

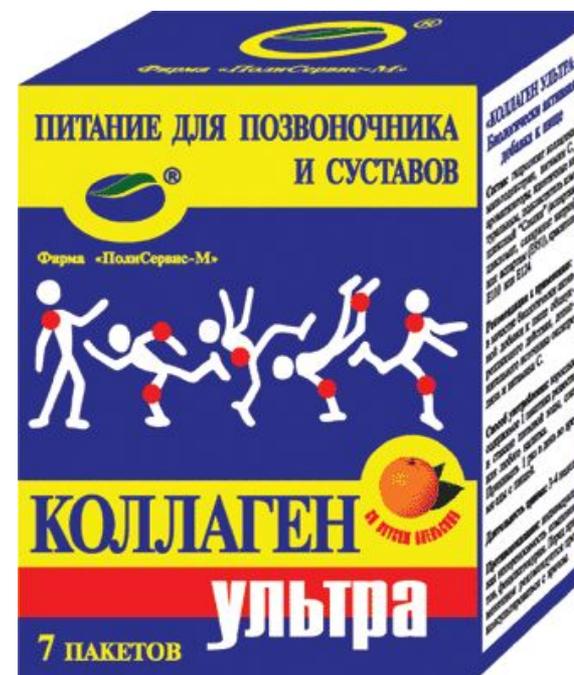
# ЛЕКЦИЯ 22.

## БИОХИМИЯ

### СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

---

Дисциплина: Б1.Б.15. Биохимия  
Специальность: 31.05.02 Педиатрия  
НГМУ, кафедра медицинской химии  
д.б.н., доцент Суменкова Д.В.



# Актуальность темы

Широкая распространенность соединительной ткани в организме (до 50%), разнообразные функции, участие практически во всех физиологических и патологических процессах обуславливают необходимость изучения метаболизма соединительной ткани

**Соединительная ткань** — это вне (меж-)клеточный матрикс вместе с клетками различного типа (фибро-, хондро-, остеобласты, тучные клетки, макрофаги) и волокнистыми структурами.

**Функции соединительной ткани:**

- опорная: формирование структуры органов (каркаса, стромы)
- защитная: формирование наружных покровов органов, регуляция функций макрофагов и клеток иммунной системы
- трофическая: обмен веществ между кровью и тканями
- межклеточные взаимодействия, регенерация
- **Соединительная ткань является основным компонентом кожи и костей.**
- **Нарушения обмена соединительной ткани являются основой патогенеза ряда заболеваний человека.**

# Цель лекции

## □ Знать:

- Строение, свойства и функции основных биохимических компонентов соединительной ткани
- Химико-биологическую сущность метаболических процессов, происходящих в соединительной ткани организма ребенка и подростка на молекулярном и клеточном уровнях

## **Знания биохимии соединительной ткани необходимы для формирования умения**

- объяснять молекулярные механизмы возникновения ряда заболеваний, связанных с нарушением метаболизма соединительной ткани
- анализировать результаты лабораторных исследований, используемых для диагностики ряда заболеваний, для выявления патологических процессов в органах и системах

# План лекции

- ❑ **Биохимия межклеточного матрикса**
  - гетерополисахариды
  - структурные и адгезивные белки
  
- ❑ **Минерализованная соединительная ткань.  
Ремоделирование костной ткани.**

# БИОХИМИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

---

Гетерополисахариды и протеогликаны  
Структурные и адгезивные белки

# Межклеточный матрикс

## Гетерополисахариды и протеогликаны

### □ Гликозамингликаны

- гиалуроновая кислота
- хондроитинсульфат
- дерматансульфат
- гепарансульфат
- гепарин
- кератансульфат

### □ Протеогликаны

(гликозамингликаны + белки)

## Белки

### □ Структурные

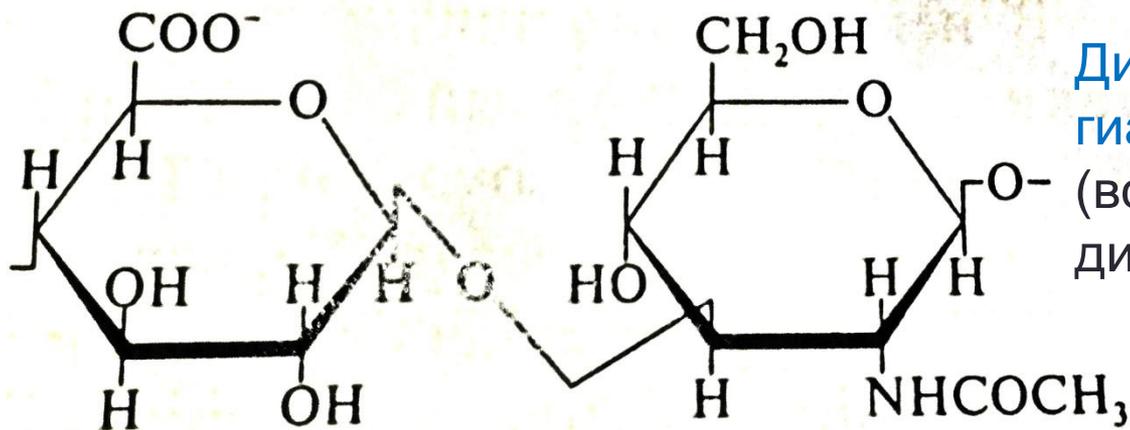
- коллаген
- эластин

### □ Адгезивные

- фибронектин
- ламинин
- нидоген

# Гликозамингликаны, или мукополисахариды (ГАГ)

- Линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридных звеньев (см. след. слайд):
  - **гексурановая кислота** (глюкуроновая или идуроновая)
  - **ацетилпроизводное аминсахара** (глюкоз- или галактозамина)
- Ацетилирование  $\text{NH}_2$  группы аминсахаров приводит к исчезновению положительного заряда
- Карбоксильные группы кислот и сульфатные группы ацетилпроизводных аминсахаров придают большой отрицательный заряд – полианионные свойства, поэтому ГАГ:
  - связывают  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , воду (молекула гиалуроновой кислоты связывает 200 – 500 молекул воды, поэтому межклеточное вещество приобретает характер желеобразного матрикса)
  - препятствуют прохождению отрицательно заряженных молекул, клеток (например, белков и эритроцитов через базальную мембрану клубочков почек)

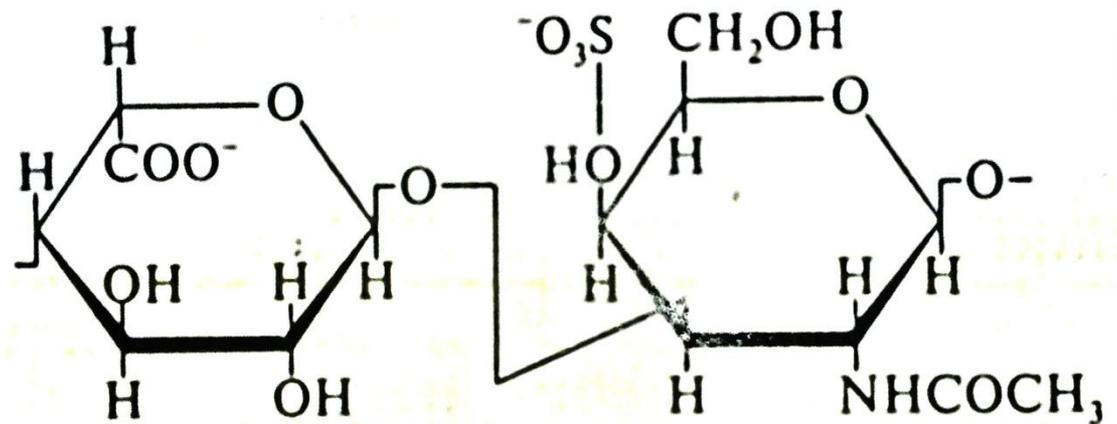


Глюкуроновая  
кислота

N-ацетилглюко-  
замин

Дисахаридная единица  
гиалуроновой кислоты  
(всего несколько тыс.  
дисахаридных единиц)

Дисахаридная единица  
дерматансульфата



Идуоновая  
кислота

N-ацетилгалактозамин  
-4-сульфат

Структуру других ГАГ для  
ознакомления см. в учебнике

# Особенности строения отдельных ГАГ

- Кератансульфаты вместо гексуроновой кислоты содержат галактозу и кроме дисахаридных единиц – фукозу, маннозу, сиаловую кислоту
- Гепарин имеет большее количество сульфатных групп за счет сульфатированной глюкуроновой кислоты

# Функции гликозамингликанов и протеогликанов

- Структурный компонент межклеточного матрикса
- Формируют тургор тканей (гиалуроновая кислота)
- «Смазка» в суставах (гиалуроновая кислота)
- Фильтрационный барьер в почках (гепарансульфаты)
- «Молекулярное сито»: препятствуют распространению патогенных микроорганизмов
- Рессоры в суставных хрящах
- Прозрачность роговицы (кератан-, дерматансульфаты)
- Антикоагуляция (гепарин)
- Межклеточные взаимодействия, клеточная адгезия (гепарансульфаты)

Самые распространенные ГАГ - хондроитинсульфаты (Х-4-сульфат, Х-6-сульфат): хрящи, кожа, связки, сухожилия, артерии, роговица глаза

# Протеогликаны – основное вещество межклеточного матрикса

## Состав протеогликанов:

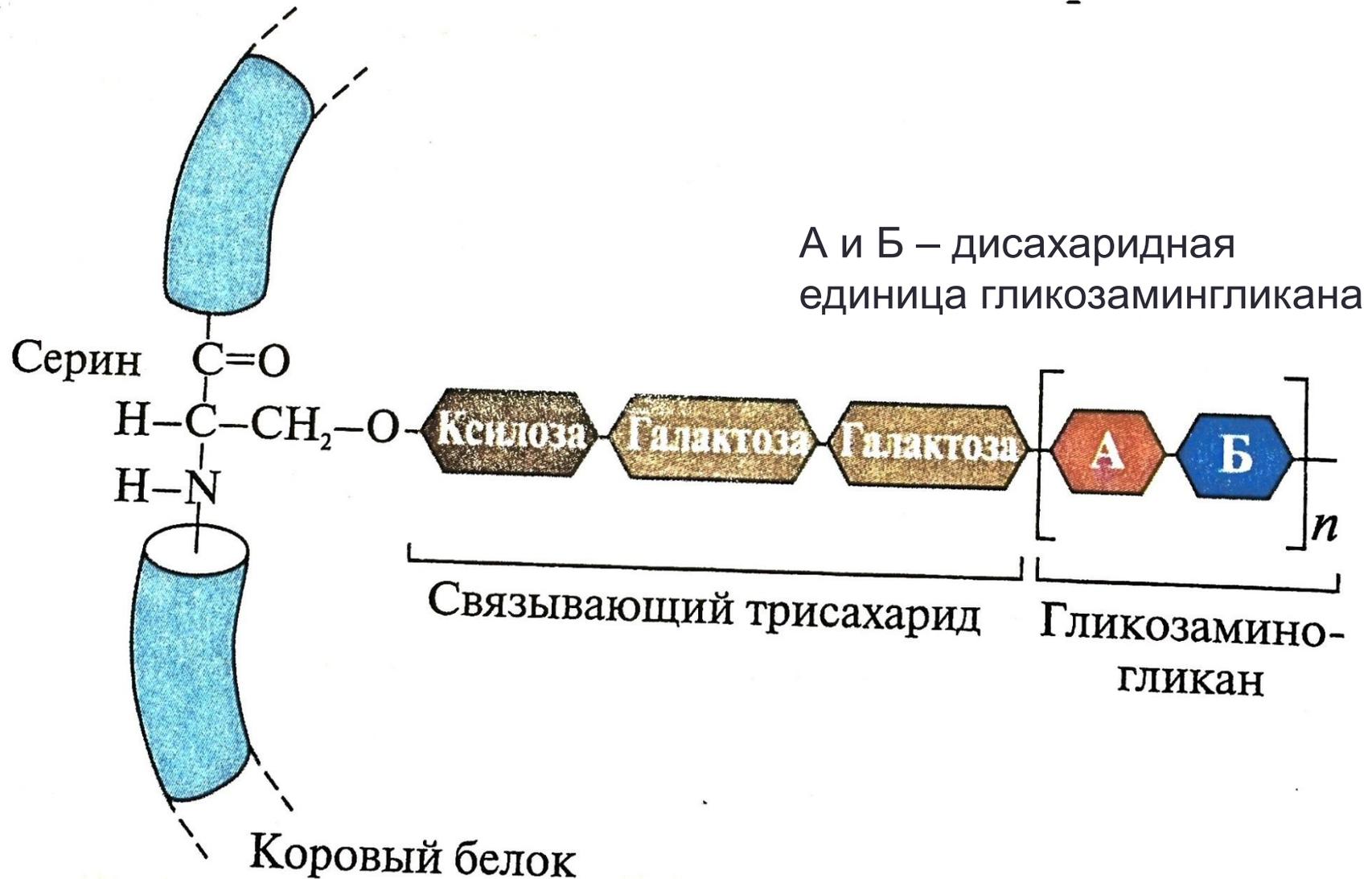
- Гликозамингликаны (кроме гиалуроновой кислоты) – 90-95%
- Белковая часть – 5-10%

Примеры протеогликанов: агрекан, версикан (крупные), декорин, бигликан, перлекан, люмикан, фибромодулин (малые)

Связь гликозамингликана с белком осуществляется через **связывающий трисахарид**: ксилоза – галактоза – галактоза

Связывание осуществляется через ОН-группу серина, треонина или  $\text{NH}_2$ -группу аспарагина в молекуле белка

# Протеогликаны: связь гликозамингликана с белком



## Синтез протеогликанов

- 1. Синтез белковой части
- 2. Образование линкерного трисахарида
- 3. Рост цепи гликозамингликана

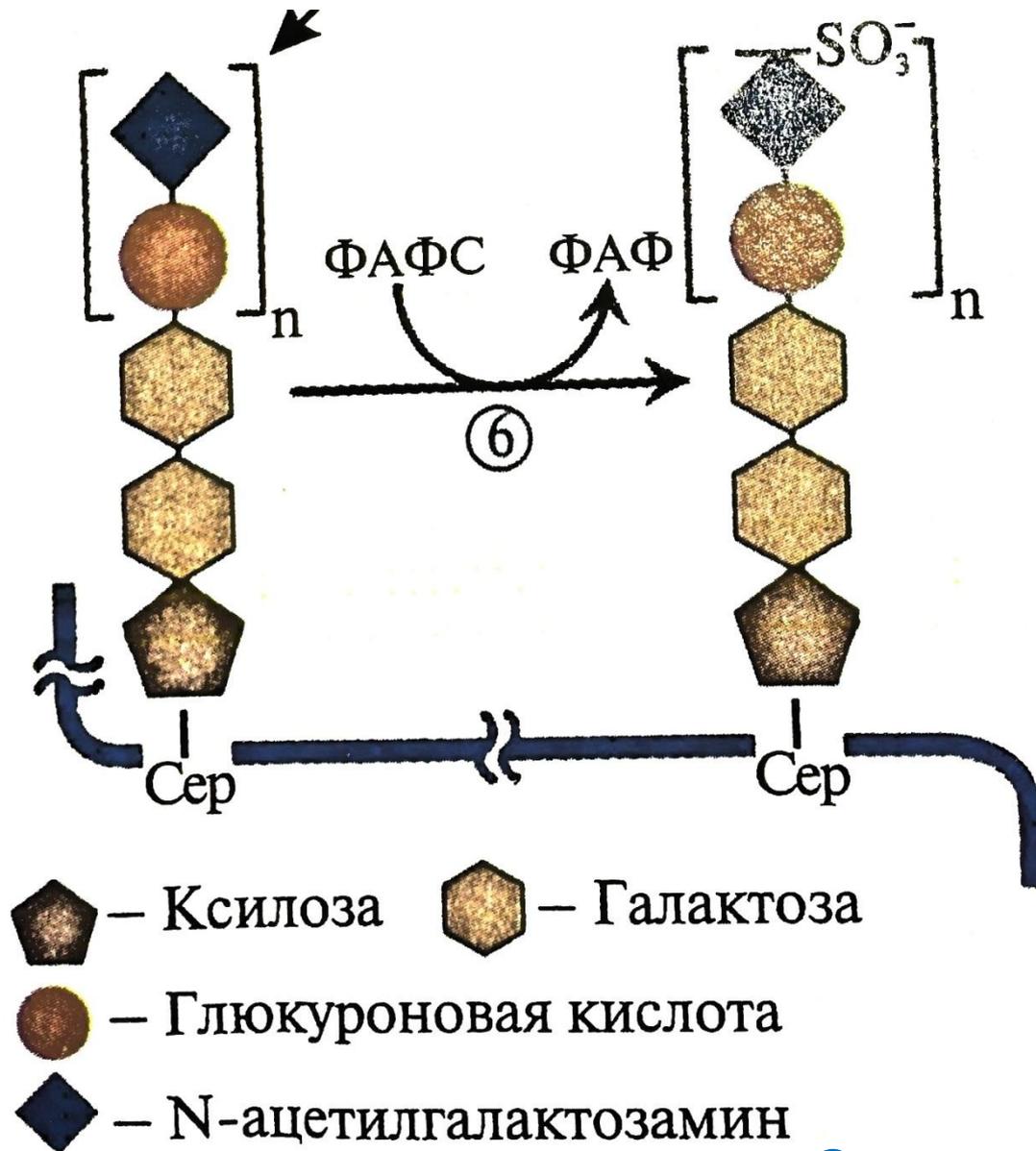
Реакции 2 и 3 этапов осуществляют *гликозилтрансферазы*, использующие в качестве субстрата активные формы сахаров (связанные с УДФ).

- Все сахара синтезируются из глюкозы
- Источник  $\text{NH}_2$  – глутамин, ацетильной группы – ацетил-КоА, сульфатной группы - фосфоаденозил-фосфосульфат (ФАФС)

**Активация сахара:** присоединение УДФ к С1-фосфорилированному моносахариду при участии трансфераз:



**Нарушений синтеза протеогликанов не описано**



Синтез хондроитинсульфата

## Катаболизм гликозамингликанов и протеогликанов

- Полупериод жизни: 3 – 10 дней (кератансульфат 120 дней)
- Осуществляют лизосомные протеазы, гликозидазы, сульфатазы
- Отсутствие или снижение активности ферментов приводит к нарушению катаболизма – лизосомные болезни – **мукополисахаридозы (МПС)**
- **Типология МПС основана на виде фермента, недостаточность которого имеет место**

Например, МПС 1 типа (синдром Гурлера) обусловлен недостаточностью идуронидазы. Накапливаются дерматансульфат, гепарансульфат и в повышенных количествах выводятся с мочой

Клиническая картина: помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, тугоподвижность суставов, дисплазия костей, грубые черты лица, ССЗ, отставание психического развития, смерть в первые 10 лет жизни

# Структурные белки соединительной ткани:

## Коллаген

- Коллагены – семейство полиморфных фибриллярных белков (19 типов коллагена), имеющих трехспиральную структуру, сформированную скручиванием 3-х полипептидных  $\alpha$ -цепей
- Идентифицировано более 20 различных  $\alpha$ -цепей, каждая из которых кодируется отдельным геном. В разных тканях экспрессируются различные комбинации генов
- Наиболее распространенные типы коллагенов: I, II, III, IV
- Коллагены I (кости, роговица, сухожилия), II (хрящи, стекловидное тело), III (почки, печень, сосуды), IV (базальная мембрана)
- Пример обозначения вида коллагена:  $[\alpha_1 (IV)]_2 \alpha_2 (IV)$  – коллаген IV типа, состоящий из 2-х альфа-цепей варианта 1 и одной альфа-цепи варианта 2

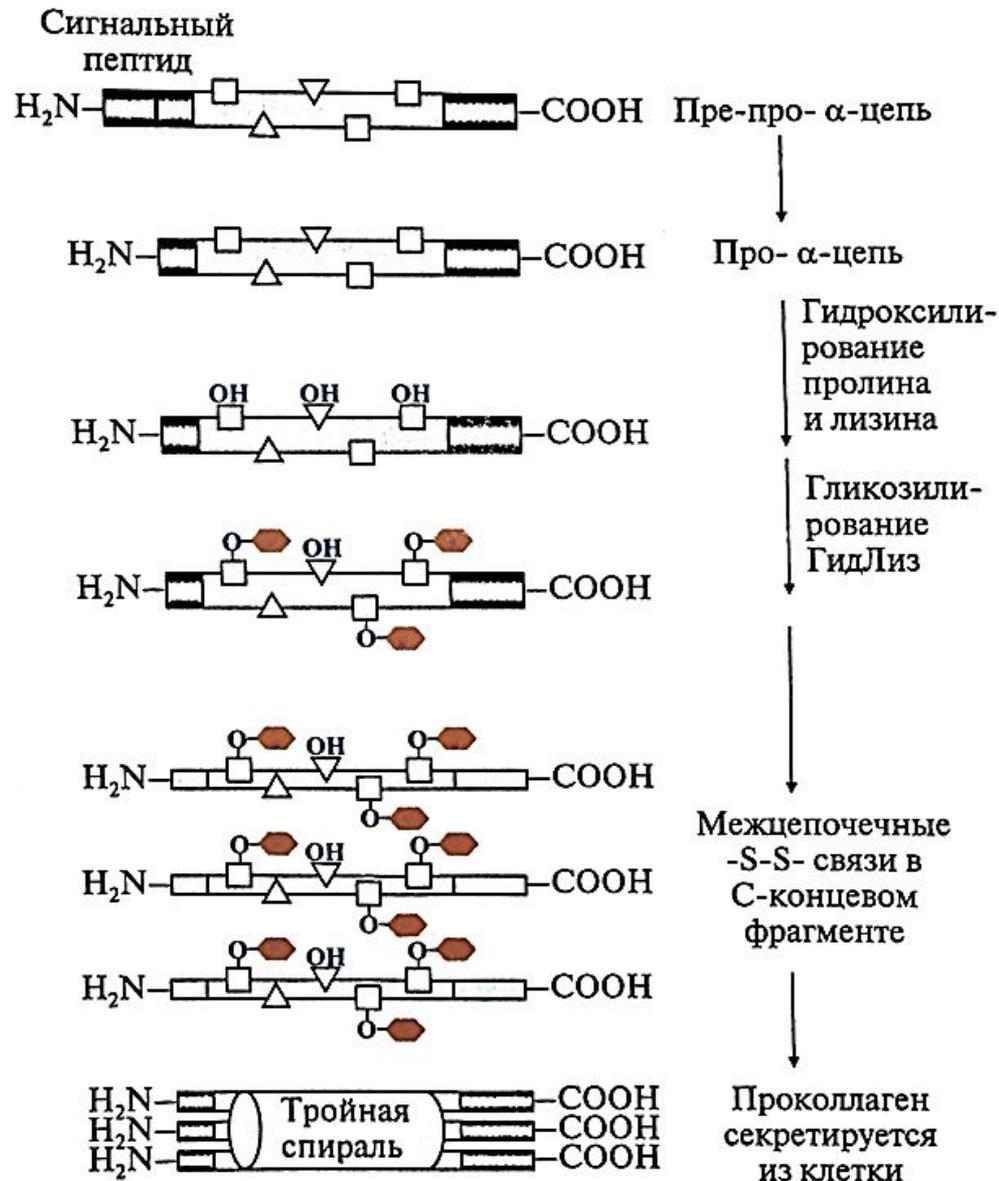
# Коллаген: особенности строения

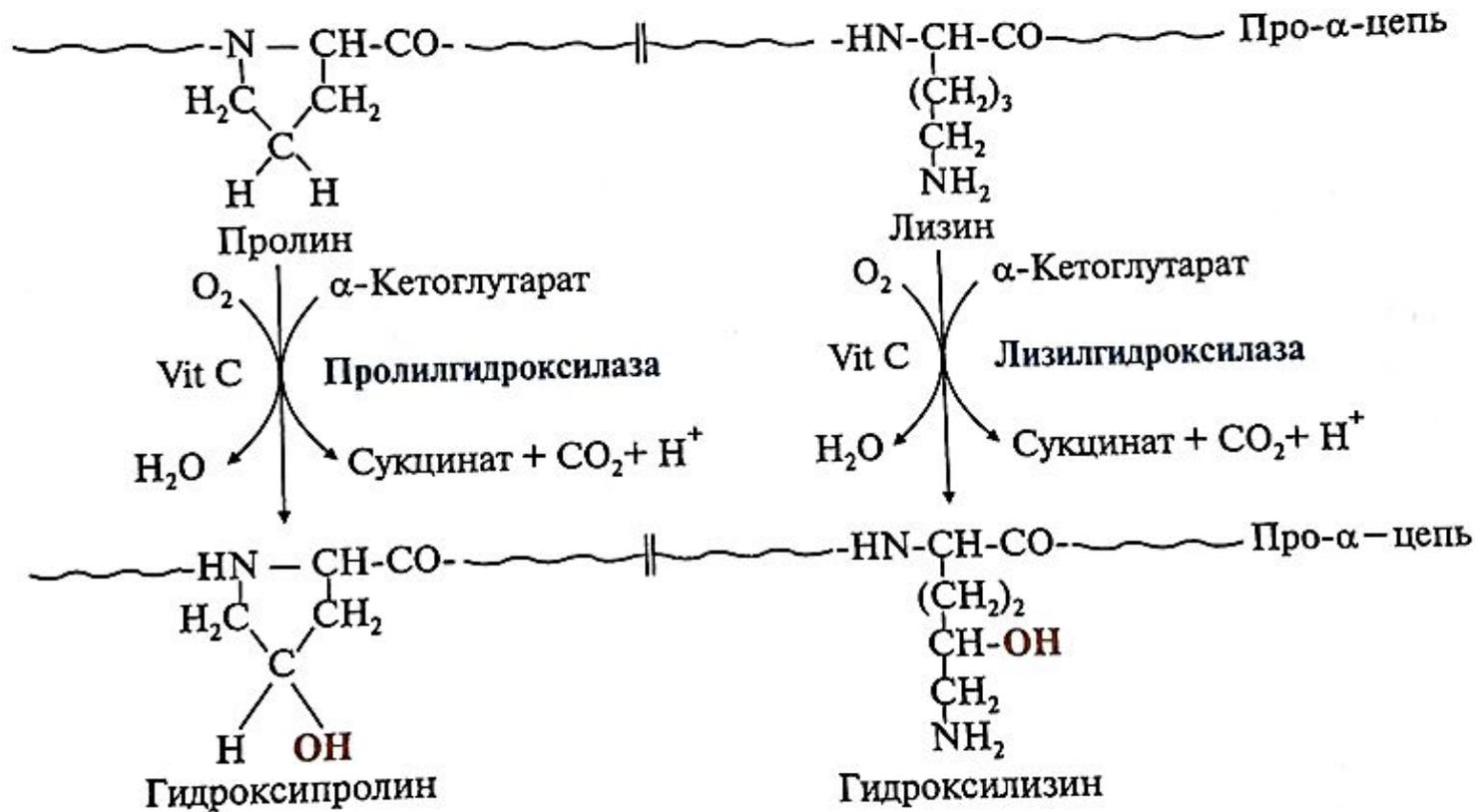
- Пептидная левозакрученная  $\alpha$ -спираль коллагена содержит 600 – 3000 АК (в отличие от  $\alpha$ -спирали глобулярных белков она более развернута: на один виток приходится 3 АК)
- **Гли-Про-ГидПро** – **Гли-Ала-ГидПро-Гли-Лей-ГидПро** (в спиральной цепи глицин всегда находится над глицином)
- Присутствие глицина в каждом триплете обеспечивает плотность укладки 3-х цепей
- Модифицированные АК: гидроксипролин и гидроксизин
- Коллаген – неполноценный белок. Отсутствуют цистеин, триптофан, мало метионина, гистидина и тирозина
- Из 3-х  $\alpha$ -цепей коллагена образуется правозакрученная суперспираль (глицин расположен по центральной оси, что способствует образованию линейной молекулы тропоколлагена и включению ее в волокно)

# Синтез и созревание коллагена

- **1. Внутриклеточный этап (фибробласты, хондробласты, остеобласты):**
  - образование пре-про- $\alpha$ -цепи, содержащей сигнальный пептид, облегчающий перемещение белка в ЭР
  - образование про- $\alpha$ -цепи
  - гидроксирование пролина и лизина
  - гликозилирование ГидЛиз
  - образование дисульфидных связей в области N- и C-концевых пептидов (внутри- и межцепочечных) для формирования тройной спирали
  - образование проколлагена из 3-х про- $\alpha$ -цепей
- **2. Внеклеточный этап**
  - частичный протеолиз N- и C-концевых неспирализованных пептидов, образование тропоколлагена
  - дезаминирование лизина и гидроксизина
  - образование фибрилл коллагена

## Внутриклеточные стадии синтеза коллагена





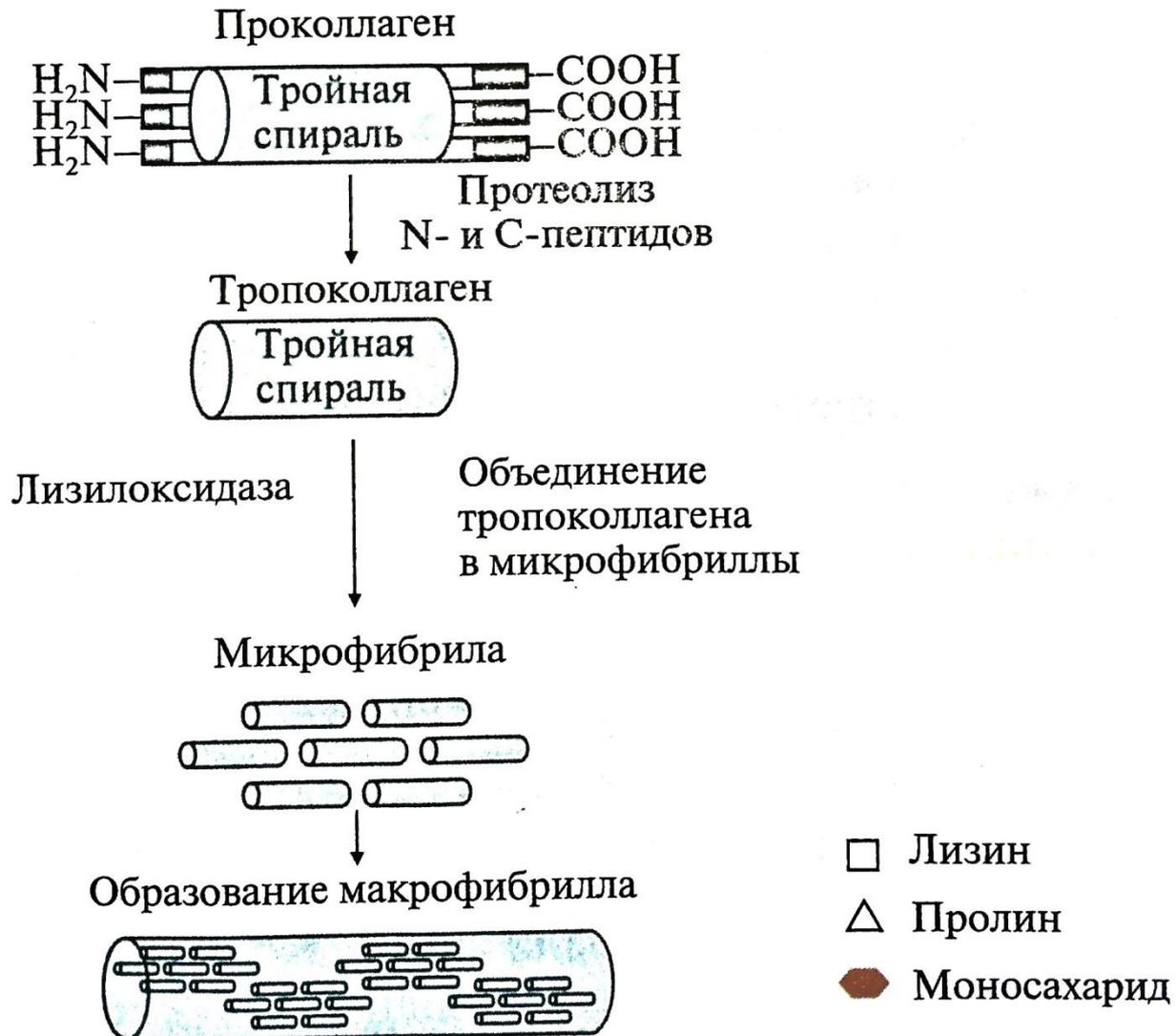
**Гидроксилирование пролина и лизина** осуществляют монооксигеназы (гидроксилазы). Кофактор –  $Fe^{2+}$ . Для поддержания восстановленной формы железа необходимо присутствие витамина С. Дефицит витамина С приводит к ломкости сосудов.

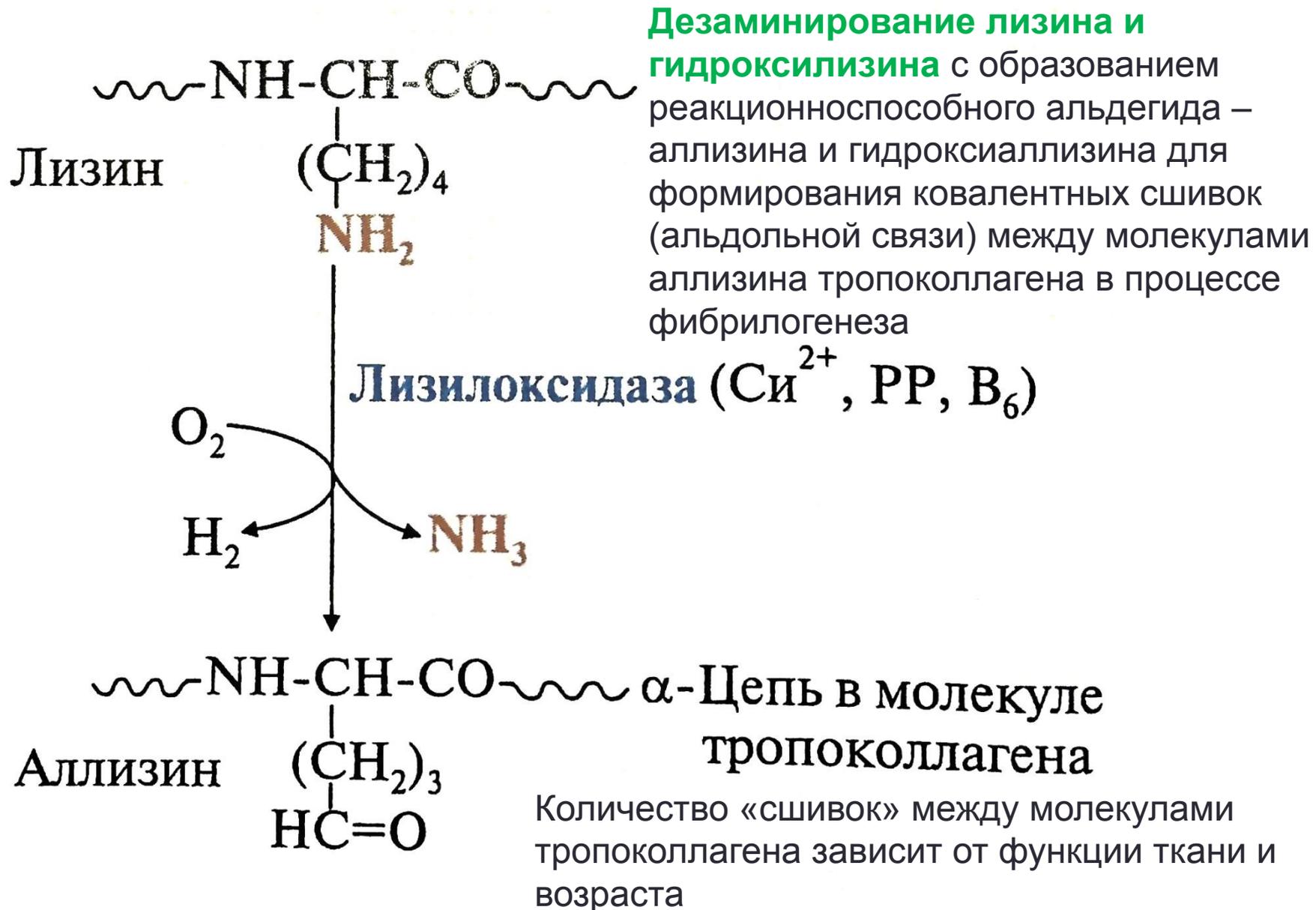
Образование  $OH$ -групп необходимо для последующего образования водородных связей между цепями, стабилизирующими структуру тропоколлагена



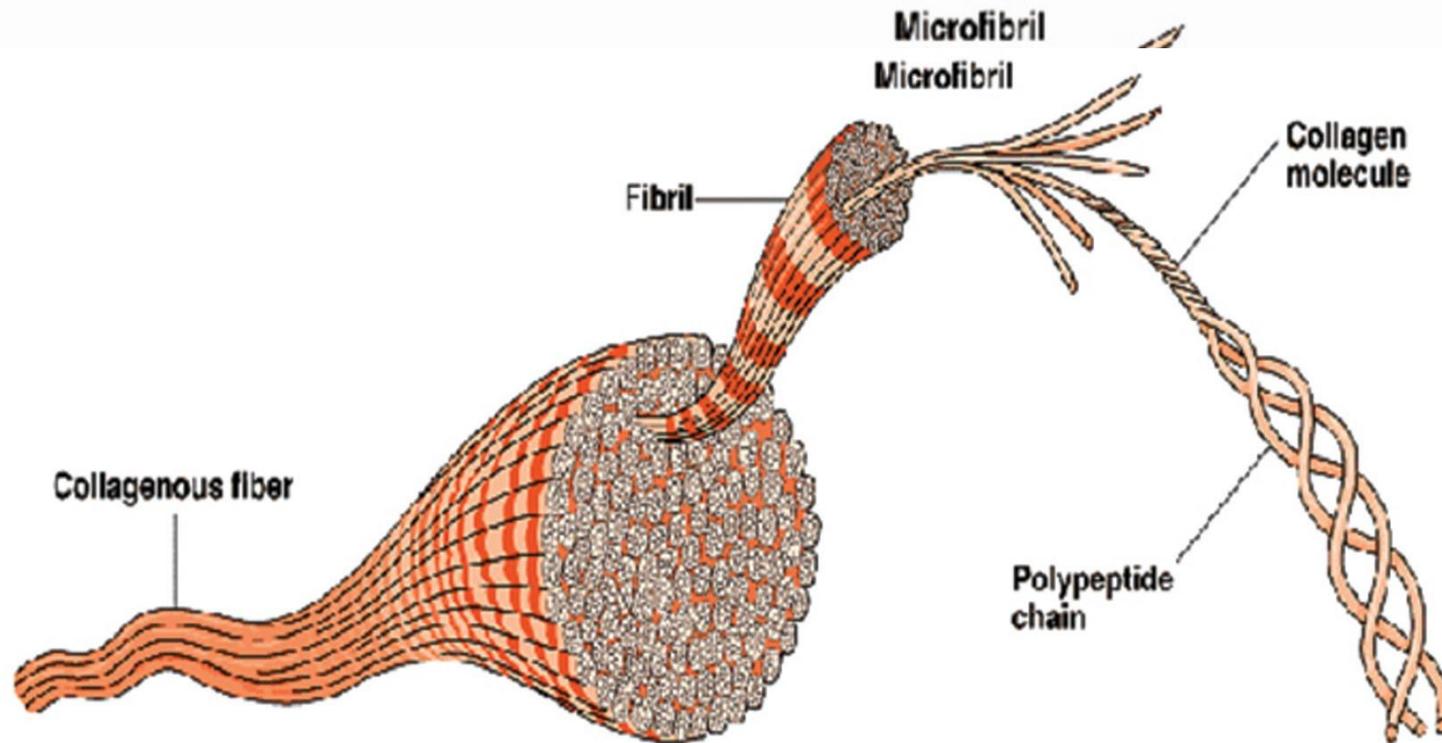
**Гликозилирование ГидЛиз** путем присоединения остатков глюкозы и галактозы осуществляют гликозилтрансферазы, использующие в качестве субстратов активные формы моносахаров. Роль углеводных групп неясна, однако при синдроме Элерса-Данло-Русакова (дефицит лизилгидроксилазы и снижение количества углеводных компонентов) отмечается ухудшение механических свойств кожи и связок

## Внеклеточные стадии синтеза коллагена





# Макрофибрилла коллагена

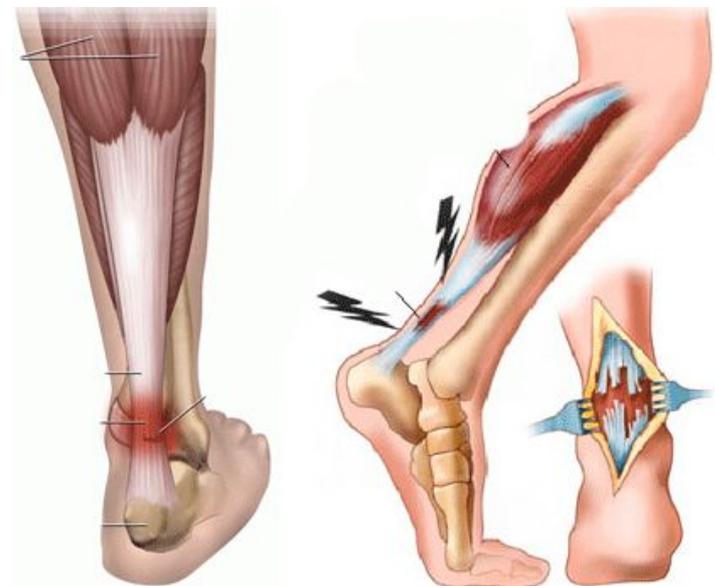


Коллагеновый жгут- основа соединительной ткани. и.

## Прочность коллагеновых волокон обусловлена

- Строением тройной спирали из полипептидных цепей
- Водородными связями между цепями в молекуле тропоколлагена
- Ковалентными (альдольными) связями между молекулами тропоколлагена в микрофибрилле
- Сдвигом молекул тропоколлагена на  $\frac{1}{4}$  относительно друг друга в микрофибрилле коллагена

Зрелое коллагеновое волокно толщиной в 1 мм выдерживает нагрузку до 10 кг



# Катаболизм коллагена

- **Коллаген – медленно обменивающийся белок** (время полужизни – недели, месяцы). Обмен более активен у молодых людей до 20 лет. Синтез коллагена увеличивается, например, при заживлении ран.
- О скорости обмена коллагена судят по содержанию гидроксипролина в крови и моче (норма 15-50 мг/сут у взрослых после 20 лет).
- Протеолиз осуществляет **коллагеназа** –  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  -зависимая матриксная металлопротеиназа (ММР-1) – расщепляет молекулу на 2 фрагмента ( $1/4$  и  $3/4$ ). Дальнейший протеолиз осуществляют лизосомальные протеазы.
- Коллагеназа – индуцируемый фермент (синтез в фибробластах и макрофагах под влиянием цитокинов, эстрогенов и др.), механизм активации – частичный протеолиз. Небольшое количество ММР присутствует в матриксе в неактивной форме, ингибированные специфическим ингибитором TIMP
- Изменение активности ММР играет важную роль в патогенез ряда заболеваний (деструкция хряща при ревматоидном артрите, развитие сердечно-сосудистых патологий и др.). Например, снижение активности ММР при сахарном диабете наряду с гликозилированием коллагена способствует развитию микро- и макроангиопатий

# Регуляция обмена коллагена

- Аскорбиновая кислота стимулирует синтеза коллагена, протеогликанов и пролиферацию фибробластов
- Половые гормоны регулируют синтез коллагена
- Коллаген и N-концевые пептиды после отщепления тормозят трансляцию коллагена (отрицательная обратная связь)
- Кортизол снижает экспрессию генов коллагена, ингибирует активность пролил- и лизилгидроксилазы

# Метаболизм коллагена

## При старении

- увеличивается количество поперечных сшивок между молекулами тропоколлагена, затрудняющих действие коллагеназы
- уменьшается соотношение гликозамингликаны / коллаген
- уменьшается количество связанной воды
- увеличивается сухость кожи
- изменяются свойства хряща и сухожилий
- снижается прозрачность роговицы глаза

«Человек стар в той степени, в какой постарела его соединительная ткань» (Слущкий Л.И., 1969)

# Метаболизм коллагена

## При патологии

- Нарушение катаболизма приводит к фиброзу органов
- Усиление распада происходит при аутоиммунных заболеваниях
- **Нарушение синтеза.** Основная причина – мутации в генах коллагена (гены очень большие, что увеличивает вероятность мутаций). Примеры таких патологий (известно более 250 синдромов):
  - ✓ несовершенный остеогенез (повышенная ломкость костей, аномалии зубов, гиперподвижность суставов)
  - ✓ хондродисплазии
  - ✓ синдром Стиклера и Вагнера – нарушение синтеза коллагена в стекловидном теле с отслойкой сетчатки
  - ✓ семейная аневризма аорты
  - ✓ прогрессирующая миопия

# Структурные белки соединительной ткани:

## Эластин

- Основной компонент волокон тканей, обладающих значительной эластичностью (сосуды, связки, легкие)
- 70 кДа, структура кодируется 1 геном
- 800 АК: глицин, валин, аланин, пролин (70%), ГидПро мало, отсутствуют ГидЛиз, цис, мет, три
- Нет строго определенной конформации
- **Этапы синтеза эластина:**
  - ❖ образование мономерной формы – тропоэластина
  - ❖ гидроксилирование пролина
  - ❖ образование аллизина (лизилоксидазная реакция)
  - ❖ взаимодействие аллизина разных цепей тропоэластина с образованием десмозина (пиридинолина), который связывает между собой 2, 3, 4 молекулы эластина

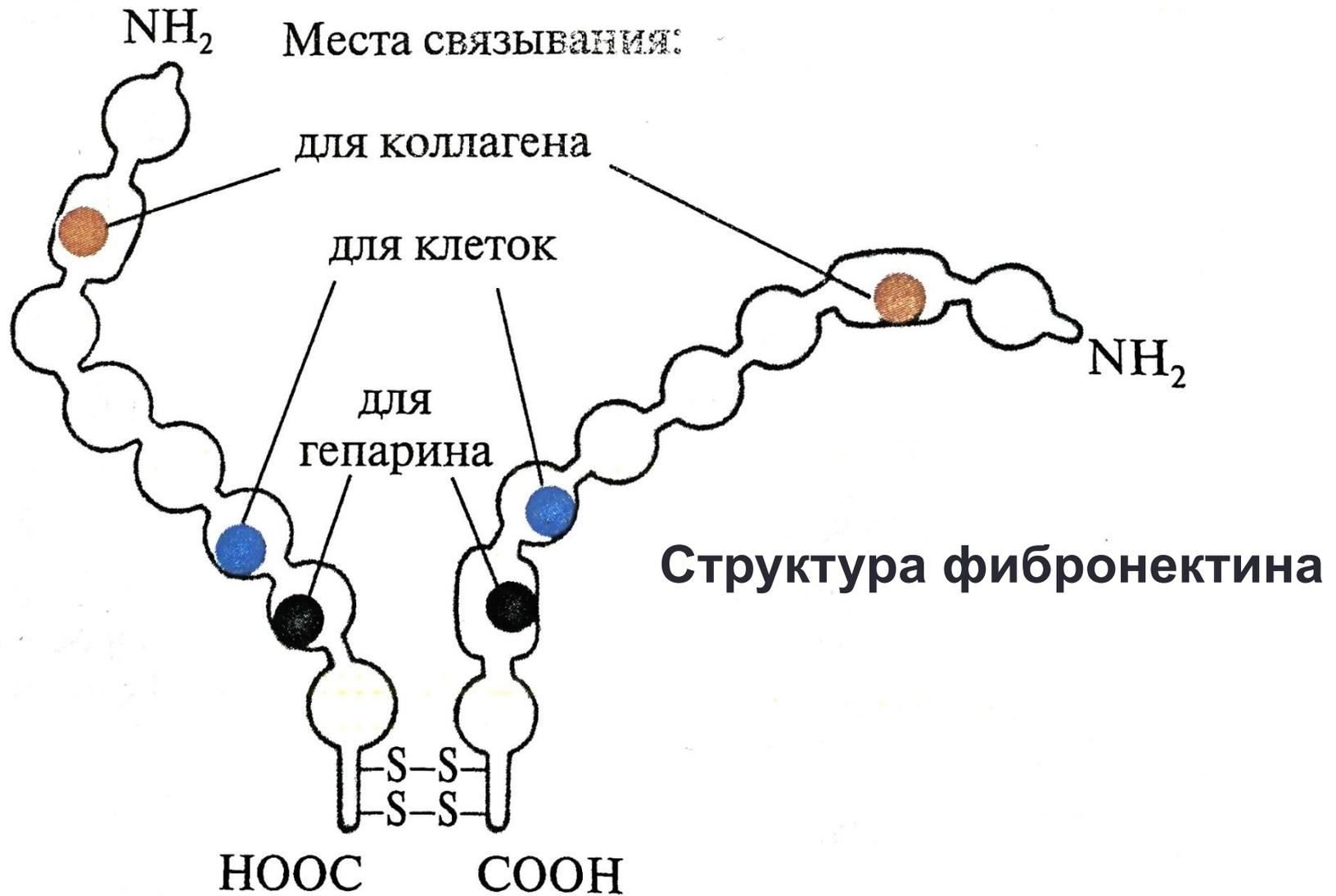
Наличие поперечных сшивок (структура десмозина) и гибкой случайной конформации – основа «резиноподобных» свойств эластина

# Эластин

- Время полураспада – 75 лет
- Протеолиз под действием эластазы (нейтрофилы)
- Нарушения образования эластина (в частности десмозина) проявляются патологиями сердца, легких, сосудов (дефект сердечных клапанов, аневризмы аорты, варикоз, эмфизема легких)

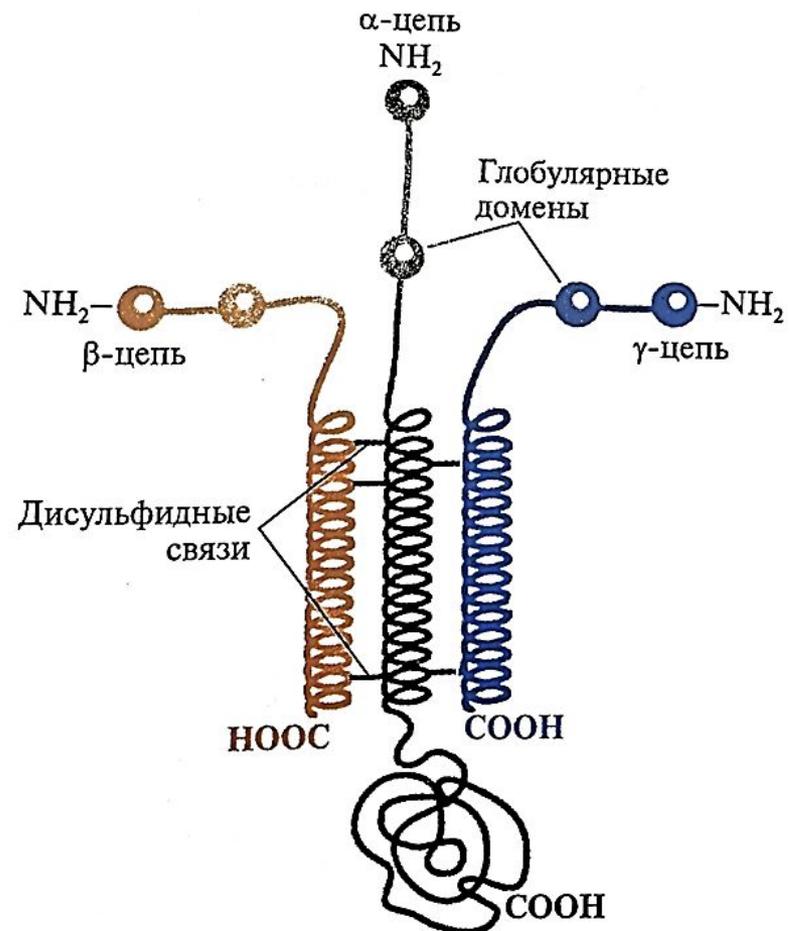
# Адгезивные белки соединительной ткани: фибронектин

- Димер (2 цепи сходны, но не идентичны, соединены дисульфидными мостиками), гликопротеин, 2500 АК, 1 ген
- Альтернативный сплайсинг является причиной образования различных по структуре и функциональной активности молекул фибронектина в разных клетках
- Имеет домены для связывания с клетками, с биомолекулами соединительной ткани, обеспечивая их ориентацию, интеграцию, адгезию клеток
- Взаимодействие с биомолекулами происходит за счет ковалентной связи между остатками лизина и глутамина под действием трансглутаминазы, которая также связана с фибронектином в одном из его доменов
- В опухолевой ткани снижено количество фибронектина, что является одной из причин метастазирования



# Адгезивные белки соединительной ткани: ламинин

- Основной гликопротеин базальных мембран
- 3 полипептидные цепи, имеющие доменное строение для связывания со всеми структурными компонентами базальных мембран (коллаген IV, протеогликаны, содержащие гепарансульфат)
- N-концевые домены, связывая  $\text{Ca}^{2+}$ , образуют сетевидные структуры базальной мембраны



# Адгезивные белки соединительной ткани: **нидоген**

- Сульфатированный гликопротеин базальных мембран
- Одна полипептидная цепь
- Три глобулярных домена:
  - центр связывания ламинина
  - центр связывания коллагена IV типа
  - центр связывания гепарансульфата

# МИНЕРАЛИЗОВАННАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

---

Ремоделирование костной ткани

Маркеры метаболизма костной ткани

# Кость – минерализованная соединительная ткань

- ❑ **Функции:** размер и форма тела, защита внутренних органов, минеральный гомеостаз, кроветворение
- ❑ **Основные клетки**
  - ❑ остеобласты (синтезируют органический компонент)
  - ❑ остеоциты (участвуют в ремоделировании кости)
  - ❑ остеокласты (секретируют ферменты, разрушающие органический компонент костного матрикса при ремоделировании)
- ❑ **Твердый (минерализованный) межклеточный матрикс**
  - ❑ неорганический компонент (65%): гидроксиапатиты кальция  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
  - ❑ органические соединения: коллаген I типа, неколлагеновые белки, гликозамингликаны, протеогликаны, фосфолипиды, цитрат – матрица для формирования гидроксиапатитов

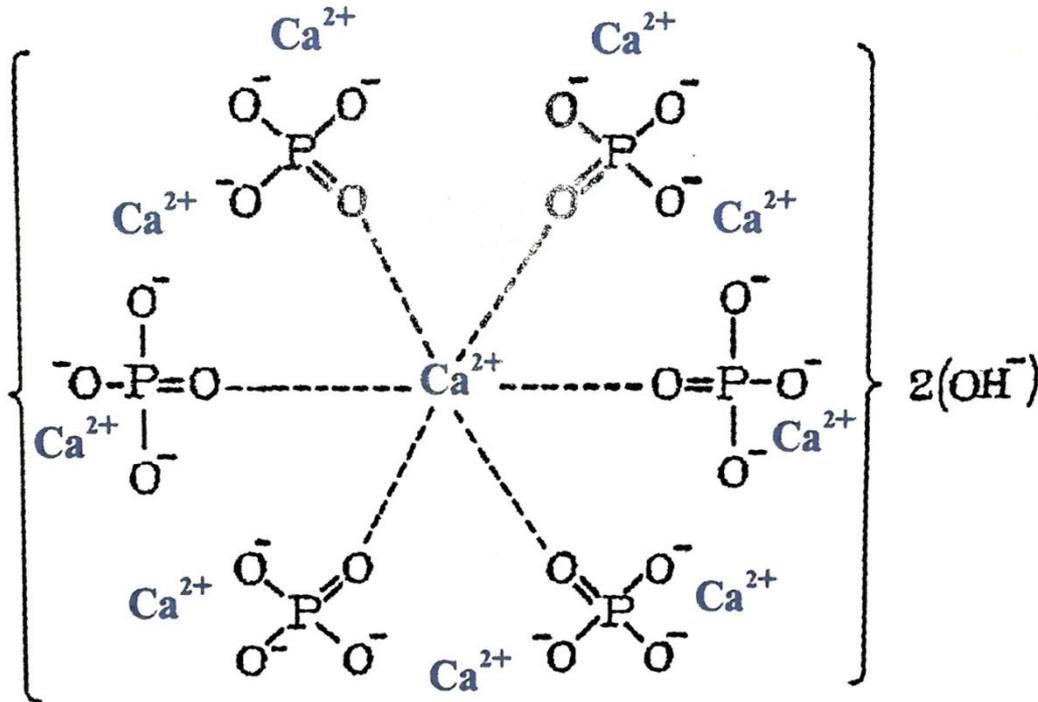
# Костный обмен

Костный обмен (ремоделирование) включает:

- ❖ резорбцию (разрушение) костной ткани
- ❖ костеобразование (обновление, реорганизация органической матрицы и ее минерализация)

Ремоделирование костной ткани ускоряется при изменении физической нагрузки на ткань (снижение массы тела при похудании), при локальных воспалительных процессах (ревматоидный артрит), гормональных изменениях (дефицит эстрогенов, гиперпаратиреоз)

# Минеральный состав и строение апатитов



Гидроксиапатит кальция придает костям прочность, твердость; хранилище кальция (99%) и фосфора (85%).

Ионы занимают положение в соответствии с их размерами, величиной заряда и удерживаются за счет электростатических взаимодействий: прочность связи прямо пропорциональна величине заряда и обратно пропорциональна квадрату расстояния между ними

Ячейка гидроксиапатита

Кристалл гидроксиапатита состоит из 2000 ячеек

## Строение апатитов

- Оптимальное расстояние между ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  задается органической матрицей. Изменение строения компонента матрицы приводит к нарушению минерализации или образованию кристаллов неправильной структуры, снижению прочности кости
- Апатиты легко обмениваются ионами с молекулами окружающей среды (изоморфные замещения), изменяется коэффициент Ca/P (в норме 1,33 – 2,0).
  - **Примеры изоморфных замещений:**
  - ✓ при недостатке кальция в пище его место занимает стронций (стронциевый апатит хрупкий)
  - ✓ при ацидозе (сахарный диабет, голодание)  $\text{Ca}^{2+}$  замещается  $\text{H}^+$  (кристаллы разрушаются)

## Органические вещества кости: коллаген

Особенности строения коллагена I типа (остеоколлагена):

- ❖ Больше гидроксипролина, но меньше гидроксизина
- ❖ Менее гликозилирован, при гликозилировании присоединяется галактоза (а не галактоза-глюкоза)
- ❖ Содержит меньше межцепочечных ковалентных связей (альдольных сшивок)
- ❖ Содержит фосфорилированные остатки серина (для связывания кальция)
- ❖ Имеет специфические структуры – пиридинолин (десмозин) и дезоксипиридинолин (изодесмозин) (см. *структуру эластина*). Определение уровня данных структур в моче используется в диагностике остеопороза

# Органические вещества кости:

## неколлагеновые белки

- Большинство неколлагеновых белков – гликопротеины или гликофосфопротеины; присутствуют и в других тканях (например, эпителиальной)
- **Остеонектин** - связывает кальций, коллаген, гидроксиапатиты, формирует центры кристаллизации и инициирует процесс минерализации
- **Остеокальцин** (содержит карбоксиглутаминовую кислоту, образованную при участии витамина К) – участвует в  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимом взаимодействии с фосфолипидами мембран клеток, активирует остеокласты, уменьшает связывание кальция с остеонектином, замедляет образование центров кристаллизации; экспрессия гена регулируется кальцитриолом; концентрация в крови отражает активность остеобластов
- **Gla ( $\gamma$ -глу)- протеин** – активирует остеокласты

## Органические вещества кости: неколлагеновые белки

Неколлагеновые белки, содержащие RGD-последовательность: -Арг-Глу-Асп- (комплементарна рецепторам остеокластов):

- **Сиалопротеин, остеопонтин** – стимулируют прикрепление остеокластов к кости; экспрессию гена остеопонтина регулирует кальцитриол

Активированные остеокласты секретируют кислую фосфатазу, которая дефосфорилирует сиалопротеин и остеопонтин, вызывая потерю сродства к рецепторам остеокластов; происходит снижение активности остеокласта

- **Тромбоспондин** – адгезивный белок

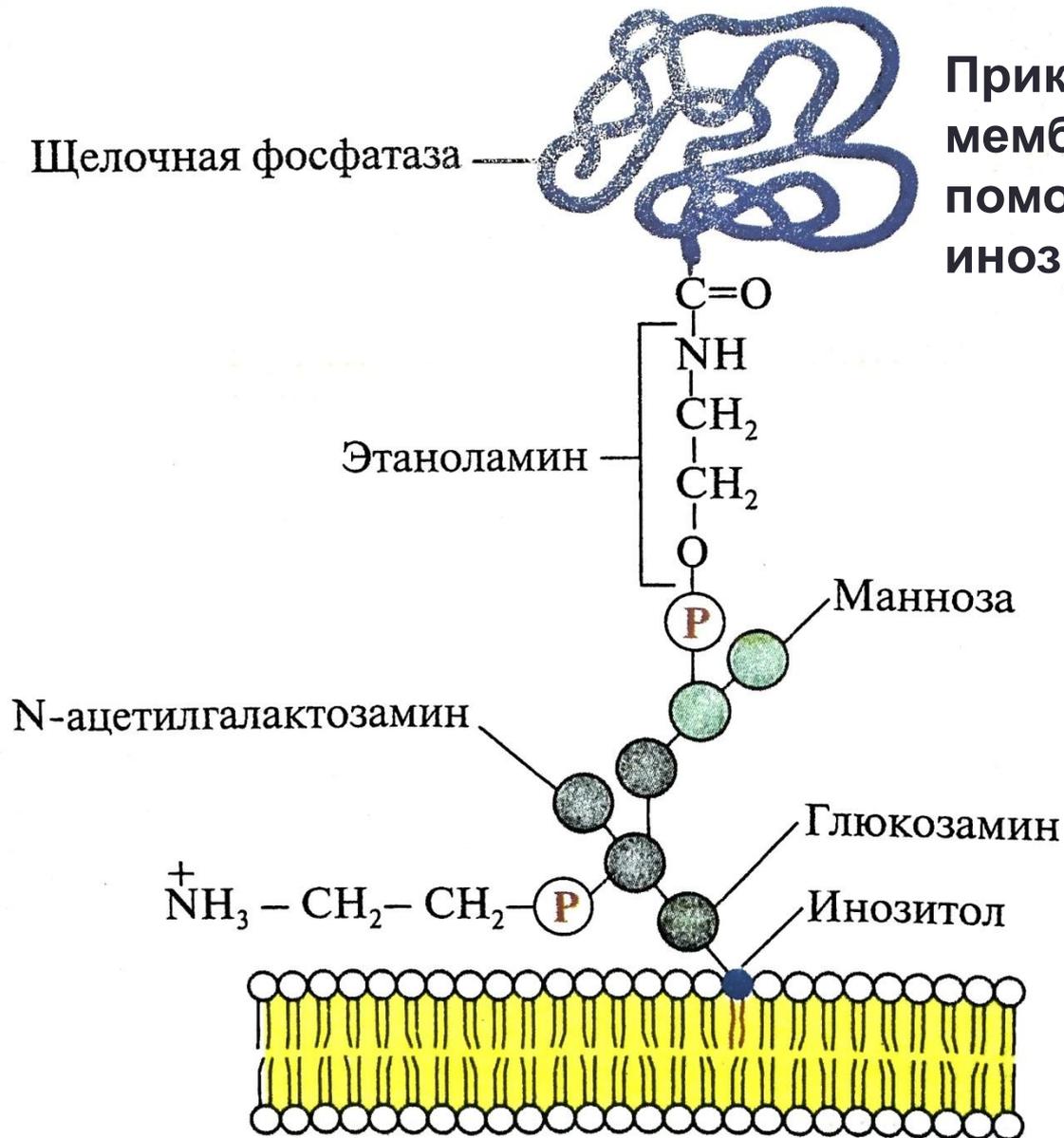
# Другие органические вещества кости

- **Факторы роста** и дифференцировки (IGF-1, TGF- $\beta$ , PDGF)
- **Протеогликаны** (ГАГ: хондроитин-, дерматан-, кератансульфаты) – в гидратированном состоянии занимают большое по объему пространство в межклеточном матриксе, которое в дальнейшем должно стать костью; связывают кальций и являются его источником в процессе минерализации
- **Липиды**: фосфатидилсерин играет ведущую роль в связывании кальция на начальных этапах минерализации, обеспечении кальцием растущих кристаллов гидроксиапатитов, образовании их связи с белками
- **Цитрат** (активность цитратсинтазы высокая) – участвует в обмене кальция, образуя нерастворимые и растворимые соли

Например, воздействие паратгормона на остеобласты способствует активации остеокластов, снижению pH, разрушению кости, приводит к увеличению содержания цитрата, образованию его солей с кальцием и повышению кальция в крови

- **Ферменты**: кислая фосфатаза (замедляет скорость резорбции, см. слайд 43) и щелочная фосфатаза (ЩФ) (см. слайд 46)

Прикрепление ЩФ к мембране остеобластов с помощью инозитолфосфатного якоря



# Роль щелочной фосфатазы в костной ткани

- Проявляет активность на стадии минерализации (рН 9,6)
- Катализирует реакцию дефосфорилирования фосфорорганических соединений матрикса кости
- Повышая концентрацию  $\text{PO}_4^{3-}$ , способствует образованию центров кристаллизации и формированию гидроксиапатитов
- Может переносить фосфатные остатки на органические соединения (трансферазная активность), что приводит к изменению активности фосфопротеинов, участвующих в регуляции минерализации
- Отделившись от мембраны под действием фосфолипазы С, может высвобождаться в кровоток (активность ЩФ высокая у детей в период роста)

# Ремоделирование костной ткани

- Каждые 10 лет костная ткань заменяется новой (ежегодно обновляется 5-10% скелета)
- Интенсивность обмена определяется соотношением скоростей резорбции и костеобразования:
  - ✓ до 18 лет образование новой костной ткани идет быстрее, чем резорбция
  - ✓ 18 – 40 лет – равновесие процессов
  - ✓ после 40 лет скорость костеобразования снижается по сравнению с резорбцией, развивается **остеопороз**

Ремоделирование = Резорбция (2-3 нед) +  
костеобразование (2-3 мес)

# Этапы цикла ремоделирования костной ткани

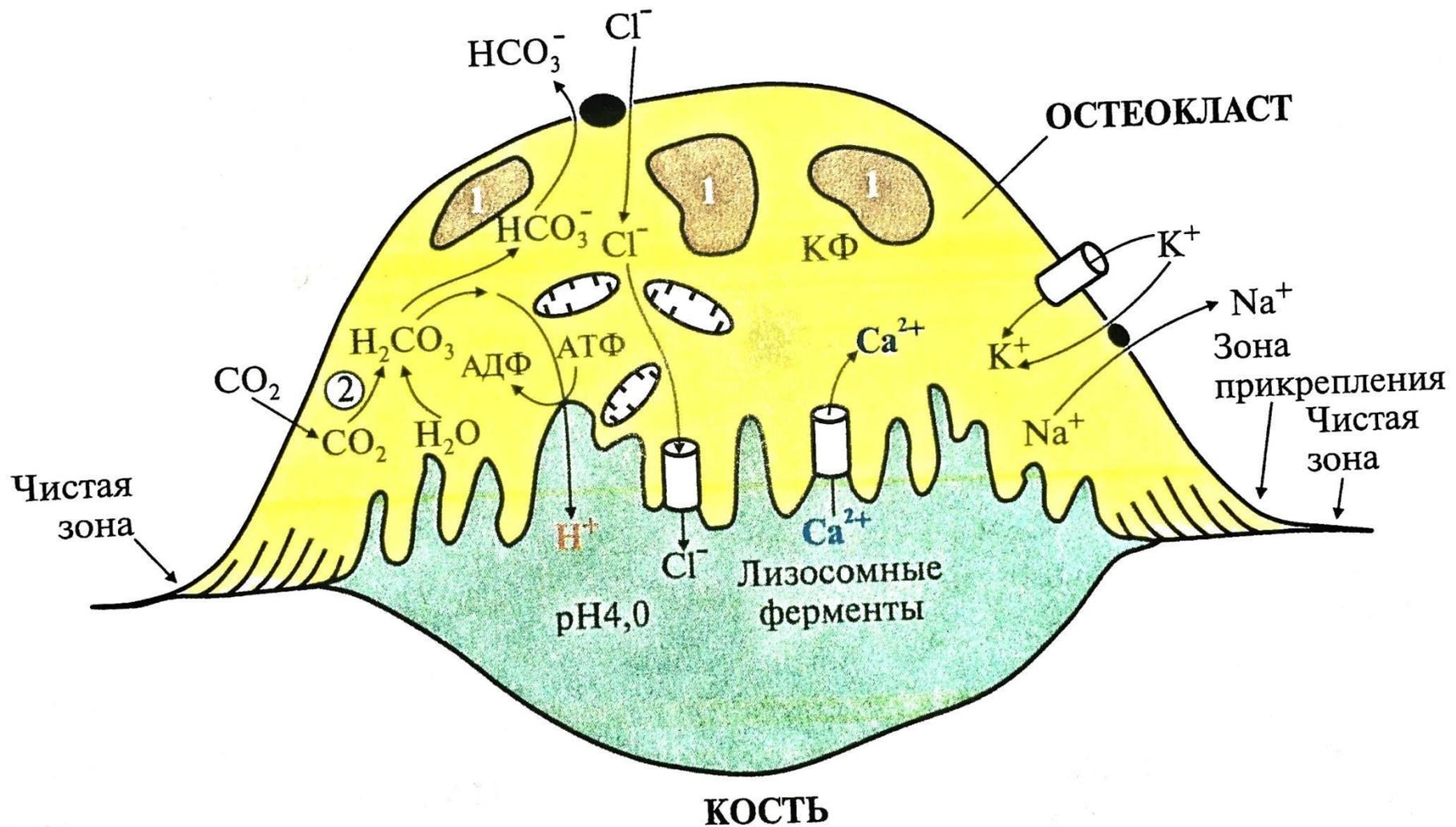
1. Активация: остеобласты под влиянием стимулирующих факторов секретируют

- фактор RANKL (receptor activator of nuclear factor KB ligand), стимулирующий образование колоний моноцитов, формирующих остеокласты
- коллагеназу, которая гидролизует коллаген остеоида (для связывания остеокласта с костью)
- остеокальцин, сиалопротейн, остеопонтин, Gla-протеин, которые участвуют в прикреплении остеокласта к кости

# Этапы цикла ремоделирования костной ткани

## 2. Резорбция: «работа» остеокластов

- Прикрепление остеокласта к кости
- Карбоангидразная реакция и диссоциация угольной кислоты с образованием  $H^+$
- Перекачивание протонов из остеокласта в зону резорбции при помощи  $H^+$ -АТФ-азы,  $H^+, K^+$ -АТФ-азы, переносчиков  $Cl^- / H^+$  и образование «щеточной» каемки (pH 3,5 – 4)
- Секреция лизосомальных ферментов – гидролаз
- Гидролиз коллагена и разрушение органической матрицы
- Вымывание кальция из апатитов
- Образование в кислой среде растворимых солей цитрата кальция и их поступление в кровь



Активация остеокластов в процессе костной резорбции

# Этапы цикла ремоделирования костной ткани

## 3. Реверсия

- Действие локальных ростовых факторов на остеобласты приводит к синтезу белков матрикса, секреции остеопротегерина, который связывает RANKL и снижает активность остеокластов
- Секреция кислой фосфатазы остеокластами приводит к дефосфорилированию остеопонтинина, сиалопротеина (белки-активаторы остеокластов), снижению активности остеокластов и к переходу к следующей стадии ремоделирования – костеобразованию
- 4. **Костеобразование (минерализация)**: усиление оксигенации, синтез белков, протеогликанов, фосфорилирование белков матрикса (условие для формирования центров кристаллизации), формирование центров кристаллизации, рост кристаллов. По завершении процесса остеобласты теряют активность и превращаются в остеоциты.

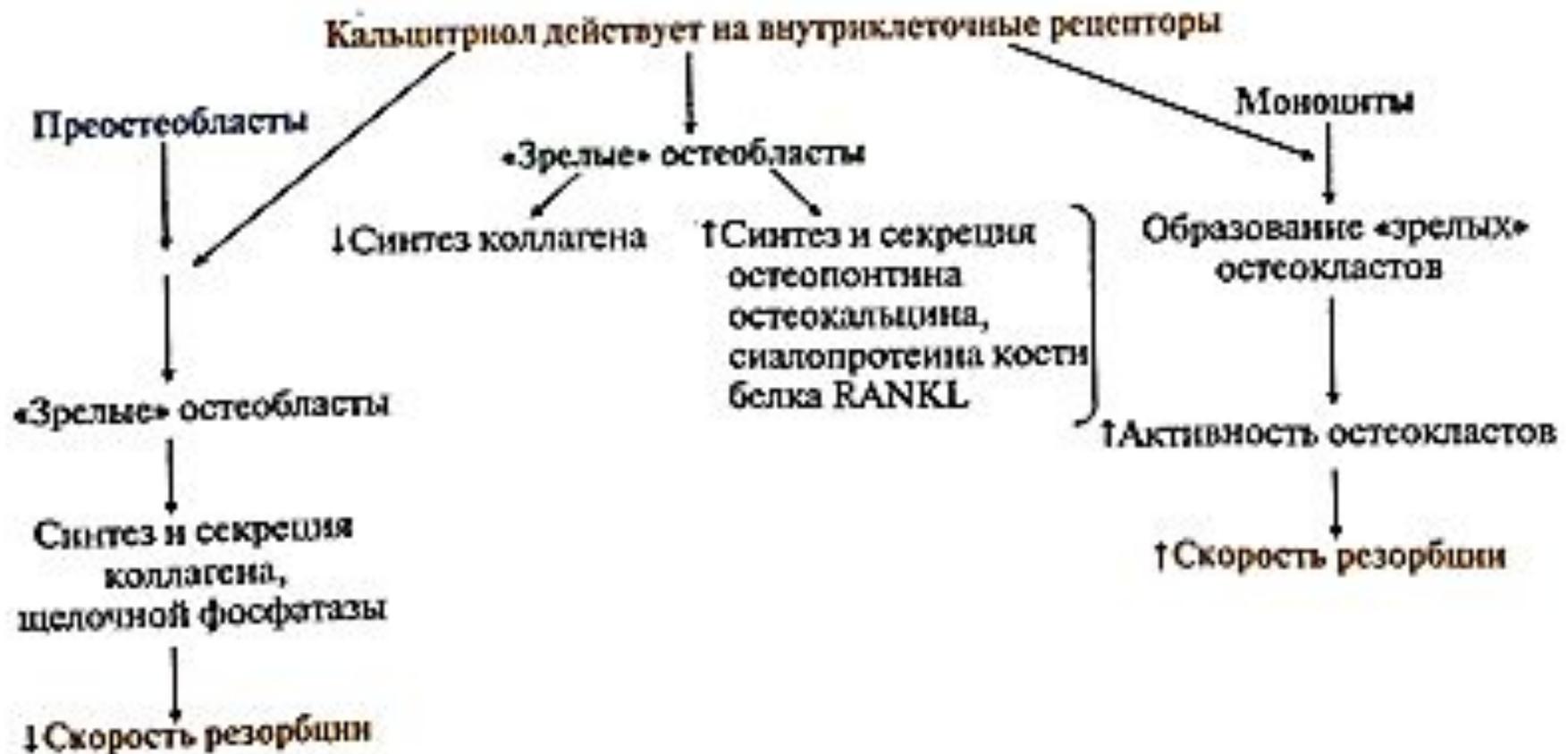
# Регуляция ремоделирования

- Паракринно-аутокринная (местная) регуляция: цитокины, факторы роста, простагландины костной ткани
  - **Системная регуляция**  
Основные регуляторы:
    - Паратгормон
    - Кальцитриол
    - Кальцитонин
    - Половые гормоны

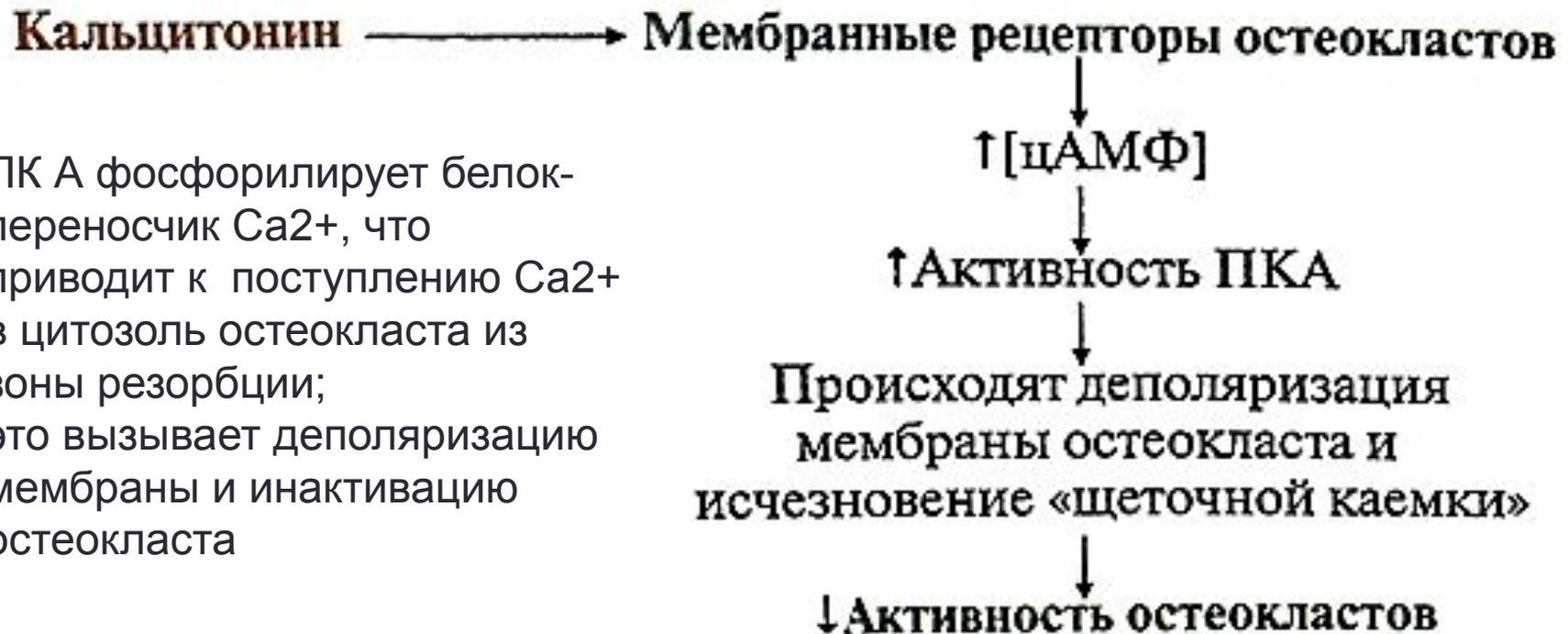
# Регуляция ремоделирования



# Регуляция ремоделирования



# Регуляция ремоделирования



PK A фосфорилирует белок-переносчик  $Ca^{2+}$ , что приводит к поступлению  $Ca^{2+}$  в цитозоль остеокласта из зоны резорбции; это вызывает деполяризацию мембраны и инактивацию остеокласта

Кальцитонин оказывает большее влияние на растущие кости, поэтому образование костной ткани у детей и подростков происходит быстрее

## Регуляция ремоделирования

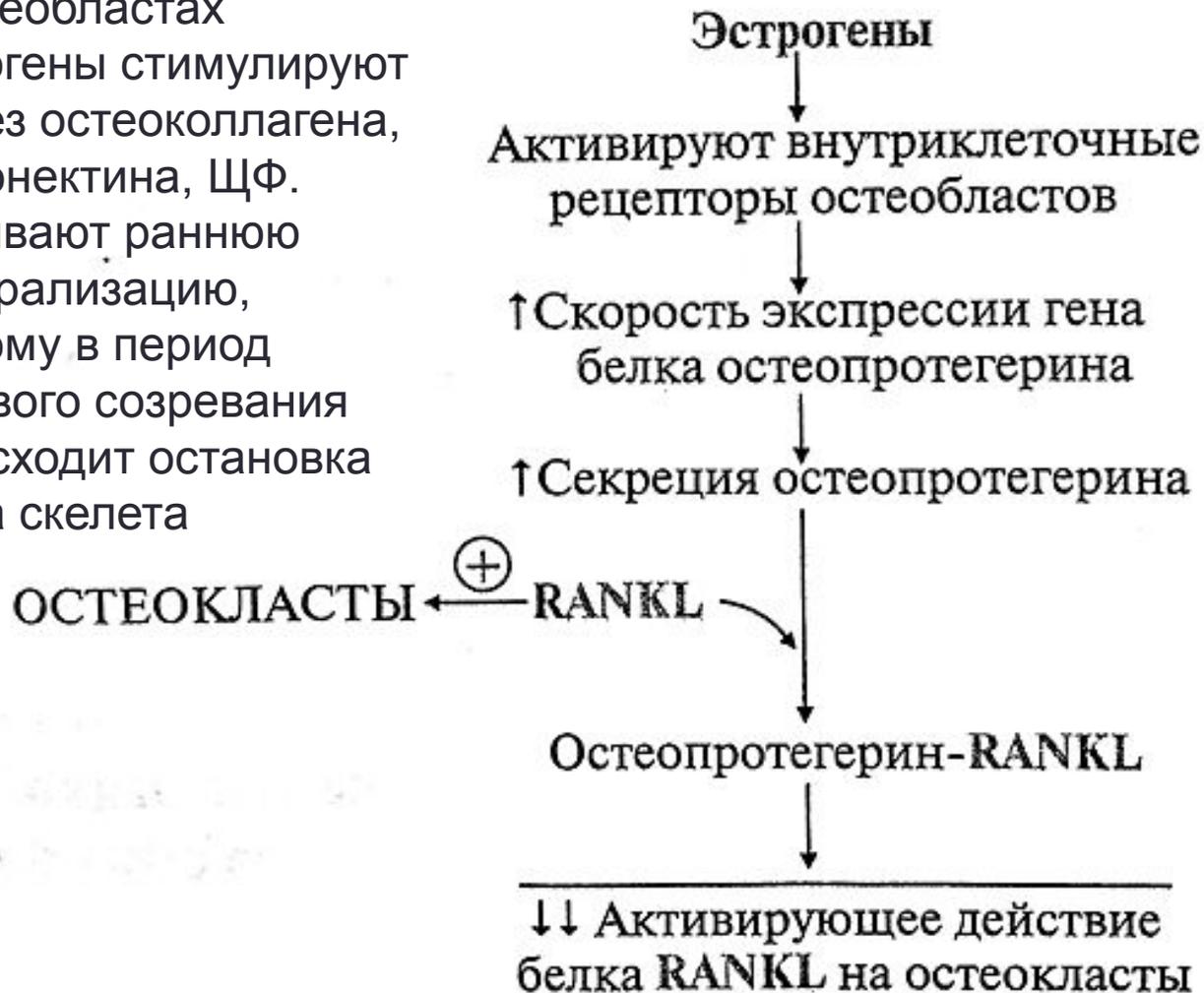
- **Кортизол** замедляет костеобразование: подавляет пролиферацию остеобластов, синтез остеоколлагена, остеоонектина, протеогликанов
- Кортизол стимулирует костную резорбцию: индуцирует синтез рецепторов к паратгормону
- **Андрогены** стимулируют в остеобластах синтез фактора, ингибирующего дифференцировку преостеокластов (наступление половой зрелости тормозит рост скелета в длину). Анаболический эффект гормонов наиболее активно проявляется в присутствии гормона роста
- **Гормоны щитовидной железы.** При гипертиреозе увеличивается скорость обмена кости, повышается экскреция кальция с мочой, костеобразование начинает отставать от резорбции. При гипотиреозе замедляется образование и минерализация кости

## Регуляция ремоделирования

- **Гормон роста** повышает активность остеобластов, которые стимулируют остеокласты, поэтому происходит очаговая деминерализация, затем увеличение объема органической основы кости и ее минерализация
- **Инсулин** активирует метаболизм остеобластов, стимулирует синтез костного матрикса, обеспечивает минерализацию костной ткани.

## Регуляция ремоделирования

В остеобластах эстрогены стимулируют синтез остеоколлагена, остеоонектина, ЩФ. Вызывают раннюю минерализацию, поэтому в период полового созревания происходит остановка роста скелета



Эстрогены стимулируют синтез 1- $\alpha$ -гидроксилазы в почках (синтез кальцитриола) и рецепторов к кальцитриолу в энтероцитах

# Маркеры метаболизма костной ткани

- Для большинства патологических состояний характерно ускорение ремоделирования кости с усилением процесса резорбции
  - **Маркеры резорбции костной ткани:**
    - ✓ пиридинолин, дезоксипиридинолин (продукты деградации остеоколлагена)
    - ✓ остеопротегерин (остеокласт-ингибирующий фактор) / RANKL (стимулятор образования остеокластов)
  - **Маркеры формирования костной ткани:**
    - остеокальцин (активатор остеокластов) – снижение содержания – усиление минерализации
    - щелочная фосфатаза
    - специфические пептиды проколлагена I типа

# Заключение

- Функции соединительной ткани обусловлены особенностями ее строения и метаболизма
- Нарушения метаболизма соединительной ткани лежат в основе патогенеза ряда заболеваний, таких как **мукополисахаридозы** (лизосомные болезни, или болезни накопления вследствие снижения активности ферментов катаболизма гликозамингликанов), **латиризм** (деформация позвоночника вследствие дестабилизации коллагеновых фибрилл в результате снижения активности лизилоксидазы), **патологии костной ткани, связанные с изоморфными замещениями, рахит, остеопетроз** (дисфункция остеокластов вследствие недостаточности карбоангидразы), **остеопороз**.

# Литература

1. Биохимия: учебник для студентов медицинских ВУЗов / Е. С. Северин -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. -768 с. (раздел 15)
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / ред. С. Е. Северин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с. (С. 301 – 324)
3. Биологическая химия: учебник для студентов медицинских вузов / А.Я. Николаев. – М.: Мед. информ. агенство, 2007. – 568 с.