

## ЛЕКЦИЯ № 2

### Тема. Биохимия соединительной ткани. Часть 1

#### План:

1. Типы и функции соединительной ткани
2. Состав и строение соединительной ткани. Типы глюкозаминогликанов
3. Катаболизм компонентов основного вещества. Волокна соединительной ткани (коллаген, эластические и ретикулярные волокна)

#### 1. Типы и функции соединительной ткани.

Соединительная ткань составляет до 50 % массы человеческого организма. Это связующее звено между всеми тканями организма. Различают 3 вида соединительной ткани: 1) собственно соединительная ткань; 2) хрящевая соединительная ткань; 3) костная соединительная ткань. Соединительная ткань может выполнять как самостоятельные функции, так и входить в качестве прослоек в другие ткани. *Функции соединительной ткани* 1. Структурная. 2. Обеспечение постоянства тканевой проницаемости. 3. Обеспечение водно-солевого равновесия. 4. Участие в иммунной защите организма.

#### 2. Состав и строение соединительной ткани. Типы глюкозаминогликанов.

В соединительной ткани различают: межклеточное (основное) вещество, клеточные элементы, волокнистые структуры (коллагеновые волокна). Особенность: межклеточного вещества гораздо больше, чем клеточных элементов. Желеобразная консистенция основного вещества объясняется его составом. Основное вещество - это сильно гидратированный гель, который образован высокомолекулярными соединениями, составляющими до 30 % массы межклеточного вещества. Оставшиеся 70 % - это вода. Высокомолекулярные компоненты представлены белками и углеводами. Углеводы по своему строению являются гетерополисахаридами - глюкозаминогликаны (ГАГ). Эти гетерополисахариды построены из дисахаридных единиц, которые и являются их мономерами. По строению мономеров различают 7 типов глюкозаминогликанов. 1. Гиалуроновая кислота. 2. Хондроитин-4-сульфат. 3. Хондроитин-6-сульфат. 4. Дерматансульфат. 5. Кератансульфат. 6. Гепарансульфат. 7. Гепарин.

Гиалуроновая кислота Молекулярная масса этого полимера - до 1 000 000 Da. Мономер построен из гиалуроновой 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 глюкозаминогликанов, который не сульфатирован.

Хондроитин-сульфаты Два вида: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Отличаются друг от друга местом расположения остатка серной кислоты. Все они содержат остаток серной кислоты. Мономер хондроитин-

сульфата построен из глюкуроновой кислоты и N-ацетилгалактозаминсульфата. Встречаются в связках суставов и в ткани зуба.

Дерматан-сульфат Его мономер построен из идуроновой кислоты и галактозамин-4-сульфата. Он является одним из структурных компонентов хрящевой ткани. Кератан-сульфат Мономер кератан-сульфата состоит из галактозы и N-ацетилглюкозамин-6-сульфата. Гепатан-сульфат и гепарин Они сильно сульфатированы (в мономере 2-3 остатка серной кислоты). В состав их входят глюкуронат-2-сульфат и N-ацетилглюкозамин-6-сульфат. Длинные полисахаридные цепи складываются в глобулы. Однако эти глобулы рыхлые (не имеют компактной укладки) и занимают сравнительно большой объем. Глюкозаминогликаны 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. Глюкозаминогликаны входят в состав сложных белков, которые называются протеогликанами. Глюкозаминогликаны составляют в протеогликанах 95 % их веса. Остальные 5 % веса - это белок. Белковый и небелковый компоненты в протеогликанах связаны прочными, ковалентными связями. Как построена молекула протеогликанов?

Белковый компонент - это особый COR-белок. К нему при помощи трисахаридов присоединяются глюкозаминогликаны. 1 молекула COR-белка может присоединить до 100 ГАГ. В клетке протеогликаны связаны с гиалуроновой кислотой. Образуется сложный надмолекулярный комплекс. В его составе: гиалуроновая кислота, особые связующие белки, а также протеогликаны. Упругие цепи глюкозаминогликанов 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. Например, соединительнотканная капсула почечного клубочка обеспечивает селективный транспорт веществ в процессе ультрафильтрации. За счет множества сульфо- и карбоксильных групп сетчатые структуры являются полианионами, способными депонировать воду, некоторые катионы ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ). Кроме протеогликанов, основное вещество содержит гликопротеины.

*Гликопротеины* Их углеводный компонент - это олигосахарид, состоящий 10-15 мономерных единиц. Этими мономерными единицами могут быть в основном минорные моносахариды: манноза, метилпентозы рамноза и фукоза, арабиноза, ксилоза. На конце этого олигосахарид имеет еще одно производное моносахаридов: сиаловые кислоты (ацильные производные нейраминовой кислоты). Если в крови увеличивается концентрация сиаловых кислот - значит, идет распад межклеточного матрикса. Это бывает при

воспалении. Гликопротеины делят на 2 группы: 1) растворимые; 2) нерастворимые. Углеводная часть гликопротеинов очень вариабельна. Важное значение имеет последовательность моносахаридов, как и последовательность аминокислот в белковой части. Из гликопротеинов наиболее изучены растворимый фибронектин и нерастворимый ламинин. Растворимые гликопротеины представлены особым белком - фибронектином. Молекулярная масса фибронектина - 440 kDa. Он состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидным мостиком. Имеет центры связывания с протеогликанами, с волокнистыми структурами, гликолипидами клеточных мембран. Поэтому фибронектин называют "молекулярным клеем". Он обычно располагается на поверхности фибробластов и участвует в адгезии всех перечисленных клеточных структур, а, значит, и клеток. Известно, что при опухолевых заболеваниях количество фибронектина снижается, что способствует метастазированию опухоли. К растворимым гликопротеинам также относятся СОР-белок - компонент протеогликанов, связующие белки, а также целый ряд белков плазмы крови. Нерастворимые гликопротеины образуют "каркас", "строму" межклеточного матрикса. К нерастворимым гликопротеинам относится ламинин. Молекулярная масса этого белка - 10 000 kDa. Содержит такие же углеводные компоненты, как и ганглиозиды клеточных мембран. Углеводные компоненты гликопротеинов также, как и углеводные компоненты гликопротеинов обладают свойствами тканевых антигенов. Катаболизм компонентов основного вещества идет под действием некоторых гидролаз. Например, 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.

### **3. Катаболизм компонентов основного вещества. Волокна соединительной ткани (коллаген, эластические и ретикулярные волокна)**

В межклеточном матриксе находятся 2 типа волокнистых структур: Коллагеновые и эластиновые волокна. Основным их компонентом является нерастворимый белок коллаген. Коллаген - сложный белок, относится к группе гликопротеинов, имеет четвертичную структуру, его молекулярная масса составляет 300 kDa. Составляет 30 % от общего количества белка в организме человека. Его фибриллярная структура - это суперспираль, состоящая из 3-х цепей. Нерастворим в воде, солевых растворах, в слабых растворах кислот и щелочей. Это связано с особенностями первичной структуры коллагена. В коллагене 70 % аминокислот являются гидрофобными. Аминокислоты по длине полипептидной цепи расположены группами (триадами), сходными друг с другом по строению, состоящими из

трех аминокислот. Каждая третья аминокислота в первичной структуре коллагена - это глицин (триада (или группа): (гли-Х-У)<sub>n</sub>, где Х - любая аминокислота или оксипролин, У - любая аминокислота или оксипролин или оксилизин). Эти аминокислотные группы в полипептидной цепи многократно повторяются. Необычна и вторичная структура коллагена: шаг одного витка спирали составляют только 3 аминокислоты (даже немного меньше, чем 3), а не 3.6 аминокислоты на 1 виток, как это наблюдается у других белков. Такая плотная упаковка спирали объясняется присутствием глицина. Эта особенность определяет высшие структуры коллагена. Молекула коллагена построена из 3-х цепей и представляет собой тройную спираль. Эта тройная спираль состоит из 2-х -1-цепей и одной -2-цепи. В каждой цепи 1000 аминокислотных остатков. Цепи параллельны и имеют необычную укладку в пространстве: снаружи расположены все радикалы гидрофобных аминокислот. Известно несколько типов коллагена, различающихся генетически. Синтез коллагена Существуют 8 этапов биосинтеза коллагена: 5 внутриклеточных и 3 внеклеточных.

*1-й этап* Протекает на рибосомах, синтезируется молекула-предшественник: препроколлаген. *2-й этап* С помощью сигнального пептида "пре" транспорт молекулы в каналы эндоплазматической сети. Здесь отщепляется "пре" - образуется "проколлаген". *3-й этап* Аминокислотные остатки лизина и пролина в составе молекулы коллагена подвергаются окислению под действием ферментов пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы (эти окислительные ферменты относятся к подподклассу монооксигеназ). При недостатке витамина "С" - аскорбиновой кислоты наблюдается цинга, - заболевание, вызванное синтезом дефектного коллагена с пониженной механической прочностью, что вызывает, в частности, разрыхление сосудистой стенки и другие неблагоприятные явления. *4-й этап* Посттрансляционная модификация - гликозилирование проколлагена под действием фермента гликозил трансферазы. Этот фермент переносит глюкозу или галактозу на гидроксильные группы оксилизина.

*5-й этап* Заключительный внутриклеточный этап - идет формирование тройной спирали - тропоколлагена (растворимый коллаген). В составе про-последовательности - аминокислота цистеин, который образует дисульфидные связи между цепями. Идет процесс спирализации. *6-й этап* Секретируется тропоколлаген во внеклеточную среду, где амино- и карбоксипротеиназы отщепляют (про-)-последовательность.

*7-й 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. Только после многократного сшивания фибрилл коллаген приобретает свою уникальную прочность, становится нерастяжимым волокном. Лизилоксидаза является Cu-зависимым ферментом, поэтому при недостатке меди в организме происходит уменьшение прочности

соединительной ткани из-за значительного повышения количества растворимого коллагена (тропоколлагена).  
*8-й 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.  
*6. Эластические волокна* Второй вид волокон - эластические. В основе строения - белок эластин. Эластин 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 -эластин. За счет остатков лизина происходит взаимодействие между молекулами -эластина. В образовании этой структуры принимают участие радикалы аминокислоты лизина. Это структура десмозина. Десмозин - это структура пиридина, которая образуется при взаимодействии лизина 4-х молекул -эластина.  
*7. Клеточные элементы соединительной ткани.* Это фибробласты, тучные клетки и макрофаги. В них происходят процессы синтеза структурных компонентов, а также процесс распада соединительной ткани. Коллаген обновляется на 50 % за 10 лет. В фибробластах идут синтетические процессы: синтез коллагена, эластина.