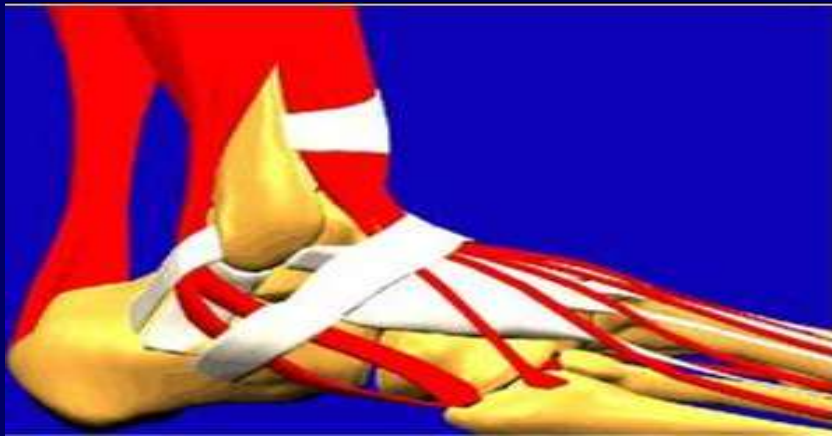


# Биохимия костной ткани

- Состав и функции костной ткани
- Минеральные компоненты костной ткани
- Клетки
- Органические компоненты
- Белки
- Липиды
- Углеводы
- Минерализация костной ткани
- Гормональная регуляция развития костной ткани

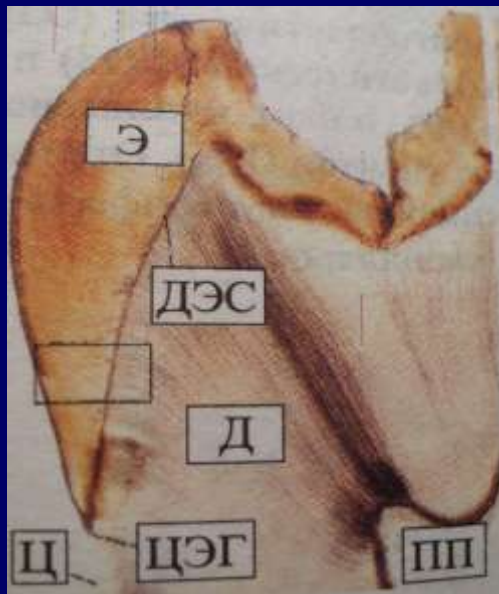
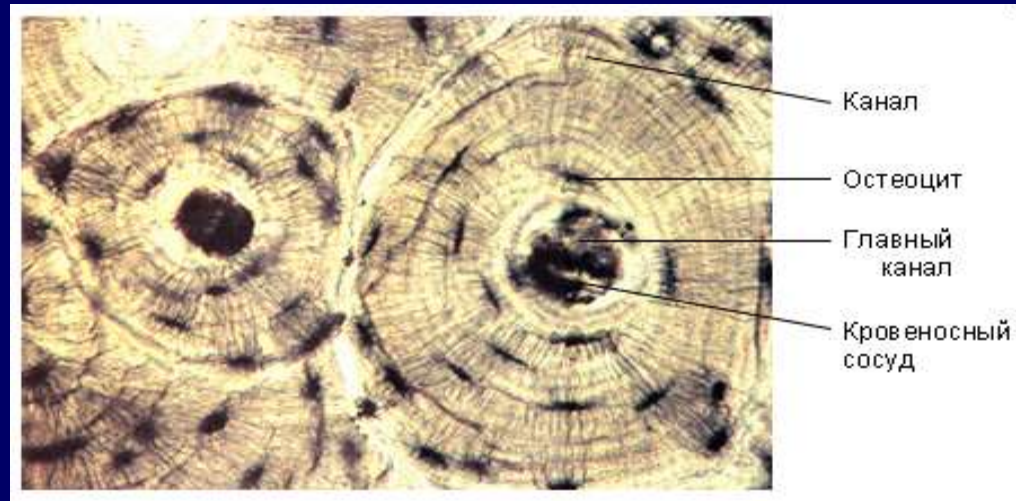
**Для выполнения биологической функции некоторые виды соединительной ткани должны обладать высокой механической прочностью. Это качество достигается благодаря высокому содержанию минеральных веществ.**

**В организме человека различают 4 вида механических тканей**

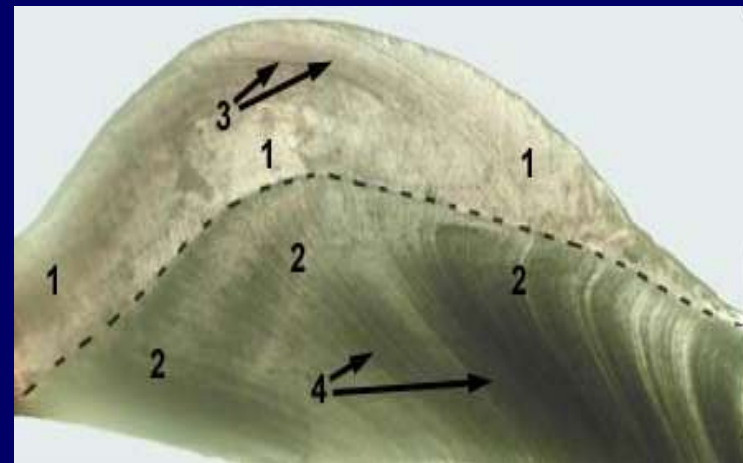


# 4 вида минерализованных (твёрдых) тканей

- **КОСТЬ;**
- **ЦЕМЕНТ;**
- **ДЕНТИН;**
- **ЭМАЛЬ.**



- 1 – эмаль;
- 2 – дентин;
- 3 – эмалевые пучки;
- 4 – дентинные канальцы.



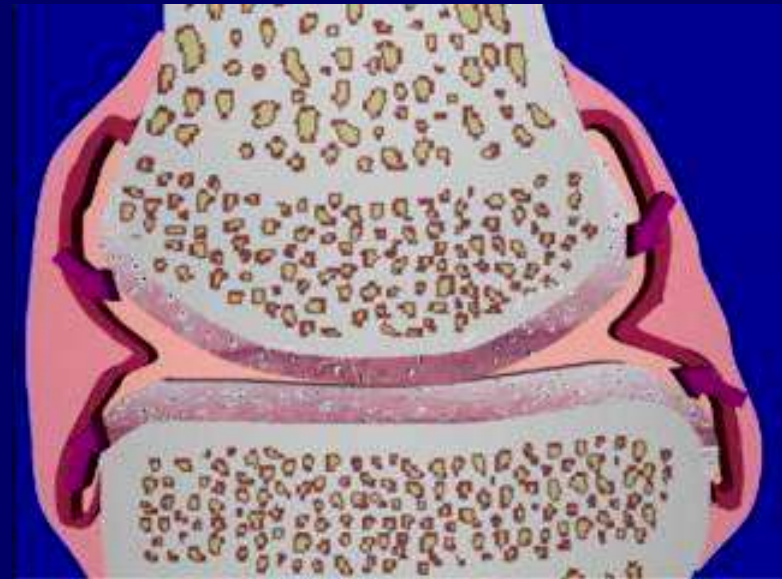
*Твердые ткани состоят из следующих  
компонентов:*

- **неорганические вещества** (*кристаллы-апатиты, аморфные соли и вода*);
- **органическое основное вещество** (*белки, гликозаминогликаны, фосфолипиды*);
- **клеточные элементы.**

**Составные части минерализованных тканей находятся в постоянной перестройке, причем органические вещества и кристаллы все время синтезируются и разрушаются.**

# Функции костной ткани

- структурно-опорная;
- механической защиты;
- депонирующая для многих макро- и микроэлементов;
- поддержание кислотно-основного равновесия внутренней среды.



## *Минеральные компоненты костной ткани*

в **костной** системе сосредоточено:

99% кальция

87% фосфора

50% магния

46% натрия

эти элементы легко мобилизуются и поступают в **кровь**,  
где их концентрация жестко регулируется и составляет

2,1-2,6 ммоль/л для общего  $\text{Ca}^{2+}$

1-1,5 ммоль/л для фосфора.

# Количественный состав макроэлементов в минерализованных тканях

[назад](#)

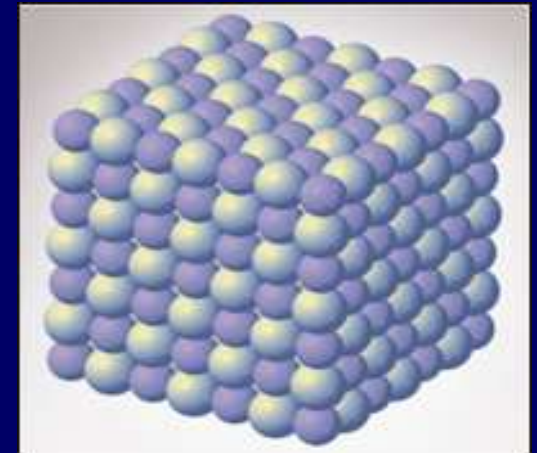
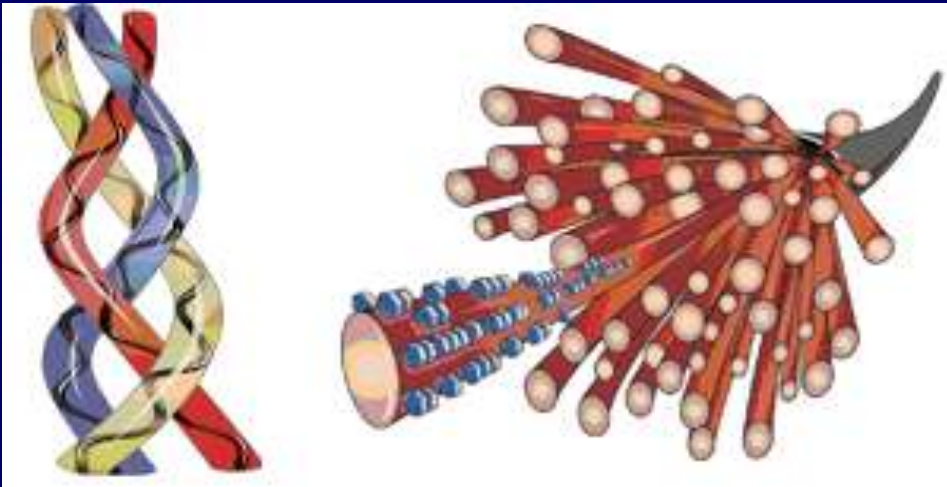
Элементы	г/на 100 г ткани (грамм - проценты)			
	Эмаль	Дентин	Цемент	Кость
$\text{Ca}^{2+}$	32-39	26-28	21-24	24
$\text{PO}_4^{3-}$	16-18	12-13	10-12	11
$\text{CO}_3^{2-}$	1.9-3.6	3.0-3.5	2.0-4.3	3.9
$\text{Na}^+$	0.25-0.9	0.6-0.8	-	0.8
$\text{Mg}^{2+}$	0.25-0.56	0.8-1.0	0.4-0.7	0.3
$\text{Cl}^-$	0.19-0.3	0.3-0.5	-	0.01
$\text{K}^+$	0.05-0.3	0.02-0.04	-	0.2
фториды	0.5	0.1	-	0.5
Ca/P	1.5-1.68	1.6-1.7	1.6-1.7	1.6-1.7



## *Минеральные компоненты костной ткани*

**Неорганические вещества кости имеют правильное расположение в форме кристаллов шириной от 20 до 50 А и длиной до 500 А.**

**Вследствие такого строения образуется огромная поверхность около 200 м<sup>2</sup>/г костной ткани.**



Общая формула апатитов:



Состав идеального гидроксиапатита (ГАП)  
соответствует

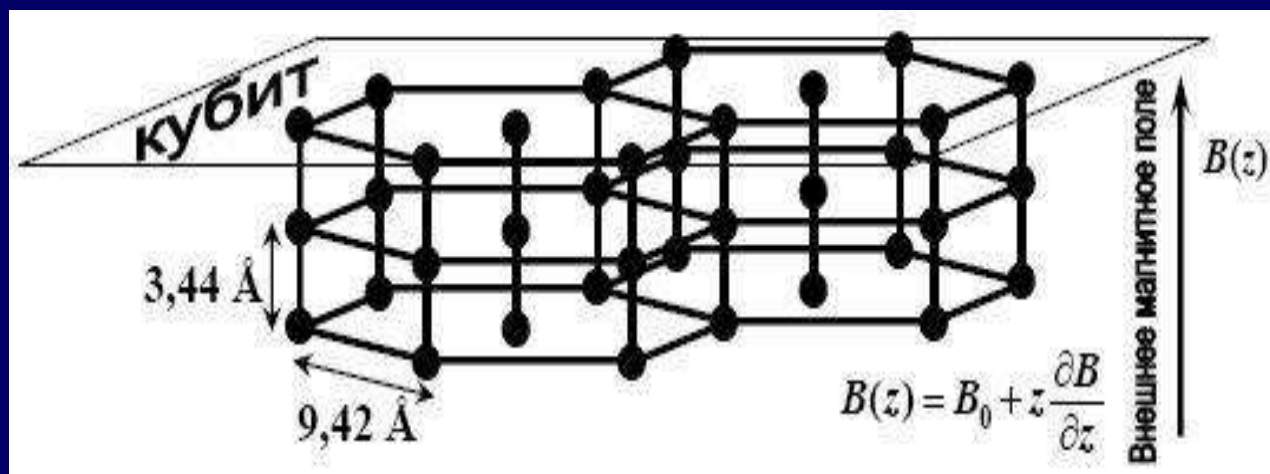


молярный

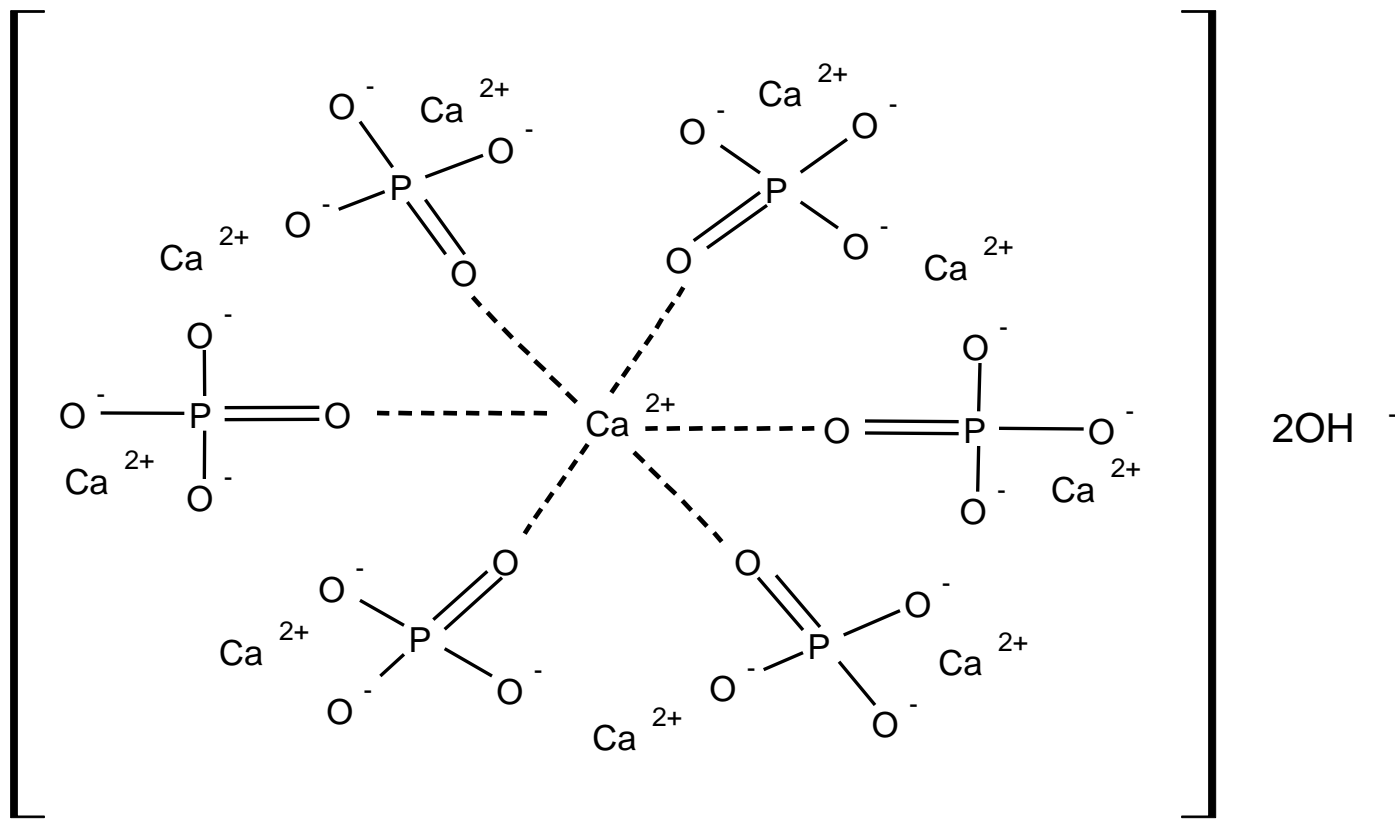
кальциево-фосфатный коэффициент

$$10/6 = 1,67,$$

Апатиты образуют очень стабильную ионную решётку (точка плавления выше  $1600\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в которой ионы тесно контактируют между собой и удерживаются за счет электростатических сил.



# Элементарная ячейка гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



**На поверхности кристаллов апатита может адсорбироваться значительное количество ионов.**

**Фосфат и цитрат относятся к анионам, которые связаны в костях. Большое количество карбоната и фосфата связывается путем поверхностной адсорбции.**

**В составе кости могут возникать дальнейшие изменения вследствие обмена ионов и рекристаллизации. Благодаря этим процессам возникает динамическое равновесие в неорганических составных частях кости.**



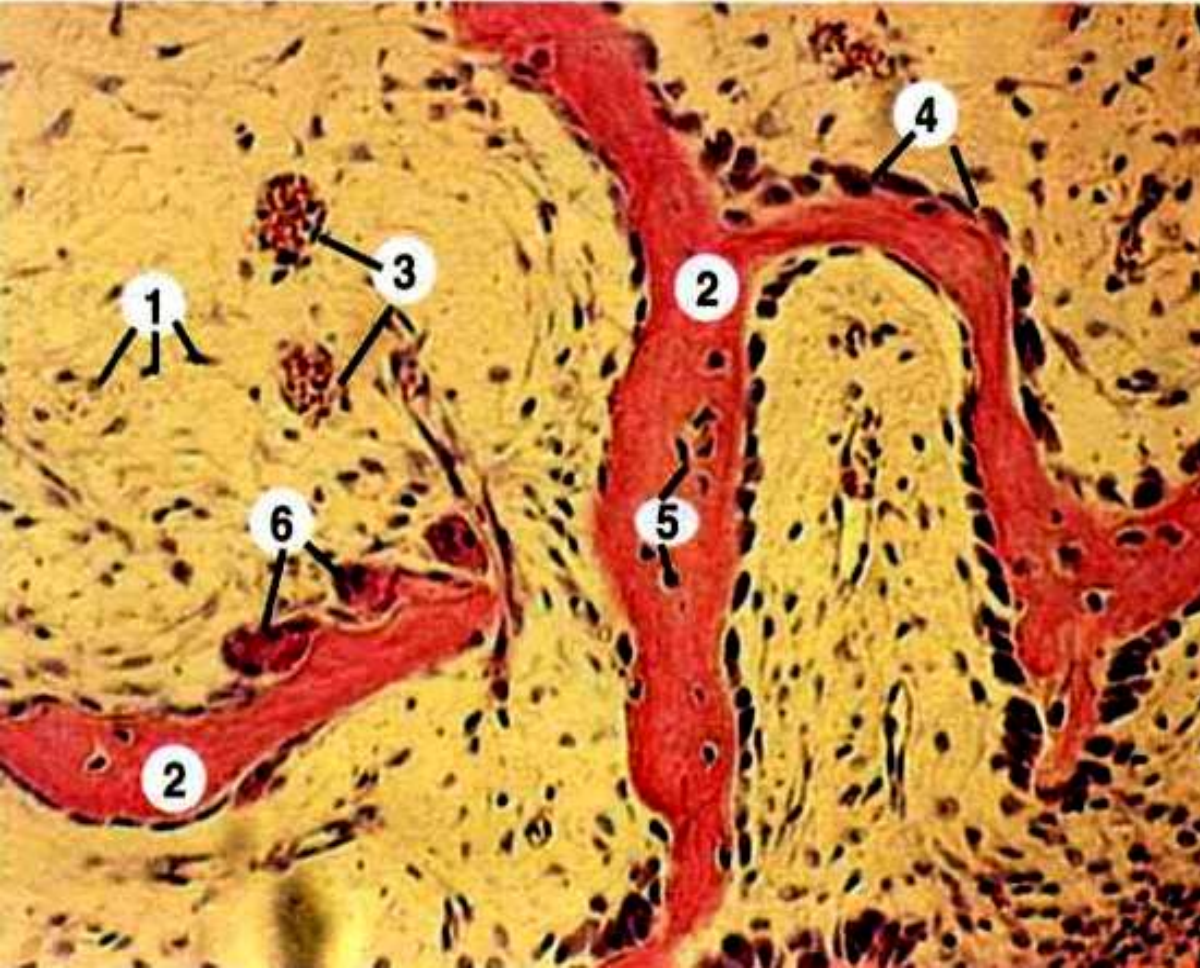
**Обмен минералов особенно быстро происходит в поверхностных частях кости и, в частности, сильно выражен в губчатом слое трубчатых костей, который представляет часть кости с лабильным активным обменом веществ. Этот обмен обеспечивается хорошим кровоснабжением.**

# *Клетки*

**остеобласты** - осуществляют построение  
костной ткани

**остеокласты** - осуществляют разрушение  
костной ткани,

**остеоциты** — клетки «замурованные» в  
кальцифицированном  
межклеточном пространстве.



**1-мезенхимальные клетки**

**2-трабекулы, или балки, формирующей кости;**

**3- кровеносные сосуды возле костных трабекул.**

**Клетки костных балок (трабекул).**

**4- остеобласты: находятся на периферии балки. Имеют полигональную форму и резко базофильную цитоплазму. Образуют органические компоненты матрикса кости.**

**5- остеоциты: находятся в глубоких слоях трабекулы, где заключены в костные лакуны.**

**6- остеокласты: находятся на периферии трабекулы. Это крупные многоядерные клетки с оксифильной цитоплазмой. Разрушая костное вещество, образуют в трабекуле углубления.**



# *Органические вещества кости*

Биологическая роль белковой матрицы минерализованных тканей :

1. **структурная:** у всех млекопитающих минерализация осуществляется только на белковой матрице;
2. **регуляторная**

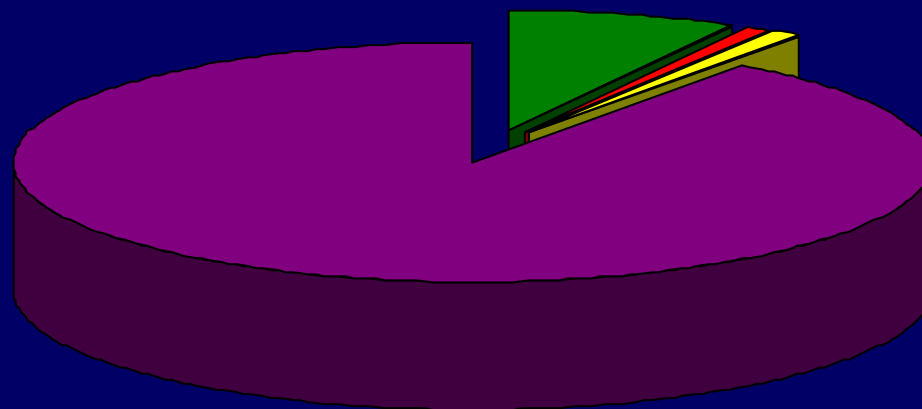
# регуляторные функции белковой матрицы

- стимулируют **МИТОЗЫ** предшественников клеток твердых тканей и являются *митогенами*;
- воздействуют на **дифференцировку** и созревание клеток. Эти вещества называют *морфогены*;
- осуществляют межклеточные взаимодействия, **прикрепление** клеток к межклеточному матриксу, взаимосвязь органической основы с минеральными компонентами - *адгезины*;
- вызывают направленное движение клеток (**хемотаксис**) – *хемоаттрактанты*.

## *Органическое вещество костей состоит:*

- примерно на 90%-95% из коллагена I типа (КЛГН-1),
- от 3% до 8% массы приходится на неколлагеновые белки кости(НКБ) и фосфолипиды,
- 1% составляют кислые и нейтральные гликозаминогликаны(ГАГ), которые в качестве скрепляющей субстанции располагаются между ГАП,
- Костная ткань обнаруживает относительно большое количество цитрата (1%).

## Органические вещества кости

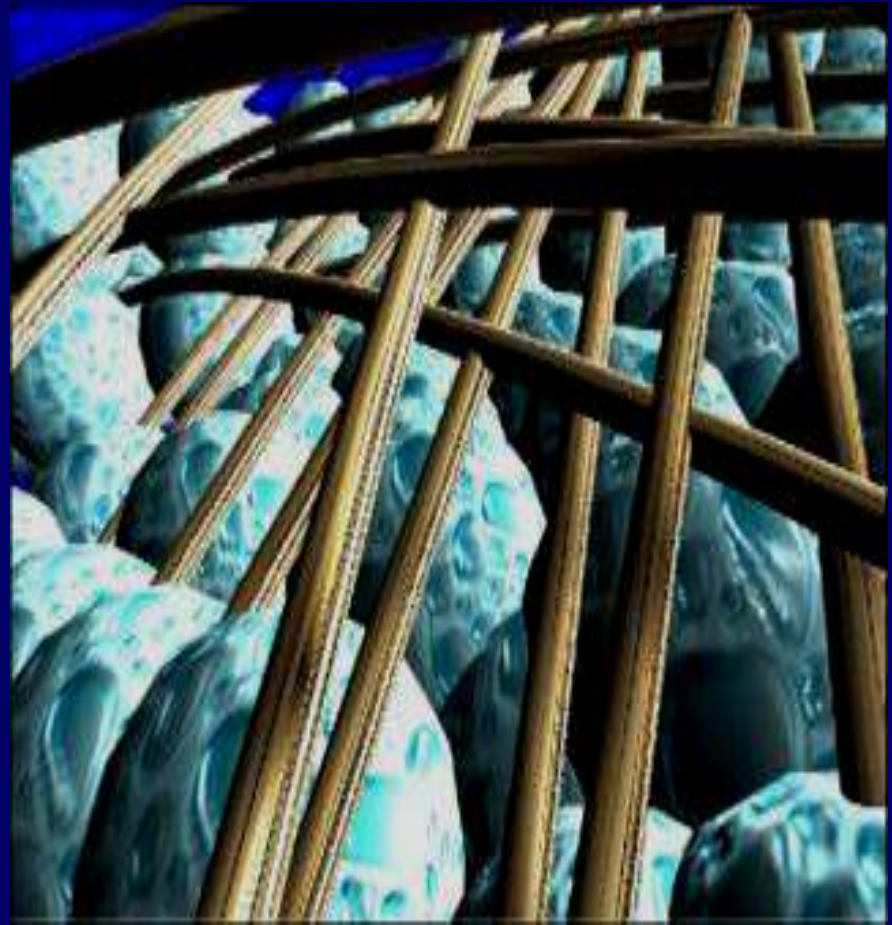


- неколлагеновые белки кости и фосфолипиды 3% - 8%
- кислые и нейтральные гликозаминогликаны 1%
- цитрат 1%
- коллаген I типа 90% - 98%

Прочностные свойства костной ткани определяются совокупностью трех компонентов:

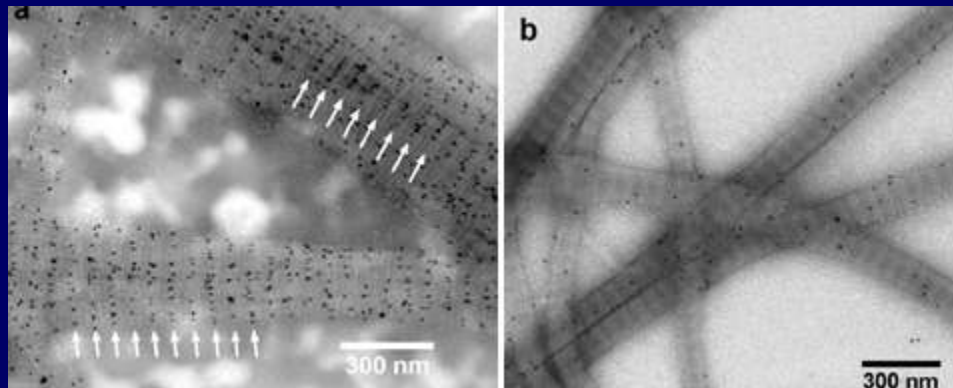
- коллаген – прочность;
- протеогликаны – эластичность;
- ГАП - жесткость.

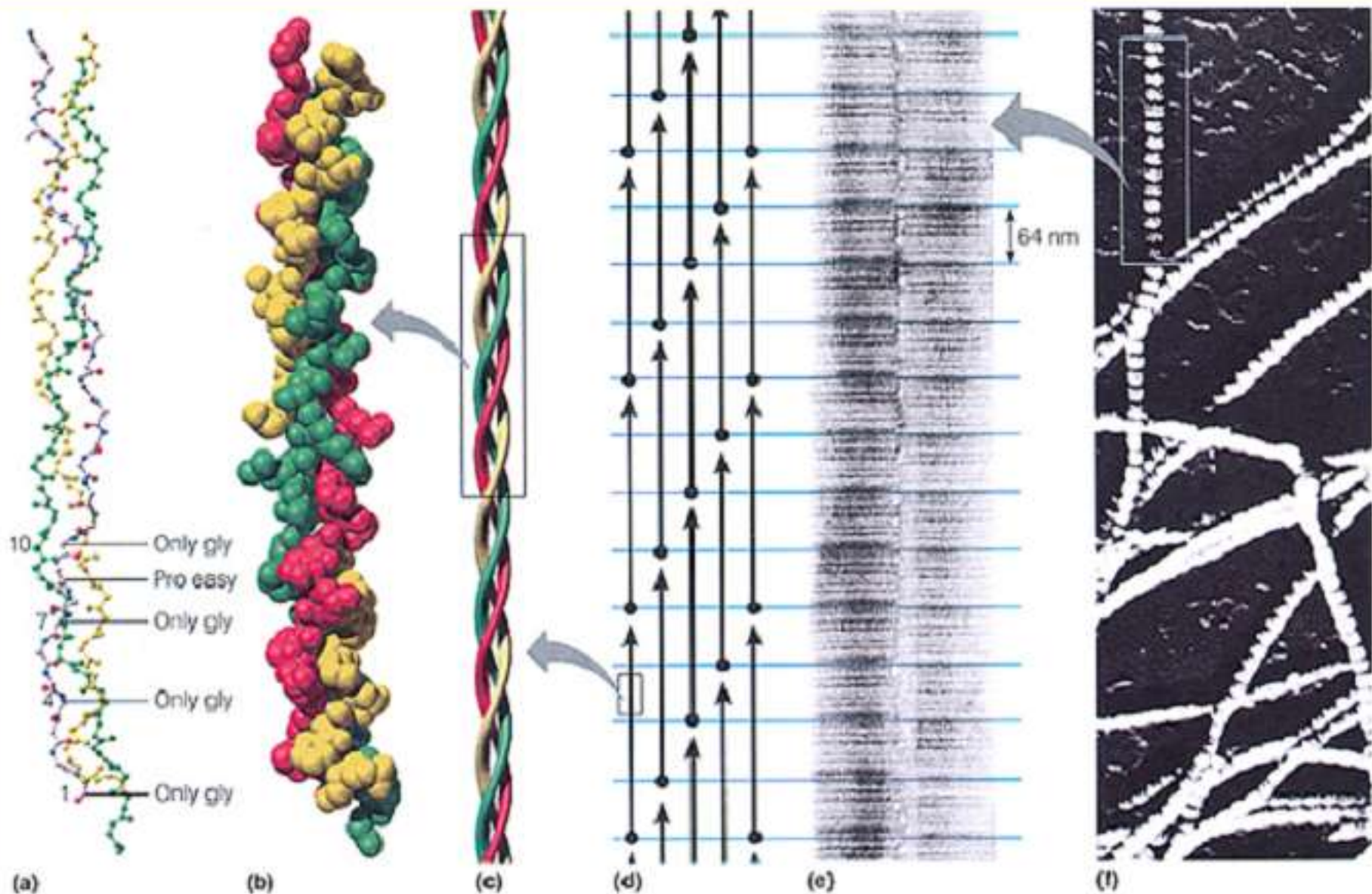
Таким образом, кость (а также дентин и цемент) организована на подобие железобетона: коллаген и протеогликаны выполняют роль арматуры, а ГАП роль бетона.



# Коллаген I типа

Коллаген – основной структурный компонент межклеточного матрикса.







# *Белки*

В составе кости представлен только **коллаген I** типа (КЛНГ-1)

особенности:

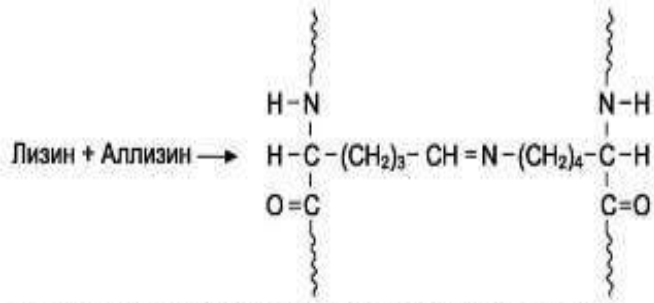
- имеет меньше поперечных связей
- связи формируются только посредством аллизина.
- способен участвовать в минерализации, образуя комплексы с гидроксиапатитами.

А

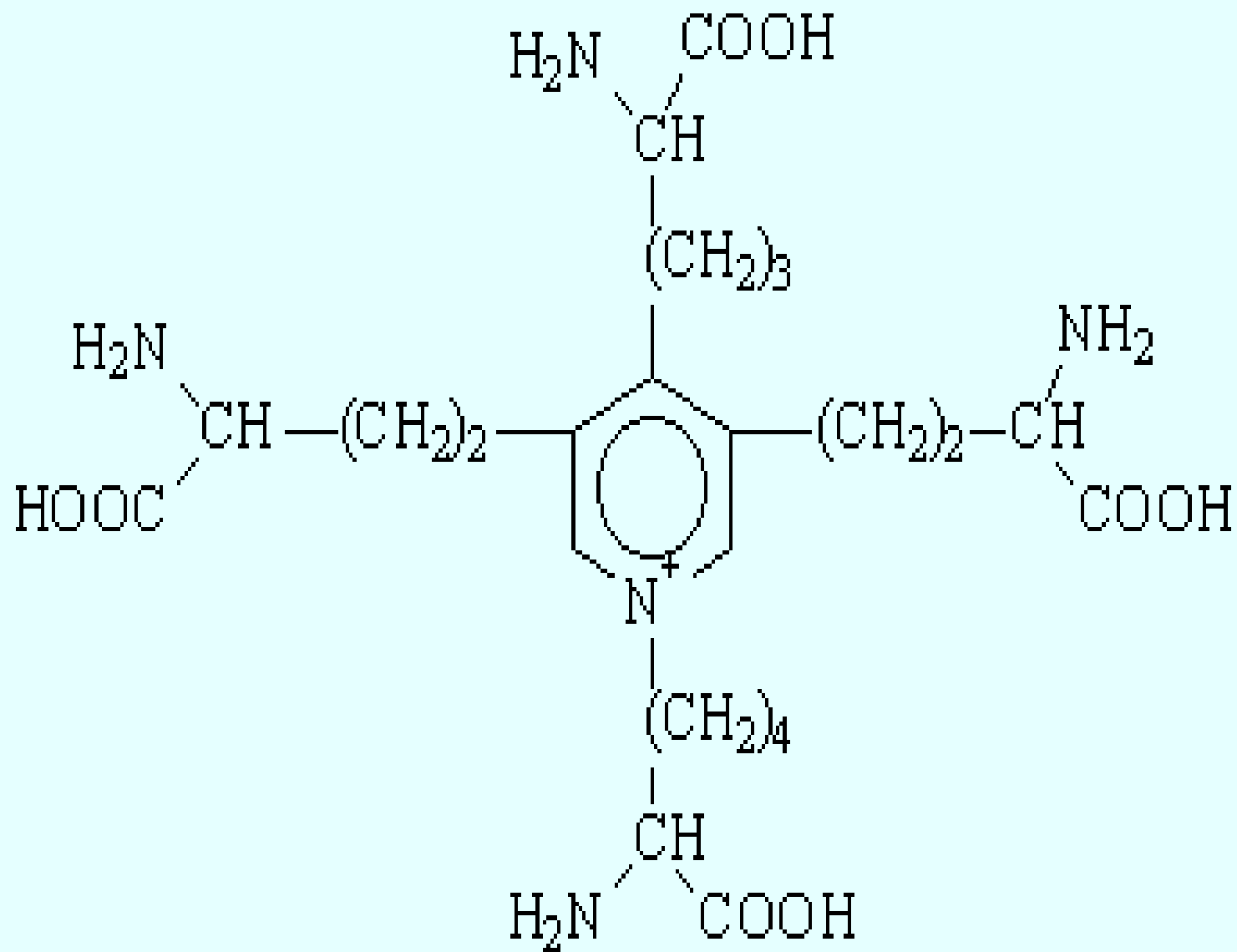


т.е. 2 лизина → 2 аллизина → альдольная конденсация → альдольные поперечные связи

Б



Альдиминные поперечные связи (шиффовы основания)



КЛГН-1 способен участвовать в минерализации, образуя комплексы с гидроксиапатитами, только в составе костной ткани, дентина и цемента (в сухожилиях, коже - КЛГН-1 не минерализуется). Эти различия в свойствах КЛГН-1 разных тканей определяются наличием в минерализующихся тканях особых неколлагеновых регуляторных белков и ферментов.

Способность к минерализации определяется наличием в кости особых неколлагеновых регуляторных белков и ферментов

Наиболее важные неколлагеновые белки (НКБ) костного матрикса синтезируются остеобластами и остеоцитами, являются гликопротеидами или гликофосфопротеидами и выполняют роль регуляторов короткодистантного действия.

# Белки костной ткани

Белок	Mr	Отличительные признаки
<b>Гликопротеины</b>		
Остеонектин	43000 – 46000*	Гликозилированный, фосфорилированный протеин; множественная низкая аффинность к $Ca^{2+}$
Щелочная фосфатаза	S – S димер, 50000 – 80000*	Связывание $Ca^{2+}$
ВAG-75	75000	Содержит 60% углеводов (7% - сиаловая кислота), 8% фосфатов
<b>Белки, содержащие <math>\gamma</math>-карбоксиглутаминовую кислоту</b>		
Gla-протеин матрикса	15000	Одна внутримолекулярная связь S – S, 5 остатков gla
Остеокальцин	12000 – 14000* 5800**	Одна внутримолекулярная связь S – S, 3 – 5 остатков gla, связывание с гидроксиапатитом, зависимое от gla

# Белки костной ткани

## Белки, содержащие RGD

<b>Тромбоспондин</b>	S – S тример, 150000	Связывание Ca <sup>2+</sup> и гидроксиапатита, сайты связывания такие же, как у фибронектина; связывается с остеонектином; клеточная адгезия
<b>Фибронектин</b>	S – S димер, 250000	Сайты связывания с поверхностью клеток, фибрином, гепарином, бактериями, желатином, коллагеном, ДНК; начальное прикрепление клеток
<b>Витронектин</b>	70000	Связывается со многими белками матрикса и сыворотки, ответственными за прикрепление клеток
<b>Остеопонтин</b>	45000 – 75000* 41500**	Содержит N- и O-связанные олигосахариды, фосфосерин и тирозин, участвует в прикреплении клеток
<b>Костный сиалопротейн</b>	~75000* 33500**	Содержит 50% углеводов (12% - сиаловая кислота); у некоторых видов происходит сульфатирование тирозина; участвует в прикреплении клеток

# Остеонектин

- гликопротеин, богатый аминокислотами Глу, Асп, Арг, радикалы которых пространственно сближены
- адгезин, связывающий (через углеводный компонент) коллаген I типа и гидроксиапатиты
- образует центры кристаллизации
- секретируется зрелыми остеобластами и функционально активными остеоцитами.

по количеству остеоネクтина в кости можно судить о степени дифференцировки костных клеток.



# Остеокальцин

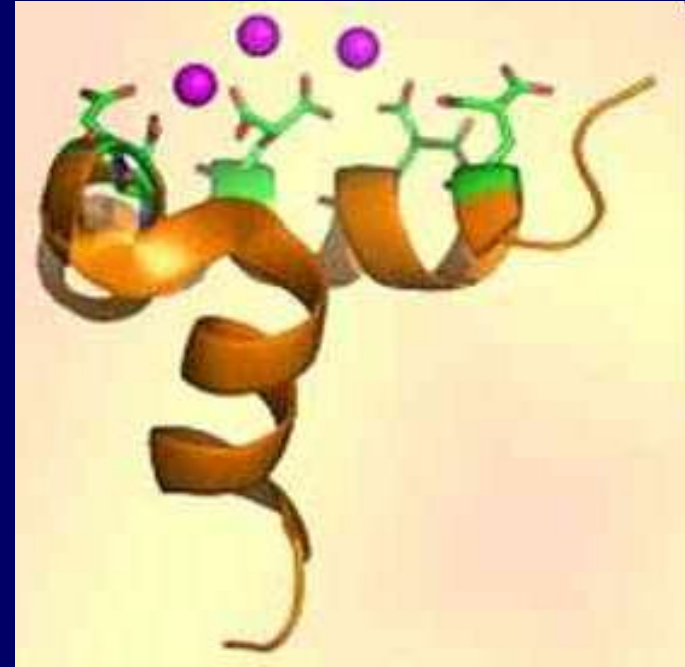
занимает второе место среди неколлагеновых белков кости (10-20 %),

синтезируется в остеобластах и остеоцитах,

располагается в этих же клетках, а также в межклеточном матриксе.

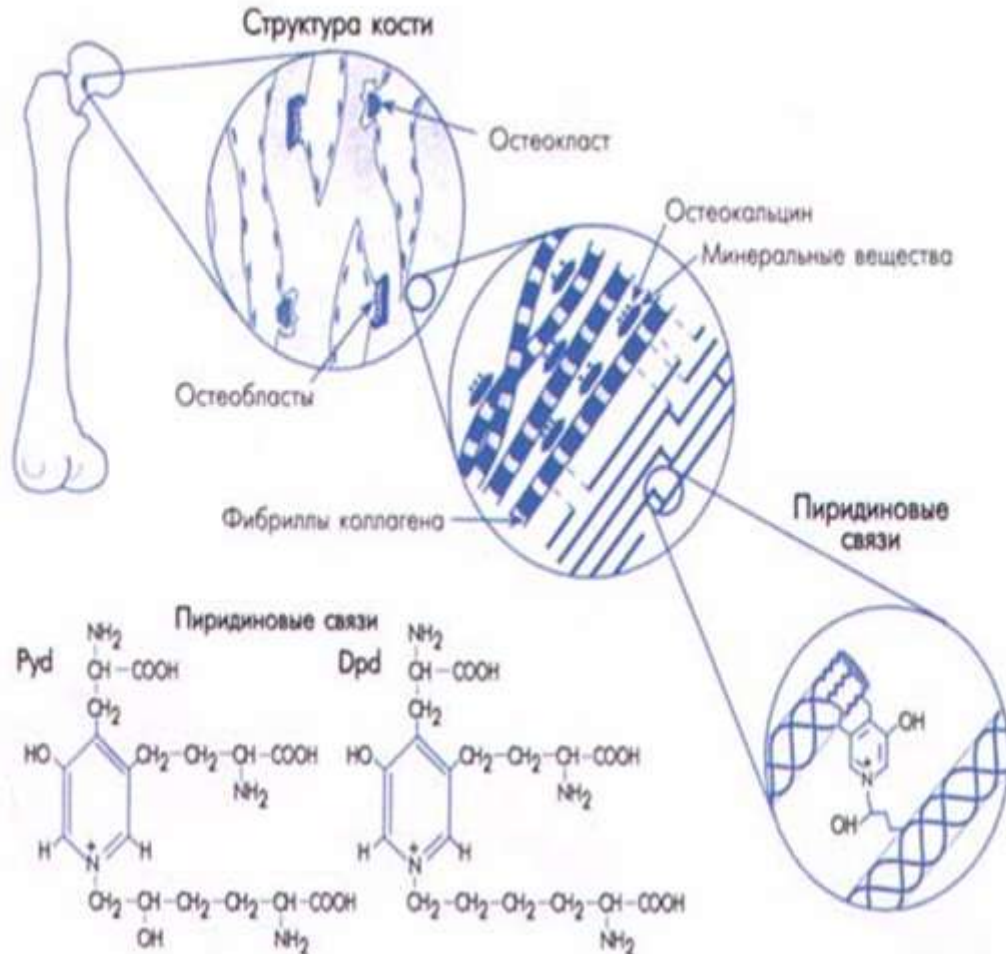
низкомолекулярный кислый белок, состоящий из 49 АМК, среди которых 3  $\gamma$ -карбоксиглутамат

Связанный с  $\text{Ca}^{2+}$  остеокальцин является фактором хемотаксиса для остеокластов.



# Остеокальцин

рис.1 Схематическое изображение участка пиридиновых связей и остеокальцина в формировании структуры костной ткани (схема представлена S.P. Robins и публикуется с его согласия)



Предполагаются две основные функции остеокальцина:

- Предохранение кости от избыточной минерализации.
- Запуск процессов ремоделирования кости

Концентрация остеокальцина в крови является показателем интенсивности метаболизма кости.

## *Костный сиалопротеин*

- составляет  $\approx 5\%$  от всех НКБ кости, синтезируется в остеобластах, остеоцитах, остеокластах и представляет собой кислый гликопротеин с большим содержанием (20%) сиаловых кислот.

КСП выполняет функции:

- гликопротеина, связывающего клетки с КЛГН-1;
- фактора резорбции матрикса кости.

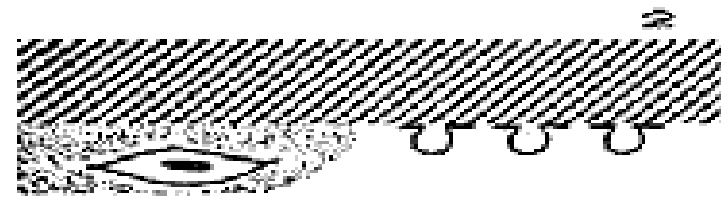
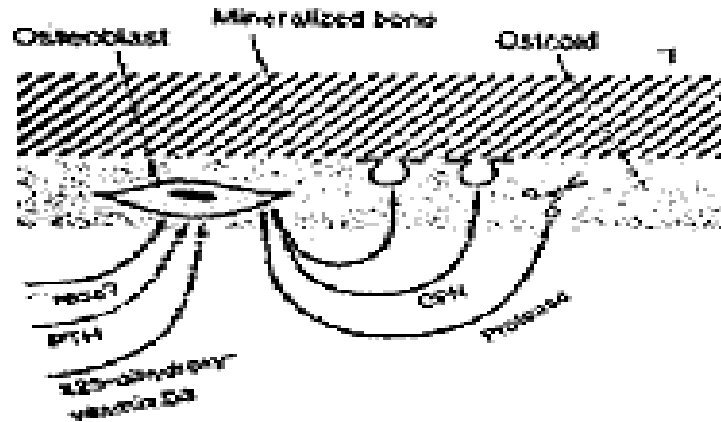
# *Остеопонтин*

кислый гликопротеин, содержащий сиаловые кислоты; обнаружен в остеобластах и остеоцитах.

Основная роль ОП - адгезия клеток кости с гидроксиапатитами, которая опосредуется пентапептидом: ГЛУ-АРГ-ГЛИ-АСП-СЕР, локализованном в центре белковой молекулы.

ОП связан также с мембранными рецепторами остеокластов, регулирует их активность и, соответственно, процессы резорбции костной ткани

# Остеопонтин



# *Морфогенетический белок кости*

(МБК)  
белок,

- олигомерный белок, выделяемый разрушающимися остеоцитами
- обладает морфогенетической активностью
- вызывает дифференцировку в скелетогенные клетки перицитов (клеток, локализованные вдоль сосудов).
- ингибитор остеоиндукции – пептид (1,5-2,0 кДа), богатый ГЛИ, может входить в состав олигомерного белка - МБК, но возможно существует самостоятельно.

# Фактор роста скелета(ФРС)

- термо- и рН-стабильный белок, Оказывает двойное регуляторное влияние:

- митогенное - стимулирует деление скелетогенных клеток;
- морфогенное - вызывает дифференцировку скелетогенных клеток в остеогенные.

Действие ФРС на клетки-мишени индукционное (клетка переходит в активное состояние после кратковременного контакта с белком).

# *Костноэкстрагируемые факторы роста(КЭФР)*

- два гликопротеина ( 25 и 10 кДа)

Вызывают митогенный эффект у остеогенных клеток контактным способом (митозы продолжаются, пока КЭФР связан с мембраной).



# *Нуклеиновые кислоты*

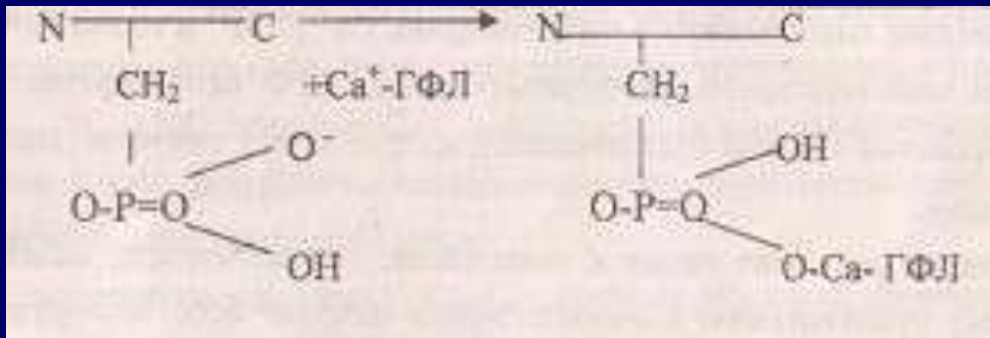
количество РНК превышает содержание ДНК в 1,5-2,0 раза.

Интенсивность образования органического матрикса костной ткани коррелирует с концентрацией РНК в остеобластах, поскольку количество РНК в клетках отражает активность их биосинтетических процессов.

# Липиды

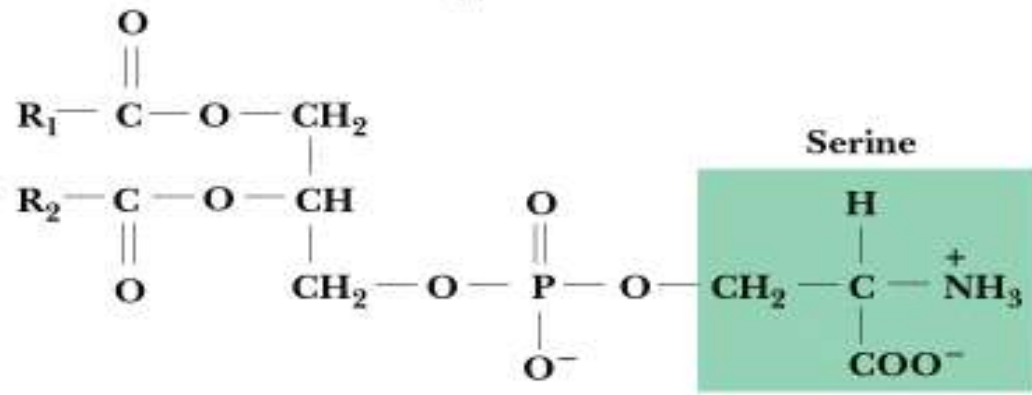
играют ведущую роль:

- в начальных этапах минерализации, связывая  $\text{Ca}^{2+}$ ,
- в реализации непрерывного роста кристаллов гидроксиапатитов;
- в осуществлении функции посредников для комплексования гидроксиапатитов с белковой матрицей



# Липиды

Среди липидов костной ткани наибольшее значение имеют глицерофосфолипиды  
Находящиеся в молекуле глицерофосфолипида остатки фосфорной кислоты или  $-\text{COO}-$  группа заряжены отрицательно и способны присоединять  $\text{Ca}^{2+}$ .



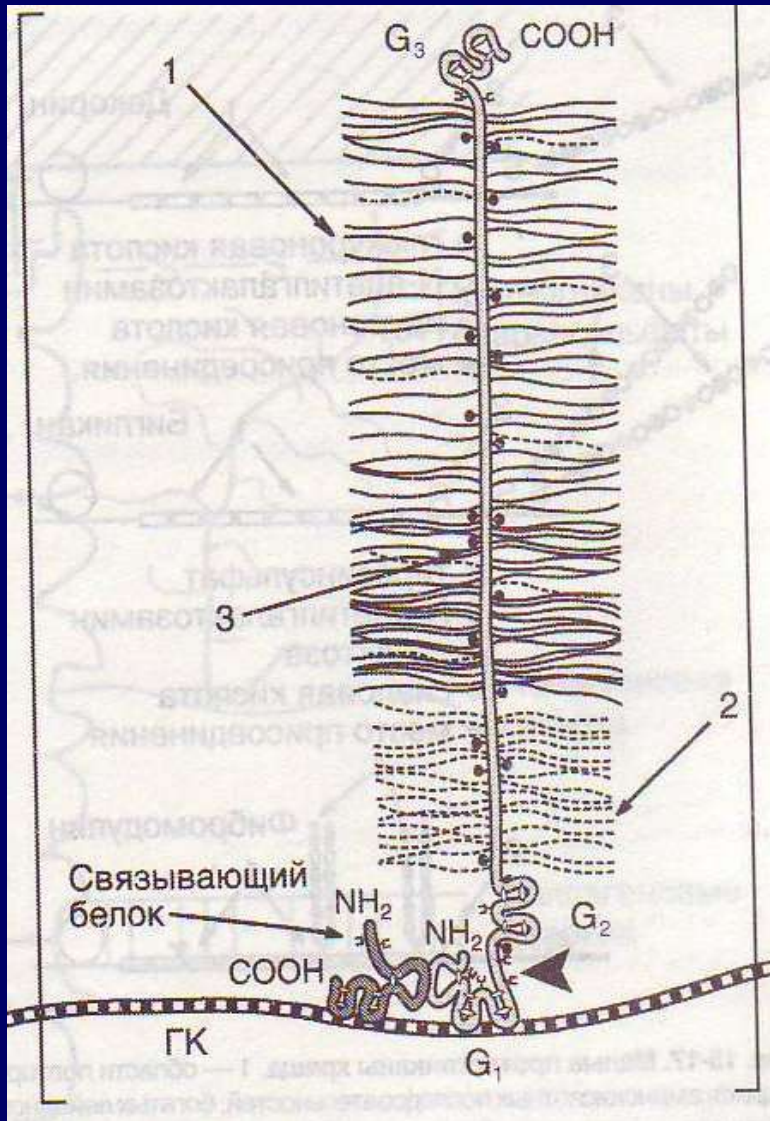
Phosphatidylserine

## *Углеводы*

Углеводы в костной ткани локализованы внутри- и внеклеточно. Внутриклеточные углеводы представлены гликогеном, а внеклеточные - гликозаминогликанами.

Содержание гликогена в костной ткани с увеличением возраста остеобластов снижается с 15-20 мг % до 5-10 мг %. В остеоцитах гликогена нет.

# Углеводы



Среди гликозаминогликанов наибольшая доля приходится на хондроитин-4-сульфат; кератансульфаты и гиалуроновая кислота содержатся в небольших количествах.

Хондроитинсульфаты являются простетическими группами протеогликанов, обеспечивая соединение с коллагеном 1 типа.

# Углеводы

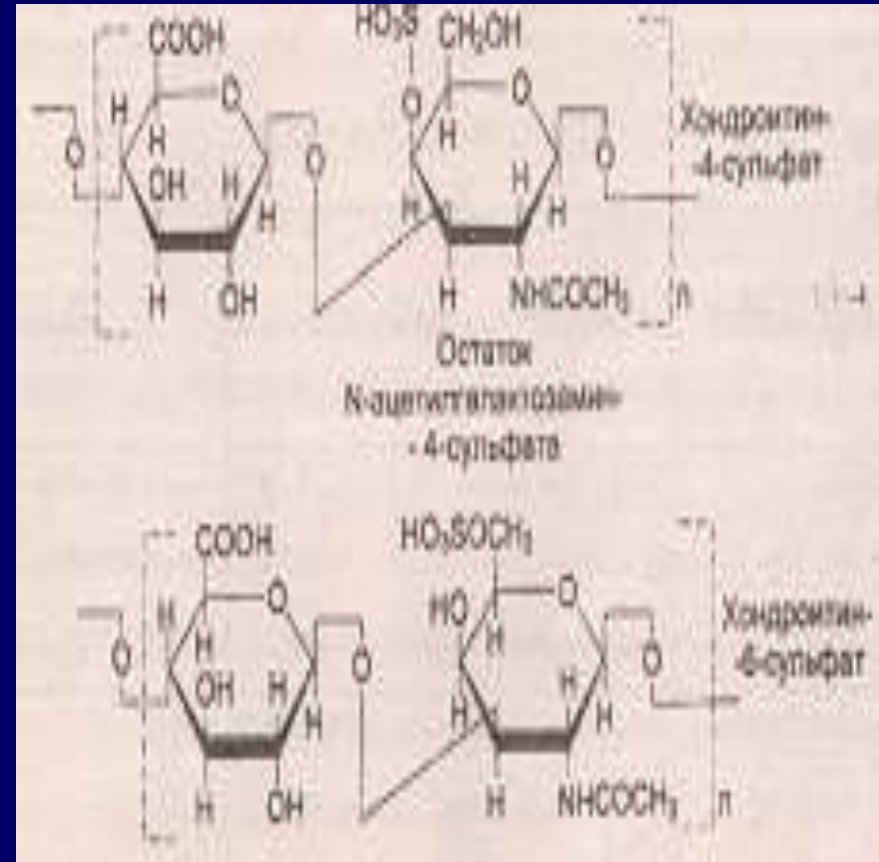
■ СВЯЗЫВАЮТ

$\text{Ca}^{2+}$

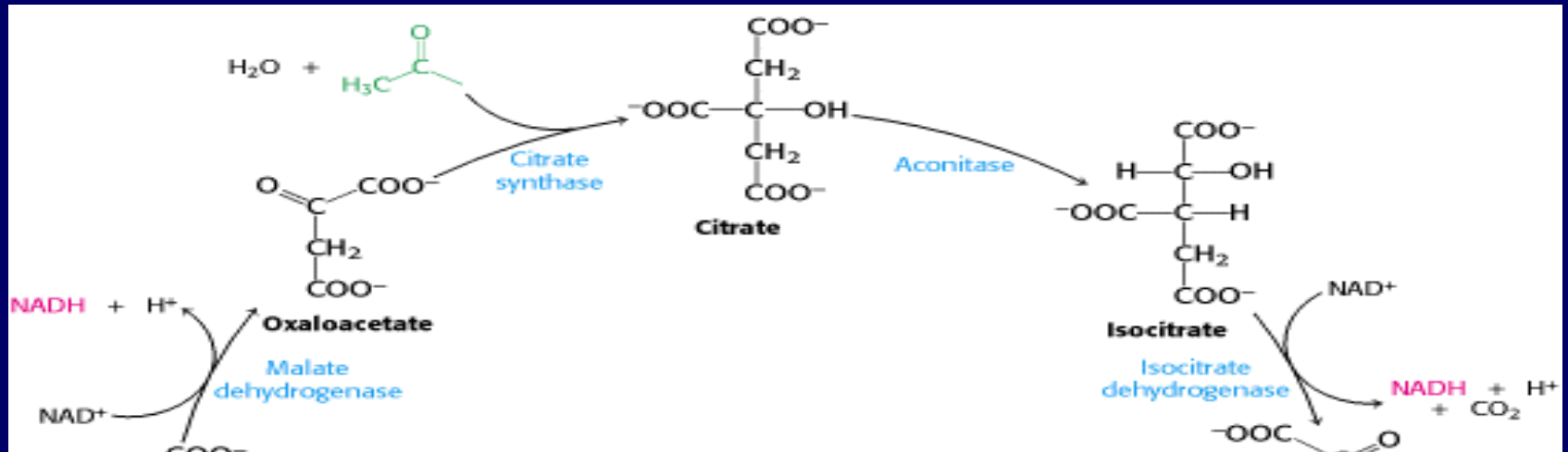
сульфогруппами,

■ активно участвуют в минерализации костной ткани.

Завершение оксификации характеризуется уменьшением доли сульфатированных гликозаминогликанов.



# Цитрат



Низкомолекулярное органическое соединение

- **ЦИТРАТ** присутствует в костной ткани в относительно большом количестве - до 1 % от общей массы, что в 20 раз больше, чем в печени.

## *Цитрат*

Цитрат образует растворимые соли  $\text{Ca}^{2+}$

**Функция:** обеспечивает поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в минерализующиеся ткани.

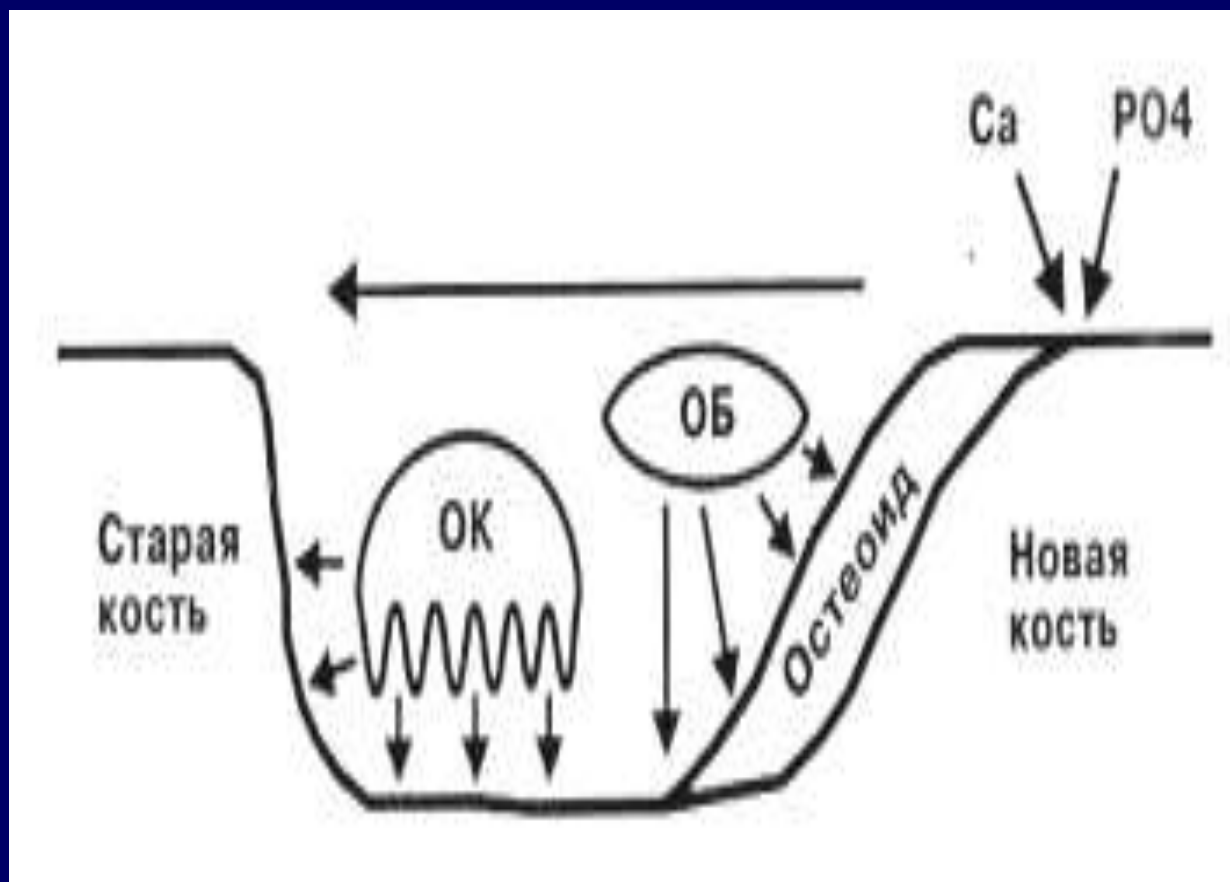
Реакция  $\text{Ca}^{2+}$  с цитратом зависит от рН среды, концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и других факторов.

**Регуляция:** гормон паращитовидных желез повышает продукцию цитрата



# Ремоделирование костной ткани

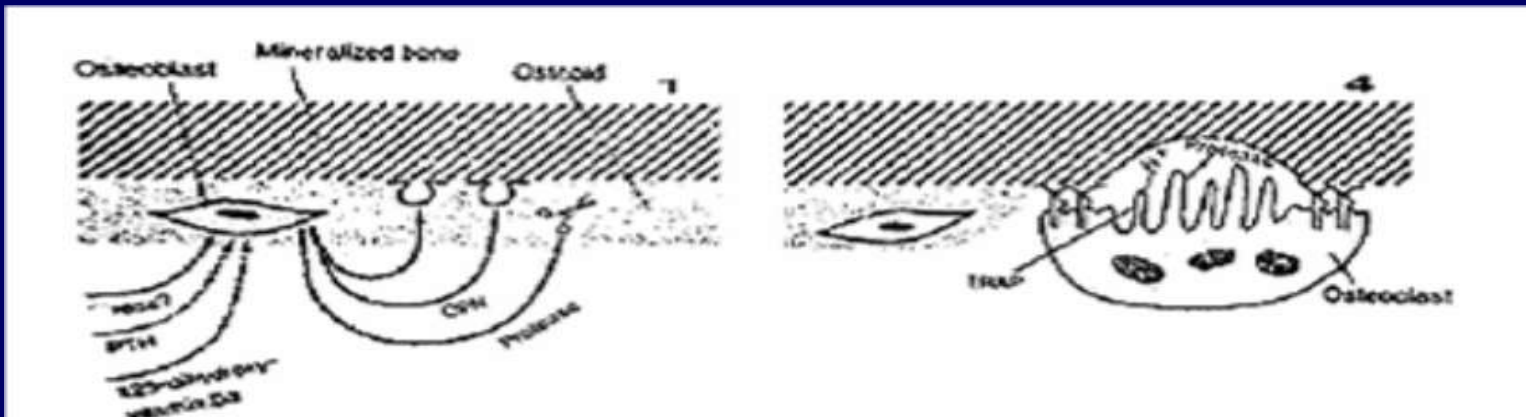
- Резорбция
- Реверсия
- Минерализация
- покой



# Резорбция —

Начинается с активации **остеобластов** внешними и внутренними факторами, они вырабатывают цитокины (привлекающие проостеокласты), RANKL (активирует остеокласты), остеопротегрин (снижает действие RANKL)

Активированные **остеокласты** вырабатывают кислую коллагеназу (разрушают кость)



# Реверсия –

**Остеокласты** разрушают связь с поверхностью кости – резорбция замедляется

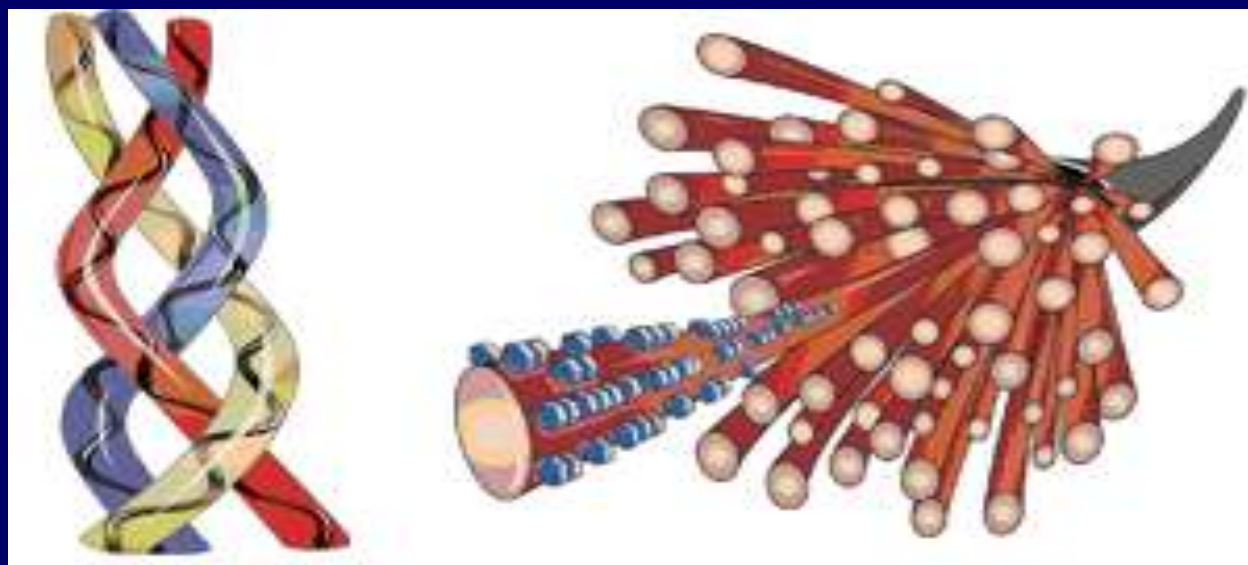
Высвобождаются факторы роста и активируют **остеобласты**. Начинается синтез белков, формирующих межклеточный матрикс – начинается костеобразование



# Минерализация

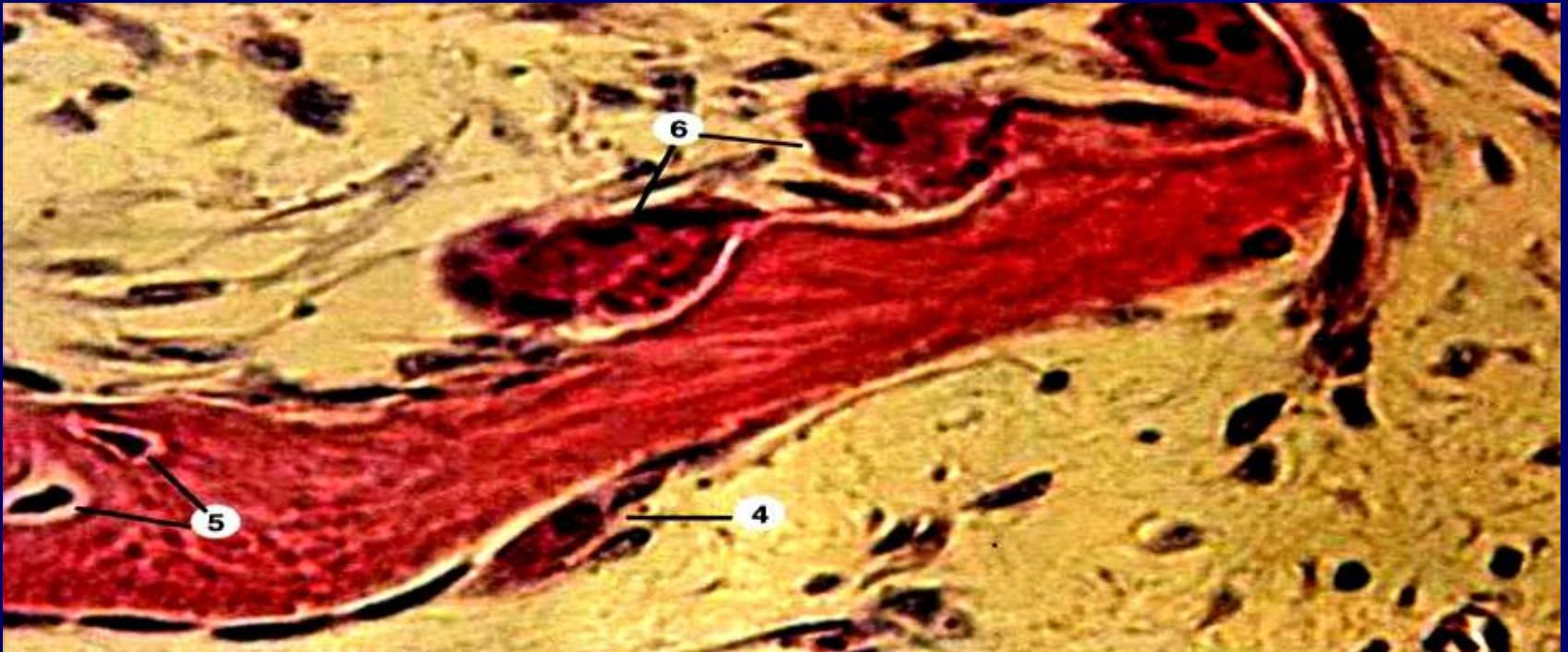
отложение кристаллов гидроксиапатитов в ранее образованный органический матрикс

- образование мембранных пузырьков
- формирование центров кристаллизации
- рост микрокристаллов



# ПОКОЙ

Остеобласты замуровываются в минерализованный матрикс, теряют активность, превращаются в **остеоциты**



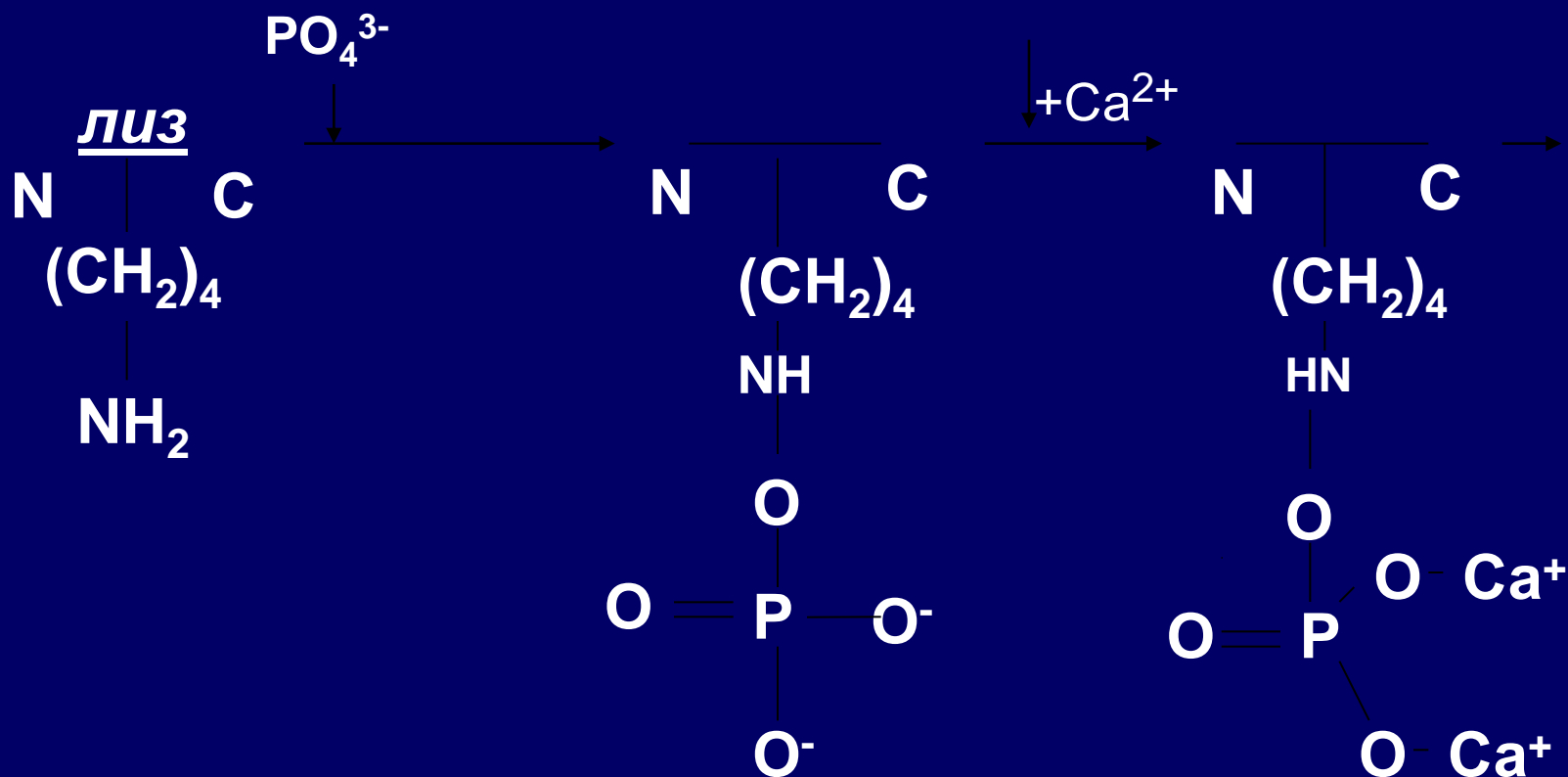
# условия образования центров кристаллизации

- сформированность органического матрикса,
- наличие достаточного количества  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ ,
- активность щелочной фосфатазы, мобилизующей  $\text{PO}_4^{3-}$
- активность пирофосфатазы, разрушающей  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$  (ингибитор кристаллообразования).
- достаточное количества кислорода для образования АТФ

# Минерализованный коллаген

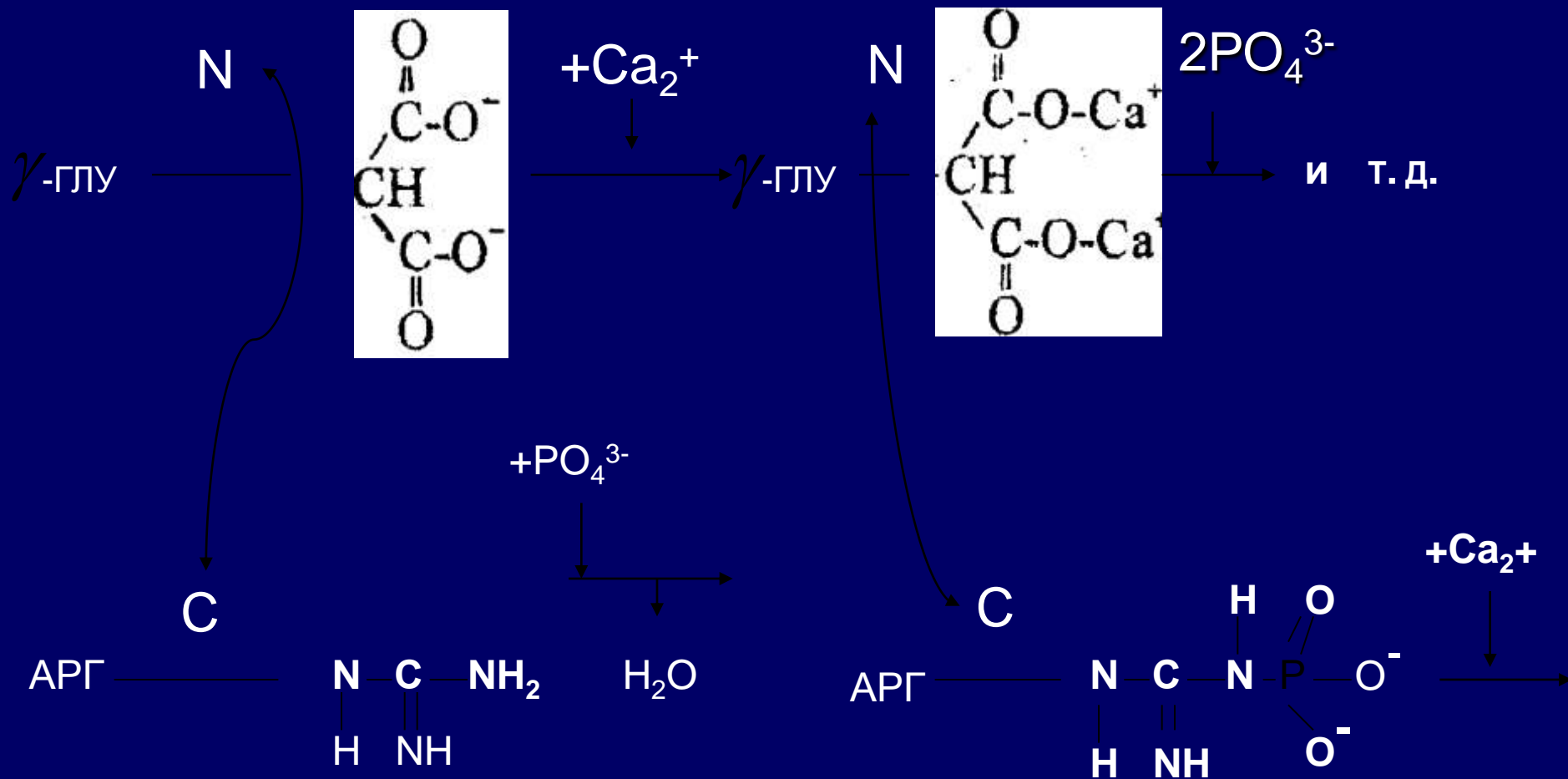


Фиксация фосфатов на лизине, входящем в состав коллагена и начало роста кристаллов гидроксиапатита.





# Фиксация кальция на $\gamma$ -глутаминовой кислоте и начало роста кристаллов гидроксиапатитов



Начало минерализации характеризуется усилением оксигенации костной ткани, что сопровождается активным накоплением в митохондриях  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  и повышенной выработкой, путем окислительного фосфорилирования АТФ, используемого как источник энергии для процесса синтеза органического матрикса, и в качестве донора фосфата для минерализации.

ЩФ среди названных ферментов занимает особое место:

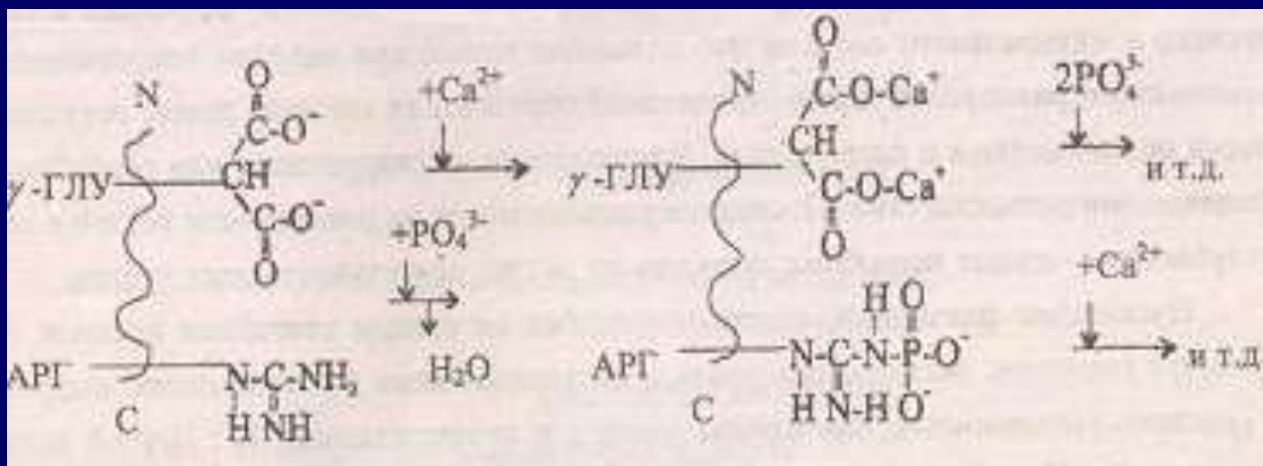
- ее высокая активность характерна для минерализующихся тканей (активность резко снижена при дефекте формирования кости);
- ЩФ действует как гидролаза, отщепляя фосфат от органических соединений, и как фосфотрансфераза, перенося фосфат на акцептор органической природы.

Таким образом, в МВ, в связи с высокой концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ , возникает перенасыщенный раствор фосфата кальция, что приводит к формированию первичных микрокристаллов ГАП. Рост кристаллов не происходит из-за способности протеогликанов и пирофосфатов (PPi) образовывать комплексы с кальцием. Считается, что одним из факторов, препятствующих кальцификации тканей, богатых КЛГН (кожи, сухожилий и др.), является наличие большого количества протеогликанов и отсутствие пирофосфатазы.

Акцепторами  $\text{PO}_4^{3-}$  служат радикалы АМК: СЕР, ТРЕ и ЛИЗ, входящих в состав молекул неколлагеновых белков. Содержащийся в составе ГФЛ, кальций взаимодействует со связанным белками фосфатом, образуя протеолипидный комплекс, содержащий первичный фосфат кальция, начинается рост микрокристаллов, основное место минерализации располагается в микроканалах между микрофибриллами КЛГН-1.

Белками костной ткани, наиболее активно фиксирующими  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  являются ОСН и Gla-протеин

# Фиксация кальция на γ-глутаминовой кислоте и начало роста гидроксиапатитов



Матричный Gla-белок расположен между микрофибриллами КЛГН-1 содержит пространственно сближенные радикалы АРГ и 5 остатков  $\gamma$ -ГЛУ. Активно связывает  $\text{PO}_4^{3-}$  но особенно  $\text{Ca}^{2+}$  в связи с этим, нередко называется матричным  $\text{Ca}^{2+}$  - связывающим белком. В детском организме содержание этого протеина на 30% больше чем у взрослых.

После формирования центров кристаллизации начинается эпитактический (самоорганизованный, направленный) рост кристаллов ГАП на белковой матрице костной ткани.

По завершении процесса роста кристаллов ГАП, остеобласты оказываются окруженными по периферии минерализованным матриксом и превращаются в остециты, главное назначение которых - поддержание стабильности обменных процессов в уже минерализованных отделах костной ткани, то есть сохранение постоянства ее органического и минерального состава. Это возможно только при наличии непрерывного динамического равновесия между процессами образования костной ткани, осуществляемыми остеобластами и остеоцитами, и процессами ее разрушения, или резорбции, выполняемыми остеокластами. Последние располагаются по поверхности костей в особых углублениях - нишах резорбции, образуемых за счет деятельности этих клеток.

# Фиксация фосфатов на лизине, входящем в состав коллагена, и начало роста кристаллов гидроксиапатитов

