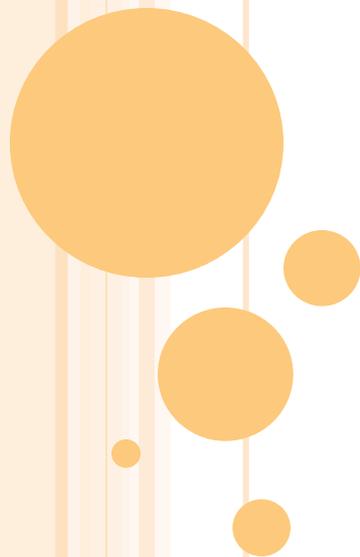


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**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  
кислотно-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

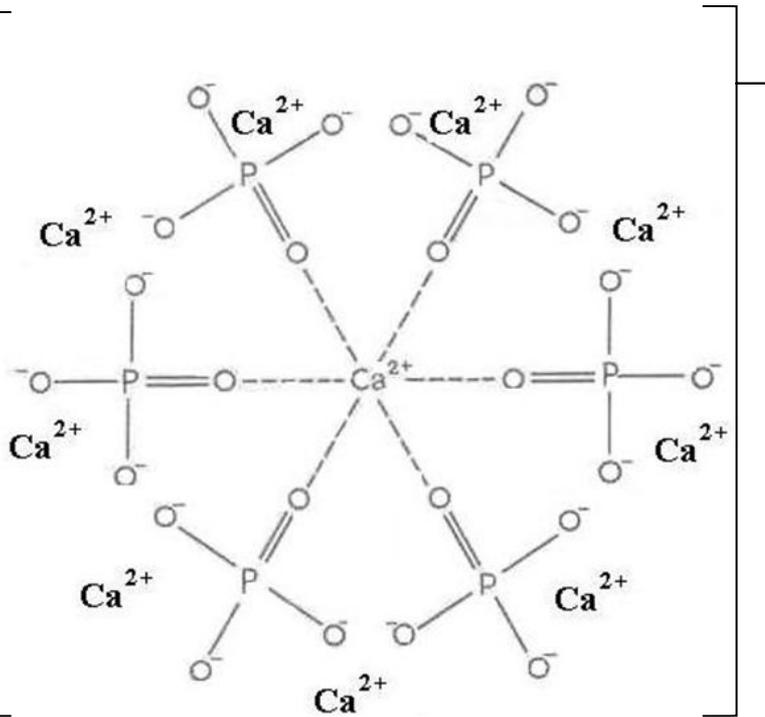
Соли магния, натрия,  
калия

Гидроксиапатит



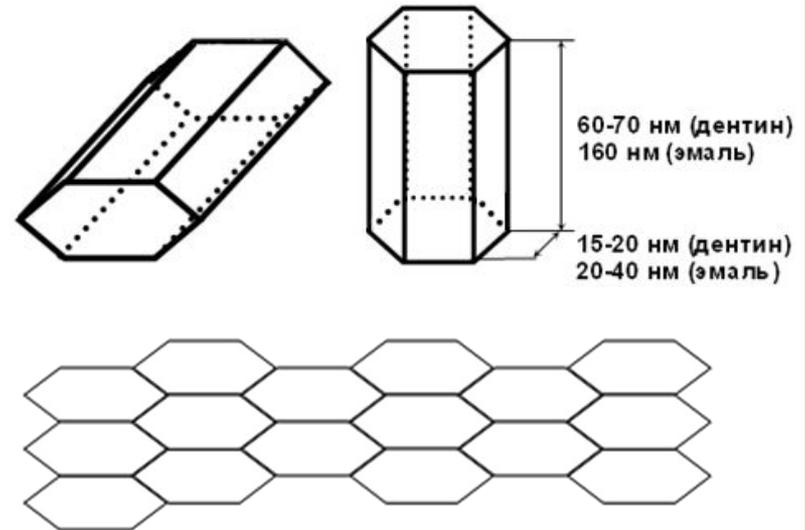
# МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

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

$\text{Ca}^{2+}$	$\text{PO}_4^{3-}$	$\text{OH}^-$
$\text{Mg}^{2+}$	$\text{HPO}_4^{2-}$	$\text{Cl}^-$
$\text{Sr}^{2+}$	$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\text{F}^-$
$\text{Na}^+$	$\text{CO}_3^{2-}$	$\text{Br}^-$
реже:	$\text{AsO}_3^{2-}$	$\text{I}^-$
$\text{Mo}^{2+}$	$\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6^{3-}$	реже:
$\text{Ba}^{2+}$	(цитрат)	$\text{H}_2\text{O}$
$\text{Cr}^{3+}$		$\text{CO}_3^{2-}$
$\text{Pb}^{2+}$		$\text{O}_2$
$\text{K}^+$		
$2\text{H}^+$		

Кристаллы хрупкие, более аморфные

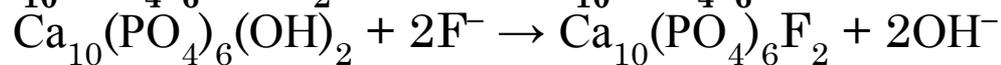
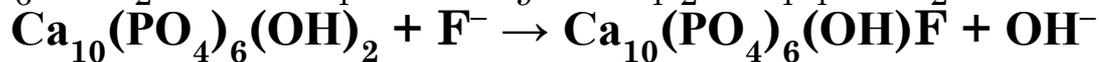
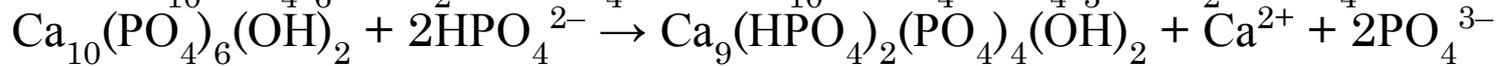
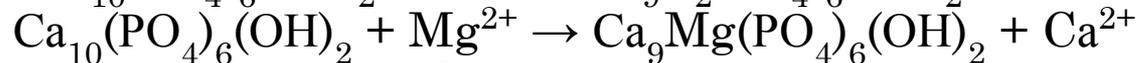
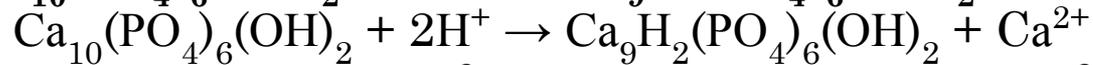
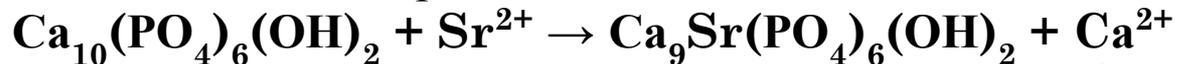
## Б) изоионное замещение

# 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 LR; 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; H --- 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  $\text{Ca}^{2+}$ .**

**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  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты, образующейся в ходе посттрансляционной модификации с участием К-зависимой глутамилкарбоксилазы.**

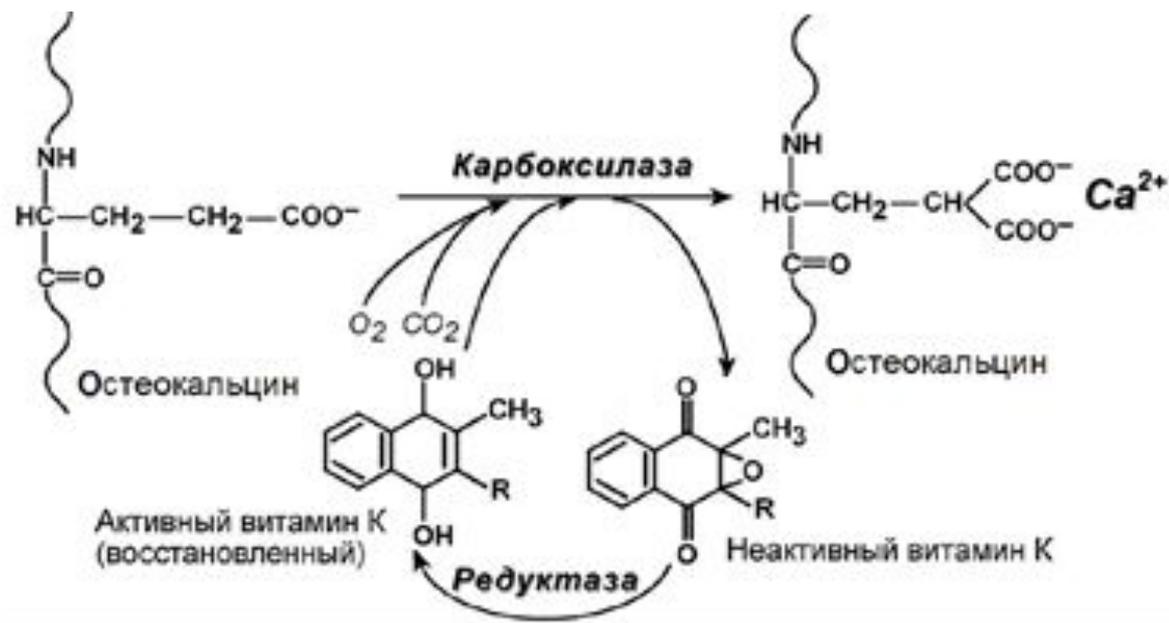
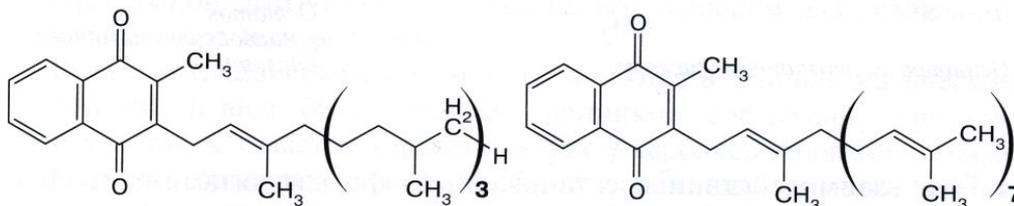
**Связывая  $\text{Ca}^{2+}$ , снижает концентрацию ионов в межклеточном матриксе.**

**Комплекс «остеокальцин- $\text{Ca}^{2+}$ », 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



# ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

## GLA-протеин матрикса

Синтезируется остеобластами на ранних стадиях развития кости

Содержит 5 остатков  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты, с помощью которых он участвует в  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\text{Ca}^{2+}$ , формируя пул ионов для последующей минерализации.

В зоне кальцификации происходит гидролиз корового белка и освобождение ионов.

Высокополимерные протеогликианы вмещаются малыми протеогликианами – декорином и бигликаном, содержащими не более двух гликозаминогликиановых цепей.

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

# РОЛЬ ЦИТРАТА В МЕТАБОЛИЗМЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

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

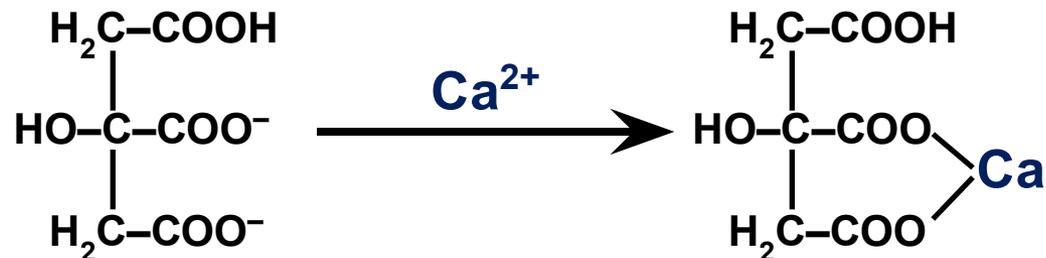
Место синтеза – митохондрии ОСТЕОБЛАСТОВ.

Основная часть его – во внеклеточном пространстве.

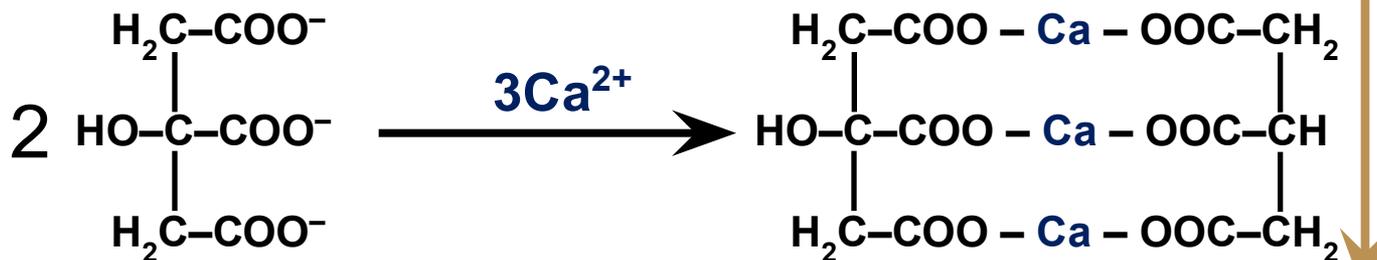
С ионами кальция цитрат образует **растворимые или НЕрастворимые соли.**

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"><li>✓ Осуществляет дефосфорилирование фосфорорганических соединений, способствуя увеличению пула <math>PO_4^{3-}</math> и обеспечивая ОСТЕОГЕНЕЗ.</li><li>✓ Проявляет фосфотрансферазную активность, приводящую к изменению активности регуляторов минерализации</li></ul>
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!**

