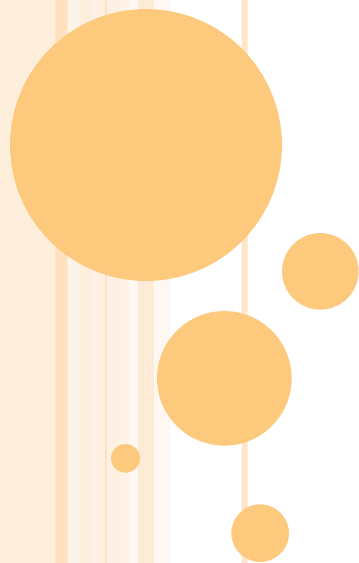


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА БИОХИМИИ

БИОХИМИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ



ФУНКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Опорно-двигательная функция

**Защитная функция
(формирование каналов и полостей)**

Кроветворная функция

**Депонирование минералов и
регуляция минерального обмена**

**Буферная функция (поддержание
кисотно-основного равновесия)**



ОСНОВНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Остеобласты

(неактивные и активные)

- синтезируют коллаген
- синтезируют ферменты, обеспечивающие минерализацию
- стимулируют формирование и дифференцировку остеокластов
- Имеют рецепторы к кальцитриолу, паратгормону, эстрогенам, цитокинам, факторам роста

Остеоциты

(занимают небольшие полости, сообщаются друг с другом системой канальцев)

- метаболически активны
- НЕ синтезируют компоненты матрикса
- осуществляют контроль посекундного колебания уровня Са и Р в крови
- секретируют медиаторы, инициирующие костное ремоделирование и обеспечивающие адаптацию костной ткани к механической нагрузке.

Остеокласты

(формируются путём слияния циркулирующих в крови моноцитов и макрофагов)

- синтезируют и секретируют ферменты, разрушающие органические составляющие костного матрикса
- Дифференцировку и образование остеокластов стимулируют простагландины, цитокины, инсулиноподобный фактор роста, секреторные белки остеобластов.

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Минеральные вещества составляют
1/3 – 1/4 объёма кости.

Включают 99% кальция,
85% фосфора,
60% магния,
25% натрия всего организма.

Содержит 1200 г кальция и
580 г фосфора

Минеральные вещества:

- 1) составляют остов кости
- 2) придают форму кости
- 3) придают прочность защитным каркасам кости
- 4) представляют депо минеральных веществ организма

фосфат

кальция

(октакальций фосфат,
дикальций фосфат,
трикальций фосфат,
аморфный фосфат
кальция)

Карбонаты

Бикарбонаты

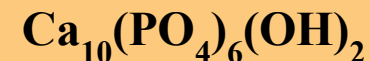
Фториды

Гидроксиды

Цитраты

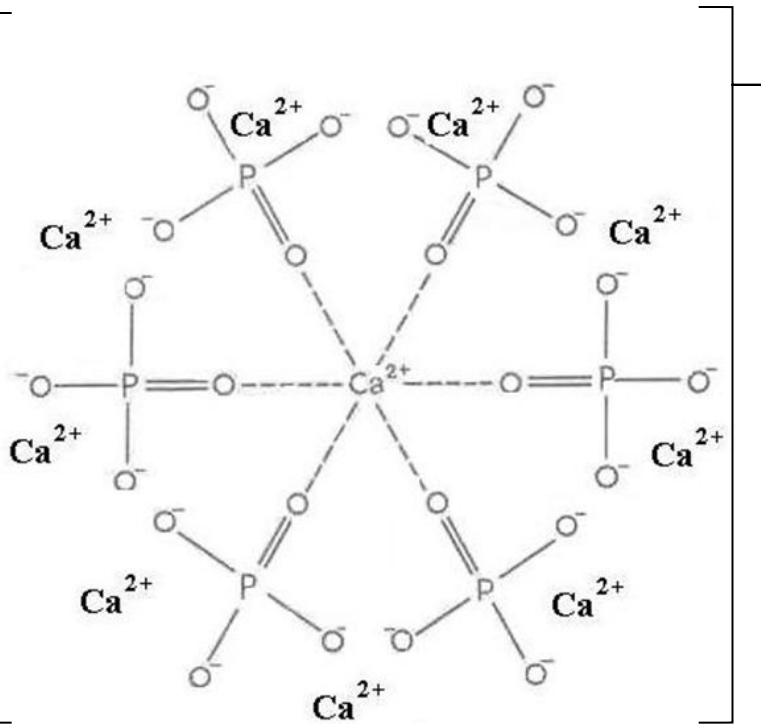
Соли магния, натрия,
калия

Гидроксиапатит



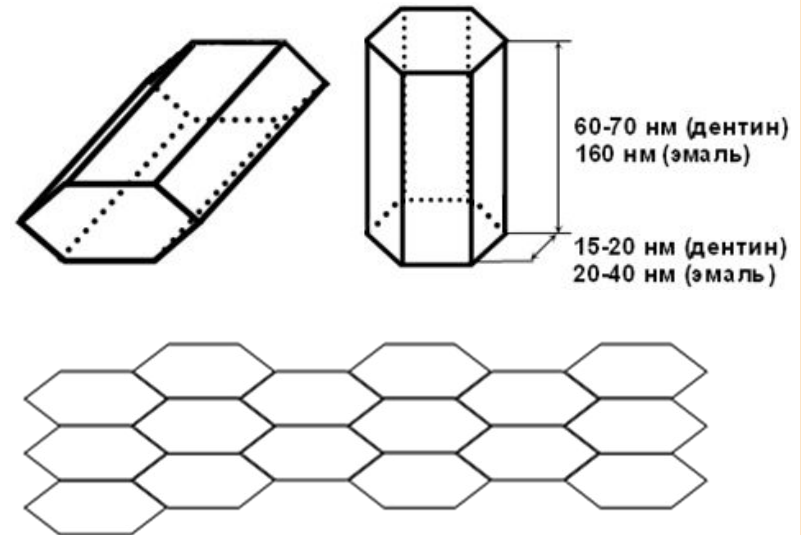
МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Гидроксиапатит
 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



Кристалл
состоит из 2000 таких
элементарных ячеек, имеет
гексагональную форму.

Размер кристалла костной ткани
20 x 5 x 1,5 нм



МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

В норме молярное соотношение кальций/фосфат = 10:6

Возможны изменения состава вследствие замещения ионов:

А) изоморфное замещение

Ca^{2+}	PO_4^{3-}	OH^-
Mg^{2+}	HPO_4^{2-}	Cl^-
Sr^{2+}	H_2PO_4^-	F^-
Na^+	CO_3^{2-}	Br^-
реже:	AsO_3^{2-}	I^-
Mo^{2+}	$\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6^{3-}$	реже:
Ba^{2+}	(цитрат)	H_2O
Cr^{3+}		CO_3^{2-}
Pb^{2+}		O_2
K^+		
2H^+		

Кристаллы хрупкие, более аморфные

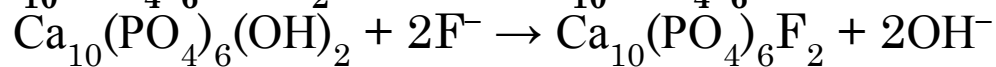
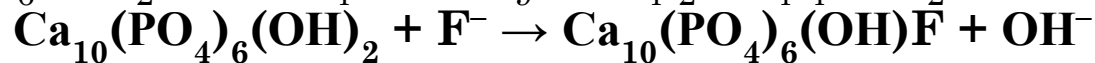
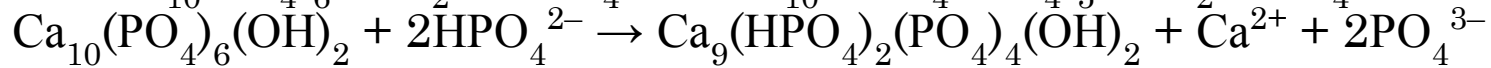
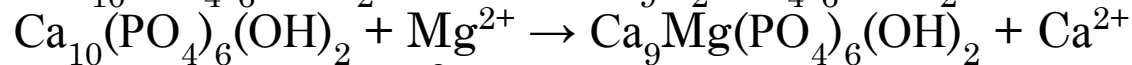
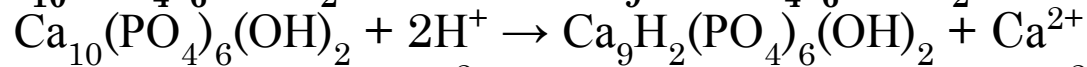
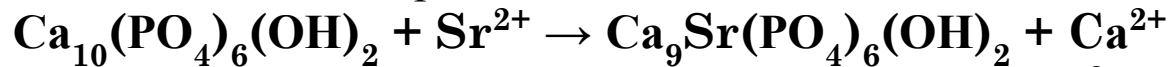
Б) изоионное замещение

МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Реакции изоморфного замещения протекают в несколько стадий:

- 1) обмен ионов между тканью межпризменного пространства и гидратной оболочкой (в течении нескольких минут)
- 2) обмен ионов между гидратной оболочкой и поверхностным слоем кристалла (в течении нескольких часов)
- 3) перемещение ионов из поверхностного слоя в глубь кристалла (в течении нескольких дней – месяцев)

Варианты замещений:



ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

Коллаген I типа

Остеонектин

Остеокальцин

GLA-протеин матрикса

Сиалопроtein

Остеопонтин

Тромбоспондин

Протеогликаны

Неколлагеновые белки



```
graph TD; A[Коллаген I типа]; B[Остеонектин]; C[Остеокальцин]; D[GLA-протеин матрикса]; E[Сиалопроtein]; F[Остеопонтин]; G[Тромбоспондин]; H[Протеогликаны]; B --- I[Неколлагеновые белки]; C --- I; D --- I; E --- I; F --- I; G --- I;
```



ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

КОЛЛАГЕН I ТИПА

Синтезируется остеобластами

Гликопротеин.

Состоит из двух $\alpha 1$ -цепей и одной $\alpha 2$ -цепи.

Содержит больше гидроксипролина, меньше гидроксизина.

В качестве углевода – галактоза.

Содержит десмозин и изодесмозин, больше характерные для эластина.

Образует меньше межцепочечных ковалентных связей.

**Содержит фосфорилированные остатки серина,
участвующие в связывании кальция.**

✓ **Является матрицей для процесса минерализации**

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

ОСТЕОНЕКТИН

Синтезируется остеобластами и остеоцитами

Гликопротеин.

**Содержит много Глу и Асп,
которые с помощью карбоксильных групп фиксируют Ca^{2+} .**

**Содержит много Лиз и Арг,
которые своими аминогруппами присоединяют фосфат-анионы.**

Имеет центры связывания с коллагеном.

Взаимодействие с лигандами регулируют ионы кальция, присоединение которых изменяет заряд, конформацию белка и повышает его сродство к коллагену и гидроксиапатиту.

- ✓ **Формирует центры кристаллизации**
- ✓ **Иницирует процесс минерализации**

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

ОСТЕОКАЛЬЦИН

Синтезируется остеобластами, остеоцитами и одонтобластами

Низкомолекулярный белок (49 аминокислот).

Содержит 3-5 остатков γ -карбоксиглутаминовой кислоты, образующейся в ходе посттрансляционной модификации с участием К-зависимой глутамилкарбоксилазы.

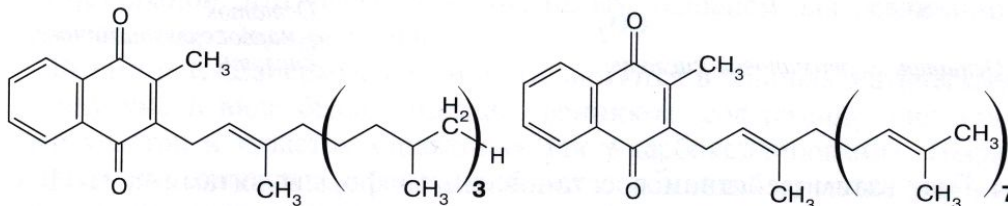
Связывая Ca^{2+} , снижает концентрацию ионов в межклеточном матриксе.

Комплекс «остеокальцин- Ca^{2+} », присоединяясь к моноцитам и преостеокластам, стимулирует их дифференцировку.

Синтез ингибируется паратгормоном и активируется кальцитриолом.

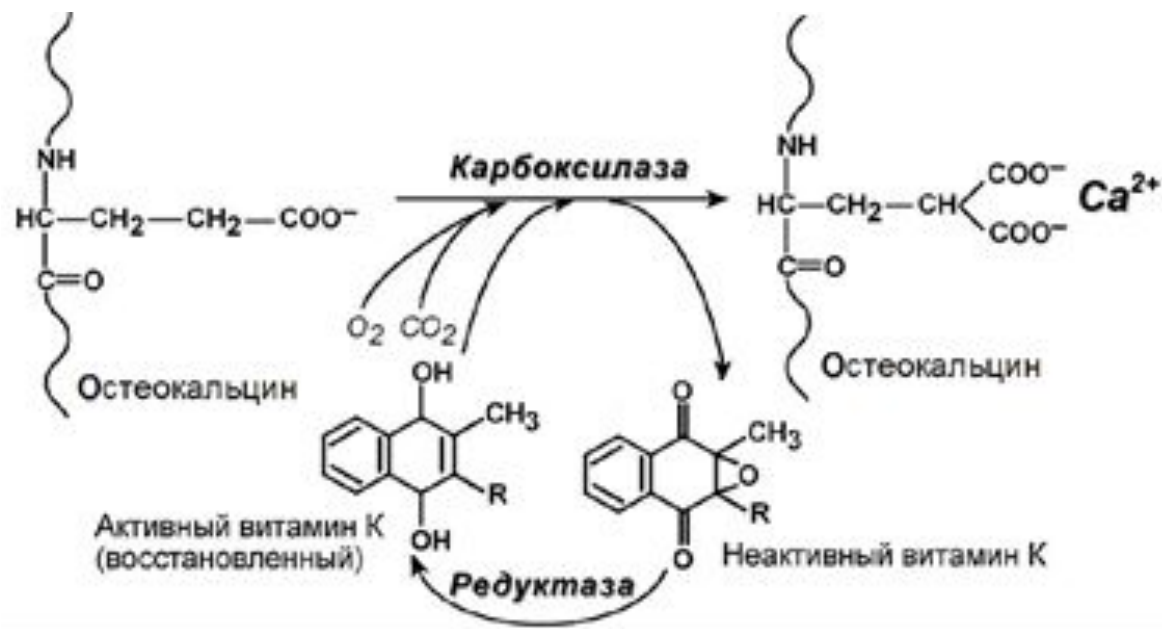
- ✓ **Связывание кальция и ОГРАНИЧЕНИЕ минерализации**
- ✓ **Активация остеокластов**

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ



филлохинон

менахинон



ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

GLA-протеин матрикса

Синтезируется остеобластами на ранних стадиях развития кости

Содержит 5 остатков γ -карбоксиглутаминовой кислоты, с помощью которых он участвует в Ca^{2+} -зависимом взаимодействии с полярными головками липидов мембран остеокластов.

Синтез ингибируется паратгормоном и активируется кальцитриолом.

- ✓ Снижение скорости минерализации
- ✓ Активация остеокластов

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

СИАЛОПРОТЕИН

Синтезируется остеобластами и одонтобластами

Гликопротеин (12% - сиаловая кислота).

Присутствует только в минерализованных тканях.

30% остатков серина фосфорилированы.

Содержит несколько участков повторов Глу, сульфатированные остатки тирозина и кератансульфат.

Содержит последовательность –Арг-Глу-Асп-, комплементарную рецепторам интегрина остеокластов.

Наличие большого количества отрицательно заряженных структур позволяет белку взаимодействовать кальцием и гидроксиапатитами.

В фосфорилированном виде стимулирует резорбцию.

Синтез тормозится витамином Д.

✓ Активация остеокластов

✓ Прикрепление чистой зоны клеток к поверхности кости

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

ОСТЕОПОНТИН

Синтезируется остеобластами и остеоцитами

Подобен сиалопротеину, но с более низким содержанием углеводов. Содержит последовательность –Арг-Глу-Асп-, комплементарную рецепторам интегрин остеокластов.

Подвергается множеству посттрансляционных модификаций (гликозилирование, сульфатирование, фосфорилирование по серину). Содержит несколько повторов, богатых Асп, способных связываться с апатитами.

В центре белковой молекулы находится фрагмент –Арг-Глу-Асп-, комплементарный рецепторам интегринов «чистой» зоны остеокластов. В фосфорилированном виде стимулирует резорбцию. Синтез активируется кальцитриолом.

✓ Активация остеокластов

✓ Прикрепление «чистой» зоны клеток к поверхности кости.

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

ТРОМБОСПОНДИН

Синтезируется остеобластами

Является самым крупным гликопротеином минерализованного матрикса.

Состоит из 3 идентичных субъединиц, связанных дисульфидными мостиками.

Каждая субъединица имеет несколько доменов, комплементарных – фибронектину, коллагену I типа, остеонектину, гепарансодержащим протеогликанам, ионам кальция.

Содержит последовательность –Арг-Глу-Асп-, комплементарную рецепторам интегрин остеокластов.

Сродство центров связывания к интегринам клеточных мембран регулируется ионами кальция.

✓ Активация остеокластов

ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

ПРОТЕОГЛИКАНЫ

Синтезируется остеобластами и остеоцитами

Составляют 10% фракции неколлагеновых белков.

Содержание и состав изменяются в зависимости от стадии развития и типа минерализованной ткани.

ГАГ представлены хондроитинсульфатами, дерматансульфатами и кератансульфатами.

Связывают Ca^{2+} , формируя пул ионов для последующей минерализации.

В зоне кальцификации происходит гидролиз корового белка и освобождение ионов.

Высокополимерные протеогликаны вмещаются малыми протеогликанами – декорином и бигликаном, содержащими не более двух гликозаминогликановых цепей.

- ✓ Участие в минерализации
- ✓ Регуляция размера и расположения фибрилл коллагена

РОЛЬ ЦИТРАТА В МЕТАБОЛИЗМЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Цитрат составляет до 1% общей массы костной ткани!!!!

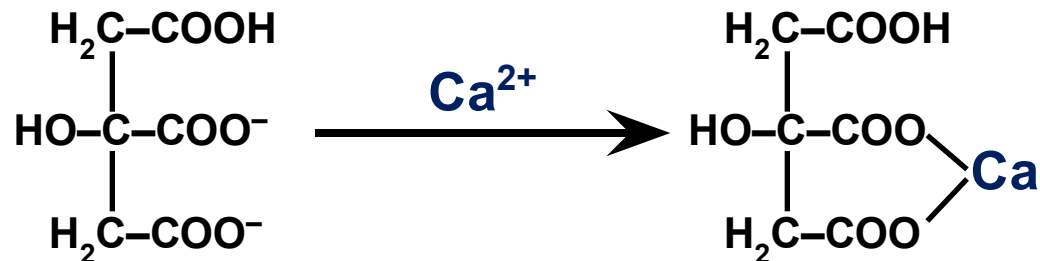
Место синтеза – митохондрии ОСТЕОБЛАСТОВ.

Основная часть его – во внеклеточном пространстве.

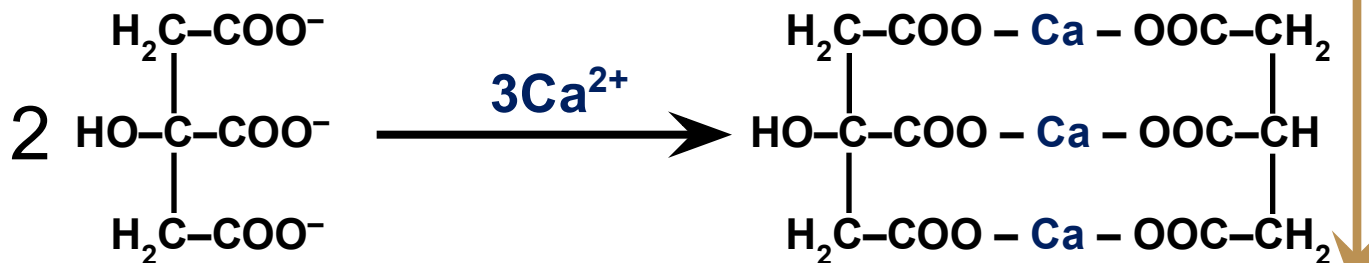
С ионами кальция цитрат образует **растворимые или НЕрастворимые соли.**

Тип соли определяется рН!

В кислой среде:



В щелочной среде:



ФЕРМЕНТЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

ФЕРМЕНТЫ	Место выработки	Роль
Щелочная фосфатаза ($pH_{\text{опт}} = 9,6$)	Остеобласты	<ul style="list-style-type: none">✓ Осуществляет дефосфорилирование фосфорорганических соединений, способствуя увеличению пула PO_4^{3-} и обеспечивая ОСТЕОГЕНЕЗ.✓ Проявляет фосфотрансферазную активность, приводящую к изменению активности регуляторов минерализации
Кислые фосфатазы ($pH_{\text{опт}} = 5,2$)	Остеокласты	Дефосфорилируя остеопоптин и сиалопротеин, нарушает прикрепление остеокластов к поверхности кости, тем самым замедляя скорость резорбции костной ткани.
Пирофосфатаза	Остеобласты	Осуществляя гидролиз пирофосфата, обеспечивает формирование пула PO_4^{3-} для образования гидроксиапатитов.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!
БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ!

