



Лектор:

Конвай Владимир Дмитриевич,

доктор медицинских наук, профессор

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. **Общий план строения и функции соединительной ткани;**
2. **Характеристика структурных белков межклеточного матрикса – коллагена и эластина;**
3. **Специализированные белки межклеточного матрикса;**
4. **Гликозаминогликаны межклеточного матрикса;**
5. **Протеогликаны межклеточного матрикса**

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

- это межклеточный матрикс с находящимися в нем клетками различных типов (фибробласты, хондробласты, остеобласты, макрофаги и др.)

МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС – сложный комплекс

макромолекул, которые

- * секретируются клетками соединительной ткани,
- * формируют упорядоченную сеть,
- * заполняют пространство между клетками.

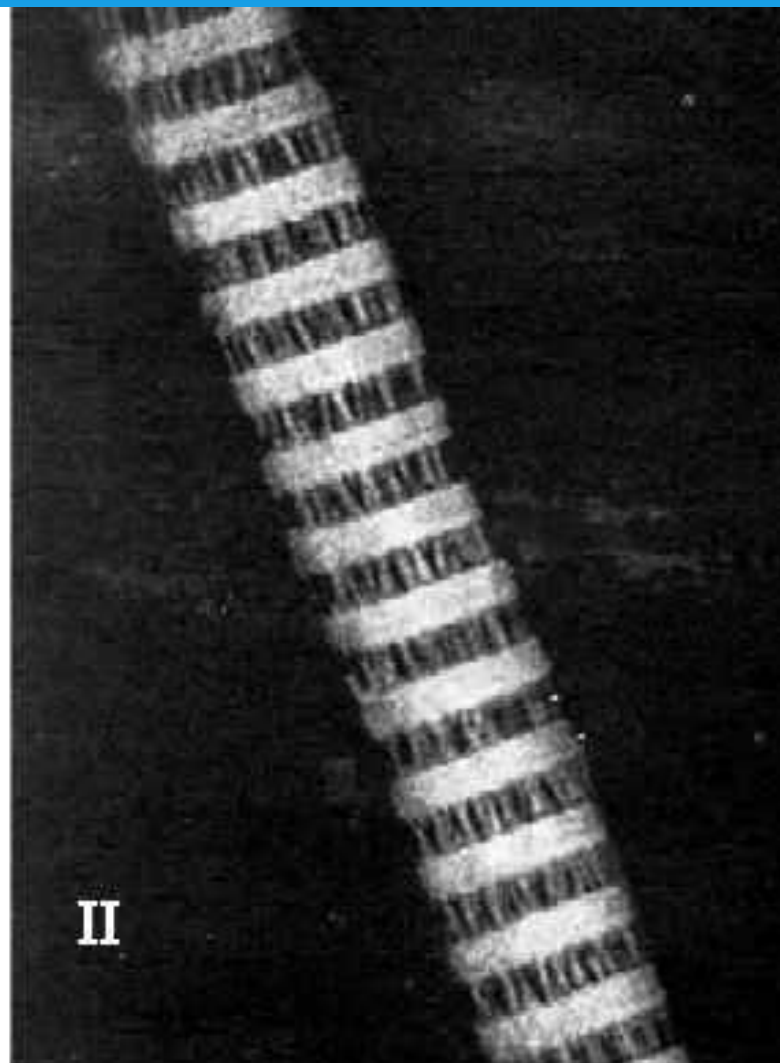
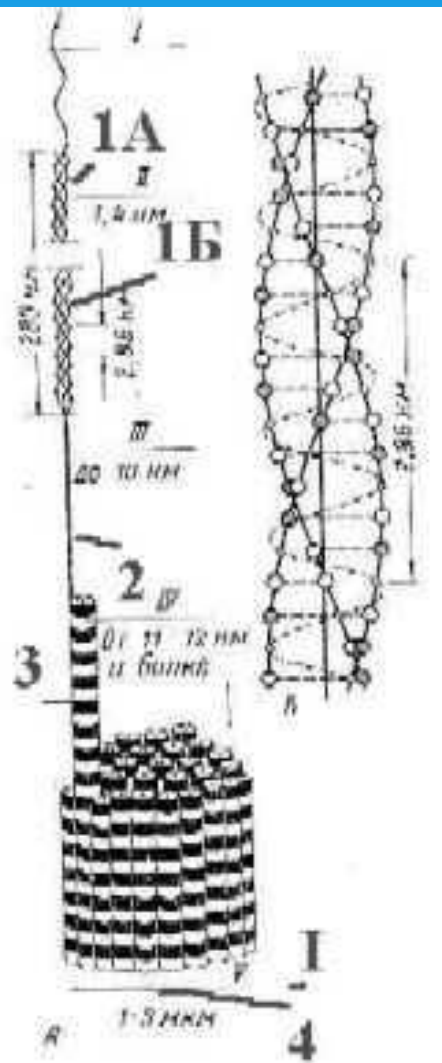


Функции межклеточного матрикса:

- * **опорная** – образует каркас органов и тканей;
- * **механическая** – придает тканям механическую прочность;
- * является универсальным **биологическим «клеем»** - скрепляет клетки друг с другом;
- * **защитная функция** – гликозаминогликаны и протеогликаны являются «биологическим ситом», задерживают микроорганизмы, препятствуя распространению инфекции
- * участвует в **регуляции водно-солевого обмена** – в матриксе происходит депонирование воды, ионов кальция, натрия, калия;
- * **метаболическая функция** – здесь происходят превращения белков и гормонов.

Коллаген -

- * основной структурный белок межклеточного матрикса. Составляет **25 % общего количества белка в организме**, т.е. примерно 6% массы тела;
- * Входит в семейство близкородственных **фибриллярных белков**;
- * **Полиморфный белок**. Известно **19 типов коллагена**, отличающихся по первичной структуре, функциям и локализации в организме.



$[\alpha_1(\text{III})]_3$

Обозначение вида коллагена

Тип коллагена – *римская цифра*;

Тип альфа-цепей – *арабская цифра*;

Индекс за скобкой – *количество идентичных цепей*.

Распределение коллагена в тканях

Типы	Гены	Ткани и органы
I	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Кожа, сухожилия, кости, роговица, плацента, артерии, печень, дентин
II	<i>COL2A1</i>	Хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело, роговица
III	<i>COL3A1</i>	Артерии, матка, кожа плода, строма паренхиматозных органов
IV	<i>COL4A1–COL4A6</i>	Базальные мембраны
V	<i>COL5A1–COL5A3</i>	Минорный компонент тканей, содержащих коллаген I и II типов (кожа, роговица, кости, хрящи, межпозвоночные диски, плацента)
VI	<i>COL6A1–COL6A3</i>	Хрящи, кровеносные сосуды, связки, кожа, матка, лёгкие, почки
VII	<i>COL7A1</i>	Амнион, кожа, пищевод, роговица, хорион
VIII	<i>COL8A1–COL8A2</i>	Роговица, кровеносные сосуды, культуральная среда эндотелия
IX	<i>COL9A1–COL9A3</i>	Ткани, содержащие коллаген II типа (хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело)
X	<i>COL10A1</i>	Хрящи (гипертрофированные)
XI	<i>COL11A1–COL11A2</i>	Ткани, содержащие коллаген II типа (хрящи, межпозвоночные диски, стекловидное тело)
XII	<i>COL12A1</i>	Ткани, содержащие коллаген I типа (кожа, кости, сухожилия и др.)
XIII	<i>COL13A1</i>	Многие ткани
XIV	<i>COL14A1</i>	Ткани, содержащие коллаген I типа (кожа, кости, сухожилия и др.)
XV	<i>COL15A1</i>	Многие ткани
XVI	<i>COL16A1</i>	Многие ткани
XVII	<i>COL17A1</i>	Гемидесмосомы кожи
XVIII	<i>COL18A1</i>	Многие ткани, например печень, почки
XIX	<i>COL19A1</i>	Клетки рабдомиосаркомы

Основные аминокислоты коллагена:

- * - 1/3 – глицин;
- * - 1/5 – пролин и гидроксипролин;
- * - 1/10 – аланин.

Состав коллагена можно представить так:

* **ГЛИ – X – Y**,

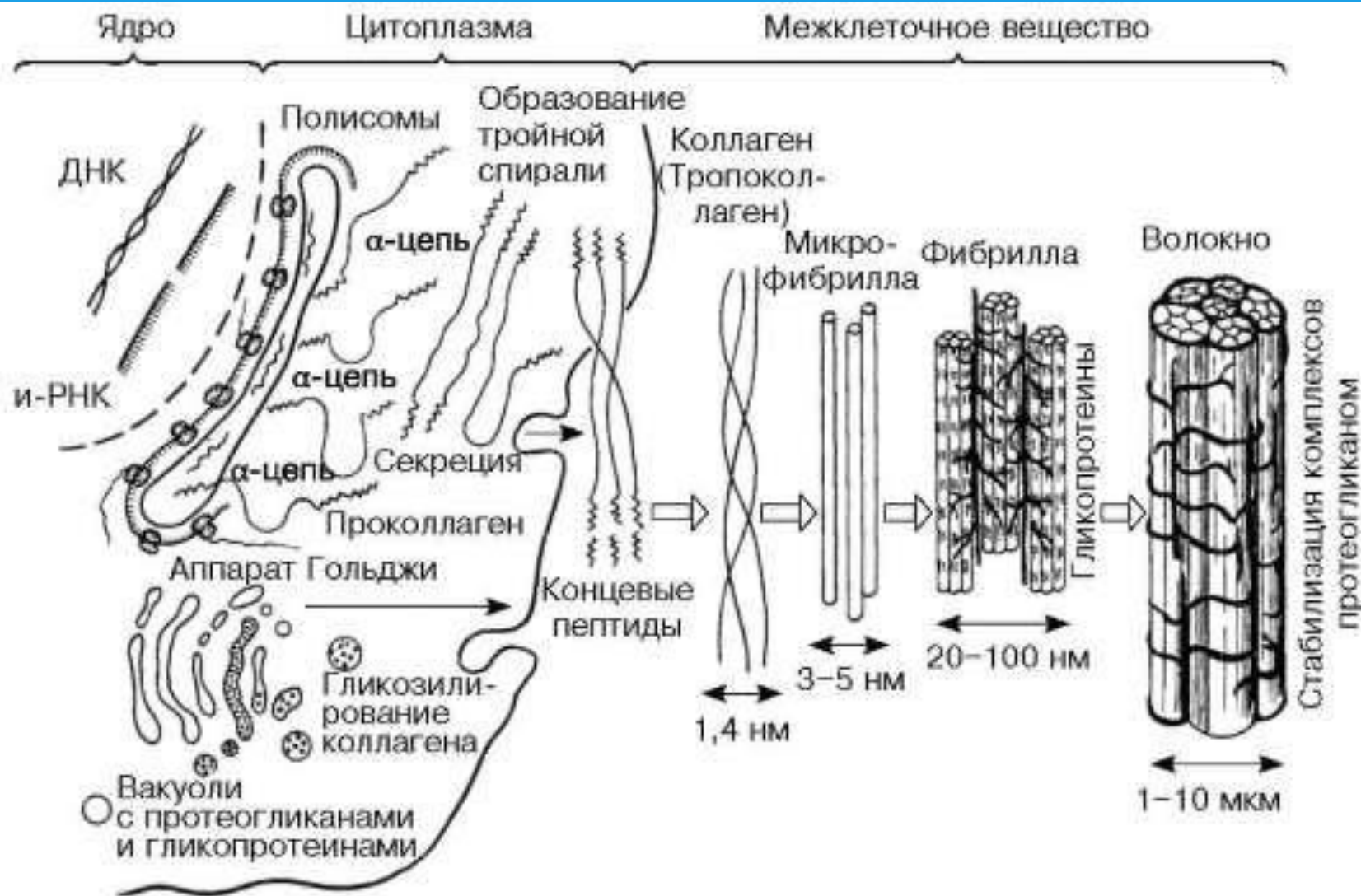
где **X** – чаще всего пролин или гидроксипролин,

Y – другие аминокислоты.

- * **Глицин** из-за отсутствия бокового радикала обеспечивает плотное прилегание α -цепей.
- * **Пролин и гидроксипролин** – иминокислоты, благодаря которым α -цепи делают изгибы, обеспечивают формирование спирали.
- * **Гидроксипролин** обеспечивает связь между цепями.
- * **Лизин и гидроксизин** участвуют в образовании ковалентных связей.

Этапы синтеза и созревания коллагена

- * **Внутриклеточный этап** – во время этого этапа происходит трансляция и посттрансляционная модификация полипептидных цепей.
- * **Внеклеточный этап** – происходят модификации белка во внеклеточном пространстве, завершающиеся образованием коллагеновых волокон.



Внутриклеточный этап

- * ***I стадия его*** - синтез ***препроколлагена*** на полирибосомах мембран эндоплазматической сети (ЭПС). Препроколлаген содержит **гидрофобный сигнальный пептид**, который ориентирует синтез коллагена в полость ЭПС;

Внутриклеточный этап

- * ***II стадия*** - после отщепления сигнального пептида образуется **проколлаген, содержащий N- и C- концевые пропептиды.**
- * Проколлаген содержит **цистеин**, который образует потом меж- и внутрицепочечные S-S-связи в коллагене

Внутриклеточный этап

III стадия - гидроксирование пролина и лизина:

Пролин Пролингидроксилаза Гидроксипролин;

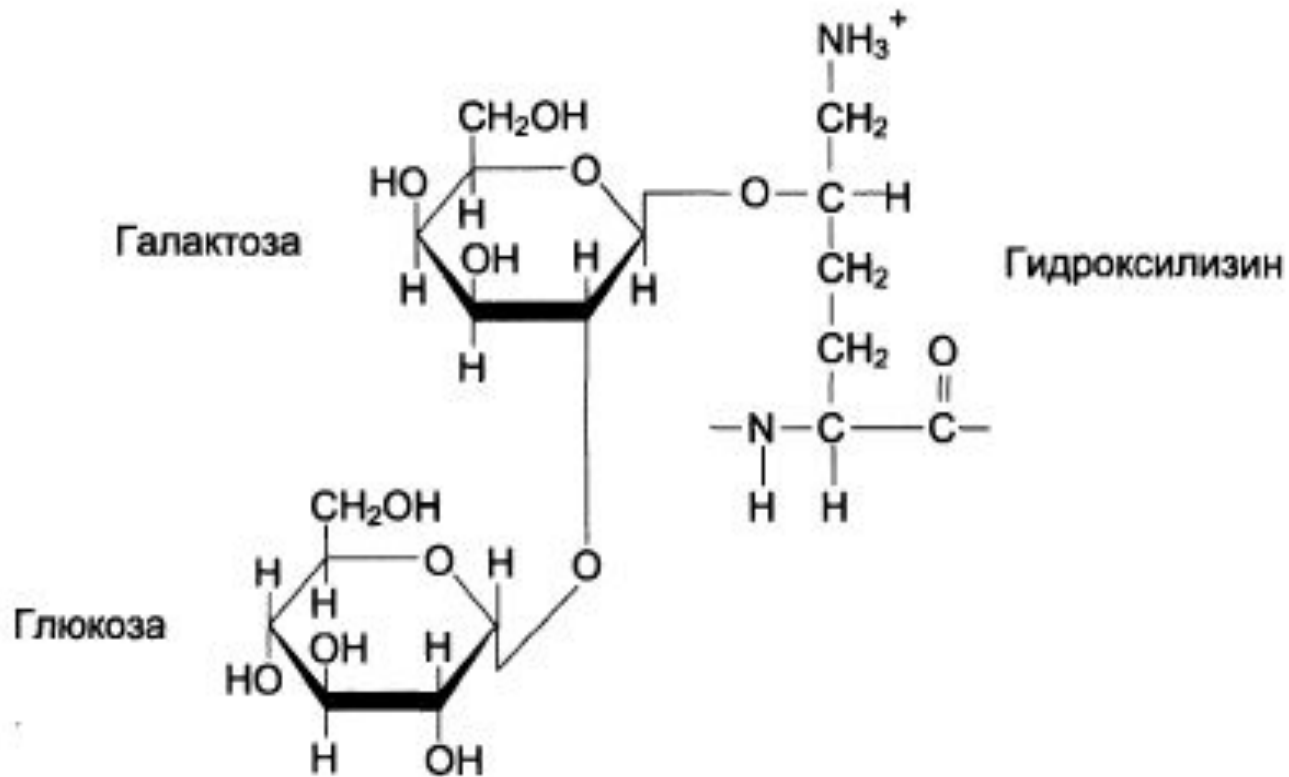
Лизин Лизингидроксилаза Гидроксилизин.


Коферментом пролингидроксилазы и лизингидроксилазы является аскорбиновая кислота (витамин С). При её дефиците нарушается созревание соединительной ткани.

Гидроксирование необходимо для стабилизации тройной спирали коллагена, образование водородных связей (*гидроксипролин*).
Образование ковалентных связей (*гидроксилизин*).

IV стадия - гликозилирование гидроксилизина:

Гидроксипролин + Галактоза + Глюкоза гликозилтрансфераза





V стадия - образование **тройной спирали** проколлагена. Он переходит в аппарат Гольджи, откуда секретруется в межклеточное пространство

Внеклеточный этап

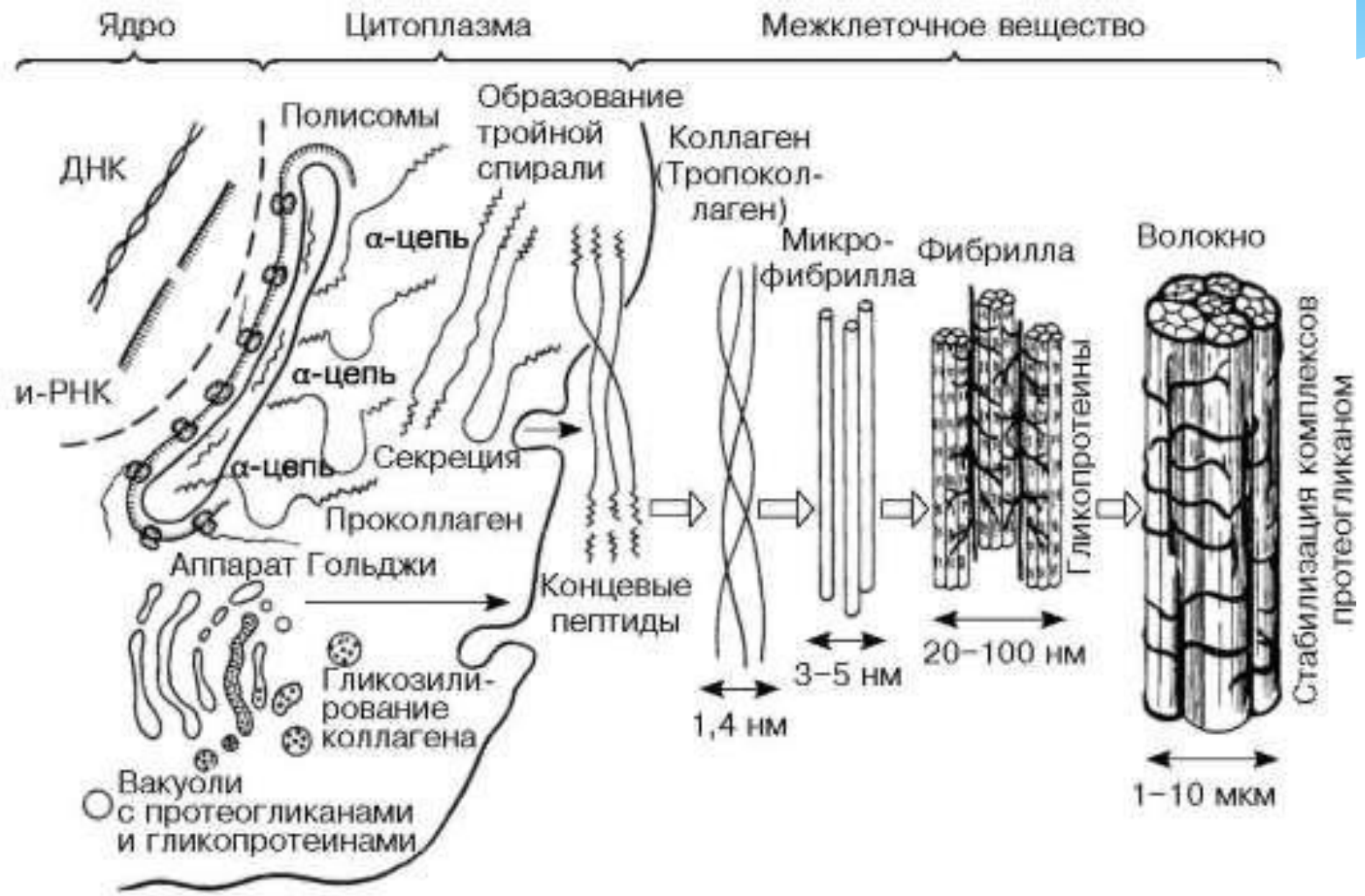
- * ***I стадия его*** - от молекулы проколлагена отщепляются N- C-концевые пептиды. При этом образуется тройная спираль коллагена – **тропоколлаген**.
- * ***II стадия*** - ковалентное "сшивание" молекулы тропоколлагена по принципу "конец-в-конец" с образованием нерастворимого коллагена.
- * ***III стадия*** - под действием фермента **лизилоксидазы** (флавометаллопротеин, содержащий ФАД и Cu). происходит окисление и дезаминирование радикала **лизина** с образованием альдегидной группы.
- * Затем между двумя радикалами лизина возникает альдегидная связь.

Внеклеточный этап

IV стадия - только после многократного сшивания фибрилл коллаген приобретает свою уникальную прочность, становится нерастяжимым волокном.

Ассоциация молекул нерастворимого коллагена с образованием поперечных сшивок.

V стадия - сборка фибрилл происходит таким образом, что **каждая последующая цепочка сдвинута на 1/4 своей длины относительно предыдущей цепи.**



Метаболизм коллагена

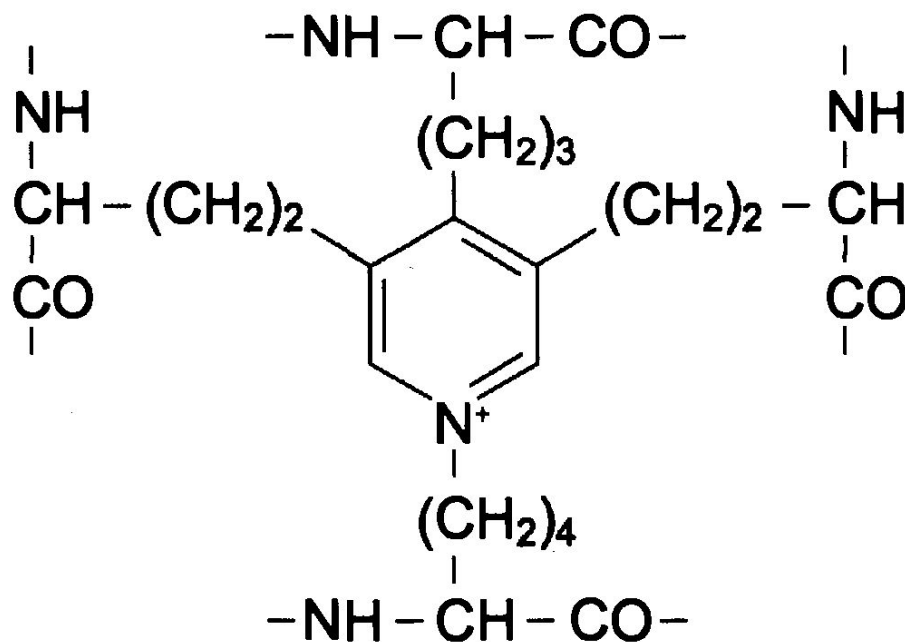
- * Коллаген медленно обменивающийся белок: период полураспада его составляет недели, месяцы.
- * Разрушение коллагена осуществляется **коллагеназами**
- * Известно 2 вида коллагеназ: **тканевые и бактериальные.**

- * **Эластин** – основной белок эластических волокон.
- * Содержится в стенках кровеносных сосудов, в легких, коже.
- * Главное свойства эластических волокон – **(резиноподобные свойства)**

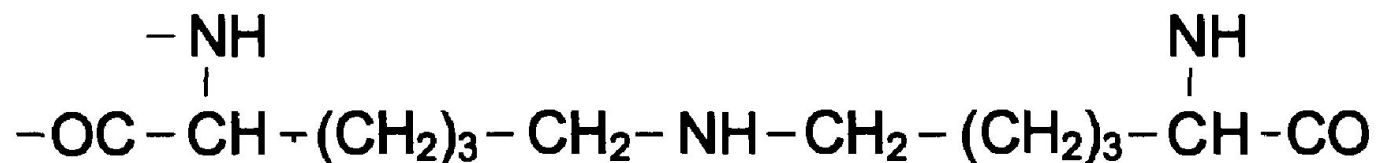
Аминокислотный состав эластина:

- * - 25% гли;
- * - 20% ала;
- * - 10% вал;
- * - 5% лей.

В межклеточном пространстве молекулы эластина образуют волокна и слои, в которых пептидные цепи связаны поперечными сшивками в разветвленную сеть. Соединения, образующиеся при этом называют



Кроме десмозинов, в образовании поперечных сшивок принимает участие лизиннорлейцин, образованный двумя остатками лизина



Лизиннорлейцин (образован двумя остатками лизина)

- * При синтезе эластина вначале синтезируется растворимый мономер – **тропоэластин**.
- * После образования поперечных сшивок формируется **нерастворимый внеклеточный эластин**.

Катаболизм эластина

- * Происходит при участии эластазы нейтрофилов;
- * Она выделяется во внеклеточное пространство и разрушает эластин и другие структурные белки;
- * Ингибируется этот фермент α 1-антитрипсином;
- * При дефиците α 1-антитрипсина повышается риск развития эмфиземы легких.

Специализированные белки межклеточного матрикса

- * Белки, которые не входят в состав коллагеновых и эластических волокон;
- * **Функция** – организация **взаимодействия** компонентов межклеточного матрикса между собой;
- * **Адгезивные белки** – фибронектин, ламинин, нидоген.
- * **Антиадгезивные белки** – остеонектин, тенасцин, тромбоспондин.

Фибронектин

- * построен из двух идентичных цепей, соединенных дисульфидными связями.
- * Полипептидная цепь содержит 7-8 доменов, на каждом домене – центр связывания с различными веществами.
- * Он может связывать коллаген, протеогликаны, гиалуроновую кислоту, углеводы мембран.

Фибронектин:

- * Плазменный (растворимый) синтезируется гепатоцитами
- * Тканевой (нерастворимый) образуется фибробластами, глиальными клетками, эпителиальными клетками

Функции фибронектина:

- * Способствует адгезии клеток.
- * Стимулирует пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток.
- * Поддерживает цитоскелет клеток.
- * Участвует процессах воспаления и репарации.

Ламинин – гликопротеин базальных мембран.

- * Имеет крестообразную форму, состоит из 3-х полипептидных цепей.
- * В каждой цепи несколько доменов с центрами связывания.
- * Ламинин связывается со всеми структурными компонентами базальных мембран.

Функции ламинина:

- * Адгезия мезенхимальных и эпителиальных клеток.
- * Влияет на рост, морфологию, дифференцировку и подвижность клеток.

Нидоген – сульфатированный гликопротеин.

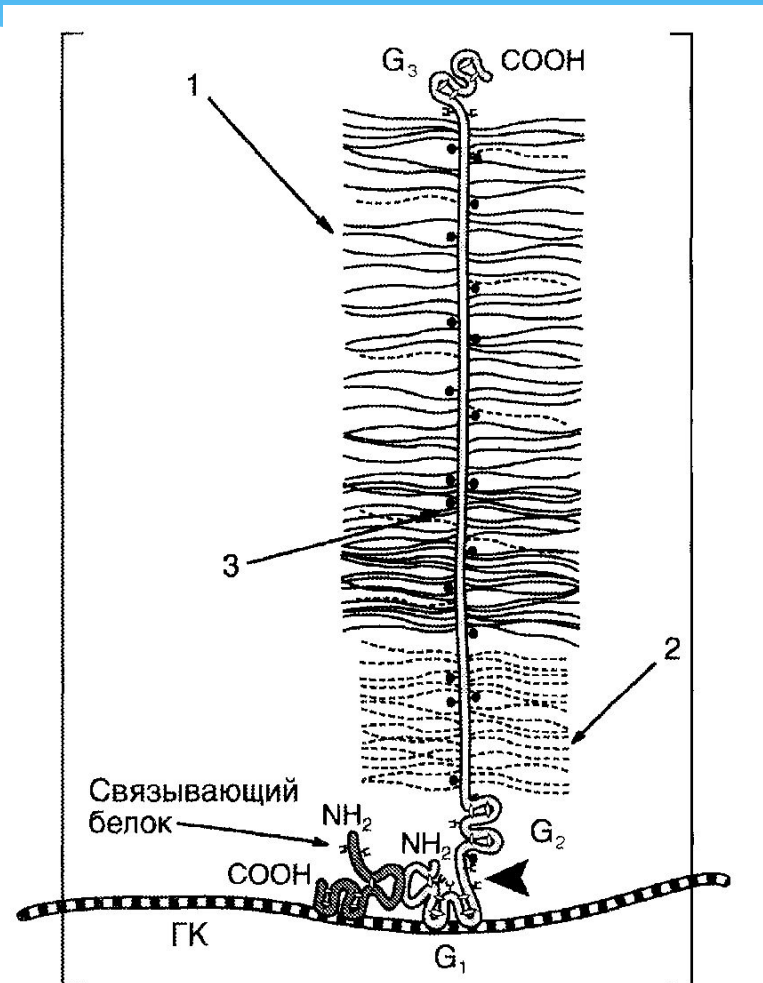
- * Содержит центр связывания с ламинином и центр связывания с коллагеном 4 типа.

Антиадгезивные белки.

- * **Остеонектин** – его домены могут связываться с ионами кальция.
- * **Тенасцин** – синтезируется в различных тканях эмбриона. У взрослых в небольшом количестве содержится в сухожилиях, хрящах, заживающих ранах.
- * **Тромбоспондин** – может связываться с коллагеном, фибронектином, ламинином, протеогликанами, ионами кальция др.

В клетках роговицы и тромбоцитах проявляет адгезивные свойства, в клетках эндотелия и фибробластах – как антиадгезионный белок.

Основу межклеточного вещества соединительной ткани составляют белки протеогликаны



* Это макромолекулы, состоящие из стержневого **корового белка (КБ)**, присоединяющегося через связующий белок к полимерной полисахаридной цепи гиалуроновой кислоты. Перпендикулярно к КБ присоединяются 3 радикала моносахаридов, а к последним – полимерные цепи гликозаминов (ГАГ), состоящие из повторяющихся остатков хондроитинсульфата, дермантансульфата и других дисахаридов.

Гликозаминогликаны

* Линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц.

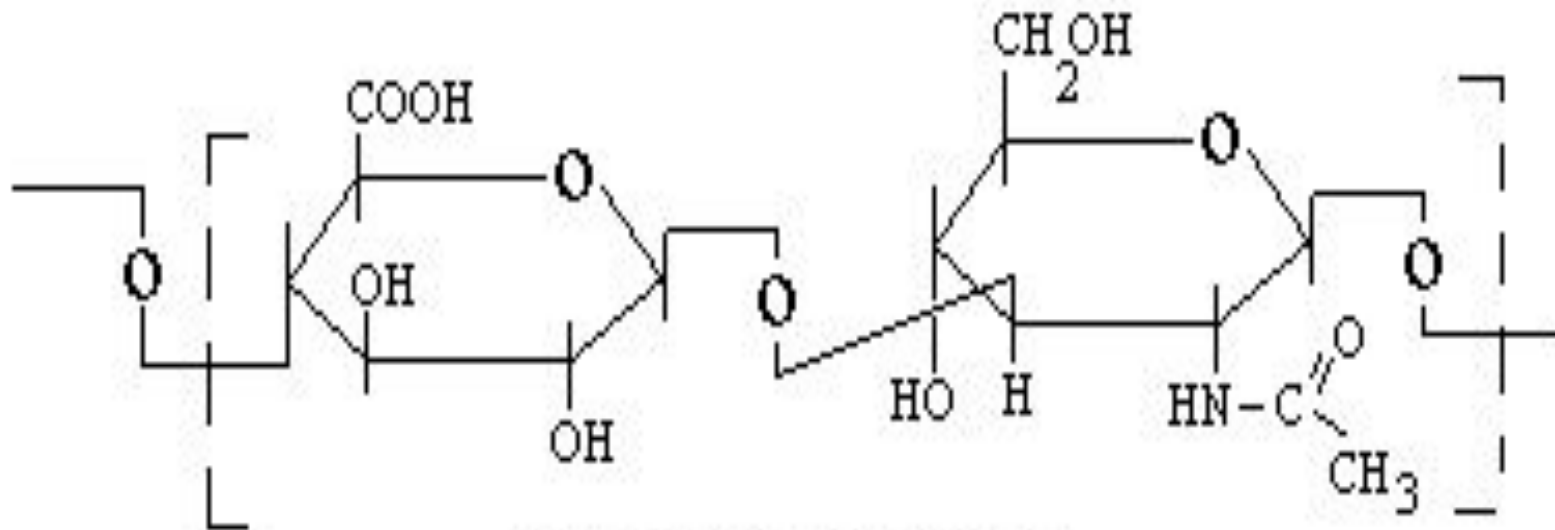
В состав дисахаридных единиц могут входить:

1. Гексуроновые кислоты: глюкуроновая или идуроновая.
2. Аминосахара, содержащие вместо гидроксила аминогруппу. В некоторых к NH_2 -группе присоединён остаток уксусной кислоты.

В настоящее время известно 6 классов ГАГ:

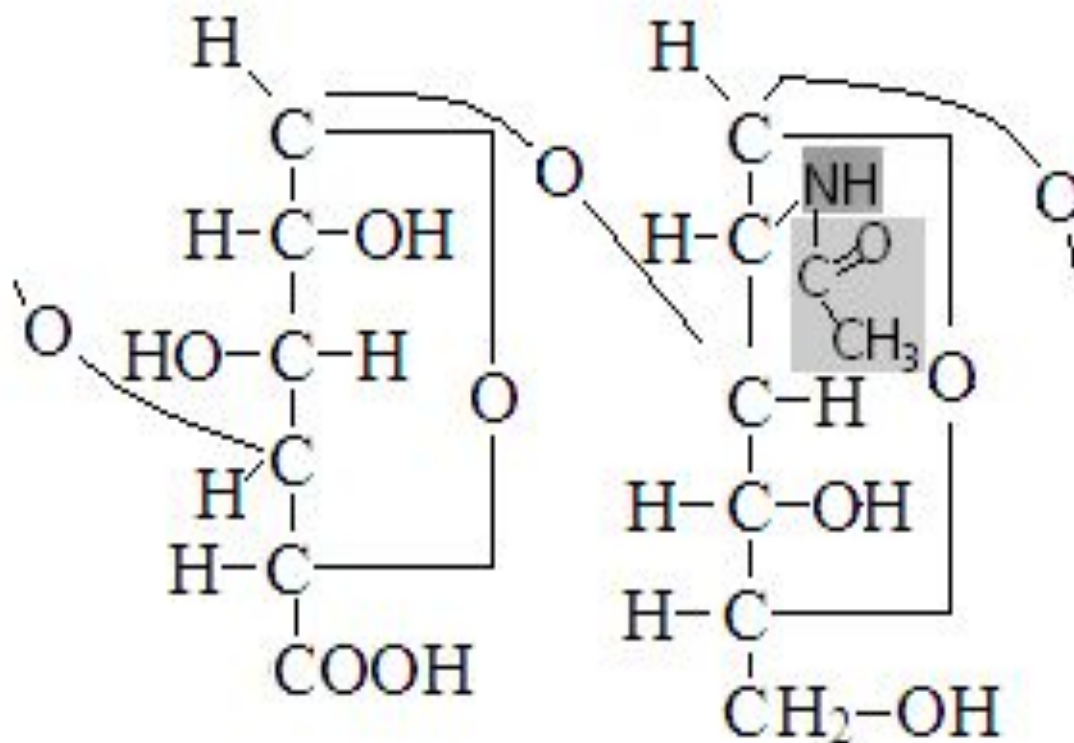
1 класс: Гиалуроновая кислота.

- * Состоит из повторяющихся дисахаридных единиц (несколько тысяч): Д-гиалуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина:



гиалуроновая кислота

Гиалуроновая кислота



Функции гиалуроновой кислоты:

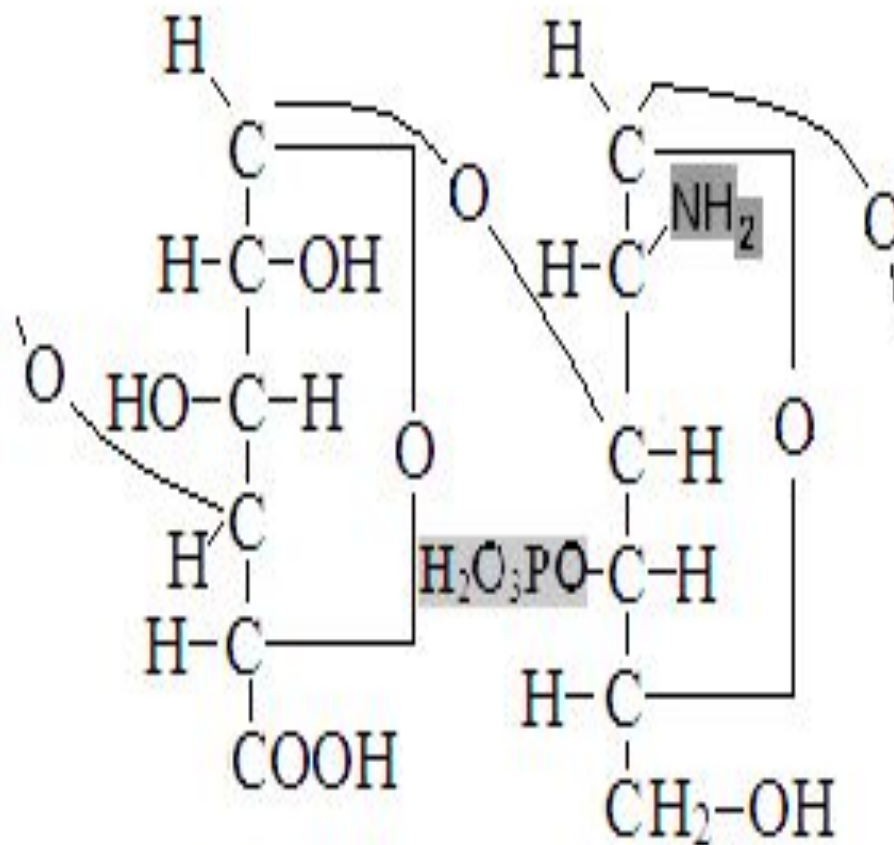
- * участвует в образовании протеогликанов;
- * в свободном виде встречается в стекловидном теле, пупочном канатике, суставной жидкости;
- * в суставной жидкости играет роль смазочного вещества.

2 класс: Хондроитинсульфаты

- * Состоит из глюкуроновой кислоты и ацетилгалактозамина-сульфата.
- * Различают хондроитин-4 сульфат и хондроитин-6-сульфат.
- * Они самые распространенные ГАГ в организме человека, содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице.

Хондроитинсерная кислота

*



3 класс: Кератансульфаты

- * Состоит из галактозы и ацетилгалактозамина-сульфата.
- * В отличие от других ГАГ кератансульфаты вместо гексуроновой кислоты содержат остаток галактозы.

4 класс: Дерматансульфаты

- * Состоит из идуроновой кислоты и ацетилгалактозамина-сульфата.
- * Содержится в коже, кровеносных сосудах, сердечных клапанах, а также в межклеточном веществе хрящей, менисков, межпозвоночных ДИСКОВ.

5 класс: Гепарин

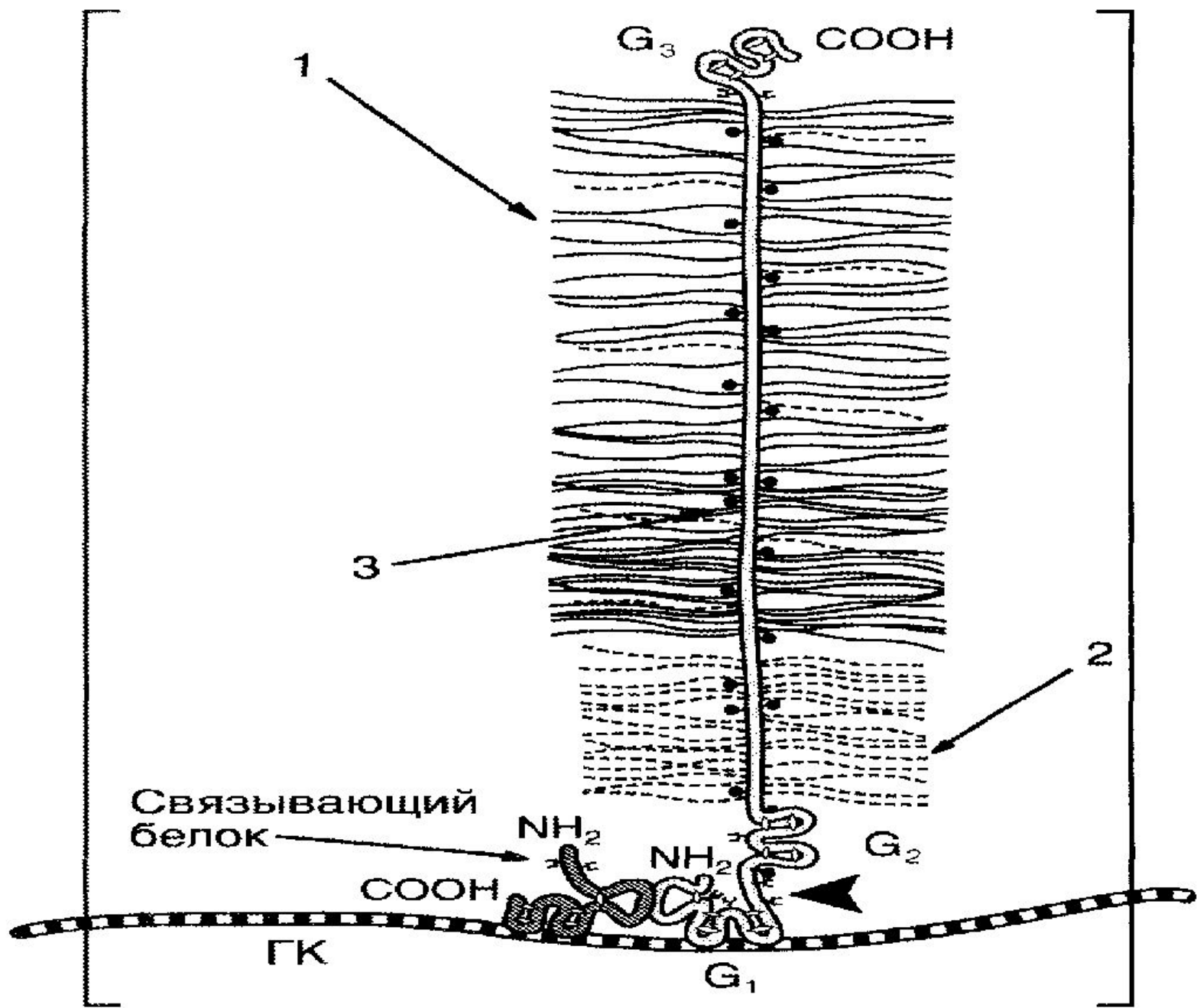
- * Важный компонент противосвертывающей системы крови. Наибольшее количество гепарина обнаруживается в легких, печени, коже.

6 класс: Гепарансульфат

- * Состоит из глюкуронат-сульфата и ацетилгалактозамина-сульфата.
- * Находится во многих органах и тканях, входит в состав протеогликанов базальных мембран, постоянный компонент клеточной поверхности.

Протеогликаны

- * Высокомолекулярные соединения, состоящие из белка и гликозаминогликанов
- * макромолекулы, состоящие из стержневого **корового белка**. К нему присоединяются 3 радикала моносахаридов, а к последним - присоединяются ГАГ.
- * В межклеточном пространстве протеогликаны связаны с гиалуроновой кислотой.
- * Образуется сложный надмолекулярный комплекс (макромолекулярные сетчатые структуры)



Протеогликаны:

- * Большие протеогликаны (агрекан, версикан).
- * Малые протеогликаны (бигликан, фибромодулин).
- * Протеогликаны базальных мембран (парлекан).

Протеогликаны:

- * Являются **структурными компонентами межклеточного матрикса.**
- * Специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином и другими белками межклеточного матрикса.
- * Являются полианионами → присоединяют к себе воду, катионы (ионы натрия, калия, кальция), чем обеспечивают тургор тканей.
- * Выполняют роль молекулярного сита, препятствуя распространению микроорганизмов.
- * Выполняют рессорную функцию в суставных хрящах.



Спасибо за внимание!