

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ

Биохимия соединительной ткани

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2015г

План

- Классификация соединительной ткани
- Функции соединительной ткани.
- Химический состав соединительной ткани
- Морфологическая и биохимическая характеристика компонентов ткани. Особенности аминокислотного состава, и физико-химических свойств основных структурных белков.
- 2. Биосинтез коллагена, образование фибриллярных структур.
- 3. Гликозаминогликаны основного вещества, строение, биосинтез, биологическая роль, продукты распада..
- 4. Специфические черты метаболизма соединительной ткани, гормональная регуляция.
- 5. Понятие о коллагенозах и мукополисахаридозах. Химический состав костей.
- 6. Биохимические тесты в диагностике заболеваний соединительной ткани

КЛАССИФИКАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

1. волокнистая ткань:

- а). рыхлая неоформленная** (образует строму многих органов, адвентициальная оболочка сосудов, образует собственную пластинку слизистых оболочек, подслизистую основу, располагается между мышечными клетками и волокнами);
- б). плотная неоформленная** (сетчатый слой дермы, надкостница, надхрящница);
- в). плотная оформленная** (сухожилия, связки, капсулы, фасции, фиброзные мембраны);

2. скелетные ткани:

- а). хрящевая ткань** (3 вида: гиалиновый, эластический и волокнистый хрящ);
- б). костная ткань** (грубоволокнистая (незрелая) кость, пластинчатая (зрелая) кость);

3. специальные виды соединительной ткани:

- а). белая жировая** (есть везде);
- б). бурая жировая** (между лопатками, около почек, около щитовидной железы);
- в). пигментная** (сосудистая оболочка глаза, дерма в области сосков молочных желез, родимых пятен, невусов);
- г). студенистая** (пупочный канатик);
- д). ретикулярная** (селезенка, лимфатические узлы, миндалины, лимфоидные фолликулы, красный костный мозг);

4. кровь

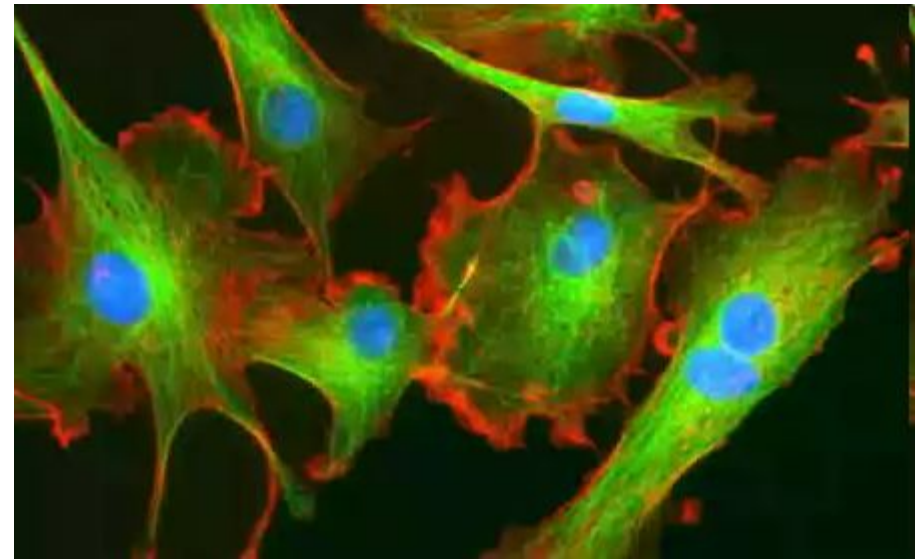
ФУНКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

1. **опорная** — кости, хрящи, связки и сухожилия;
2. **транспортная** — кровь и лимфа;
3. **защитная** — клетками крови вырабатываются антитела, осуществляется фагоцитоз; они участвуют в заживлении ран и регенерации органов. Жировая, скелетная, хрящевая ткань защищают внутренние органы от механического повреждения. Жировая ткань – от переохлаждения;
4. **крововетворная** — лимфатические узлы, селезенка, красный костный мозг;
5. **Запасающая** – жировая ткань запасает ТГ, скелетная ткань и зубы – кальций, магний, фосфор, натрий, кровь в белках плазмы содержит запас аминокислот.
6. **Регуляторная** – клетками соединительной ткани синтезируются БАВ (более 100), которые регулируют обмен веществ (лептин), развитие иммунных, аллергических реакций (простагландины, гистамин, серотонин), клеточное деление, дифференцировку тканей (соматомедины, факторы роста и ингибирования фибробластов, митотический и ингибирующий пролиферацию фактор).
Межклеточный матрикс (базальная мембрана) обеспечивает развитие органов и тканей, участвует в процессах регенерации.

- Как и любая ткань, **соединительная ткань** состоит из клеток и межклеточного матрикса.
- В отличие от других тканей, в ней, как правило, содержится мало клеток, которые при этом отличаются большим разнообразием.

КЛЕТКИ

Основными клетками соединительной ткани являются **фибробласты**. В разных видах соединительной ткани имеются разновидности фибробластов: хондробласты, хондроциты, остеобласты, остеоциты, остеокласты и т.д.

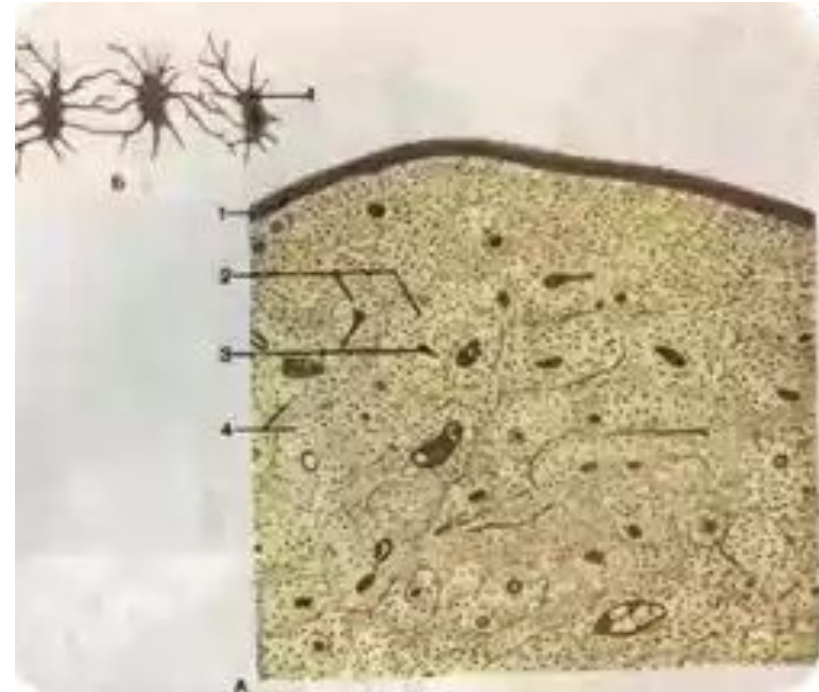


- **Эндотелиальные клетки** покрывают изнутри все сосуды.
- **Пигментные клетки** образуются из нервного гребня, в цитоплазме имеется пигмент – меланин.
- **Макрофаги** образуются из моноцитов крови.
- **Тучные клетки** (тканевые базофилы).
- **Плазматические клетки** образуются из В-лимфоцитов
- **Лейкоциты**, вышедшие из сосудов.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

В отличие от других тканей, в соединительной ткани, как правило, преобладает межклеточный матрикс.

Межклеточный матрикс — это надмолекулярный комплекс, образованный сложной сетью связанных между собой макромолекул.



Функция межклеточного матрикса

1. образует каркас органов и тканей;
2. является универсальным «биологическим» клеем;
3. участвует в регуляции водно-солевого обмена;
4. образует высокоспециализированные структуры (кости, зубы, хрящи, сухожилия, базальные мембраны).
5. окружая клетки, влияет на их прикрепление, развитие, пролиферацию, организацию и метаболизм.

Химический состав межклеточного матрикса

- 1). **Коллагеновые и эластиновые волокна.** Они придают ткани механическую прочность, препятствуя ее растяжению;
- 2). **аморфное вещество** в виде ГАГ и протеогликанов. Оно удерживает воду и минеральные вещества, препятствует сдавливанию ткани;
- 3). **неколлагеновые структурные белки** - фибронектин, ламинин, тенасцин, остеонектин и др. Кроме того, в межклеточном матриксе может присутствовать
- 4). **минеральный компонент** - в костях и зубах: гидроксипатит, фосфаты кальция, магния и т.д. Он придает механическую прочность костям, зубам, создает запас в организме кальция, магния, натрия, фосфора.

Химический состав соединительной ткани

- вода (63%.)
- плотные вещества (37%), из них:
- коллаген 85%
- эластин 4,4%
- ретикулин 0,5%
- альбумины и глобулины 0,6%
- гликозаминогликаны (ГАГ) 3,5 %
- липиды 2,8%
- др. органические вещества 3,2%
- неорганические вещества 0,5% (кроме костей, зубов)

Особенности обмена соединительной ткани

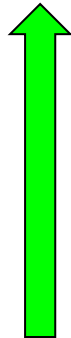
1. Разные виды соединительной ткани существенно отличаются по выполняемым функциям и имеют заметные различия в обмене веществ и энергии.
2. В целом, благодаря низкой концентрации клеток, обмен веществ и энергии в соединительной ткани протекает медленнее, чем в других тканях. В клетках обмен веществ и энергии может быть высоким (фибробласты, макрофаги) или низким (адипоциты).
3. Соединительная ткань потребляет мало кислорода (исключение - бурая жировая ткань).
4. Особенностью обмена веществ в соединительной ткани является активный синтез клетками белков и гетерополисахаридов, необходимых для построения межклеточного матрикса

Регуляция обмена соединительной ткани



Глюкокортикоиды
Старение организма

**Синтез коллагена и ГАГ
протеогликанов**



Минералокортикоиды
Андрогены (тестостерон)
Соматомедин – включение
Сульфатов в ГАГ (ФАФС)

Старение соединительной ткани

- уменьшение содержания H_2O и отношения основное вещество/волокна
- снижение содержания гиалуроновой КИСЛОТЫ
- изменение соотношение отдельных гликанов

Белки соединительной ткани

Свойства

1. высокая эластичность (эластин),
2. высокая прочность (коллаген),
3. волокнистость,
4. плохая растворимость в воде,
5. высокая устойчивость к денатурации,
6. плохая перевариваемость в ЖКТ,
7. низкая антигенность,
8. низкая биологическая ценность из-за ограниченного аминокислотного состава.

Коллаген



**Коллагеновые
волокна**



**Белок
коллаген**



- **Коллаген** — фибриллярный белок, основной компонент межклеточного матрикса.
- обладает огромной прочностью и практически не растяжим (*прочнее стальной проволоки того же сечения, он может выдерживать нагрузку в 10000 раз большую собственного веса*).
- Это самый распространенный белок организма, на него приходится от 25 до 33% общего количества белка в организме, т.е. 6% массы тела.
- Около 50% всех коллагеновых белков содержится в тканях скелета, около 40% — в коже и 10% — в строме внутренних органов.

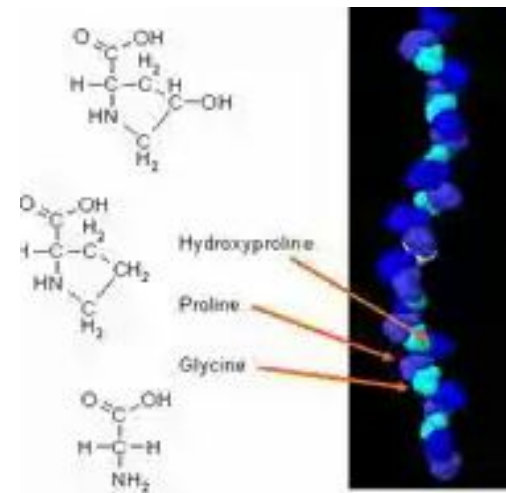
Под коллагеном-белком понимают два вещества: **тропоколлаген и проколлаген.**

- **тропоколлаген** состоит из 3 α -цепей.
- Известно около 30 видов α -цепей
- Большинство α -цепей содержит около 1000АК.
- В тропоколлагене содержится 33% глицина, 25% пролина и 4-оксипролина, 11% аланина, есть гидроксилизин, **мало гистидина, метионина и тирозина, нет цистеина и триптофана.**

1. Первичная структура α -цепей состоит из повторяющейся АК последовательности: **ГЛИ-Х-У**. Где **Х** – часто пролин, **У** – 4-оксипролин или 5-оксилизин.

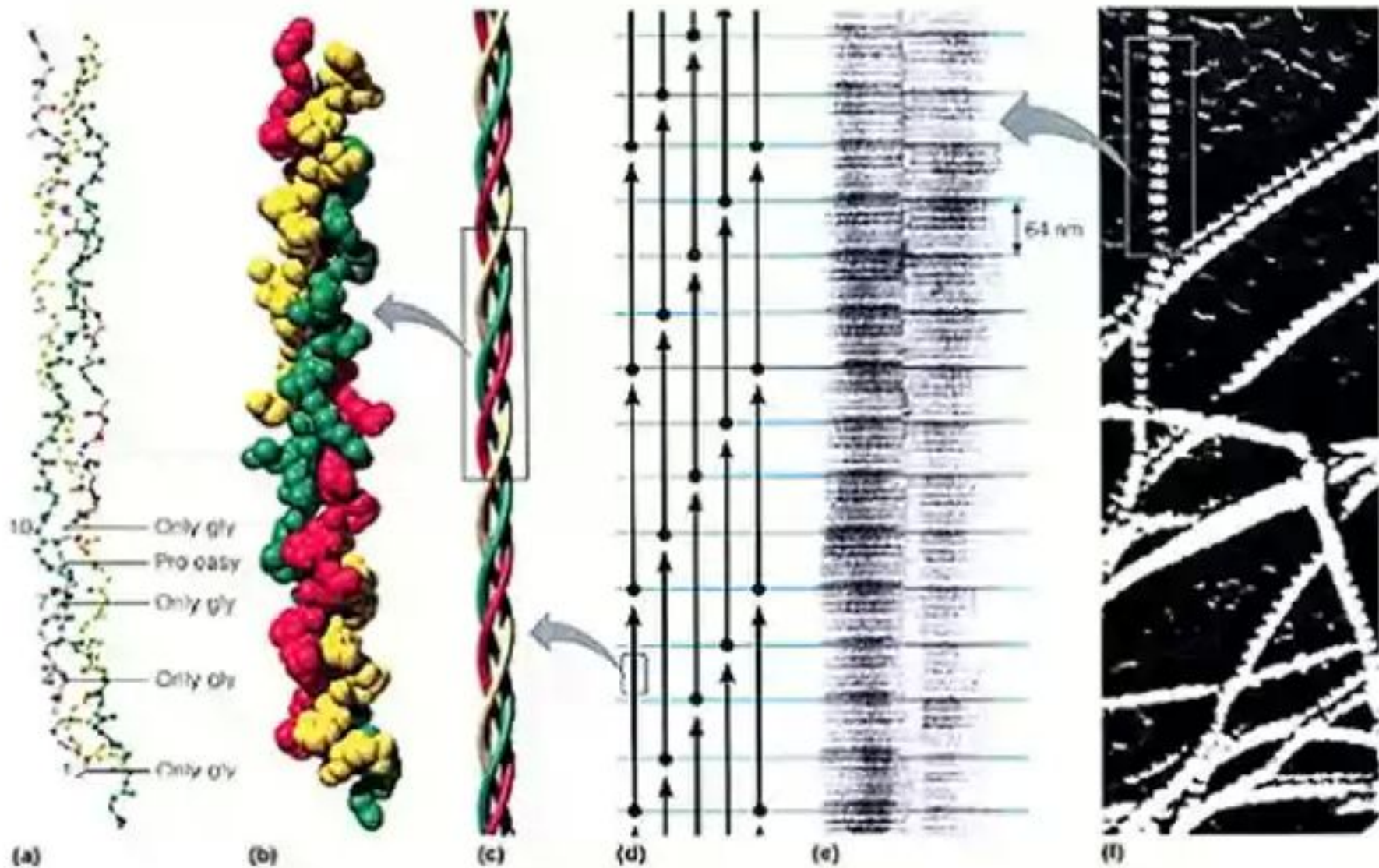
2. Вторичная структура α -цепи представлена левозакрученной спиралью в витке которой находится 3 АК.

3. Четвертичная структура 3 α -цепи скручиваются друг с другом в правозакрученную суперспираль **тропоколлагена**. Она стабилизируется водородными связями, радикалы АК направлены наружу.



Молекула тропоколлагена

Фибриллы и волокна коллагена



- Молекула **проколлагена** устроена также как и тропоколлагена, но на ее концах находятся **C- и N-пропептиды**, образующие глобулы.
- N-концевой пропептид состоит из 100АК,
- С-концевой пропептид – из 250АК.
- С- и N-пропептиды содержат цистеин, который через дисульфидные мостики образует глобулярную структуру.



Виды коллагена

1. Известно 19 типов коллагена, которые отличаются по первичной структуре цепей, функциям и локализации в организме.
2. 95% всего коллагена в организме человека составляют коллагены I, II и III типов.

I - сухожилий, связок,

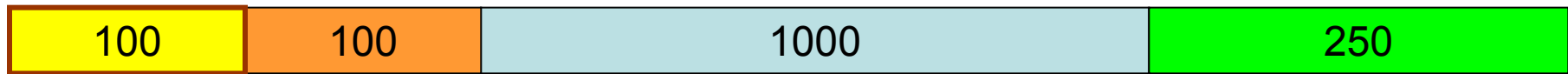
II -хрящей,

III - кровеносных сосудов, кожи, кишечника

IV - базальных мембран.

Синтез коллагена

1. На полисомах ЭПР синтезируются полипептидные **препро- α -цепи** коллагена.



Сигнальный пептид

N-конец

α -цепь

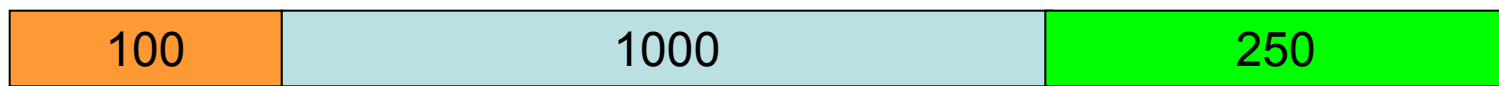
C-пептид

препро- α -цепь

2. В полости ЭПР при отщеплении сигнального пептида **препро- α -цепи** превращаются в **про- α -цепи**.



пептидаза



N-конец

α -цепь

C-пептид

про- α -цепь

Сигнальный пептид

ГЛИ-Х-У

пролил-3-гидроксилаза

Х-положение

Пролин \longrightarrow 3-оксипролин

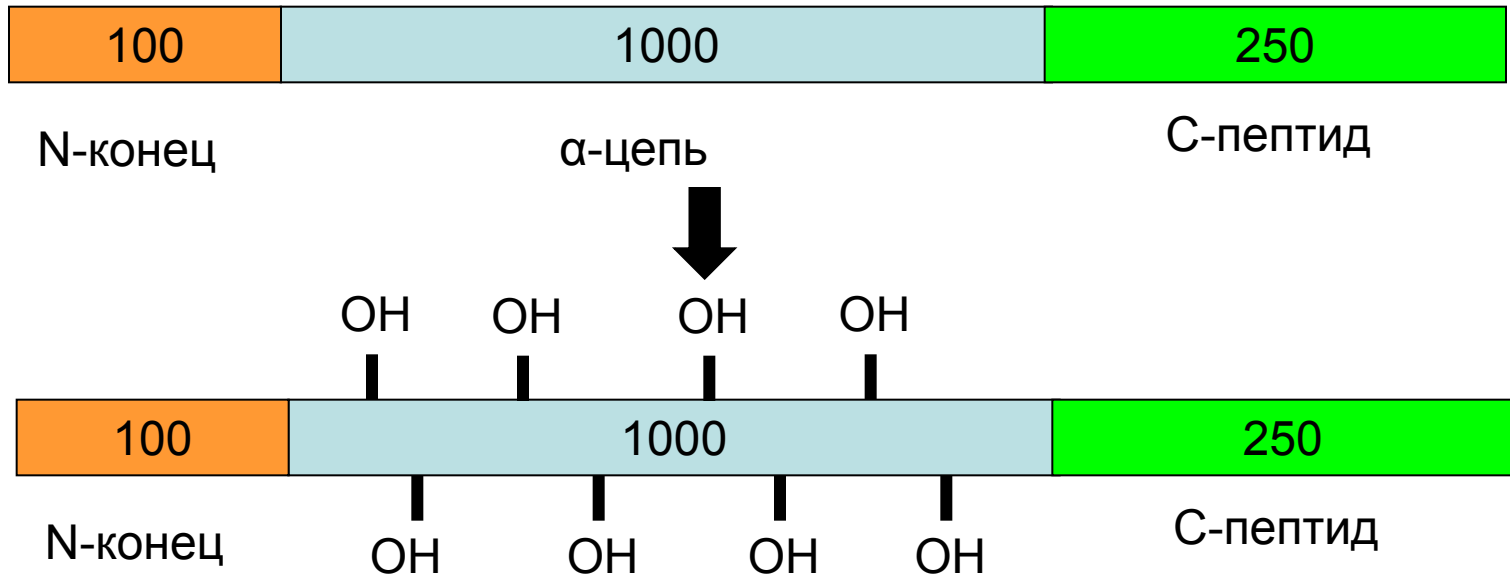
пролил-4-гидроксилаза

У-положение

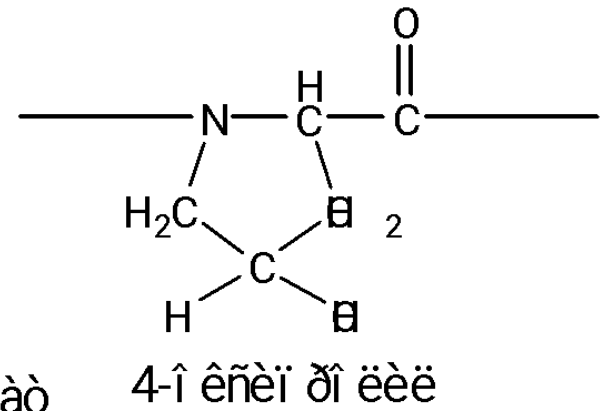
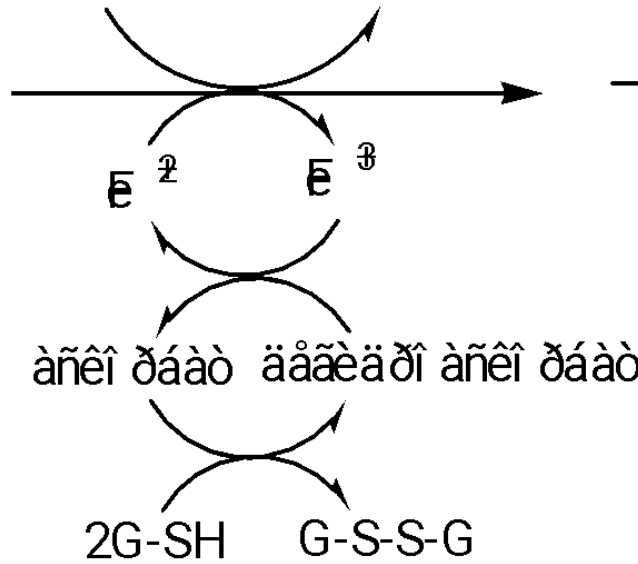
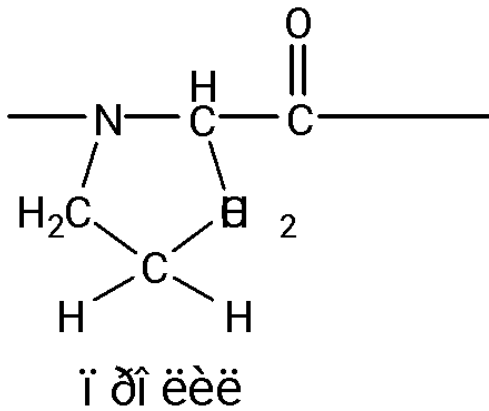
Пролин \longrightarrow 4-оксипролин

лизил-5-гидроксилаза

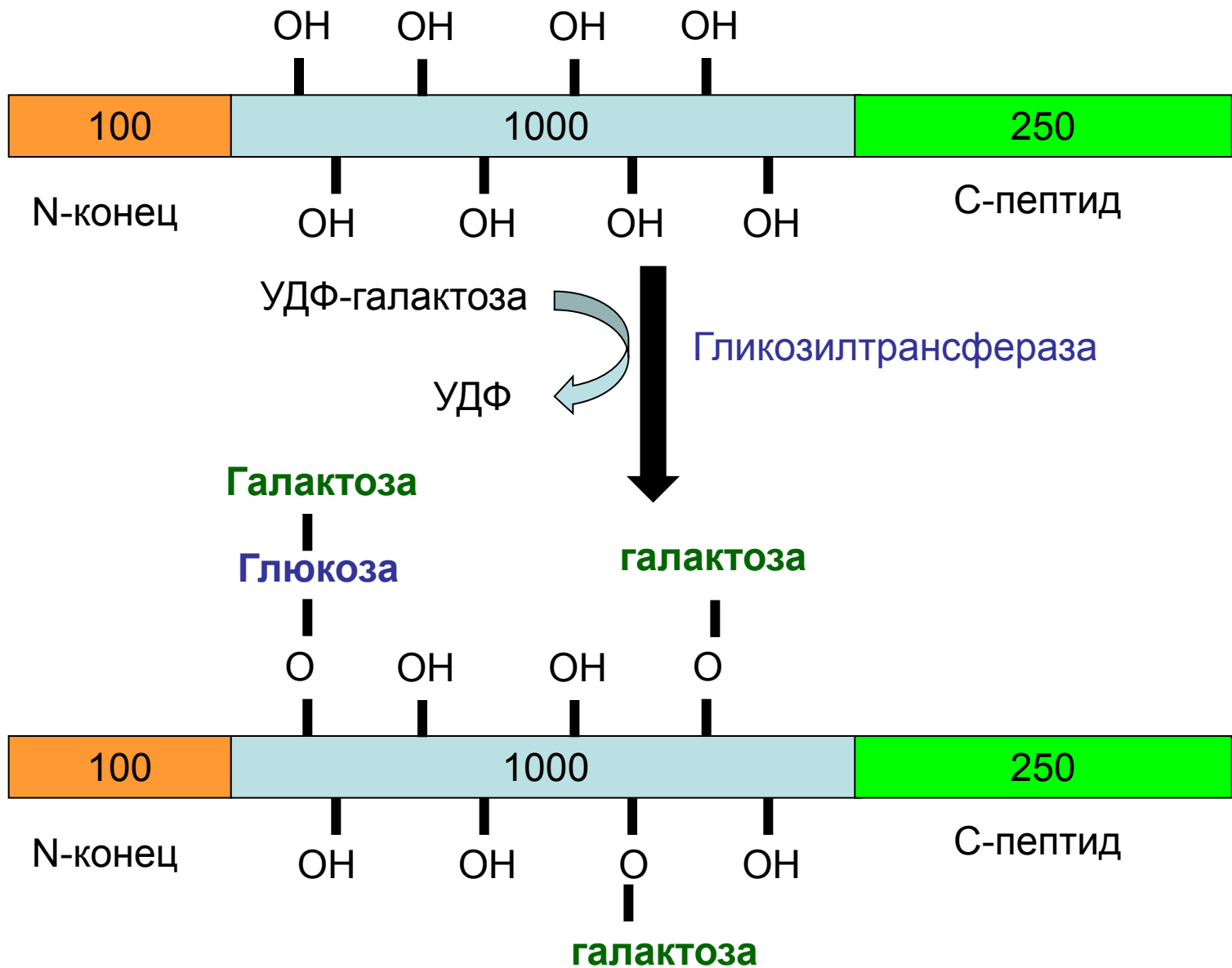
Лизин \longrightarrow 5-оксилизин



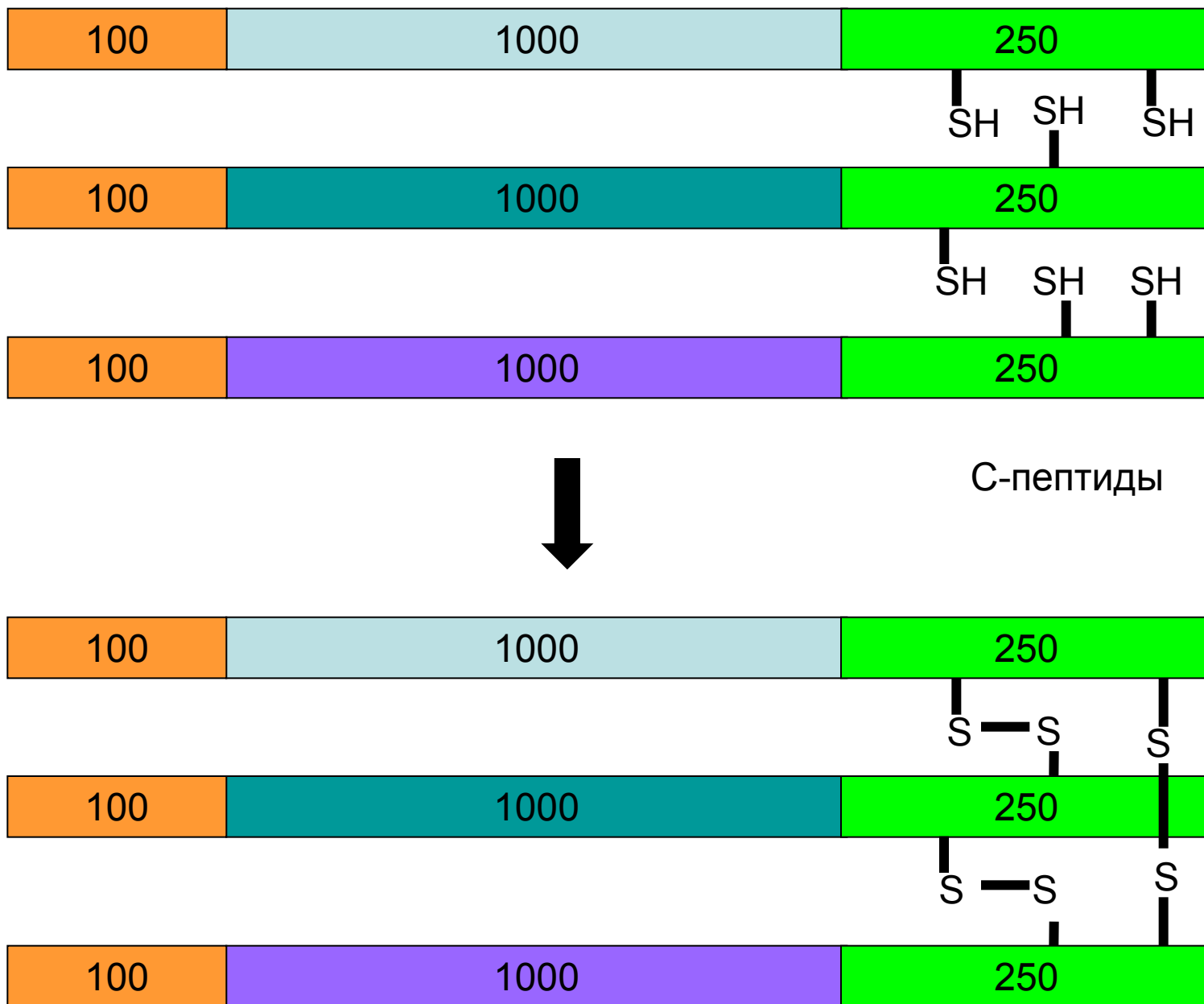
4-mercaptopyruvate

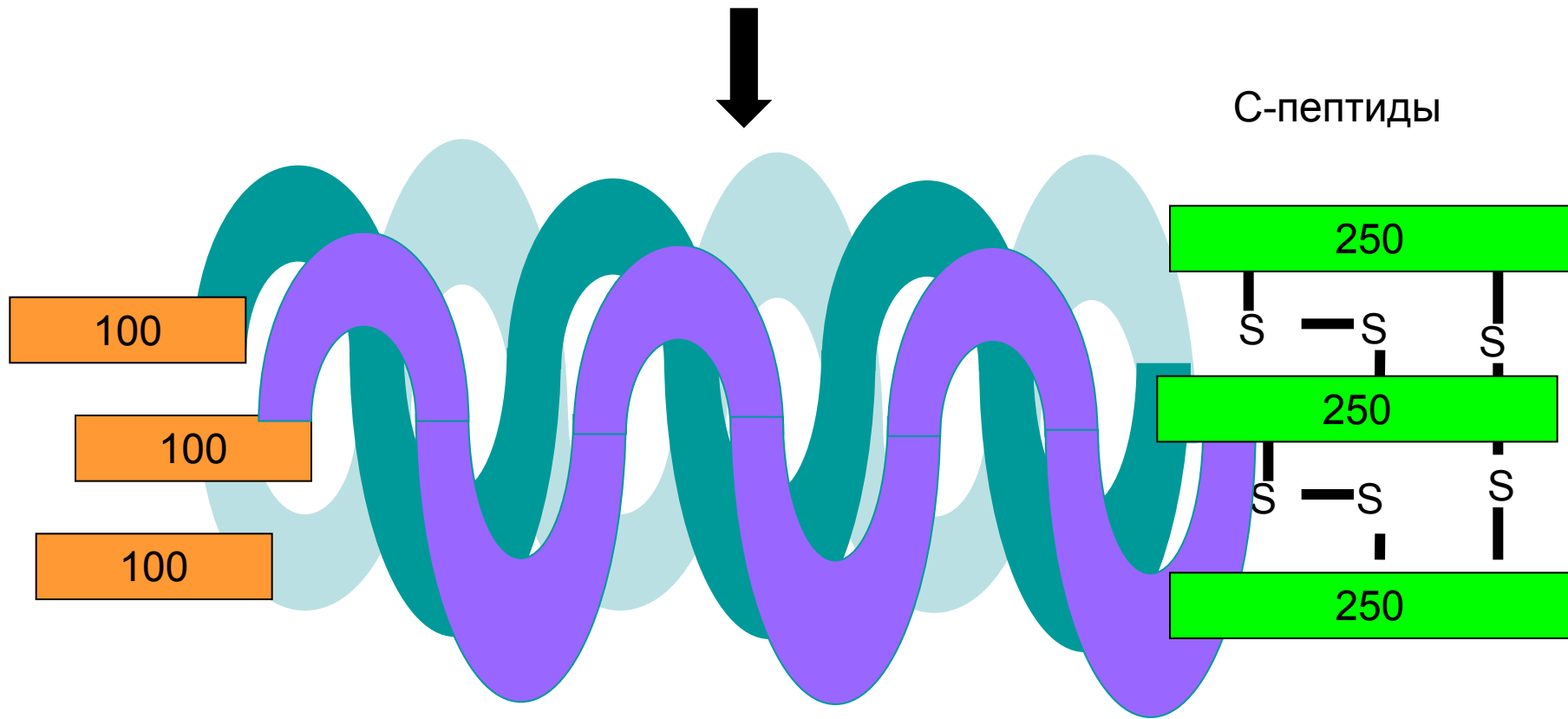


4. Гликозилтрансфераза гликозилируется галактозой или галактозилглюкозой гидроксизин про- α -цепей.

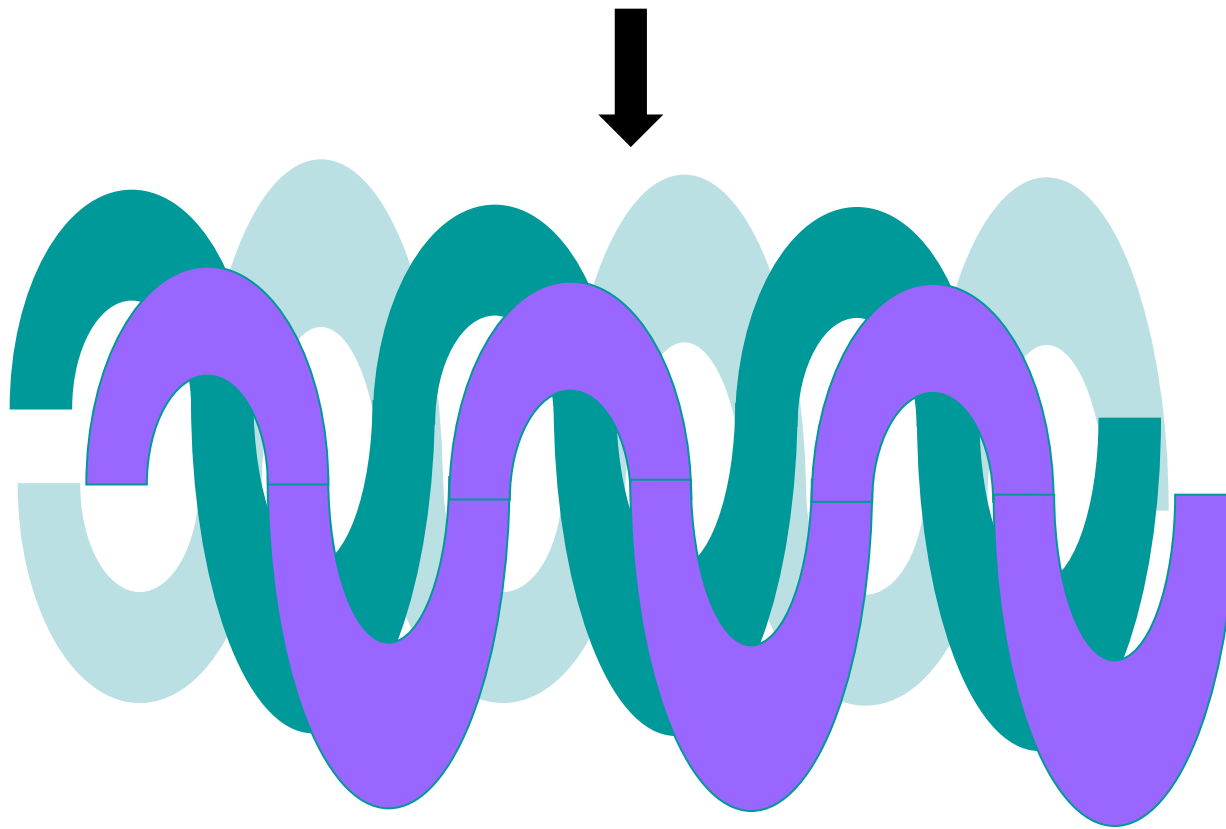


В просвете ЭПР 3 про- α -цепи, с помощью С-концевых пропептидов соединяются между собой дисульфидными мостиками

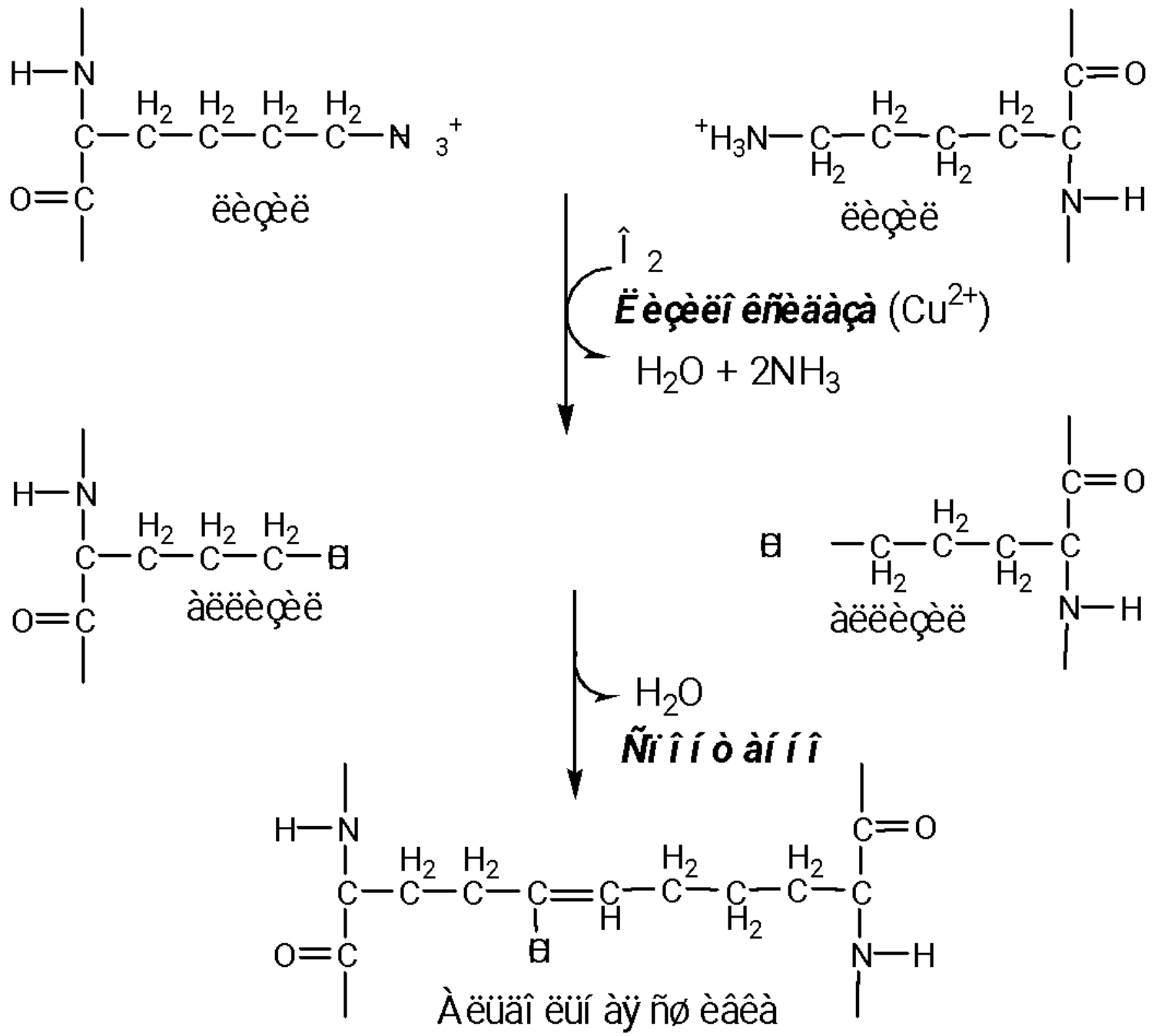




- 3 про- α -цепи скручиваются с образованием тройной спирали **проколлагена**. Тройная спираль проколлагена стабилизируется водородными связями.
- **проколлаген** секретируется в межклеточный матрикс
- После этого гидроксилирование и гликозилирование про- α -цепей прекращается.



- В межклеточном матриксе от некоторых **проколлагенов** (I, II, III, V, XI типов) **проколлагенпептидазы** отщепляют концевые С- и N-пропептиды, в результате чего образуется **тропоколлагены**.
- У проколлагенов IV, VIII, X типов концевые пропептиды не отщепляются.



Катаболизм коллагена

- Время полужизни ($T_{1/2}$) – недели – месяцы.
- Скорость биосинтеза и деградации сбалансированы.
- Распад – специальный фермент коллагеназа («разрезает» сразу 3 пептидные цепи тропоколлагена на $\frac{1}{4}$ расстояния от С-конца между глицином и лейцином).

нарушение процесса гидроксилирования коллаген при цинге

Коллаген, синтезированный при дефиците аскорбиновой кислоты, не догидроксилирован и имеет пониженную температуру плавления, не может образовать нормальные по структуре волокна, что приводит к поражению кожи и ломкости сосудов.

Старение коллагена

- увеличение числа и прочности внутри- и межмолекулярных поперечных связей,
- снижение эластичности и способности к набуханию,
- развитие резистентности к коллагеназе, повышение структурной стабильности коллагеновых волокон (созревание = старение коллагена) .

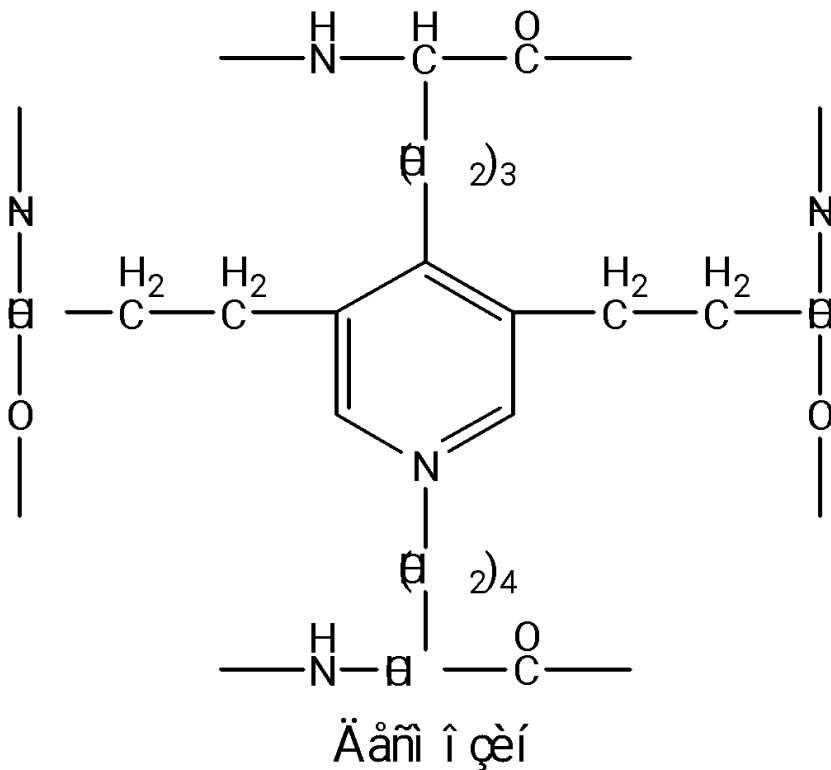
Эластин

1. **Эластин** — основной белок эластических волокон
2. в больших количествах содержится в межклеточном веществе кожи, стенок кровеносных сосудов, связках, лёгких.
3. Эти ткани могут растягиваться в несколько раз по сравнению с исходной длиной, сохраняя при этом высокую прочность на разрыв.

1. **Эластин** — гликопротеин с молек. массой 70 кДа.
2. Первичная структура цепь из 800 АК,
3. преобладают глицин, валин, аланин, много пролина и лизина, немного гидроксипролина, отсутствует гидроксилизин.

Большое количество гидрофобных радикалов препятствует созданию регулярной вторичной и третичной структуры эластина, поэтому он приобретает различные конформации.

Сшивки между остатками лизина двух, трёх или четырёх пептидных цепей эластина, образуют специфические структуры, которые называются **десмозинами** (десмозин или изодесмозин).



1. вначале 3 остатка лизина окисляются до альдегидов,
2. затем происходит их соединение с четвёртым остатком лизина с образованием замещённого пиридинового кольца.

Окисление остатков лизина в альдегиды осуществляется лизилоксидазой (PP, B6, Cu²⁺).

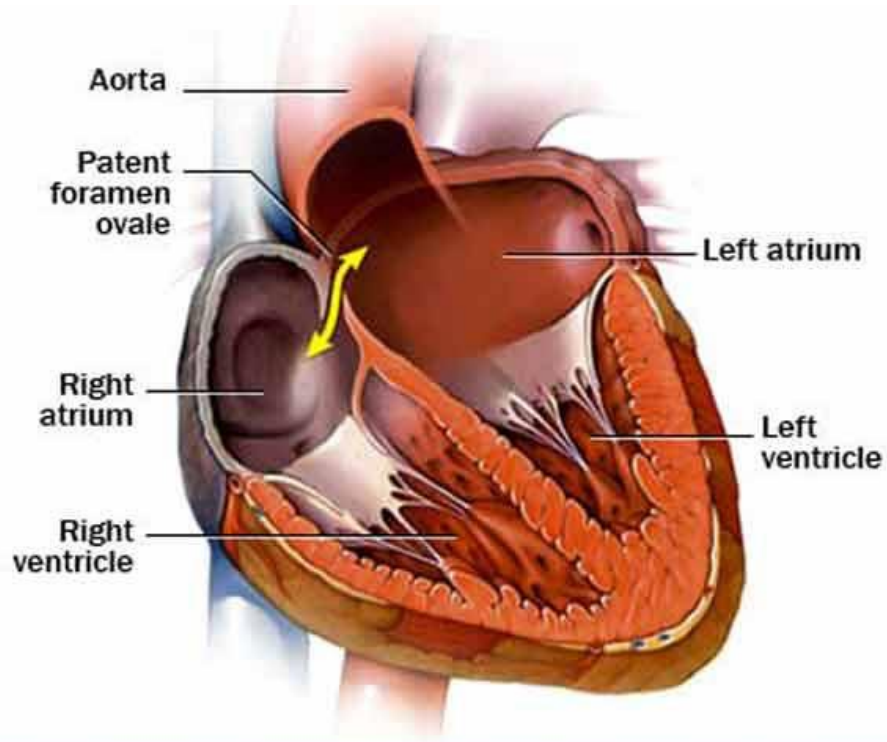
Катаболизм эластина

- происходит при участии очень активной эластазы нейтрофилов.
- Особое значение это имеет в лёгких, поскольку лёгочная ткань плохо регенерирует.
- Разрушение эластина ведёт к потере эластичных свойств, разрушению альвеол и развитию эмфиземы лёгких.
- эластазу нейтрофилов и другие протеазы ингибирует α 1-антитрипсин, синтезируемый печенью.

Патология эластина

- Снижение активности лизилоксидазы наследственное или приобретенное (дефицит меди, пиридоксина), приводит к снижению или прекращению образования десмозинов.
- У эластических тканей снижается предел прочности на разрыв, появляются такие нарушения, как истонченность, вялость и растяжимость
- Клинически эти нарушения могут проявляться кардиоваскулярными изменениями (аневризмы и разрывы аорты, дефекты клапанов сердца), частыми пневмониями и эмфиземой лёгких.

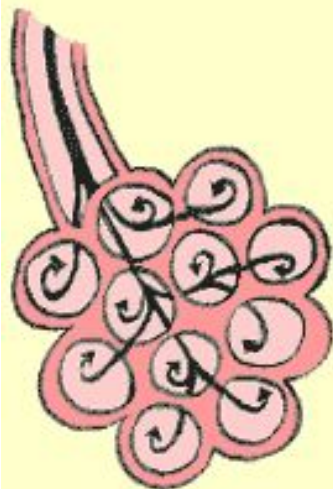
Дефекты клапанов сердца



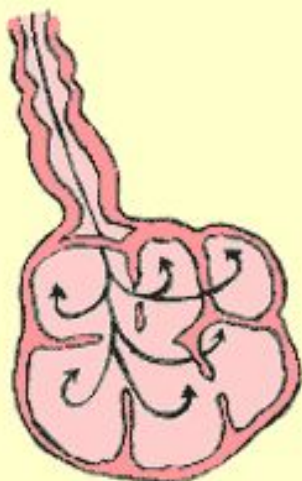
Аневризма



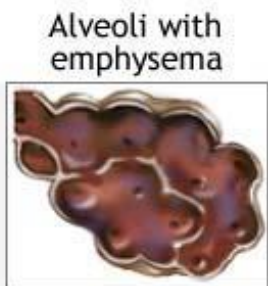
Строение альвеол в норме и при эмфиземе



Здоровое легкое



Эмфизема



Alveoli with emphysema



Microscopic view of normal alveoli

Эмфизема легких



Гликозаминогликаны ГАГ

Линейные гетерополисахариды, состоят из повторяющихся димеров, могут связывать большие количества воды, в результате чего межклеточное вещество приобретает желеобразный характер. С водой накапливают минеральные вещества

В состав входят:

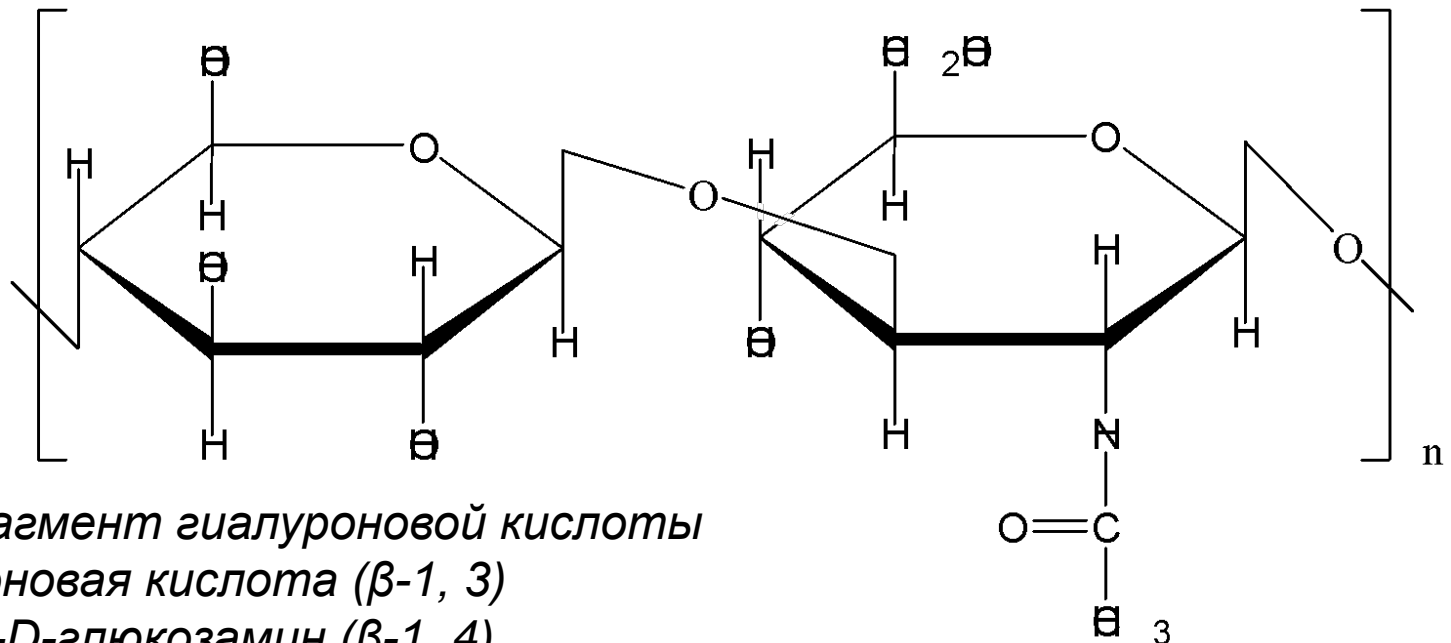
- 1) уроновые кислоты (глюкуроновая или идуроновая),
- 2) гексозамины

Виды ГАГ:

- Гиалуроновая кислота,
- Хондроитин-6-сульфат
- Хондроитин-4-сульфат,
- Гепарансульфат,
- Дерматансульфат,
- Гепарин.

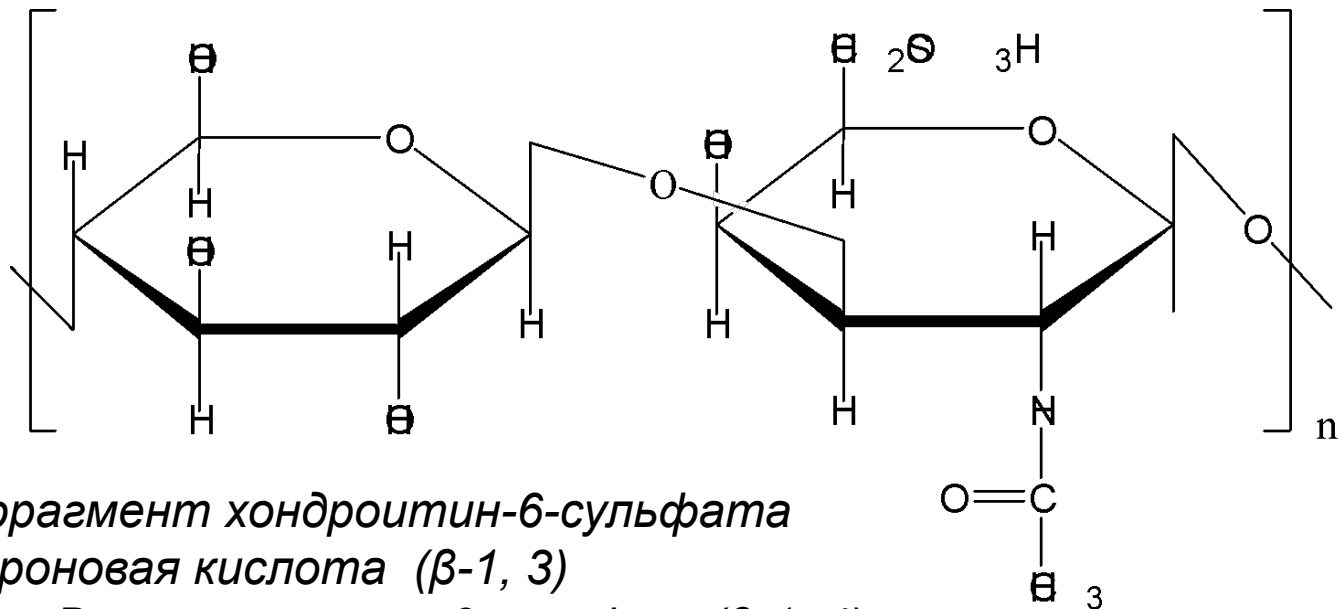
Гиалуроновая кислота

- Содержит несколько тысяч дисахаридных единиц, молекулярная масса достигает 105—107 Да.
- В хряще связана с белком и участвует в образовании протеогликанов,
- в стекловидном теле глаза, пупочном канатике, суставной жидкости встречается и в свободном виде.
- В суставной жидкости уменьшает трение между суставными поверхностями.



Хондроитинсульфаты

- содержат около 40 дисахаридных единиц и имеет молекулярную массу 104-106 Да.
- самые распространённые ГАГ, содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза.
- являются составным компонентом агрекана — основного протеогликана хрящевого матрикса.



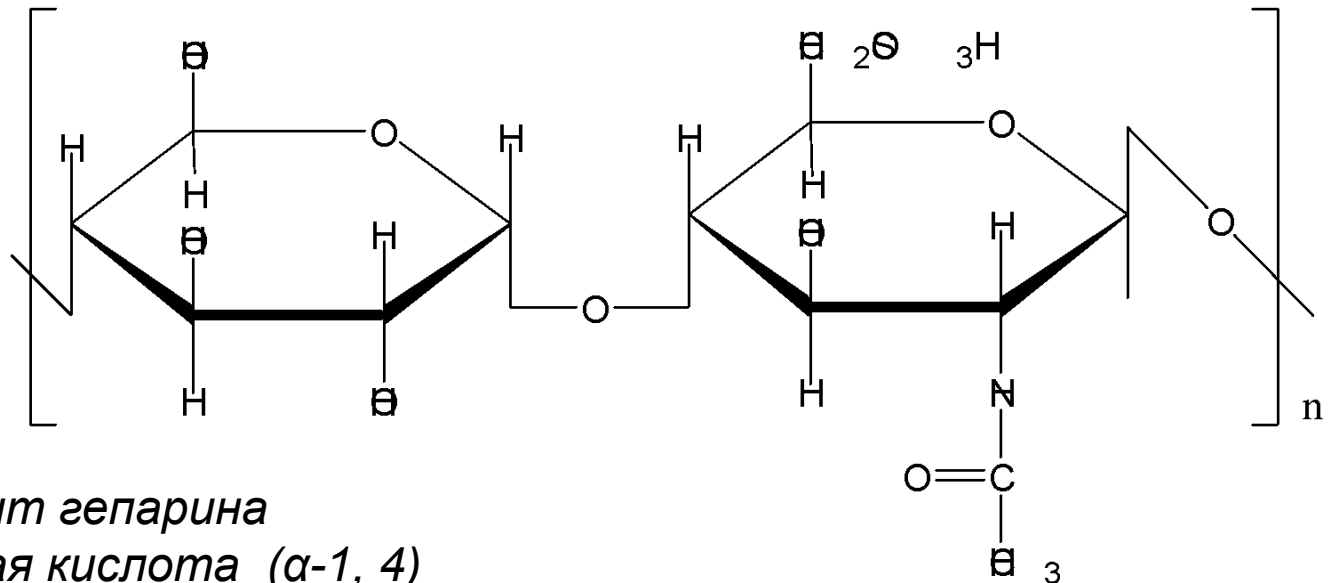
Биозный фрагмент хондроитин-6-сульфата

1. D-глюкуроновая кислота (β -1, 3)

2. N-ацетил-D-галактозамин-6-сульфат (β -1, 4)

Гепарин

- Молекулярная масса $6-25 \times 10^3$ Да.
- важный компонент противосвёртывающей системы крови.
- синтезируется тучными клетками и находится в гранулах внутри этих клеток.
- Наибольшее количество в лёгких, печени и коже.



1. D-глюкуроновая кислота (α -1, 4)
2. N-ацетил-D-глюкозозамин- 6-сульфат (β -1, 4)

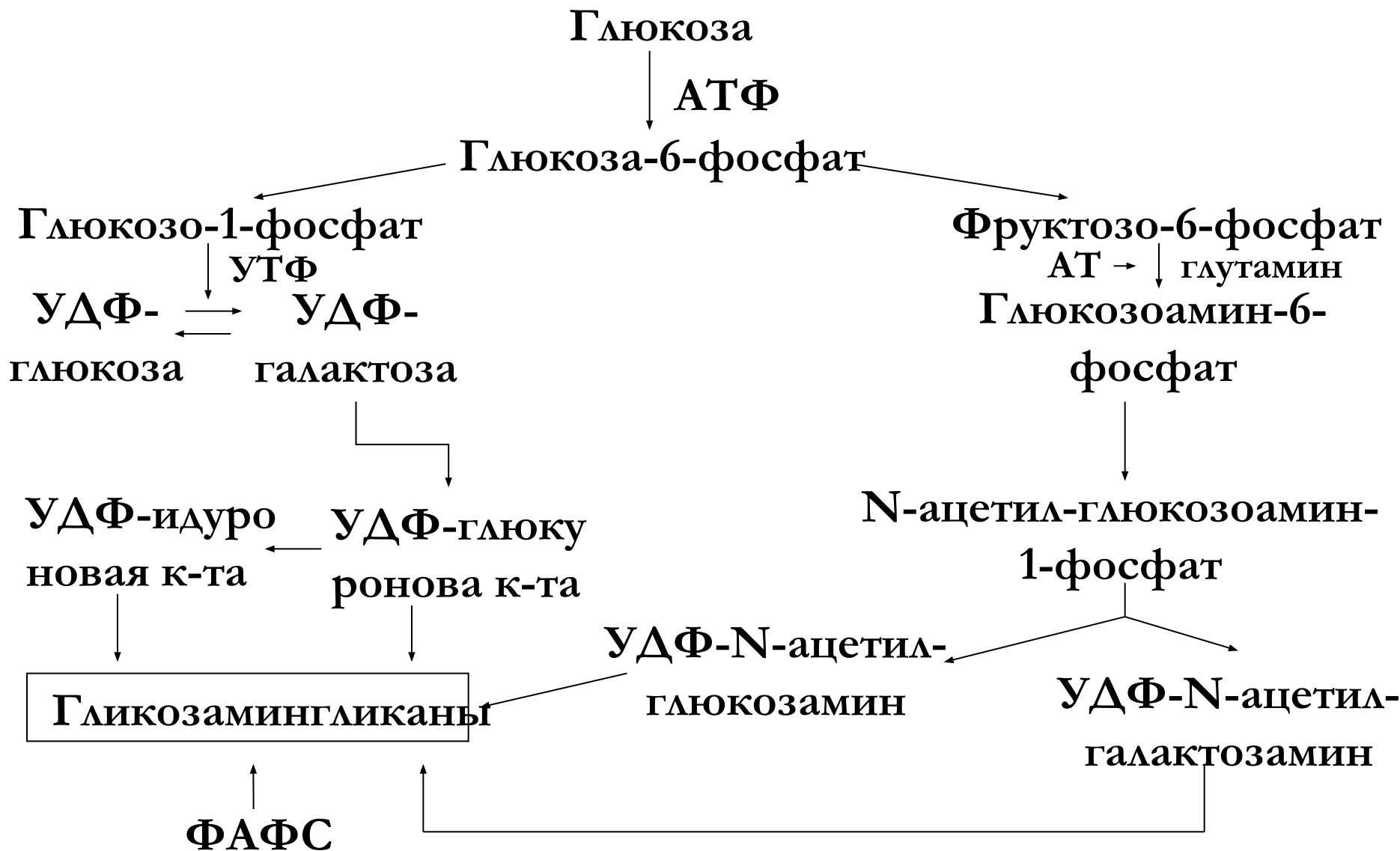
Синтез и распад ГАГ

**Синтез осуществляется в ЭПР
фибробластов с участием:**

1. УТФ,
2. ацетил КоА,
3. ФАФС
4. и других метаболитов.

**Распад ГАГ регулируется
ферментами лизосом
фибробластов.**

Синтез гликозамингликанов



Распад ГАГ

ГАГ → Почки (моча)

Гиалуронидаза
(микробов)

β-глюкоуридаза
(лизосом)

Уроновые кислоты
(глюкуроновые и
идуроновые кислоты)

Ацетилглюкозамин
(АГА)

Включение
в биосинтез

Окисление до
 CO_2 и H_2O

Включение
в биосинтез

Окисление до
 CO_2 , H_2O , NH_3
 HSO_4^-

- Протеогликаны - белки промежуточного вещества
- состав
- гликозаминогликаны (ГАГ-95%) и белки - альбумины и глобулины (5%)

Заболевания соединительной ткани (Коллагенозы)

- Системная красная волчанка (СКВ).
- Системная склеродермия.
- Дерматомиозиты.
- Болезнь Шегрена.
- Синдром Рейтера.
- Ревматизм.

Общее название- ревматические болезни (РБ).

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ, болезнь Либмана-Сакса) — диффузное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани и её производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла.



Системная склеродермия

Системная склеродермия — прогрессирующее заболевание с характерным изменением кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. В основе заболевания лежит воспалительное поражение мелких сосудов всего организма.



Дерматомиозиты

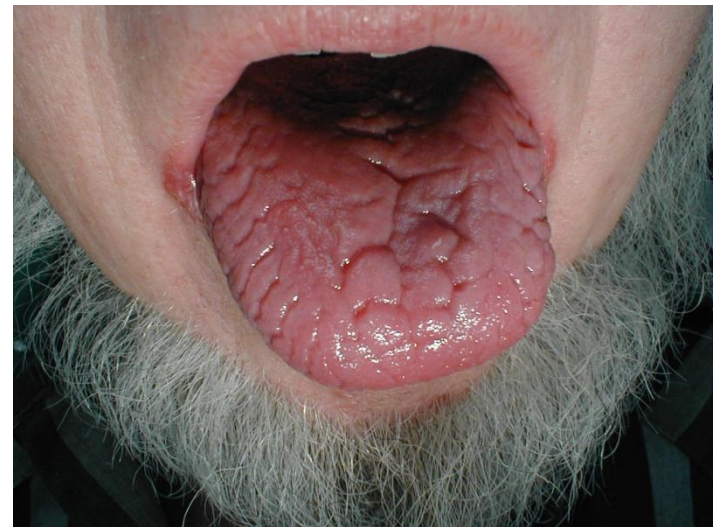
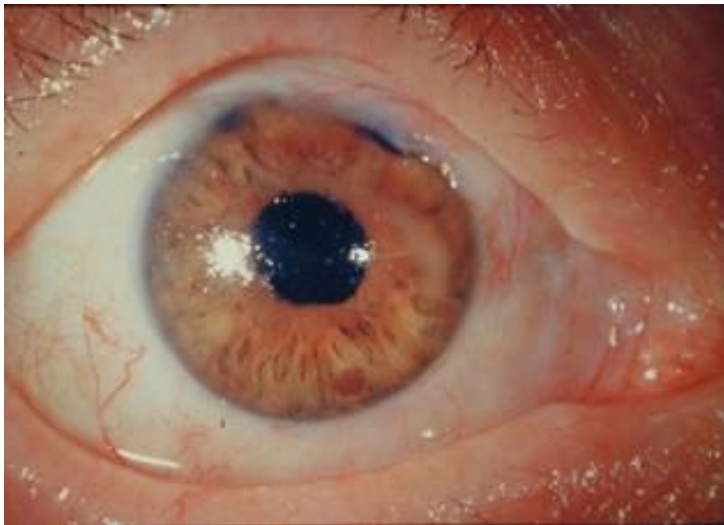
Дерматомиозит (син. болезнь Вагнера) — тяжелое прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением её двигательной функции, кожных покровов в виде эритемы и отёка и сосудов микроциркуляторного русла с поражением внутренних органов, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией.



Болезнь Шегрена

Системное аутоиммунное заболевание, относящееся к болезням соединительной ткани; характеризуется поражением многих секретирующих желез, главным образом слюнных и слезных.

Причины заболевания неизвестны. Большинство рассматривают болезнь как следствие иммунопатологических реакций на вирусную инфекцию, предположительно ретровирусную



Синдром Рейтера

Синдром Рейтера — аллергическое реактивное состояние в большинстве случаев постинфекционного характера (после энтерита) с триадой: уретрит, конъюнктивит, артрит. Часто развиваются кератит и ирит.

Также синдром Рейтера часто вызывается хламидиями и гонококками.



Ревматизм

Ревматизм (РБ) - системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе. Сопровождается нарушением иммунитета

Причины

1. Генетический ф-р (гены локуса D/DR (DR-2,DR-3,DR-4)).
2. инфекция, вызванная бета-гемолитическим стрептококком группы А.
3. Иммунологические ф-ры (Иммунологические маркеры, и их связь с локусом R главного комплекса HLA)



Клиника ревматизма

- Большие критерии: кардит, полиартрит, малая хорея, кольцевидная эритема, ревматические узелки.
- Малые критерии: наличие в анамнезе типичной ревматической атаки, ревматического порока сердца, артралгии, лихорадки (повышение температуры тела до 38°C и выше).

Наследственные болезни

соединительной ткани - «лизосомные болезни» - энзимопатии лизосомных ферментов, ответственных за распад гликозоамингликанов (ГАГ) соединительной ткани.

Наследственные коллагенозы

Болезнь	Дефект	Последствия
Несовершенный остеогенез	проколлаген-а-1 проколлаген	сниж. Колл. Типа I
I тип	а-2(I)	аномалия фибрилл
II тип	а-1(I)	нестаб. Зя спираль
III тип	а-2(I) и а-1(I)	сниж.раств. Прок.I
Синдром Марфана	проколлаген а-2(I)	нар.обр.попер.сшивок

Тесты лабораторной диагностики при заболеваниях соединительной ткани

- СОЭ ↑;
- эритроциты (гиперхромная анемия), ↑, ↓;
- лейкоциты (N, ↑, ↓);
- ↑ антитела к стрептококковым антигенам (антистрептолизин-О);
- ↑ антигиалуронидаза, антистрептокиназа);
- ↑ антинуклеарные факторы (в сыворотке пожилых людей в 15% случаях);

- **СРБ (альфа- глобулин)↑;**
- **Fe ↓ ;**
- **Cu↑ ;**
- **комплемент (в большинстве случаев) ↑;**
- **LE - клетки↑;**
- **Ig(J,A,M,E)↑;**
- **белок в моче (протеинурия)↑;**
- **α1-антитрипсин↑;**
- **α2 -макроглобулин.↑;**
- **фибриноген, серомедиоид↑;**
- **ревматоидный фактор ↑;**

В суставной жидкости:

- белок ↑ ;
- ревматоидный фактор ↑;
- лейкоциты ↑;
- фагоциты ↑;
- коллагеназа суставной жидкости и крови ↑;

- **Эритроциты ↓;**
- **Лейкоциты ↑(сдвиг влево);**
- **СОЭ ↑ ;**
- **α2 глобулин (СРБ, церуллоплазмин, гаптоглобин) ↑;**
- **α1 серомукоид ↑;**
- **глобулин (IgJ, IgA, IgM) ↑;**
- **фибриноген ↑;**
- **гиалуроновая кислота ↑;**
- **дифениламиновая проба ↑;**

- **атистрептолизин-О ↑;**
- **антистрептогиалуронидаза ↑;**
- **антистрептокиназа ↑;**
- **оксипролин крови и мочи ↑;**
- **трансаминазы (АСТ, АЛТ) ↑;**
- **КФК ↑;**
- **ЛДГ₄, ЛДГ₅ ↑;**
- **Гидроксипутиратдегидрогеназа ↑;**
- **Холинэстераза ↓;**

Хондропротекторы

Первое поколение

(румалон, артепарон, мукартрин, алфлутоп)

Второе поколение

— аminosахара (ГА гидрохлорид, ГА сульфат)

— полисахариды (хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота)

Третье поколение — комбинированные препараты

(ГА гидрохлорид + хондроитин сульфат,

ГА сульфат + хондроитин сульфат,

ГА гидрохлорид + хондроитин сульфат + MSM)

Препараты других групп

(экстракт имбиря, неомыляемые соединения авокадо, диацерин)

Рисунок 1. Хондромодуляторы (медленнодействующие симптомомодифицирующие препараты) (ELUAB, 2003; Н.А. Корж, Н.В. Дедух, И.А. Зупанец, 2007)

1. препараты, содержащие хондроитинсульфат. Участвует в образовании основного вещества соединительной ткани. Из хрящей крупного рогатого скота получают хондропротектор **хонсурид**

2. хондропротекторы - экстракты хрящей и костного мозга молодых животных
румалон

3. **артепарон** (мукополисахаридный полиэфир серной кислоты), который по структуре и действию сходен с хондроитинсерной кислотой.