

# СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

Соединительная ткань - самая распространенная ткань в животном организме и **наряду с межклеточным веществом и своеобразными фибриллярными волокнами,**

- **содержит клетки,** главными из которых являются
- **фибробласты**
- их разновидности (**остеобласты, хондробласты, кератобласты и др.**),
- **ретикулоциты,**
- **мезенхимальные**
- **тучные клетки.**

- Специализированной частью межклеточного матрикса являются **базальные мембраны**, из которых "растут" все клетки организма, кроме клеток соединительной ткани, в т.ч. и крови.
- *Базальные мембраны ограничивают области соединительной ткани от других тканей и построены из тех же соединений, что и межклеточный матрикс.*
- Клетки соединительной ткани не связаны с базальными мембранами, они покоятся или мигрируют непосредственно в толще межклеточного вещества

- **Базальные мембраны** с элементами соединительной ткани **имеются** между
- эпидермальным и дермальными слоями кожи,
- под эпителием, выстилающим полости пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов,
- под эндотелием кровеносных сосудов,
- вокруг клеток Шванна,
- адипозоцитов,
- мышечных клеток,
- в основании паренхиматозных клеток экзокринных и эндокринных желез

## Функции соединительной ткани

- **-опорная** - она соединяет клетки и ткани, образует каркас организма,
- **-трофическая** - формируя внутреннюю среду организма, соединительная ткань обеспечивает трофику тканей и элиминацию метаболитов,
- **-защитная** - инактивирует токсины и бактериальные ферменты, обеспечивает механическую и иммунологическую защиту,
- **-депонирующая** - соединительная ткань депонирует липиды, минеральные соли, воду, меланины, биологически активные вещества (гепарин, гистамин в тучных клетках) и др.,

- **Функции соединительной ткани**

- **структурно-образовательная** - эта функция связана с регулирующим влиянием коллагена и глюкозамингликанов на рост и размножение клеток, на формирование разновидностей тканей и органов,
- **репаративная** - эта функция заключается в высокой регенерационной возможностью соединительной ткани и участием в ликвидации дефектов ткани, вызванных различными факторами

- Соединительную ткань отличает от других тканей большие промежутки между клетками и соответственно большое количество межклеточного вещества.
- Основная функция межклеточного матрикса соединительной ткани:
  - участие в пролиферации
  - дифференцировке клеток,
  - в образовании каркаса тканей,
  - в создания и сохранения формы органов.

- Межклеточное вещество в нормальных условиях представляет собой гель и состоит из "тканевых структурных биокolloидов" - белков:
- **протеогликанов,**
- **гликопротеидов**
- **свободных гликозамингликанов**

- *В зависимости от типа соединительной ткани фибриллярные элементы представлены тремя типами волокон:*

- коллагеновые,
- эластиновые и
- ретикулярные волокна.
- Эти волокна образованы
- **склеропротеинами**



- **Склеропротеины соединительной ткани - коллаген, эластин и кератины.**

- Важнейшими склеропротеинами являются :
- **Коллаген**, который представляет главную часть белков кожи, сухожилий, фасций, связок, хрящей и костей.
- **Эластин** является главным белком эластических волокон. Он встречается в большом количестве в сухожилиях, связках и артериальных стенках. Особенно богата эластином *ligamentum nuche* (вильная связка).
- **Кератины** являются характерными белками, участвующими в построении эпидермиса и его производных (волосы, ногти и др.).
- **Кератины** отличаются высокой химической устойчивостью.
- **Ороговение** связано с увеличением содержания кератина в клетках эпидермиса.

## **Коллаген –**

- **самый распространенный в животном мире белок. На его долю приходится 30% от всего количества белков в организме и 6% от массы тела.**
- **Коллаген имеет своеобразную первичную структуру:**
- **Каждая третья аминокислота - это глицин (3%),**
- **на долю пролина и оксипролина приходится 20-25%**
- **10% - аланина**
- **10% - оксипролина.**
- **В составе коллагена отсутствует триптофан**
- **Это единственный белок, в котором содержится оксипролин.**

- ***Коллаген как гликопротеин:***

- содержит галактозильные и лактозильные остатки, соединенные с гидроксильными группами оксипролина.
- Каждая из **трех полипептидных цепей молекулы** коллагена построена примерно из 1050 аминокислот и имеет пространственную **конформацию в виде спирали**.
- Полипептидные цепи коллагена можно представить в виде повторяющихся трипептидов (Gly- X- Y) в которых одна аминокислота **глицин** (Gly),
- а две другие (X или Y) либо **пролин**, либо **оксипролин**

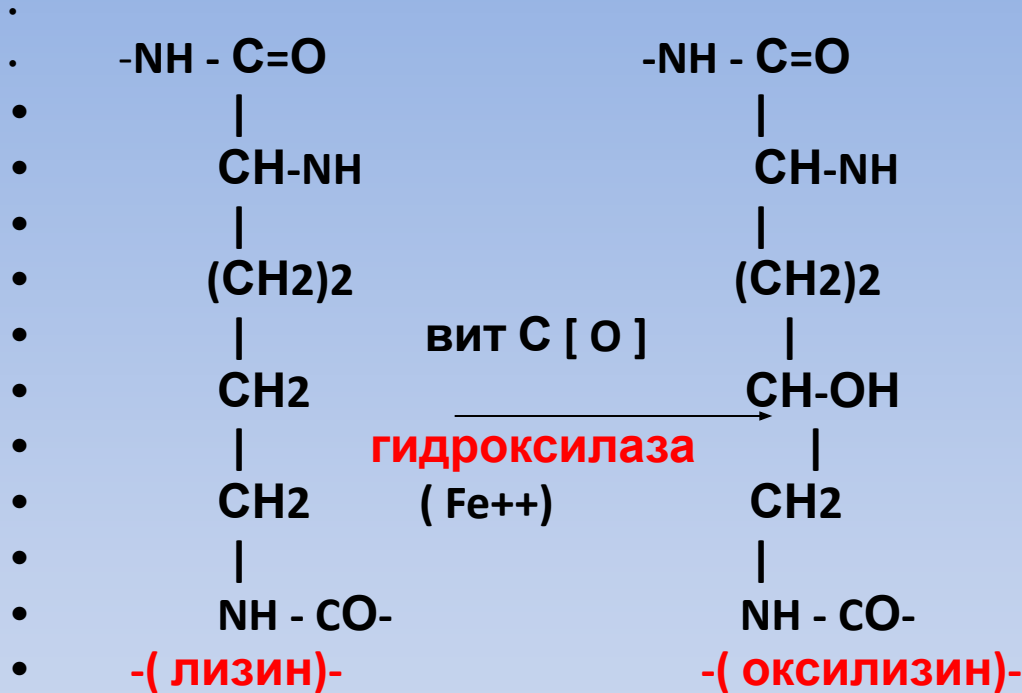
# Синтез коллагена

- Вначале из трех спирализованных полипептидных цепей, синтезируемых фибробластами, формируется **молекула проколлагена**, где полипептидные цепи перевиты друг с другом и образуют **плотный жгут в виде тройной суперспирали**.
- Суперспираль **проколлагена** стабилизируется водородными связями.

- В процессе созревания полипептидных цепей проколлагена под воздействием специфических **гидроксилаз** и в присутствии витамина С происходит гидроксилирование **пролина и лизина**:



# Созревание проколлагена



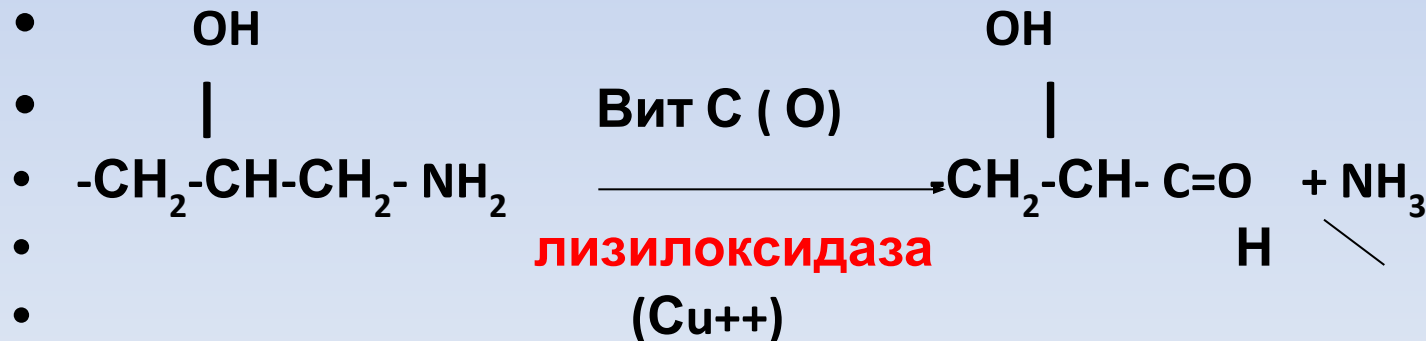
- Гидроксилирование пролина необходимо для формирования на последующих стадиях **стабильной трехспиральной структуры проколлагена**

- Гидроксильные группы лизина **подвергаются гликолизированию и галактозированию** –
- в результате у проколлагена наращиваются углеводные фрагменты.
- Суперспирализованные молекулы проколлагена перемещаются из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи.
- В аппарате Гольджи они включаются в секреторные гранулы и секретируются в межклеточное пространство, где модифицируются под воздействием проколлагенпептидазы в **тропоколлаген**:

***проколлаген*** ————— ***тропоколлаген***

# Тропоколлаген

- Молекула тропоколлагена (мол. масса 120 тыс. дальтон) **является структурной единицей** коллагена
- Отдельные молекулы тропоколлагена соединяясь между собой ковалентными связями "конец в конец", а затем "бок в бок", "конец в бок" - формируют нити коллагена.
- Этот процесс инициируется окислением в молекуле тропоколлагена аминогрупп лизина и оксилизина до альдегидных групп под воздействием  $\text{Cu}^{++}$  содержащего фермента - **ЛИЗИЛОКСИДАЗЫ:**





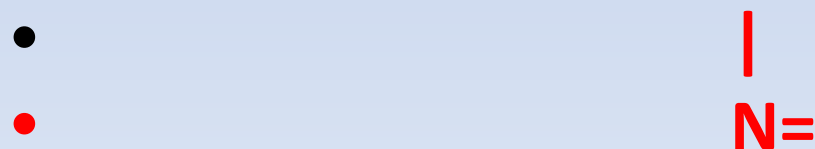
- Затем, за счет альдегидных групп отдельные молекулы тропоколлагена соединяются друг с другом различного типа ковалентными связями образуемые за счет следующих реакций:

- - реакцией альдольной конденсации с образованием **-HC=CH-** связи,

- - реакцией между альдегидной группой и свободной аминогруппой лизина с

- образованием **-HC=N-** связи,

- -реакцией присоединения имидазольной группы гистидина к **-HC=CH-**участку цепи с образованием **-HC=C-** связи



# Укладка коллагеновых фибрил

- Поперечные ковалентные связи между мономерами тропоколлагена расположены **не беспорядочно**, а распределены в определенных направлениях, что приводит к образованию прочных полимеров - **гигантских молекул коллагена (белка-полимера)**.
- Объединению молекул тропоколлагена в коллагеновое волокно способствует **белок фибронектин**, который располагается на поверхности фибробластов в виде ячеистой структуры.

- В молекулах **проколлагена, тропоколлагена и коллагена**, построенных из трех полипептидных цепей, свёрнутых в тройную спираль, имеются **две разновидности полипептидных цепей**:
  - **L1 и L2.**
  - В тоже время различают четыре типа L1-цепей: **L1(I), L1(II), L1(III), L1(IV).**
  - В итоге в клетке имеется пять типов субъединиц из которых возможно формирование несколько изоформ (разновидностей) коллагена.

# Разновидности коллагена.

- **Коллаген I** - характерен для большинства типов соединительной ткани (коллаген костей, кожи и сухожилий) имеет следующий субъединичный состав:  $[L1(I)]_2 L2$ .
- **Коллаген II** - содержит три I цепи:  $[L1(II)]_3$ . Этот тип коллагена характерен для хрящей.
- **Коллаген III** состоит из трех  $L1(III)_3$  субъединиц и содержится в эмбриональных тканях, в мелких сосудах, в структуре клапанов сердца, кожи детей и др.

- **Коллаген IV** содержит три L1(IV) субъединицы.  $[L1(IV)]_3$
- Коллаген как внеклеточный белок определяет формирование структуры всех органов.
- Поэтому при нарушении процессов синтеза и нарушениях структуры коллагена **возникают множественные нарушения функции соединительной ткани различных органов.**

- При недостатке в организме витамина С нарушается гидроксилирование пролина и лизина,
- снижается активность лизилоксидазы, что приводит к задержке процесса созревания тропоколлагена,
- к образованию менее прочных молекул коллагена.
- С этим связана ломкость кровеносных сосудов, возникновение множественных точечных кровоизлияний,
- расшатывание и выпадение зубов явлений наблюдаемых при цинге.

- Ключевую роль в катаболизме коллагена играет специфический фермент **коллагеназа**,
- разрушающий пептидную связь в молекуле коллагена, образованную лейцином, глицином и оксипролином
- При распаде коллагена высвобождается **оксипролин**, который секретруется с мочой.

- **Распад коллагена** и увеличение экскреции оксипролина с мочой наблюдается:
- при гиперпаратиреозидизме,
- болезни Педжета.
- **Синтез коллагена** усиливается при заживлении раны.
- **Замещение коллагеном** погибающих клеток имеет место
- при циррозе в печени,
- в стенках артерий при атеросклерозе



# Эластин.

- Структура эластиновых волокон соединительной ткани формируется из молекул белка эластина,
- молекула которого построена из четырех полипептидных цепей,
- в составе которых много глицина, пролина, валина, аланина, имеется лизин и
- мало полярных аминокислот.
- В отличие от полипептидных цепей коллагена, в эластине мало оксипролина, нет оксилизина и необычайно много валина.

- Синтезируется эластин фибробластами в виде **проэластина**, который созревает в **тропоэластин**.
- Молекулы тропоэластина не имеют поперечных связей, и их вторичная структура представлена альфа-спиралью.
- При формировании молекулы эластина между **молекулами тропоэластина** образуются поперечные связи за счет реакций альдольной конденсации,

- Дегидратации и окисления трех альдегидных групп **лизина** с **аминогруппой четвертой молекулы лизина**, что приводит к образованию **десмозина или изодесмозина**.
- Через амино- и карбоксильные группы десмозина фиксируются **четыре полипептидные цепи тропоэластина**, и **формируется эластин**.

- **Эластин резиноподобный белок - основной компонент эластических волокон соединительной ткани.**
- **Он содержится в больших количествах в межклеточном веществе тканей, испытывающих периодическое растяжение и сокращение:**
  - **легкие,**
  - **сосуды, аорта,**
  - **связки, кишечник, мочевой пузырь,**
  - **желудок и др.**

# Кератины

- *Кератины* являются белками, участвующими в построении эпидермиса и его производных, как **волосы, ногти и у животных копыта, рога и шерсть.**
- Кератины отличаются высокой химической устойчивостью. Они не растворяются в воде и почти не набухают.
- Протеолитические ферменты высших животных не расщепляют кератины, однако, их растворяют **протеазы личинок моли.**

- Молекула кератинов содержит большое количество нейтральных и основных аминокислот.
- Много **цистина**, серина и треонина. Совсем отсутствует оксипролин и оксипролин.
- Большое количество **дисульфидных связей**, ионные связи и значительные электростатические силы обуславливают плотную и упругую структуру кератиновых волокон.

- Установлено, что главный компонент кератиновых волокон представлен кератином- белком с "**низким содержанием серы**", имеющий альфа-спиральную конфигурацию
- и кератин "**белок с высоким содержанием серы**" богатый цистеином
- Вследствие этого кератиновые волокна могут имеют различную пространственную конфигурацию: сморщенную или растянутую
- Нерастянутые - сморщенные волокна - представлены альфа-кератином.

- **Развернутые (растянутые) цепи - бета-кератин.**
- **Бета-кератин может быть произведен из альфа-типа мягких кератинов.**
- **Например, при воздействии водяного пара и одновременном растяжении происходит образование бета-кератина**
- **Без растяжения, но с нагреванием образование альфа-кератина.**
- **Этот переход обратим**
- **Нагревание без растяжения приводит к максимальному сжатию кератиновых волокон до 70 % их первоначальной длины.**



## Гликозамингликаны соединительной ткани.

- **Глюкозамингликаны** в соединении с белками межклеточного матрикса формируют, так называемые, **протеогликаны** соединительной ткани.
- **Гиалуроновая кислота** - биополимер, в котором чередуются глюкуроновая кислота и N-ацетилглюкозамина.
- Содержание гиалуроновой кислоты в разных органах неодинаково.
- Много ее содержится в коже, стекловидном теле глаза, в синовиальной жидкости суставов, в некоторых хрящах.

- Гиалуронидаза разрушая гиалуроновую кислоту повышает межклеточную проницаемость.
- Некоторые бактерии секретируют гиалуронидазу,
- что позволяет им проникать из кровеносного русла в межклеточное пространство и
- способствует распространению гнойной инфекции на ткани.

- **Хондроитинсульфаты.**
- Мономер этих полисахаридов состоит из глюкуроновой кислоты и N-ацетилгалактозамина, у которого в зависимости от типа хондроитинсульфатов 4 или 6 гидроксил сульфатированы.
- Хондроитинсульфаты содержатся в коже, костной ткани, хрящах, тканях трахеи, аорты, артерий.
- **Дерматансульфаты.**
- Мономер образован альфа -L-идуроновой кислотой (изомер глюкуроновой кислоты) и N-ацетилгалактозамин-4-сульфата.
- Дерматансульфаты содержатся в аорте и в отличие от других хондроитидсульфатов обладают антикоагулирующими свойствами.

- **Кератансульфаты** состоят из **мономеров образованных бета-галактозой и N-ацетилглюкозамин-6 сульфата**.

Кератансульфаты находятся в роговице глаза.

- **Гликозамингликаны** несут большое число отрицательных зарядов. Их полисахаридные цепи могут электростатически взаимодействовать с молекулами коллагена и связывать большие количества ионов  $\text{Na}^+$ .
- **Это свойство глюкозамингликанов определяет участие межклеточного вещества в регуляции водно-солевого обмена**

# Протеогликаны соединительной ткани

- Протеогликаны различаются набором гликозамингликанов, размером молекулы и содержанием белка.
- Встречаются соединения образованные небольшими олигосахаридными молекулами присоединенные к белкам клеточных оболочек.
- Для протеогликанов межклеточного матрикса характерно, что белковая часть образует центральную часть субъединицы протеогликана.

- **Единый протеогликановый комплекс межклеточного матрикса образуется путем присоединения таких субъединиц к гигантской молекуле гиалуроновой кислоты.**
- **Одна молекула гиалуроновой кислоты может присоединить до 150 молекул сульфатированных протеогликанов.**
- **Строение таких гигантских комплексов межклеточного вещества соединительной ткани напоминает структуру "ершика собранного из ершиков".**

- ***Вследствие отталкивания одноименно заряженных сульфатированных цепей гликозамингликанов, протеоогликанов в водной среде "распушены" и хорошо гидратированы.***
- **В этой связи объем занимаемый этими молекулами, значительно больше, чем объем самих протеоогликанов.**
- **При механическом сдавливании таких молекул объем уменьшается, жидкость выдавливается.**

- **Но поскольку цепи одноименно заряжены, сопротивление сдавливанию нарастает по мере сжатия молекул.**
- **Если механическое сдавливание прекратить, то молекулы вновь принимают исходный объем.**
- *Это свойство протеогликанов особенно важно для хрящей суставных поверхностей, эластичность и прочность которых усиливается наличием в хрящах коллагеновых волокон*

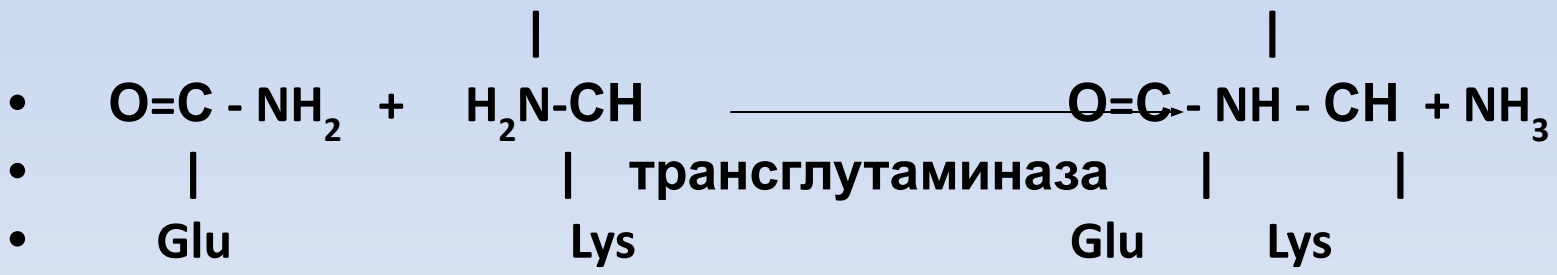


# Межклеточный матрикс

- **Межклеточный матрикс** формируется из комплексов образованных **гликозамингликанами, протеогликанами и коллагеновыми волокнами**.  
Объединяясь между собой и клетками они образуют ткани.
- **Главную роль в организации межклеточного матрикса, в формировании специализированной его части - базальной мембраны, играют специальные белки гликопротеиновой неколлагеновой структуры.**

- Один из них **фибронектин**, который состоит из двух полипептидных идентичных цепей, соединенных вблизи С-конца двумя дисульфидными связями.
- *Каждая полипептидная цепь фибронектина присоединяется к сиалогликолипидам (ганглиозидам)*
- *или сиалогликопротеинам плазматических мембран клеток.*

- Фибронектин также присоединяется к коллагену, к гиалуроновой кислоте и сульфированным гликозамингликанам протеогликанов.
- **Фибронектин связывает фермент трансглутаминазу.**
- **Этот фермент катализирует сшивку молекул фибронектина друг с другом, с коллагеном и другими белками межклеточного матрикса за счет аминокрупп глутамина и лизина:**



- В результате этих процессов формируется структура межклеточного матрикса фиксируемая прочными ковалентными связями.
- В разных тканях и органах межклеточный матрикс различен по составу, строению и функциям.
- В роговице и хрусталике глаза обеспечивает прозрачность, в коже, сухожилиях и связках - прочность и эластичность, в хрящах суставных поверхностей - упругость, в мышцах - сократимость и др.

# Базальная мембрана

- **Базальная мембрана** высокоспециализированная часть межклеточного матрикса имеет особое строение. Она одной стороны контактирует с выстилающими ее клетками, а с другой - с межклеточным матриксом.
- *Базальная мембрана имеет три слоя:*
- **средний слой** построен из коллагеновых фибрилл,
- **по обеим сторонам** среднего слоя расположены слои содержащие **протеогликаны, сульфатированные гликозамингликаны, гиалуроновую кислоту и неколлагеновые структурные гликопротеины (ламинин, фибронектин).**

- **Базальная мембрана** имеет отрицательный заряд за счет сульфатированных гликозамингликанов и непроницаема для многих белков плазмы крови.
- **Проницаемость базальных мембран** имеет значение для выведения метаболитов с мочой.
- Для процесса всасывания переваренных веществ в стенку кишечника и доставку их в кровь,
- для питания эпителиальных, мышечных и других клеток организма.

- Чтобы достигнуть клеток, транспортируемые с кровью питательные вещества (углеводы, аминокислоты, минеральные соли и др.), должны последовательно пересечь:
  - эндотелий капилляров,
  - базальную мембрану эндотелия капилляров,
  - матрикс соединительной ткани,
  - базальную мембрану питаемых клеток, т. е. дважды пересечь базальную мембрану

## Изменения соединительной ткани при старении

- С возрастом в соединительной ткани происходят значительные изменения **качественного состава и количественного содержания гликозамингликанов, протеогликанов и гликопротеинов.**
- **В коже** уменьшается содержание гиалуроновой кислоты,
- вместо хондроитинсульфатов типа А появляются хондроитинсульфаты В-типа и кератансульфаты,
- увеличивается содержание коллагеновых фибрилл.
- **В стенке артерий** коллаген III сменяется на коллаген I.
- Особенно много коллагена I накапливается в месте формирования атеросклеротических бляшек.



- **С возрастом в костях** вместо коллагена I накапливается коллаген III, что приводит к повышенной ломкости костей.
- **Меняется соотношение гиалуроновой и хондроитинсерной кислоты**, что приводит к нарушению пористости межклеточного вещества и является одной из предпосылок развития атеросклероза.
- Одновременно происходят изменения физико-химических свойств коллагена: снижается способность к набуханию и эластичность.
- Коллаген становится менее подвержен действию коллагеназы.

# Изменения соединительной ткани при коллагенозах

- Группа заболеваний связанных с изменениями структуры соединительной ткани, нарушениями синтеза коллагена и других обменных процессов, получила название - коллагенозы.
- К коллагенозам относятся *ревматизм, узелковый периартрит, склеродермия, эритематозная красная волчанка, дерматомиозит* и другие распространенные заболевания.

- Известны наследственные патологии, связанные с нарушениями синтеза коллагена.
- Так при *синдроме Элерса-Данлоса* имеет место деформация суставов и искривление позвоночника.
- Одна из форм этого заболевания связана с недостатком проколлаген-пептидазы,
- а другая - с недостатком синтеза коллагена III.

- Наследственно обусловленная хрупкость костей связана с содержанием в костях наряду с коллагеном I, коллагена типа III.
- При заболеваниях суставов - остеоартритах в хрящах вместо коллагена типа [I(II)]<sub>3</sub> синтезируется коллаген имеющий в своем составе L2-цепи, характеризующиеся пониженной степенью гликолизирования.

- При употреблении в пищу большого количества сладкого зеленого горошка
- в котором имеется ингибитор лизилоксидазы - **бетацианалин**
- **может развиваться коллагеноз - латиризм,**
- **при котором имеет место**
- **деформация позвоночника и**
- **разрыв аорты.**

## Гормоны и соединительная ткань

- **Формирование соединительной ткани контролируется гормонами.**
- Глюкокортикоиды угнетают рост и развитие фибробластов и подавляют синтез сульфированных гликозамингликанов и коллагена.
- В связи с этим глюкокортикоиды задерживают заживление ран и формирование костной мозоли после переломов и используются для лечения коллагенозов.
- Минералокортикоиды, напротив, стимулируют пролиферацию фибробластов и биосинтез основного вещества соединительной ткани.

- **Эстрогены** ускоряют синтез кислых гликозамингликанов,
- **Тироксин** подавляет образование коллагеновых фибрилл и основного вещества.
- **При недостатке тироксина** наблюдается усиление синтеза в соединительной ткани слизистых веществ (сиаломицинов и фукомицинов),
- что способствует накоплению жидкости и формированию слизистых отеков, наблюдаемых при микседеме.

Thanks for attention



[vk.com/clubinfomed](https://vk.com/clubinfomed)