маркеры формирования костной ткани

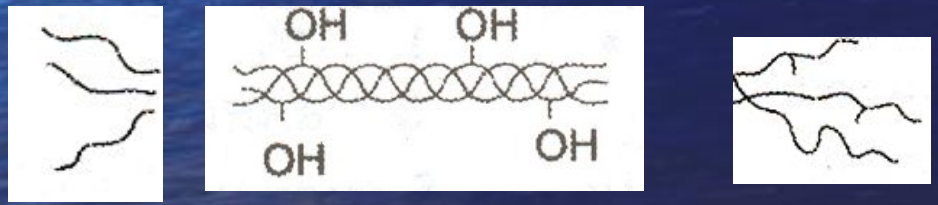
Отражают синтез коллагена I типа

N-терминальный пропептид проколлагена типа I в крови

C-терминальный пропептид проколлагена типа I в крови



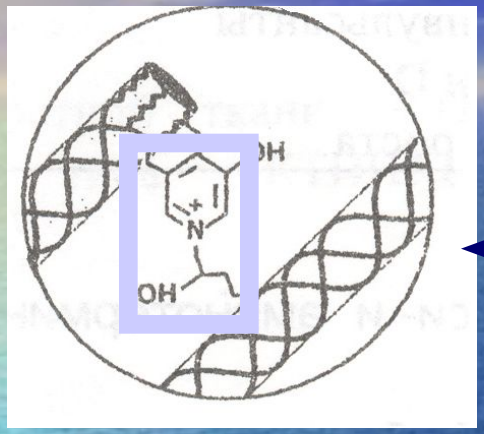
Молекула проколлагена



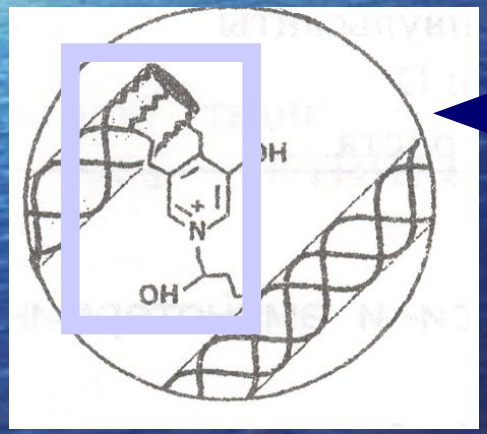
Молекула коллагена

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+}

Кожа
0,3 ммоль/24 ч
Пища
25 ммоль/24 ч
Быстрый обмен
500 ммол/24 ч
12 ммоль/24 ч
Кости
25000 ммоль
Внеклеточная жидкость
22,5ммоль/24 ч
Кишка
6 ммоль/24 ч
Плазма
9ммоль/24 ч
Медленный обмен (ремоделирование)
7,5 ммоль/24 ч
Реабсорбция
234 ммоль/24 ч
Фильтрация
240ммоль/24 ч
Кал
19 ммоль/24 ч
Почки
Моча
6 ммоль/24 ч

- 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

Клетки организма 3000 ммоль
Пища 40ммоль
8 ммоль
32 ммоль
Кости 17000 ммоль
Внеклеточная жидкость 14 ммоль
8 ммоль
Кишка
Плазма 1,2ммоль
6 ммоль
Кал 14 ммоль
Почки
Моча 26 ммоль

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

- **Кальцийтриол**
- 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

→

Склонность к судорогам

Повышенная нервная возбудимость

Снижение тонуса гладких мыщц

↓ Минерализация остеоида

↓

↑ Паратгормон

↓

↑ Всасывание кальция в кишечнике

↑ Резорбция кости

↓

N-↑ ион. кальций плазмы крови