

Соединительная ткань. Биохимия межклеточного матрикса.

1. Общая характеристика макромолекул – основных компонентов межклеточного матрикса.
2. Коллаген, строение, биосинтез, функции, распад
3. Эластин, строение, свойства, функции
4. Глюкозаминогликаны, протеогликианы, строение, свойства, функции.
5. Адгезивные белки, представители, строение, функции.
6. Факторы роста

Межклеточный матрикс. Основные положения.

- Ткань, в которой межклеточный матрикс занимает более значительный объем , чем клетки - **соединительная ткань**.
- Межклеточный матрикс - сложный комплекс макромолекул, которые секретируются в основном бластными клетками, погруженными в матрикс - фибробластами и специализированными остео-, хондро, одонто-, цементобластами.
- Эти клетки активно поглощают глюкозу, кислород , что сопровождается образованием АТФ, необходимую для обеспечения синтеза белков, ферментов и др.
- Защитную функцию – кластные клетки – макрофаги, фиброкласты, остеокласты, способные к фагоцитозу и расщеплению фагоцитированного материала в лизосомах.
- Межклеточный матрикс разных органов отличается количественным соотношением разных макромолекул.
- **Соединительная ткань может быть минерализованной**, в которой клетки погружены в твердый матрикс и доля его неорганических компонентов по отношению к органическим очень велика.
- Кость, дентин, цемент- разновидности соединительной ткани **мезенхимального происхождения**;

Основные компоненты межклеточного матрикса

А. Структурные белки: *коллаген, эластин*;

Б. Неколлагеновые адгезивные белки: *фибронектин, остеоонектин, ламинин, нидоген*.

Связывают молекулы между собой, обеспечивая интеграцию макромолекул в матриксе.

В. гетерополисахариды – *глюкозаминогликаны (ГАГ), протеогликины*.

Г. факторы роста – гликопротеины;

Коллаген – основной структурный белок соединительной ткани

- **Коллаген - фибриллярный белок** –гликопротеид-основной белок кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, хряща, костей, зубов. **В минерализованных тканях – матрица минерализация (кости, дентин, цемент)**
- Составляет 25-30% от общего белка в организме.
- Существует 19 видов коллагена (построены по единому принципу).
- **Основу органического матрикса дентина, цемента представляет коллаген I типа.**
- Коллаген синтезируют и секретируют многие клетки матрикса, но главные продуценты – фибробласты и их разновидности – хондро-, одонто-, остео-.

Коллаген. Строение

Молекула коллагена (**тропоколлаген**) представляет спираль из 3 про- α -цепей, **одинаковой** длины.

про- **α -цепь** – необычная полипептидная цепь, построенная из последовательных **триплетов** **гли- X – Y**, где «X» и «Y» - **любые аминок-ты**, (как правило, заменимые), **но чаще «X» - это пролин** (1/4 от всех аминокислот), **«Y» - оксипролин или оксилизин.**



В матриксе молекулы коллагена образуют **фибриллы**, обладающие огромной прочностью и практически не растяжимы. Необычайные механические свойства коллагена связаны с его **первичной и пространственной структурой.**

Этапы синтеза созревания коллагена.

Внутриклеточный этап

- Сложный, многоэтапный процесс начинается в клетке, заканчивается в матриксе.

I.Внутриклеточный этап в фибробластах

1. Синтез про- α - цепей на полирибосомах клетки, связанных с ЭПР.

При синтезе используются **не оксипроизводные пролина и лизина, а пролин и лизин**. *Цепи синтезируются более длинные, чем в дальнейшем зрелые. У них есть концевые пептиды, которые в дальнейшем не используются в спирализации и отщепляются на внеклеточном этапе.*

Цепи из рибосом перемещаются в ЭПР

Этапы синтеза созревания коллагена.

Внутриклеточный этап

2. Гидроксилирование пролина и лизина в про- α -цепи (посттрансляционная реакция).

Протекает в ЭПР. Реакции катализируют **оксигеназы** – **пролилгидроксилаза** и **лизилгидроксилаза**. Кофактор ферментов **ионы Fe^{++}** , для поддержания их в восстановленной форме **необходим витамин С, O_2**

Значение гидроксилирования:

Гидроксигруппа оксипролина необходима для дальнейшего формирования **тройной α -спирали** за счет образования **водородных связей** между про- α -цепями.

Гидроксигруппа оксилизина необходима для последующего образования **ковалентных связей** между молекулами троколлагена при дальнейшей сборке фибрилл.

При дефиците витамина С – в дальнейшем формируются менее прочные молекулы коллагена – хрупкость сосудов, кровоточивость десен, выпадение зубов - **цинга**

Особенности про-α-цепи

Про-α-цепь имеет особенности, которые обеспечивают особенности пространственной структуры молекулы коллагена:

Каждая третья аминок-та в цепи – **глицин** (аминокислота без радикала) обеспечивает плотность витка при формировании третичной структуры;

Пролин, гидроксипролин – иминокислоты (NH-группа), стабилизирует вторичную структуру цепи, не водородными связями (не могут образовываться), а взаимодействиями между **пиррольными кольцами** - радикал пролина (силы отталкивания). В результате спираль более развернутая, по сравнению с туго закрученной спиралью глобулярных белков, что дает больше возможностей для образования связей при дальнейшей сборке фибрилл коллагена.

Этапы биосинтеза коллагена. Внутриклеточный этап (продолжение)

3. Гликозилирование остатков аминокислот
(аспарагиновой и оксипролина).

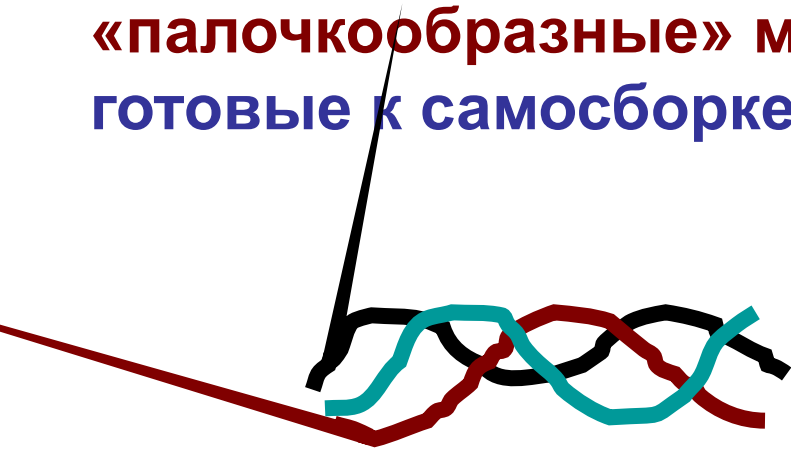
4. Три про- α - цепи спонтанно скручиваются , образуя суперспираль (проколлаген).

Молекулы проколлагена выделяются из клетки в межклеточный матрикс.

Практически готовая молекула – трехцепочечная α -спираль (но в про- α - цепях еще имеются ненужные больше концевые пептиды)

Синтез коллагена. Внеклеточный этап.

1. Отщепляются концевые пептиды про- α -цепей в составе молекулы проколлагена. Образуются молекулы коллагена (тропоколлаген) – α -цепи – «палочкообразные» молекулы одинаковой цепи, готовые к самосборке коллагеновых фибрилл.



Образование фибрилл в межклеточном матриксе

- Образование фибрилл из молекул коллагена
- Фибриллы представляют **ступенчато расположенные ряды молекул коллагена**, со сдвигом на $1/4$ относительно друг друга. Молекулы не связаны между собой **«конец в конец»**. Предполагается, что в минерализованных тканях **это центры минерализации**



Фибриллы укрепляются **межцепочными ковалентными сшивками**, образуя **зрелый коллаген**. В образовании сшивок участвует **лизин и гидроксизин и их производные - аллизин и оксиаллизин** (продукт окислительного дезаминирования). **Сшивки «лиз-лиз» или бифункциональные сшивки**. Образование сшивок катализирует фермент **лизилоксидаза** с кофактором **Cu^{++}** , необходимы витамины **B_6 и PP**. При снижении активности лизилоксидазы и недостатке **Cu^{++} , B_6 , PP** – снижается прочность, упругость коллагена. С возрастом кол-во сшивок увеличивается – коллаген жесткий и хрупкий.

Коллаген. Обмен. Регуляция.

- **Коллаген** – медленно обменивающийся белок. Большинство протеолитических ферментов тканей и протеазы ЖКТ **не гидролизуют нативный коллаген**.
- Гидролизует коллаген специфический фермент тканевая **коллагеназа** (металлопротеиназа, кофактор- цинк, синтезируют – фибробласты, макрофаги). «Разрезает» сразу все три пептидные цепи молекулы коллагена в одном месте. Образующиеся фрагмента растворимы и способны далее разрушаться разными тканевыми протеазами. Активность зависит от соотношения активаторов и ингибиторов.
- Распад коллагена – **единственный источник свободного гидроксипролина. Содержание его в крови и моче отражает скорость катаболизма коллагена.**
- Синтез коллагена увеличивается в заживающей ткани. К ране усиливается миграция фибробластов, усиливается синтез компонентов межклеточного матрикса (в основном коллагена), на месте раны образуется рубец, состоящий из хаотично расположенных фибрилл коллагена. Подобно происходит замещение погибающих клеток соединительной тканью при циррозе печени, в мышцах при дистрофии и т.п.
- Глюкокортикоиды  синтез; эстрогены 

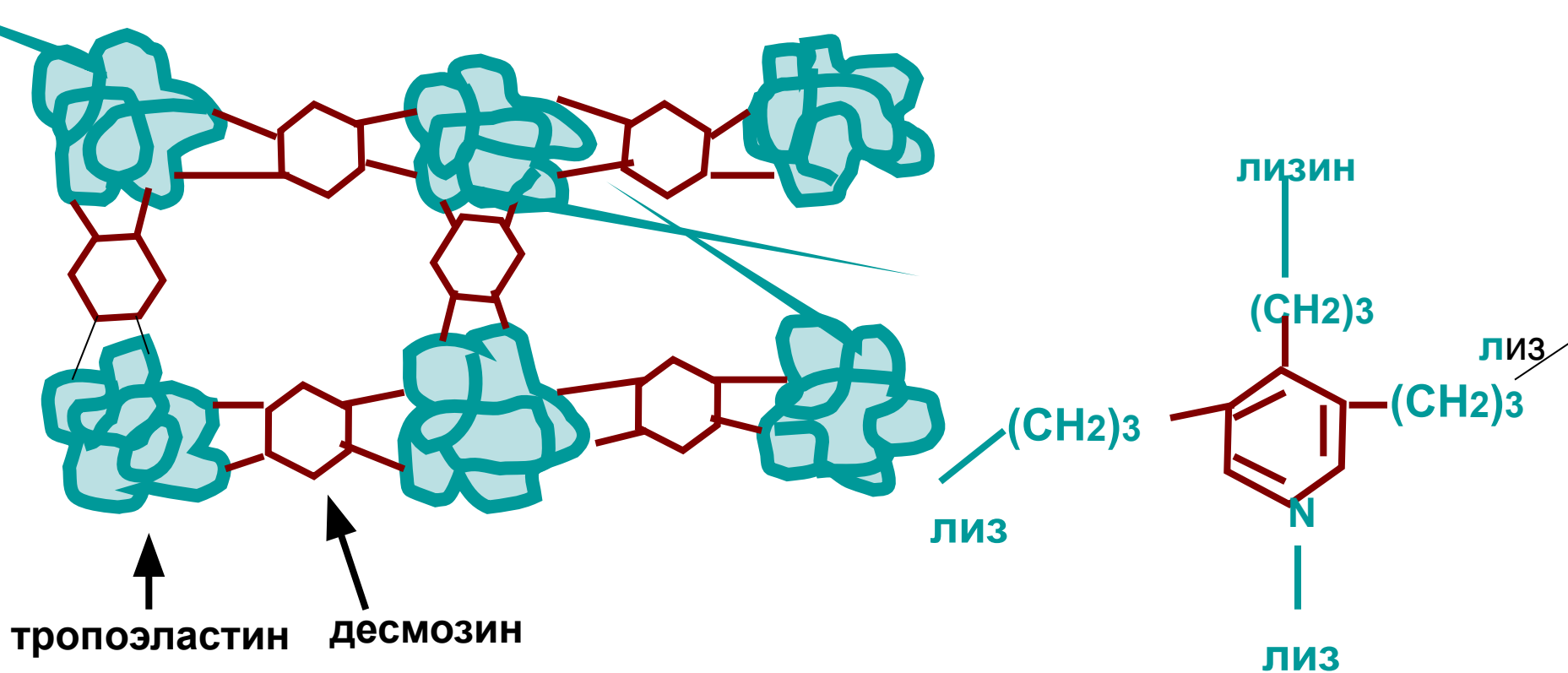
Эластин

- **Эластин** –гликопротеин - основной компонент **многокомпонентной системы – эластичных волокон** межклеточного вещества стенок кровеносных сосудов, **периодонта, подслизистого слоя губ и щек, легких, кожи.**
- Первичная структура представлена пептидной цепью, состоящей из 800 преимущественно аминокислот с гидрофобным радикалом. Эластин синтезируется как растворимый мономер, имеющий конфигурацию неупорядоченной глобулы (**тропоэластин**). Глобулы связываются между собой с помощью структур – **десмозинов**, образуя сетчатую структуру в форме **тяжа -эластин приобретает конечную форму, которая характеризуется нерастворимостью высокой стабильностью и очень низкой скоростью обмена.**

Эластин. Структура. Десмозины

- **Десмозины (от гречес. *связка*)** – структуры которые и обеспечивают волокну эластичные, резиноподобные свойства т.е. обеспечивает растяжение в нескольких направлениях и возвращение в исходное состояние. **Десмозины формируются радикалами лизина, принадлежащего двум или трем или четырем молекулам тропоэластина при формировании эластичных волокон.**

Эластин. Образование связей между молекулами эластина



В образовании десмозинов участвует лизилоксидаза. Лизилоксидаза предварительно дезаминирует три из четырех молекул лизина. Кофактор Cu^{++} , необходим витамин B6

Катаболизм эластина. Нарушение структуры - причины и следствие

Катаболизм эластина катализирует эластазы.

Наиболее активная эластаза – эластаза нейтрофилов.

При воспалении, высвобожденная из нейтрофилов эластаза ингибируется α -1 –антитрипсином. Эластаза десны неактивна.

При развитии **воспаления, и как следствие, длительной секреции в очаг воспаления** эластаза вызывает серьезные повреждения тканей.

Поэтому при гингивите и пародонтите наблюдается деструкция эластических волокон в тканях пародонта.

Причины нарушения структуры эластина: 1. снижение активности лизилоксидазы при дефиците Cu^{++} , B_6 ;
2. Дефицит фермента при наследственных заболеваниях;
3. Синдром Менкеса – нарушение всасывания Cu^{++}

Возможные последствия :

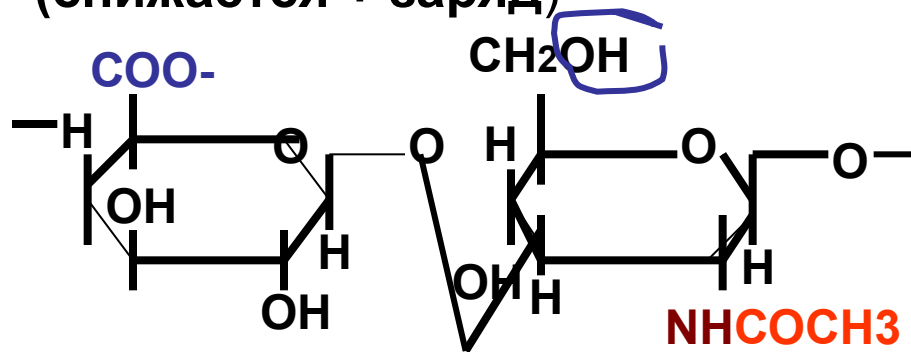
- нарушение **эластичных** свойств эластина в альвеолярных стенках альвеол легких, что ведет к эмфиземе легких (растяжение альвеол воздухом), дефектом аорты, клапанов сердца, пародонтиты и др.

Протеогликаны. Глюкозаминогликаны (ГАГ).

Состояние матрикса зависит от соотношения коллагена и протеогликанов.

Протеогликаны - крупные молекулы, содержат до 95% ГАГ и 5% белка. Образуют основное вещество соединительной ткани могут составлять до 30% сухой массы тканей.

ГАГ (гетерополисахариды) – линейные **отрицательно заряженные** цепи из повторяющихся структурных единиц – дисахаридов. Первый мономер дисахарида (практически во всех случаях) – **глюкуроновая кислота, либо идуроновая**. Второй мономер дисахарида – производное аминсахара – **ГЛЮКОЗАМИН или ГАЛАКТОЗАМИН**. Их аминогруппа часто ацетилирована (снижается + заряд)



Это мономер глюкуроновой кислоты

Аминсахара дисахаридов других ГАГ имеют сульфатную группу

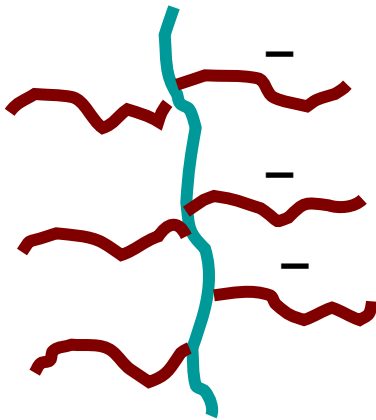
Глюкуроновая к-та

ацетилглюкозамин

Глюкозаминогликаны. Протеогликаны.

В настоящее время известна структура шести классов ГАГ: гиалуроновая кислота, два класса хондроитинсульфатов, дерматансульфаты, кератансульфаты, гепарансульфаты. Все построены по единому принципу.

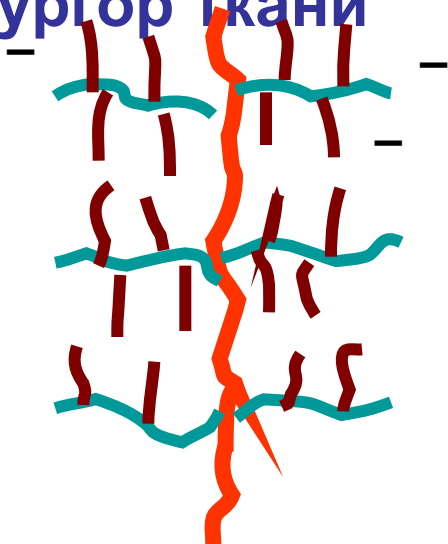
- В свободном виде в клетках ГАГ незначительное кол-во. Все, кроме **гиалуроновой кислоты**, ковалентно связаны с **коровым белком** (5%), образуя **протеогликаны**.



Агрегаты протеогликанов. Гиалуроновая кислота

В матриксе протеогликаны образуют агрегаты, занимающие большие объемы матрикса. Связующая молекула – **глюкуроновая кислота**. К ней присоединяются (до сотни молекул) отрицательно заряженные протеогликаны, образуя комплексы. В этом комплексе **отрицательно заряженные цепи протеогликанов** взаимоотталкиваются, занимая значительный объем, активно присоединяют воду, катионы Na^+ , K^+ , Ca^{++} и др. И таким образом, формируют

тургор ткани



Функции протеогликанов и ГАГ

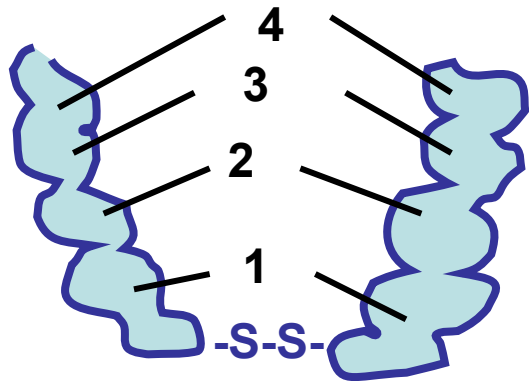
- Обеспечивают тургор тканей; в суставной жидкости стекловидном теле глаза - роль смазочного материала.
- Выполняют роль молекулярного сита –регулируя перемещение крупных молекул в матриксе; препятствуют распространению патогенных микробов;
- Обуславливают вязкость, смягчают трение между позвоночными дисками и костями;
- *Определяют степень жесткости соединительной соединительных тканей в сочетании с упругостью и эластичностью.*
- В составе тканей зуба (гл. образом, дентина-дентиновых канальцах и цемента) содержатся преимущественно гиалуроновая кис-та, хондроитинсульфаты, кератансульфат.

Распад протеогликанов и ГАГ

- Распад – физиологический процесс обновления макромолекул.
- В распаде протеогликанов участвуют **протеиназы и гликозидазы**. В матриксе происходит **протеолиз корового белка**; далее ГАГ по механизму эндоцитоза поступают в клетку далее в лизосомы, где цепи ГАГ гидролизуются **гликозидазами (β - глюкуронидаза) и фосфатазами**. В итоге образуются **моносахара и сульфат**.
- Распад глюкуроновой кислоты до олигосахаров катализируется **гиалуронидазой** (далее др. гликозидазы).
- **При воспалении тканей парадонта бактериальные гиалуронидазы** расщепляют **гиалуроновую кислоту** до дисахаридов, способствуя снижению вязкости матрикса, что позволяет им в дальнейшем беспрепятственно повреждать клетки.
- В других тканях – мукополисахаридозы (болезнь накопления) – недостаточность лизосомальных ферментов-

Адгезивные белки – неколлагеновые гликопротеины

Белки адгезии обеспечивают интеграцию («склеивание») клеток и компонентов матрикса. К ним относятся: фибронектин, ламинины, интегрины, нидоген (единый принцип) **Фибронектин** – основной. Синтезируется многими клетками, в зависимости от типа клеток различается по структуре, но принцип строения сходный. Молекула состоит из **двух сходных цепей**, соединенных дисульфидными связями, Каждая субъединица имеет **несколько доменов**, на каждом из которых есть **центры связывания** с разными компонентами и клетками матрикса.



1. Протеогликаны
2. Клетки
3. Коллаген
4. Гиалуроновая кислота

Факторы роста

Факторы роста – низкомолекулярные гликопротеиды, стимулирующие или ингибирующие пролиферацию клеток, т.е. клеточное деление (митоз), клеточный рост, межклеточное взаимодействие и дифференцировку клеток в т.ч. синтез белков (чаще на уровне транскрипции). **Это местные регуляторы, действующие по пара- и аутокринному механизмам.**

Многообразие факторов роста. К ним относятся:

Трансформирующий фактор роста (ТФР) – мощный индуктор синтеза белков внеклеточного матрикса (активируют функции одонтобластов в процессе регенерации дентина).

Морфогенетический белок кости (МБК)-кислый гликофосфопроteid. Синтезируется одонтоблaстами в пульпеотвeт на внешние раздражители для образования заместительного дентина.

Инсулиноподобный фактор роста (ИФР)