

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Кафедра клинической лабораторной диагностики

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
БИОХИМИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ**

кандидат медицинских наук, доцент
Беленький Сергей Андреевич

**ЗАПОРОЖЬЕ
2016**

Ткань – это филогенетически сложившаяся система обладающих общностью строения (*а в ряде случаев и общностью происхождения*) **клеток и неклеточных структур**, специализированных на выполнении определенных функций.

В любой системе все её элементы упорядочены в пространстве и функционируют согласованно друг с другом.

Система в целом приобретает при этом свойства, не присущие ни одному из ее элементов, взятому в отдельности !

Соответственно и в каждой ткани ее строение и функции несводимы к простой сумме **своих отдельных входящих в нее клеток.**

Морфофункциональная классификация тканей

1. Эпителиальные

**2. Ткани внутренней
среды**

3. Мышечные

4. Нервная

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
КЛАССИФИКАЦИЯ
И MORFO-FУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СТРОЕНИЕ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.**

Ткани внутренней среды

(**соединительные ткани**,
кровь и лимфа)

развиваются из эмбриональной соединительной ткани — **мезенхимы**, участвуют в поддержании постоянства внутренней среды организма.

Они отличаются от других тканей **морфологически** (более низким содержанием клеток и преобладанием межклеточного вещества, определяющего их свойства) и **метаболически** — меньшей потребностью в **аэробных окислительных процессах**.

Классификация соединительных тканей

1. Собственно соединительная (волокнистая) ткань:

- **рыхлая волокнистая**
- **плотная неоформленная**
- **плотная оформленная**

2. Соединительные ткани со специальными свойствами:

- **ретикулярная; жировая; слизистая**

3. Скелетные ткани:

- **хрящевая, костная**
- **цемент и дентин**

Они отличаются по природе компонентов и соотношению между ними

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

Трофическая функция –

регуляция питания различных тканевых структур с участием в обмене веществ и поддержании гомеостаза.

В обеспечении этой функции главную роль играет **основное вещество**, осуществляющее транспорт воды, солей, молекул питательных веществ.

Защитная функция – защита от механических воздействий и обезвреживание чужеродных веществ, поступающих извне или образующихся внутри организма.

Физическая защита (*костная ткань*) и деятельность макрофагов и иммунокомпетентных клеток (*клеточный и гуморальный иммунитет*).

Морфогенетическая функция

(структурообразовательная) –

формирование тканевых комплексов и обеспечение общей структурной организации органов (*образование капсул, внутриорганных перегородок*); регулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток различных тканей (*факторы роста*).

Опорная функция **(биомеханическая)**

обеспечивается коллагеновыми и эластическими волокнами, образующими волокнистые основы всех органов, а также составом и физико-химическими свойствами межклеточного вещества скелетных тканей (*например, минерализацией*).

Пластическая функция

выражается в адаптации к
меняющимся условиям
существования, способности к
регенерации, участию в
замещении дефектов органов
при их повреждении
(*формирование рубцовой ткани
при заживлении ран или капсулы
вокруг инородного тела*).

Главные компоненты соединительных тканей

1. Клетки, создающие и поддерживающие количественное и качественное соотношение неклочечных компонентов:

фибро(остео-, хондро-, одонто-)бласты, фиброциты, фиброкласты

2. Межклеточное вещество:

- коллагеновые, эластические, ретикулярные волокна

- основное вещество (золь, гель, минерализованное) – интегративно-буферная метаболическая среда

Рыхлая волокнистая ткань:

Основные типы клеток:

Фибробласты — синтез коллагена, эластина; протеогликанов и гликопротеинов; могут перемещаться вдоль волокон с помощью фибронектина.

Миофибробласты — заживление ран; способны к сокращению за счёт появления в цитозоле **миофиламентов.**

Фibroциты — дефинитивная форма развития фибробластов.

Фиброкласты — фагоцитирование межклеточного вещества и гидролиз его в лизосомах.

Рыхлая волокнистая ткань:

Внеклеточное вещество:

- 1. Волокна (коллаген, эластин)**
- 2. Белки клеточной адгезии (фибронектин, ламинин)**
- 3. Основное вещество:**
 - А. Главные компоненты:**
 - гликозаминогликаны**
(напр., гиалуроновая кислота, хондроитин-сульфаты и др.)
 - протеогликианы**
 - Б. Дополнительные компоненты:**
гликопротеины; альбумин, глобулины и неорганические ионы

МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА И ЭЛАСТИНА.

Основные структурные белки соединительных тканей –

КОЛЛАГЕНЫ (*составляют 25% всех белков организма человека*)

Главная функция – поддержание специфической структуры органов и тканей в процессе развития и жизнедеятельности организма, сопротивление растяжению

В геноме человека \approx **30 генов**, кодирующих **α -цепи** коллагенов. Выделено свыше **25 типов** **изоколлагенов**

Разновидности коллагена	Типы
Фибриллоформирующие	I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII
Фибриллоассоциированные	IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII
Сетеобразующие	IV, VIII, X
Трансмембранные	XIII, XVII, XXIII, XXV
Другие коллагены	XXVIII, XV, XVIII

Аминокислотный состав коллагенов

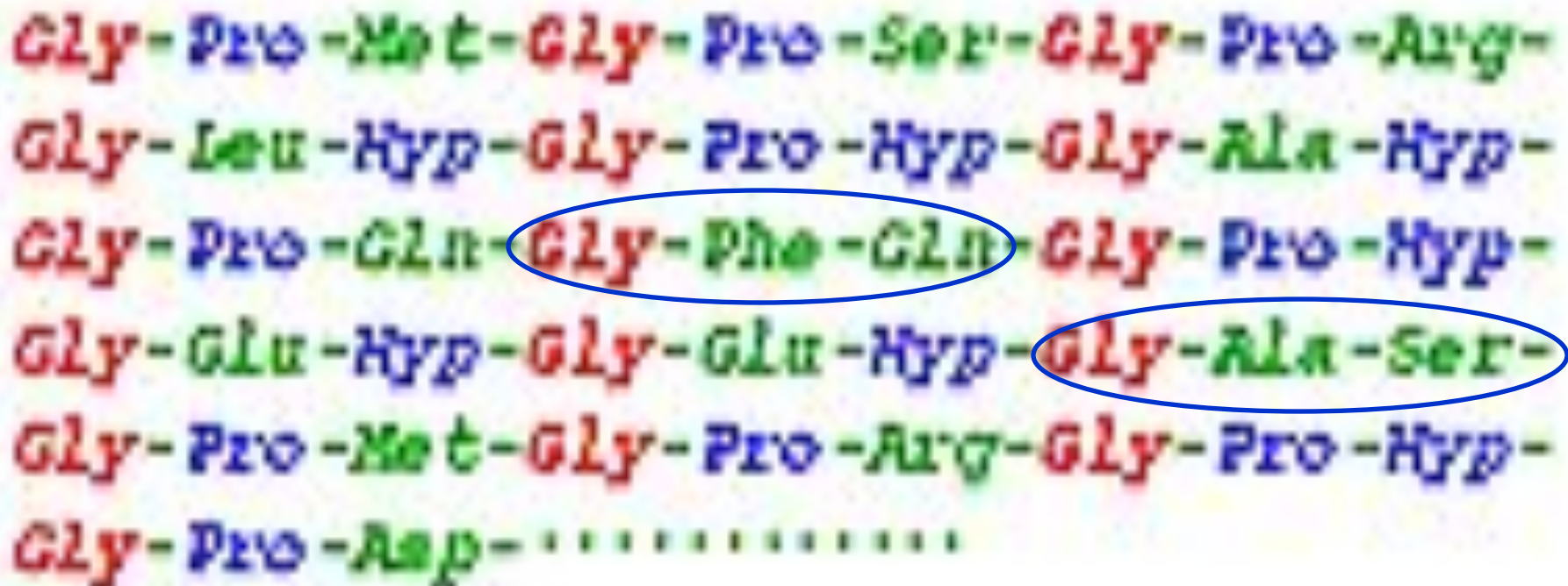
Глицин	33,50	Лизин	2,60
Пролин	11,82	Валин	2,02
Аланин	10,93	Треонин	1,87
Гидроксипролин	9,21	Изолейцин	1,36
Глутамат	7,19	Фенилаланин	1,31
Аспартат	4,90	Гидроксилизин	0,76
Аргинин	4,45	Метионин	0,61
Серин	3,87	Тирозин	0,52
Лейцин	2,66	Гистидин	0,42

Особенность строения коллагена –

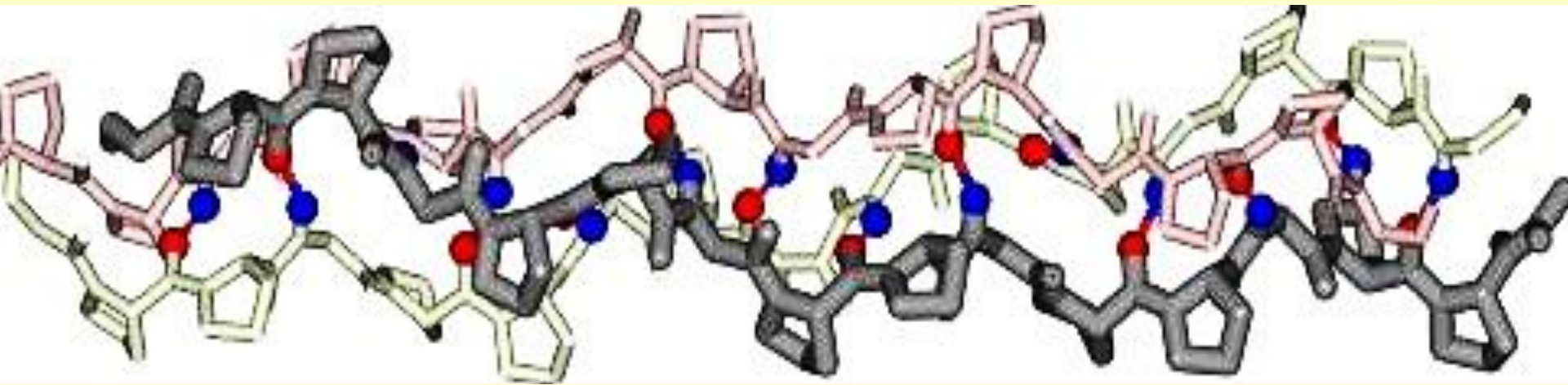
высокое содержание

глицина (33 %!), **пролина** и
гидроксипролина

(триплет – **глицин-пролин-Х**)



На рибосомах ЭПР фибробластов происходит синтез полипептидных цепей **проколлагена**, объединяющихся в тройную суперспираль.



Структура суперспирали стабилизируется за счёт образования **последовательных водородных связей** между цепями

Синтез и внутриклеточный процессинг коллагена

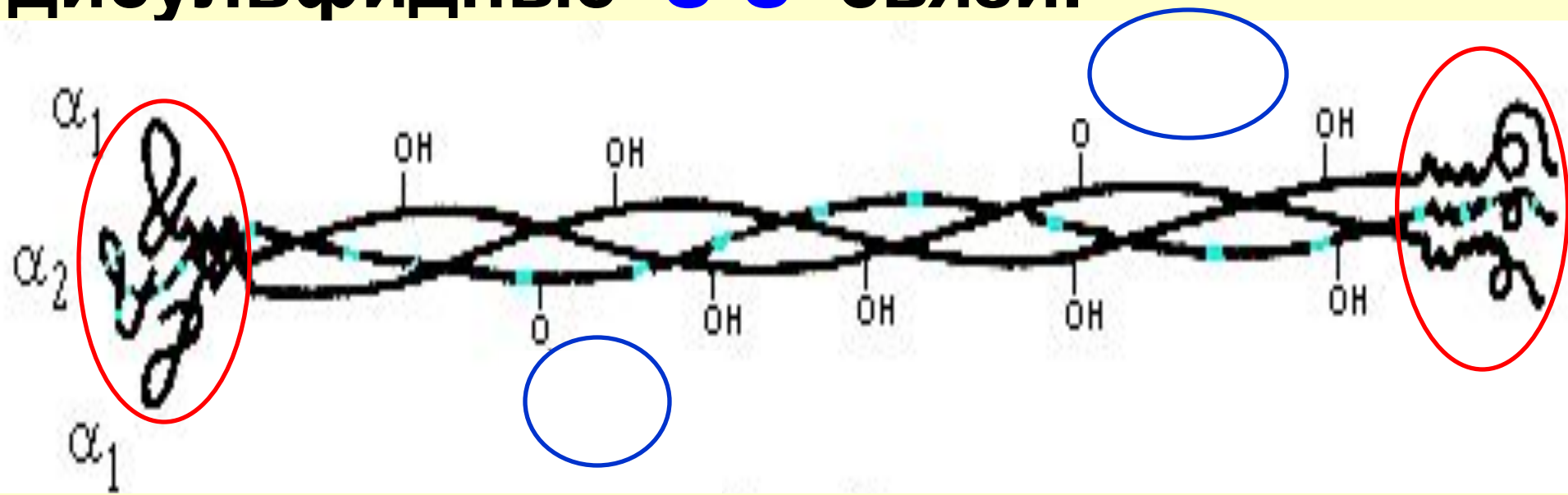
1. Синтез про- α -цепей на рибосомах ЭПР
2. Гидроксилирование в цепях пролина и лизина (vit.C!!!, Fe^{2+} , O_2).



Синтез и внутриклеточный процессинг коллагена

3. Присоединение моносахаридов к гидроксизину.

4. Образование тройной суперспирали проколлагена с глобулярными концевыми пептидами, имеющими дисульфидные S-S связи.

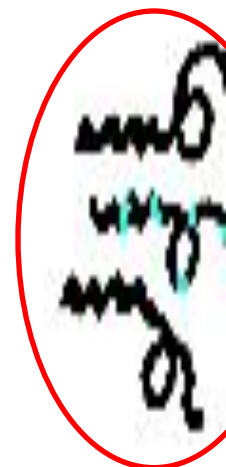
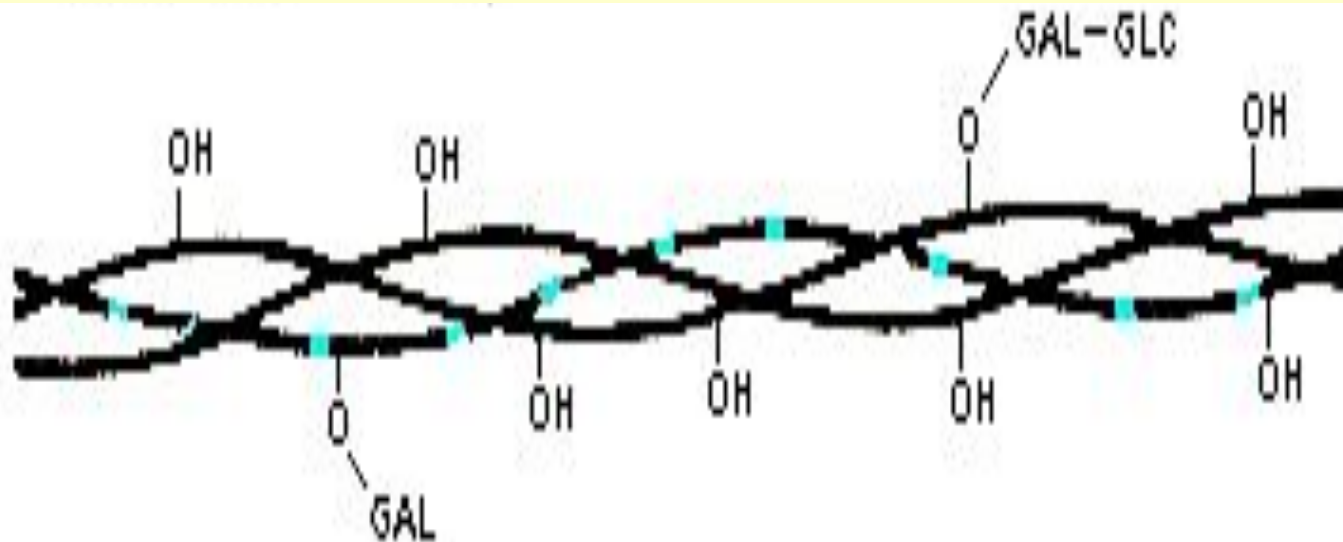


Дополнительные аминокислотные последовательности на концах цепей с большим количеством **внутри- и межцепочечных дисульфидных (S-S) связей** препятствуют преждевременному объединению молекул проколлагена в волокна внутри клетки (во избежание её разрушения!).

Внеклеточный процессинг коллагена

5. Секреция проколлагена во внеклеточное пространство.

6. Отщепление концевых глобулярных пептидов с дисульфидными S-S связями.

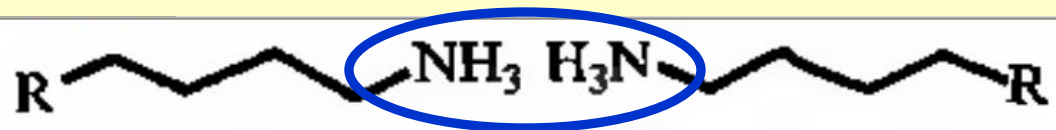


7. **Фибрилlogenез** (спонтанное образование волокон коллагена с поперечной исчерченностью из суперспиралей);

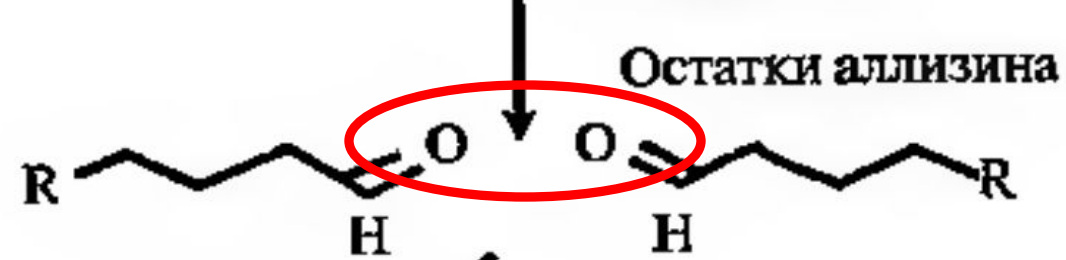
8. **Окончательная модификация** остатков аминокислот – окислительное дезаминирование **ϵ -NH₂-групп** **лизина** и **гидроксилизина** (оксидазы; **Cu²⁺** и **B₆**) и образование ковалентных сшивок модифицированных коллагеновых цепей.



Окисление лизина и альдольная конденсация

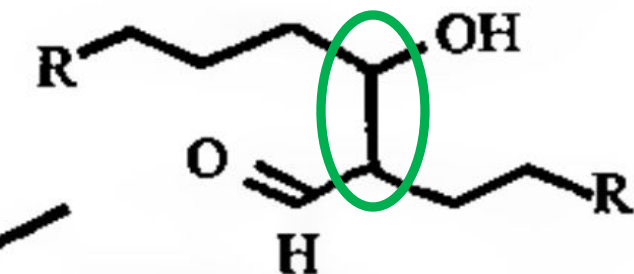


Лизилоксидаза

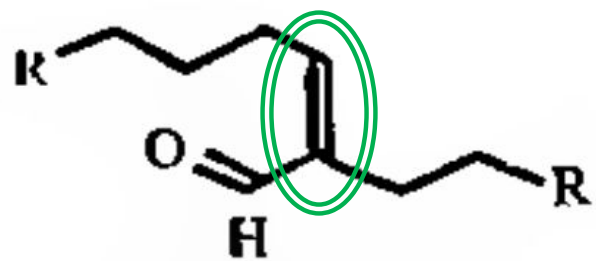


Остатки аллизина

Альдольная конденсация



Дегидрирование



Альдольные межмолекулярные связи

Особенности эластических волокон

Эти волокна придают эластичность внеклеточной матрице.

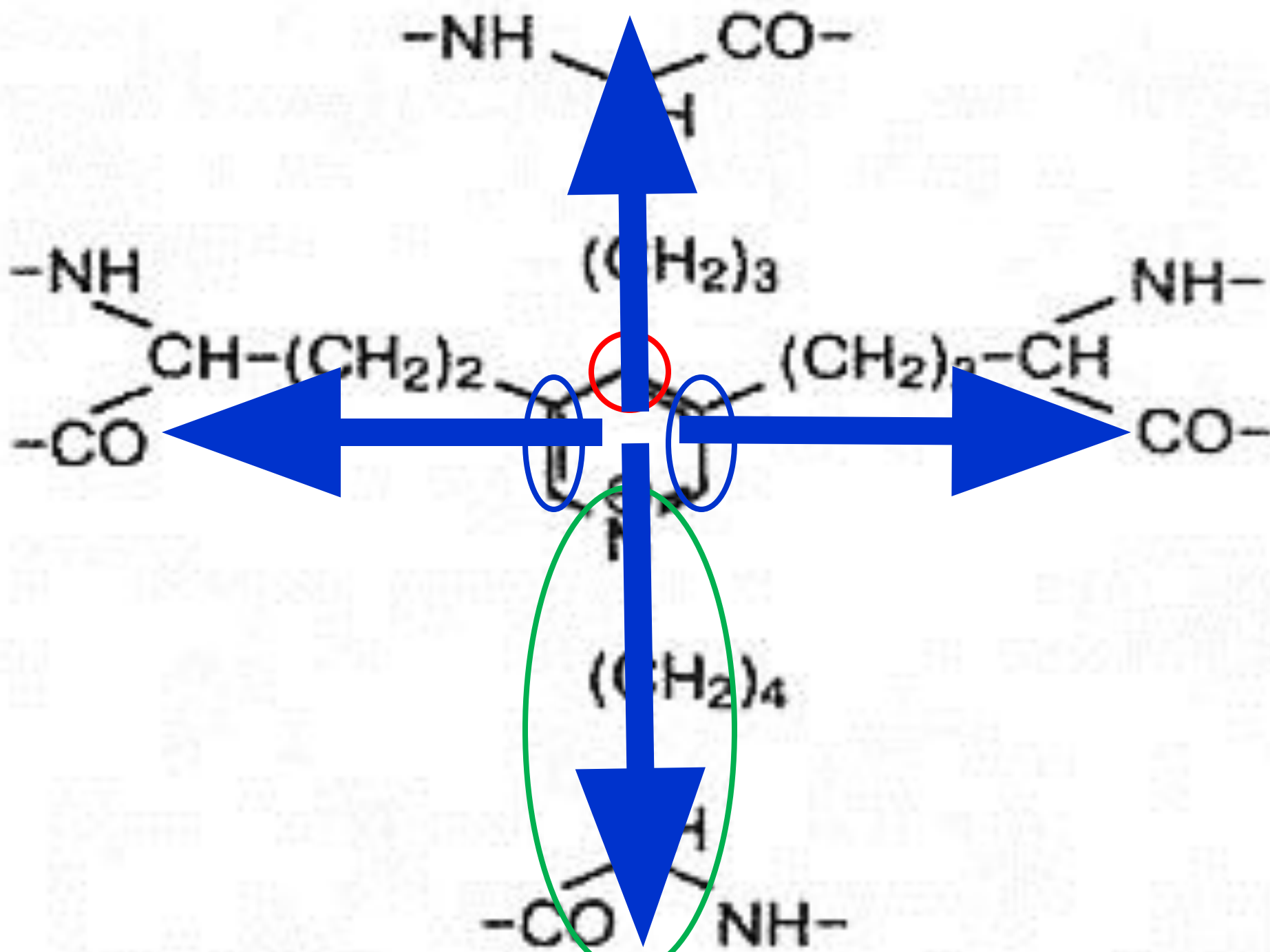
Основной их компонент – **эластин** (*составляет 50% сухого веса артерий*).

В отличие от коллагенов эластин представлен только одним геном.

Состоящая из эластиновых цепей сердцевина волокон защищена

снаружи гликопротеинами

(**фибриллины, фибулины и эмилины**).



**Особенности строения и
метаболизма
углеводных компонентов
различных
белково-углеводных
комплексов
внеклеточного матрикса
соединительных тканей**

Гликопротеины

Протеогликаны

углеводы – 15-50%

углеводы – 80-85%

углеводные цепи не более 15 звеньев

углеводные цепи крайне велики

углевод имеет нерегулярное строение

углевод имеет регулярное строение (*гликозаминогликаны*)

глюкоза, галактоза, фукоза, манноза и их (замещённые) амины

глюкоза, галактоза и их (замещённые) амины

сиаловые кислоты

серная и уроновые кислоты

муцин; энтерокиназа;
тромбин, фибрин;
гонадотропины;
иммуноглобулины;
факторы групп крови

гепарин; гиалуронаты;
хондроитин-, кератан- и
дерматан-сульфаты

Синтез белково-углеводных комплексов

(белковые цепи – полирибосомы шереховатого ЭПР;

углеводные компоненты – комплекс Гольджи)

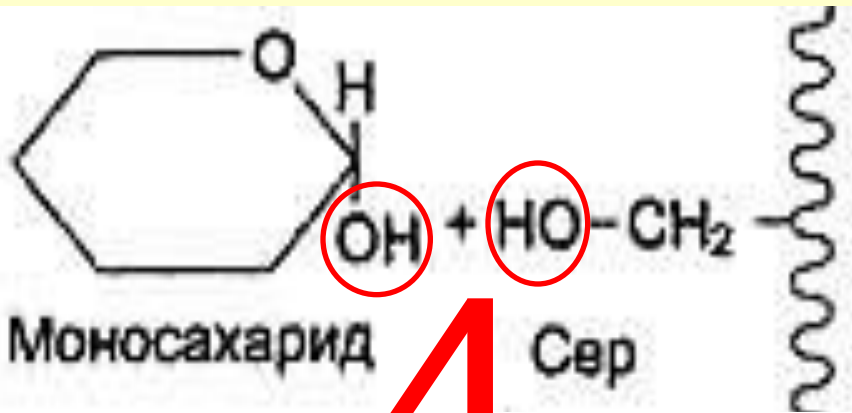
А) О-гликозидные комплексы –

последовательное присоединение моносахаридов к белку (*Ser, Thr, HLys*) специфическими мембрано-связанными **О-гликозил-трансферазами**

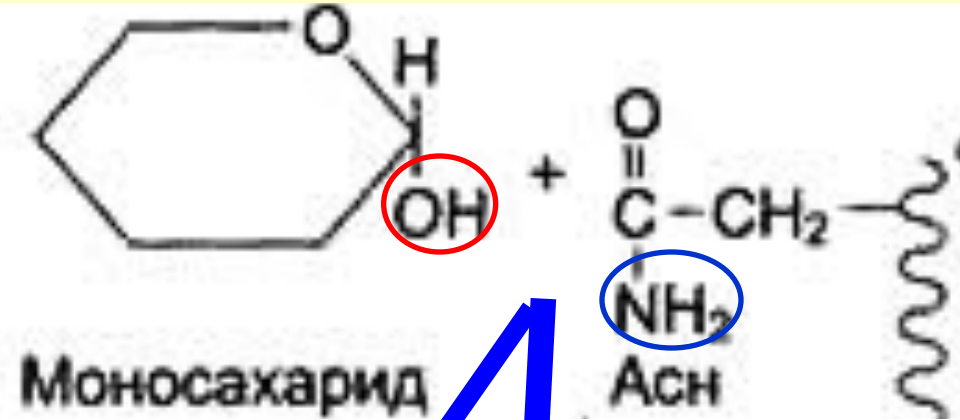
Б) N-гликозидные комплексы –

предварительное образование олигосахаридной части из УДФ(ГДФ)-производных моносахаров с участием **долихола** и перенос ее на белок (*Asn*) **олигосахарид-трансферазой**

Схема образования гликозидных связей белково-углеводных комплексов



O-гликозидная СВЯЗЬ



N-гликозидная СВЯЗЬ

ФУНКЦИИ ГЛИКО-(МУКО)ПРОТЕИНОВ

- структурные компоненты мембран клеток, коллагеновых, эластиновых, фибриновых волокон, костного матрикса**
- транспортные молекулы витаминов, липидов, микроэлементов**
- обеспечение иммунной защиты**
- гормональная активность (ТТГ, ФСГ, ЛГ)**

ФУНКЦИИ ГЛИКО-(МУКО)ПРОТЕИНОВ

- ферментативная активность
(факторы свертывания крови)**
- уменьшение трения соприкасающихся суставных поверхностей**
- обеспечение групповой, видовой и тканевой специфичности**

ГЛИКО-(МУКО-)ПРОТЕИНЫ

содержат моносахариды:

глюкозу, галактозу, маннозу,

фукозу,

гексозамины,

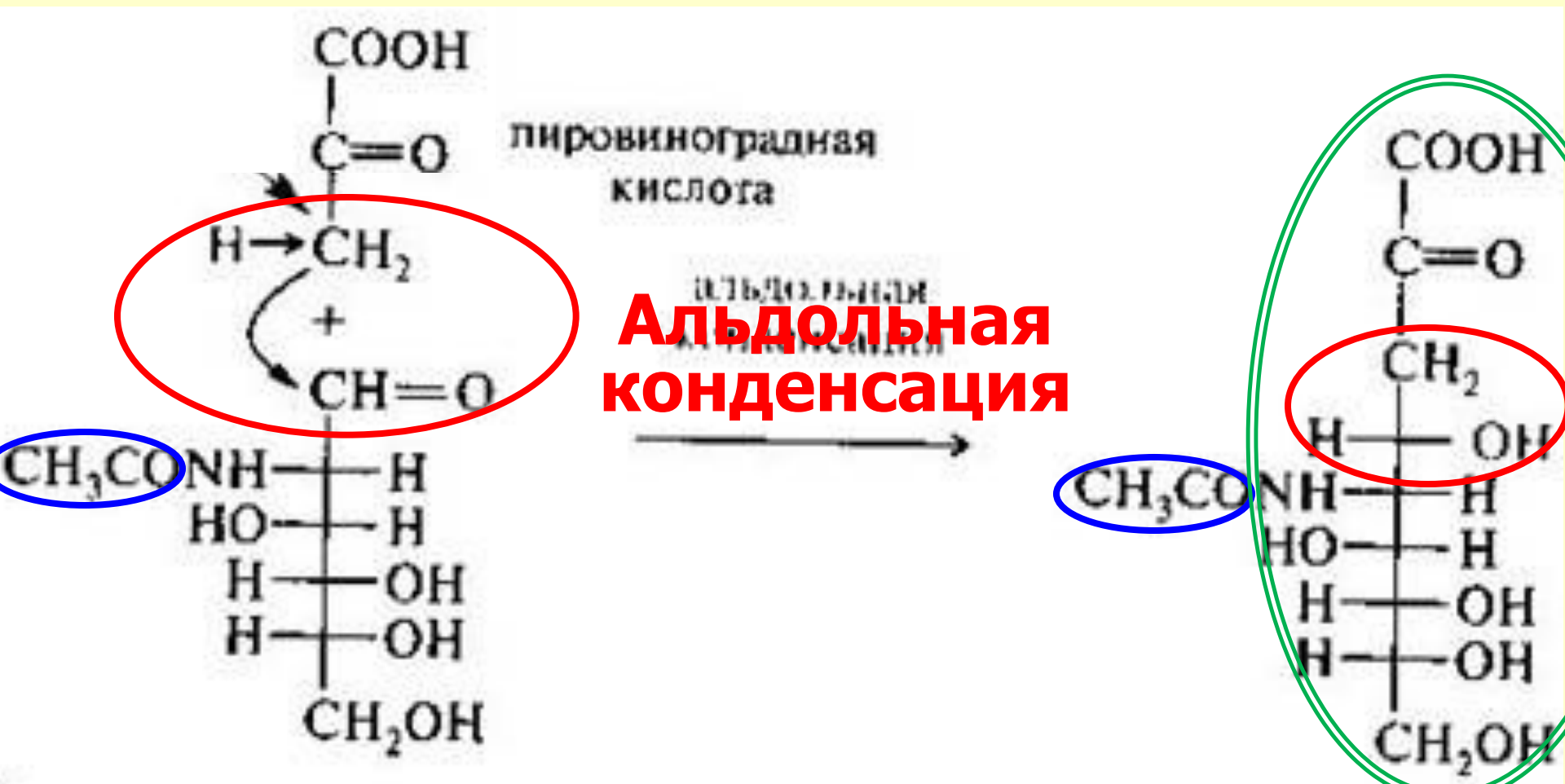
а также нейраминовою и

сиаловые кислоты.

Нет уроновых кислот !

Количество углеводов: 5 – 50%

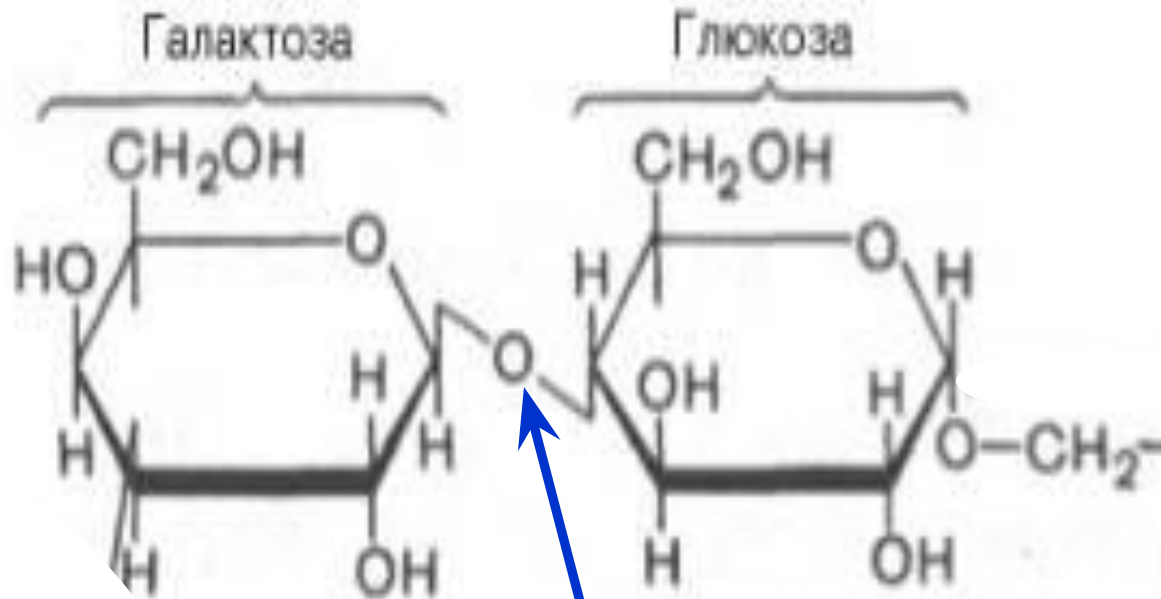
N-ацетил-нейраминовая (сиаловая) кислота образуется ферментативной альдольной конденсацией пирувата и N-ацетил-D-маннозамина



Сиаловые кислоты входят в состав различных углеводсодержащих веществ (***гликопротеины, гликолипиды, в ликворе – в свободном виде!***), занимая в них концевое положение.

После отщепления **сиаловых кислот** концевым сахаром в молекулах становится **галактоза**, и они поглощаются клетками печени, в которых происходит их катаболизм.

Катаболизм глико-(муко)протеинов



β-галактозидаза

α-нейраминидаза

**Б
Е
Л
О
К**

Сиаловые кислоты значительно влияют на **физико-химические свойства** и **биологическую активность** веществ (определяют **длительность циркуляции** эритроцитов, лимфоцитов, **белков плазмы** (кислого α_1 -гликопротеина, церулоплазмина), **гормонов** (ФСГ, ЛГ).

Находясь в составе углеводной части они «маскируют» остатки сахаров, являющихся **антигенными детерминантами**, и играют важную роль в **иммунных реакциях**, снижая иммуногенные свойства нормальных и опухолевых клеток.

Распад белково-углеводных комплексов катализируется большим набором

ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ГИДРОЛАЗ:

• **α -нейраминидаза** (экзо- **α -сиалидаза**)

• **β -галактозидаза** – **гликозидазы**
сульфатазы

• β -гексозаминидаза

• α - и β -маннозидаза

• α -фукозидаза

• эндо- β -N-ацетилглюкозаминидаза

• аспартилглюкозаминидаза

Генетически детерминированный дефект указанных ферментов приводит к нарушению распада БУК и

развитию **ГЛИКОПРОТЕИНОЗОВ**

Протеогликаны — это белково-углеводные комплексы, в которых с молекулами белка ковалентно связаны гетерополисахариды — *гликозаминогликаны*. Белки протеогликанов называют коровыми белками (*core* — сердцевина, стержень).

ФУНКЦИИ ПРОТЕОГЛИКАНОВ

- универсальные компоненты базальных мембран**
- обеспечение тургора тканей, противодействие силам компрессии**
- влияние на расположение рецепторов на поверхности клеток**
- участие в обмене ионов**
- антикоагулянты**

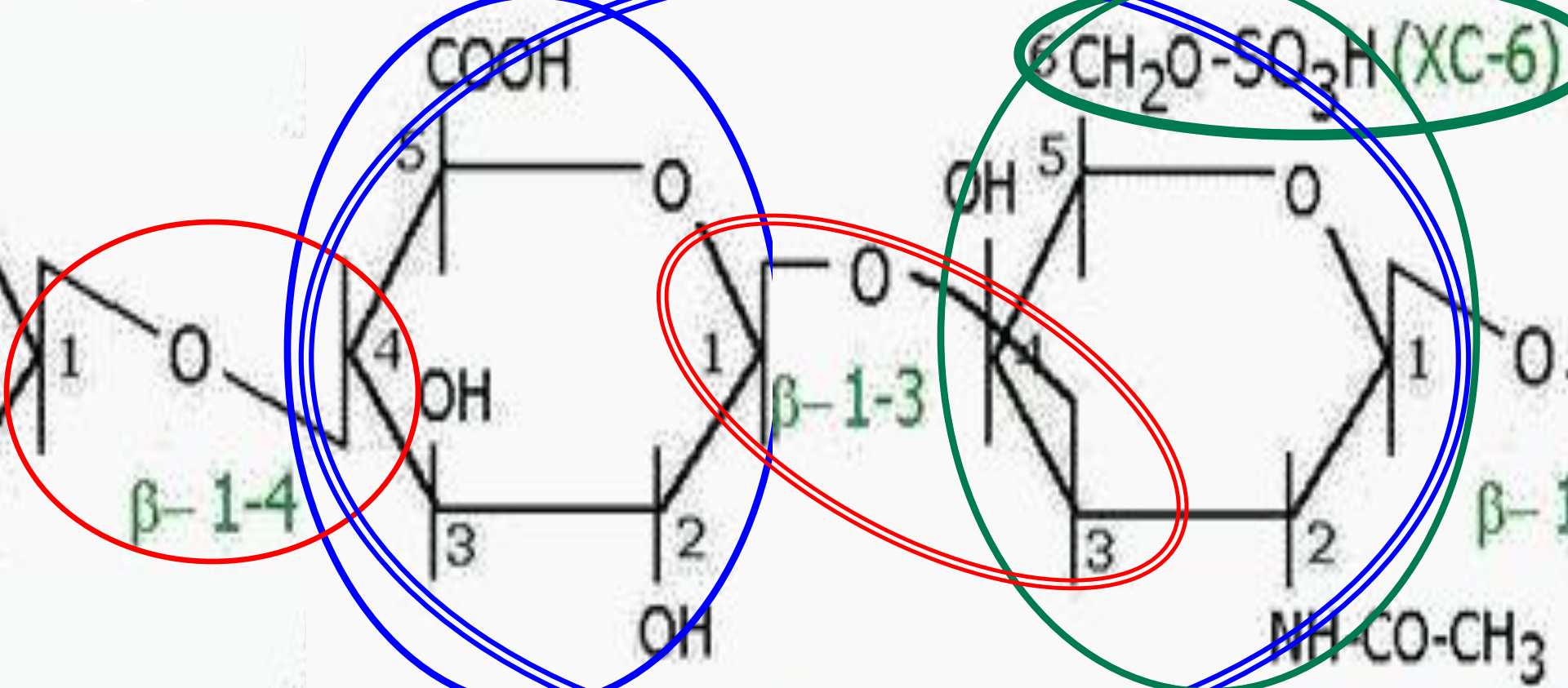
Углеводные компоненты протеогликанов —

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ —

это гетерополисахариды, состоящие из многократно повторяющихся *дисахаридов*, соединенных $\beta(1-4)$ гликозидными связями, мономерами которых — *уроновые кислоты* и *гексозамины* — связаны между собой $\beta(1-3)$ гликозидной связью.

Гликозаминогликаны классифицируют:

- по остаткам моносахаридов, образующих их структурные дисахаридные мономеры;**
- по типу связи между дисахаридными мономерами;**
- по локализации сульфатных групп и др.**



Хондроитин сульфаты

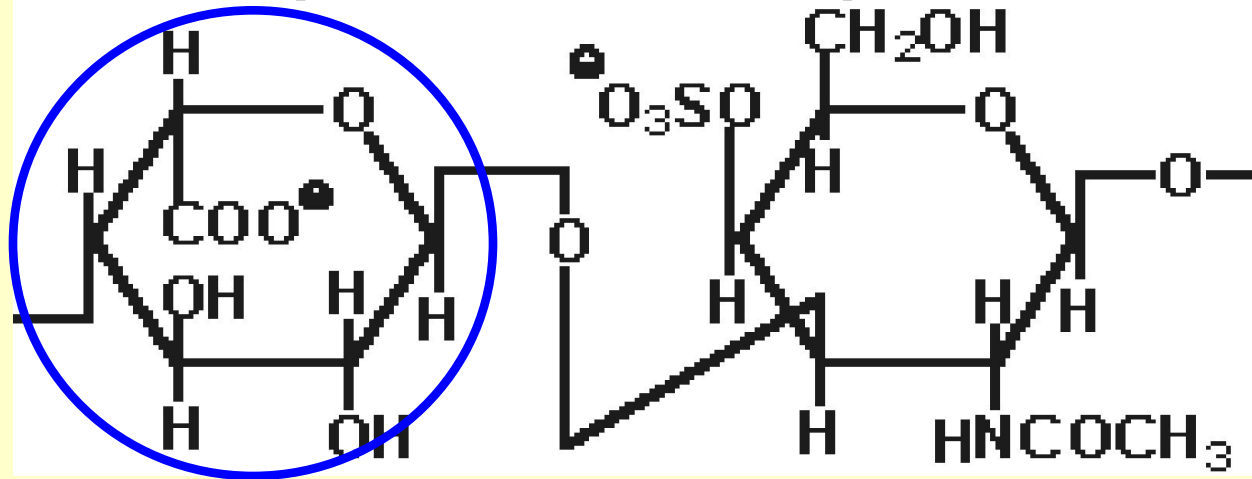
Мономеры:

β -D-глюкуроновая кислота

β -N-ацетилгалактозамин-

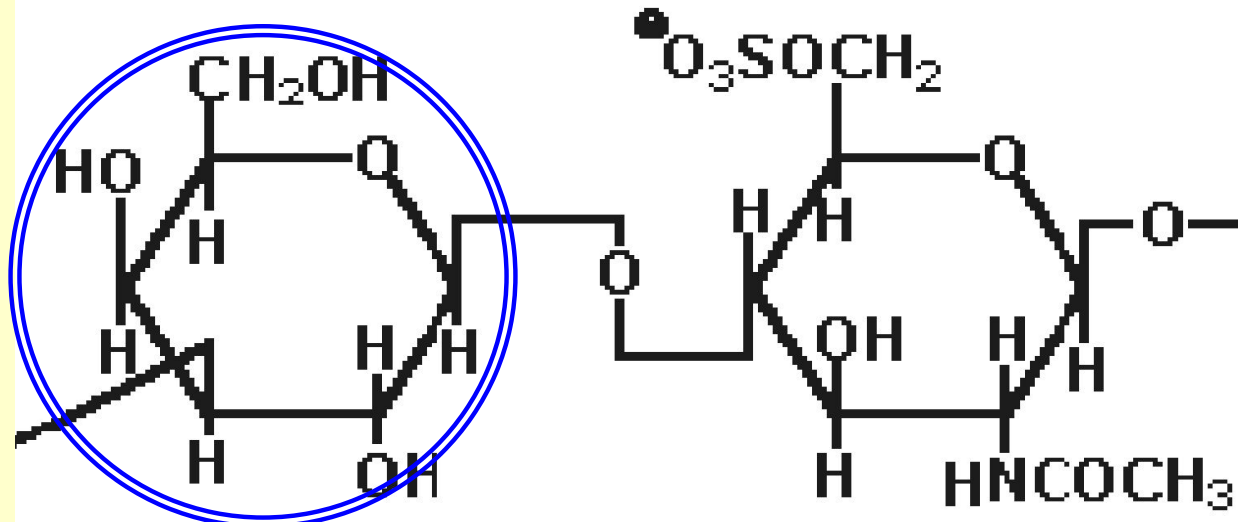
дерматан-сульфаты

(L-идуронат (частично S) + ГалНАц-4-S)



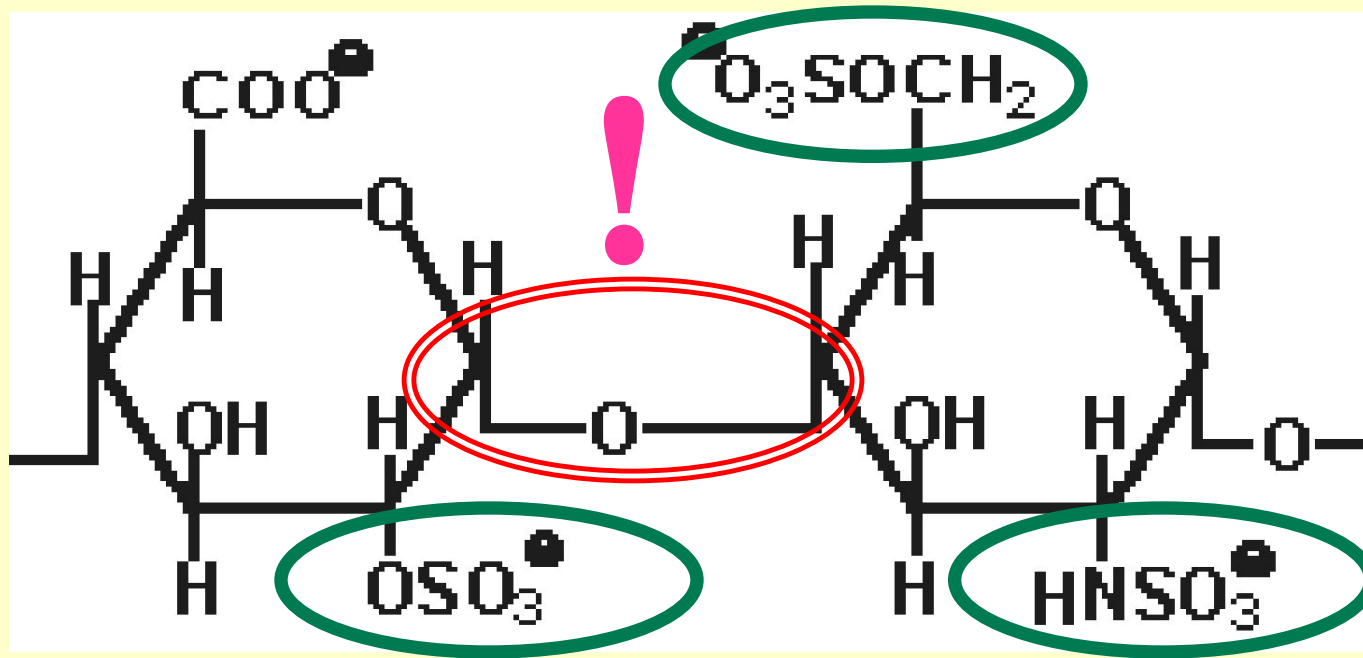
кератан-сульфаты

(D-Гал + ГлюНАц-6-S)



гепарин и гепаран сульфаты

(D-глюкуронат (идуронат)-2-S +
N-S-глюкозамин-6-S)



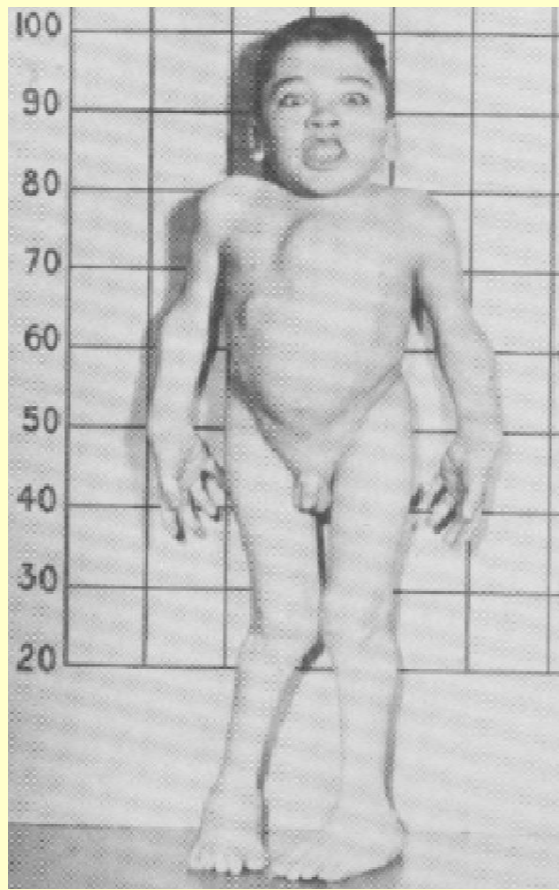
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ –

это заболевания,
обусловленные генетическим
дефектом ферментативного
расщепления **углеводной части**
молекулы различных
протеогликанов и
накоплением в лизосомах
клеток соответствующих **кислых**
гликозаминогликанов.

Хантера



Синдромы Моркио



Марото- Лами

