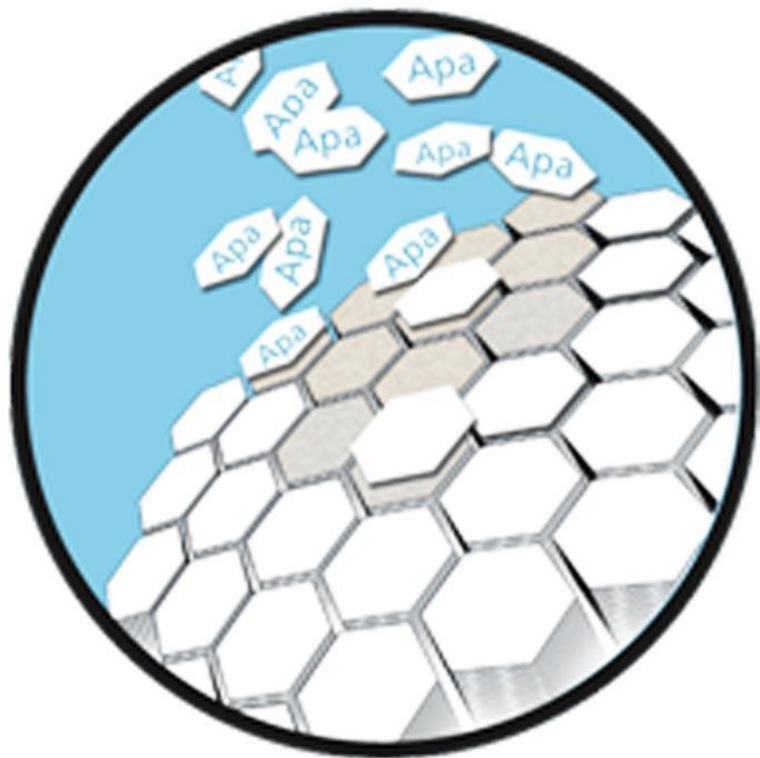
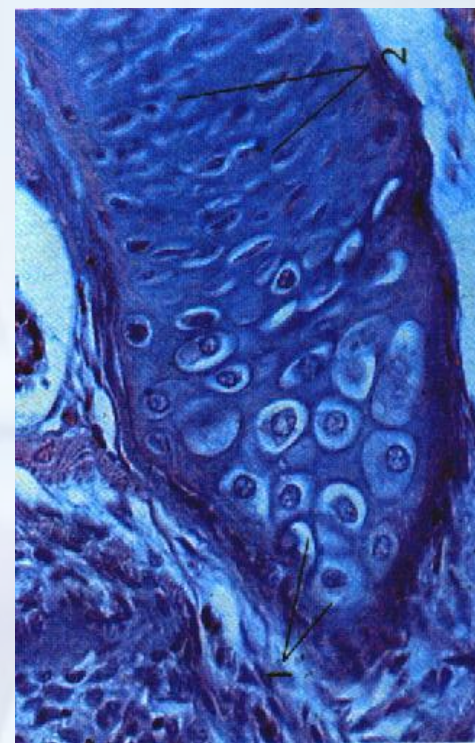
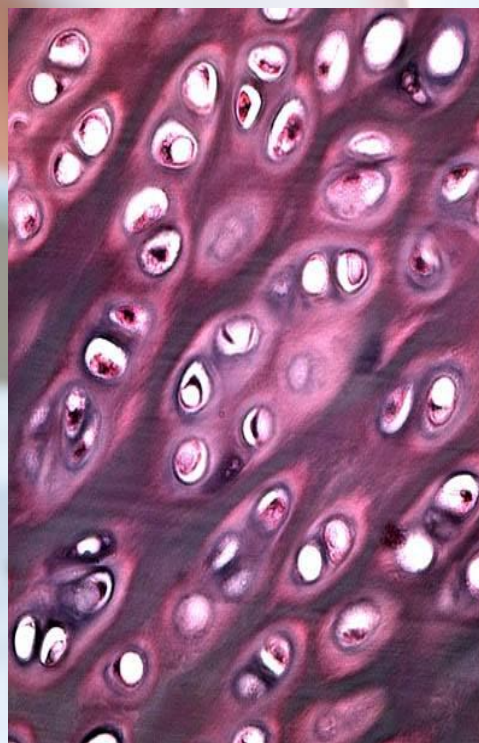


БИОХИМИЯ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ. МИНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТКАНИ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ



ГУ «ЛГМУ ИМЕНИ
СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
Кафедра медицинской
ХИМИИ

Ассистент Демьяненко Е.В.



Хрящевая ткань

состоит из хрящевых клеток (хондроцитов), располагающихся группами по 2-3 клетки, и основного вещества, находящегося в состоянии геля. Выделяют следующие разновидности хряща:

Гиалиновый

полупрозрачный, снаружи покрыт надхрящницей, которая продуцирует молодые хрящевые клетки (хондробласты). Из гиалинового хряща построены суставные хрящи, хрящи ребер и эпифизарные хрящи



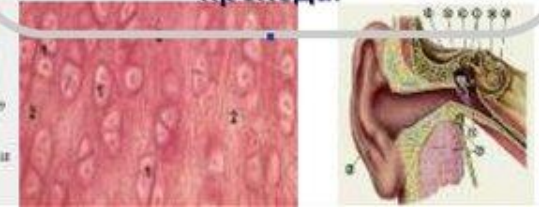
Фиброзный (волокнистый коллагеновый)

хрящ - в его основном веществе содержится большое количество коллагеновых волокон, придающих хрящу повышенную прочность. Из этого хряща построены фиброзные кольца межпозвоночных дисков, внутрисуставные диски и мениски. Он покрывает суставные поверхности височно-нижнечелюстного и грудинно-ключичного суставов.

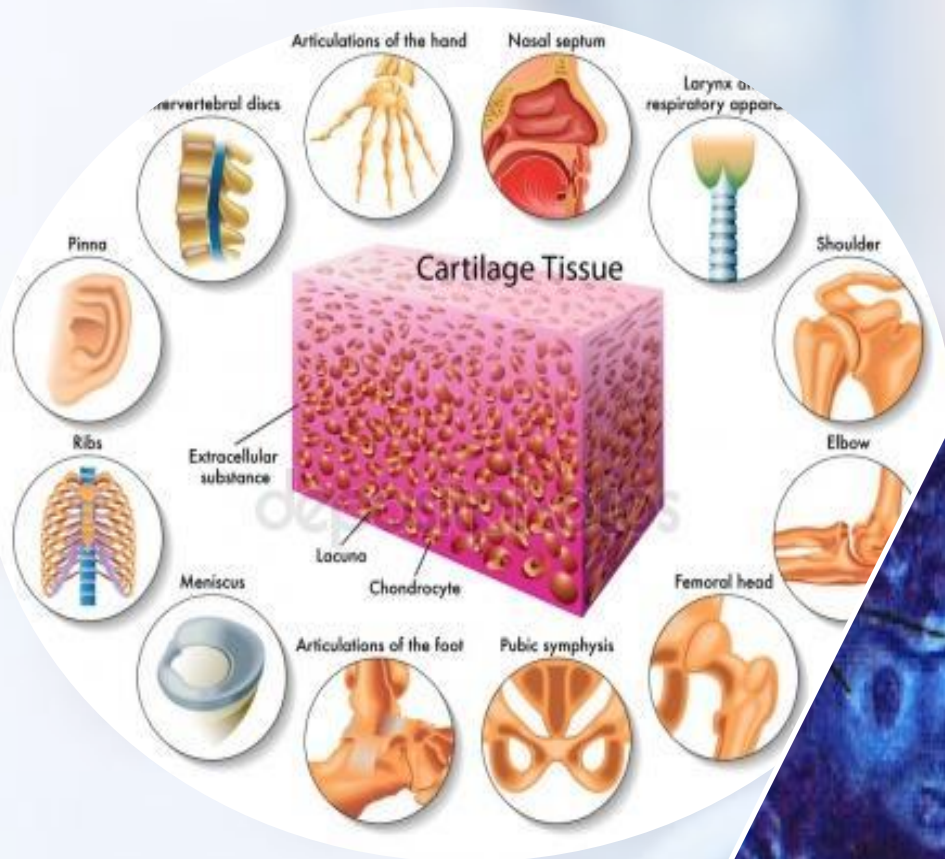


Эластический

имеет желтоватый цвет, в его основном веществе много сложно переплетающихся эластических волокон, что придает ему упругость. Из него построены клиновидные и рожковидные хрящи гортани, голосовой отросток черпаловидных хрящей, надгортанник, ушная раковина, хрящевая часть слуховой трубы и наружного слухового прохода.



ФУНКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ



Формообразующая

Опорно-механическая

Защитная

Участие в водно-минеральном обмене

Способность к непрерывному росту

Низкий уровень метаболизма

СОСТАВ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

1. **Клетки** – до 10%
2. **Межклеточное вещество (матрикс)** – до 90% массы хрящевой ткани:
 - **Волокна** (преимущественно коллаген II типа, но имеются и эластические волокна).
 - **Аморфное вещество** – до 10 – 15% органических веществ (преимущественно протеогликаны) и 4 – 7% солей.
 - **Вода.** Составляет 70 – 80% массы хрящевой ткани. Она является амортизатором, способствует эффективному обмену веществ в хряще, переносит ионы, питательные вещества, метаболиты.

Клетки хрящевой ткани:

- **Стволовые клетки**
- **Полустволовые** (прехондробласты) – веретенообразной формы, мало органелл способных к делению
- **Хондробласты**- клетки овальной формы, способные к делению и синтезу межклеточного вещества
- **Хондроциты** - клетки зрелого хряща. Округлые, лежат группами, секретируют матрикс. Низкий метаболизм.

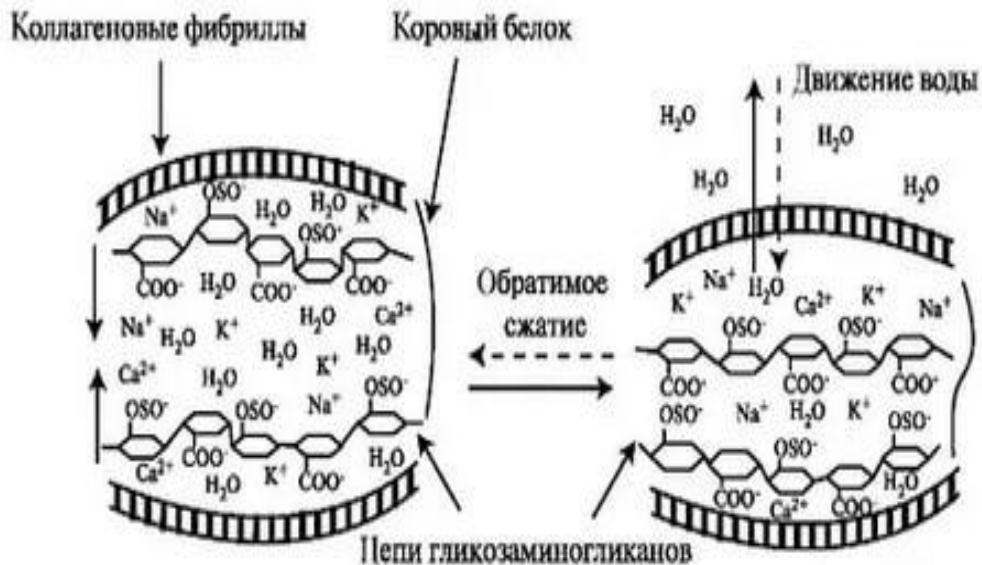
ТРОФИКА ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Ещё одна важная особенность хрящевых тканей - **отсутствие кровеносных сосудов**. Поэтому питательные вещества поступают в хрящ **путём диффузии** из перечисленных выше образований (сосудов надхрящницы, синовиальной жидкости, подлежащей кости).



При помощи матрикса осуществляется снабжение хондроцитов «питанием», водой, кислородом. При движении хрящ сдавливается, как губка, а неиспользованная тканевая жидкость выдавливается из него. При разгрузке давление в хряще падает, а хрящ расширяется, всасывая в себя свежую, богатую питательными веществами тканевую жидкость.

ТРОФИКА ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ



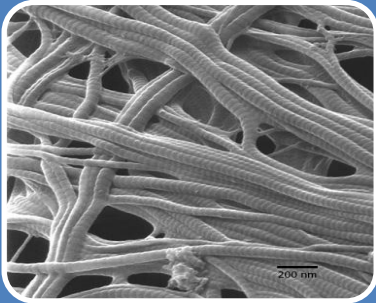
Это возможно потому, что вода в матрике хряща связана с протеогликанами. На схеме показано связывание воды с протеогликанами в матрике хряща.

При пересадке хряща **практически не развивается реакция отторжения** - из-за отсутствия в нём сосудов и непроницаемости межклеточного вещества для крупномолекулярных белков. И то, и другое препятствует контакту с пересаженным хрящом иммунокомпетентных клеток и антител.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

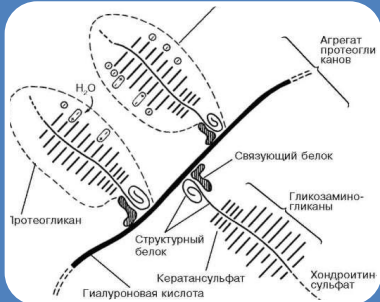


Коллаген

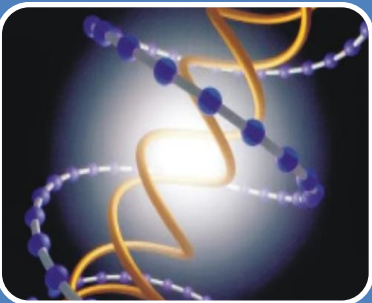


- 80 – 90% приходится на коллаген II типа, который погружен в макромолекулярные агрегаты протеогликанов. Остальные типы (IX, XII, XIV) сшивают волокна коллагена II типа и ковалентно связывают протеогликаны. Особенность эластического и гиалинового хряща является содержание в нем коллагена VI типа

Агрекан – основной протеогликан хрящевой ткани.



- Молекула агрекана представлена одной полипептидной цепью (коровый белок) с присоединенными к ней до 100 цепей хондроитинсульфата и 10 цепей кератинсульфата. Агрекан связывается с гиалуроновой кислотой.



Специфические неколлагеновые белки

- Большинство из них в матриксе хряща присутствует только в период морфогенеза, обызвествления хряща либо при определенных патологических ситуациях. Чаще всего это кальцийсвязывающие белки.

ОСОБЫЕ НЕКОЛЛАГЕНОВЫЕ БЕЛКИ ХРЯЩА

Белок	Отличительные признаки
Хондрокальцин	Са-связывающий белок. Синтезируется гипертрофированными хондробластами и обеспечивает минерализацию хрящевого матрикса.
Gla-белок	Высокомолекулярный белок. Содержит 84 аминокислотных остатка и 5 остатков γ -карбоксихлутаминовой кислоты. Является ингибитором минерализации хрящевой ткани. Прием препарата варфарина нарушает синтез этого белка, что ведет к обызвествлению хрящевого матрикса.
Хондроадерин	Гликопротеин, богатый лейцином. Контролирует структурную организацию матрикса хряща.
Белок хряща (CILP)	Гликопротеин, синтезируемый хондроцитами. Он участвует в расщеплении протеогликановых агрегатов и необходим для поддержания постоянства структуры хрящевой ткани.
Матрилин - 1	Адгезивный гликопротеин. В здоровой ткани не обнаруживается. Синтезируется в процессе морфогенеза хряща и гипертрофическими хондроцитами. При патологии способствует восстановлению структуры хряща, связывая коллагеновые волокна с протеогликановыми агрегатами

ВЗАИМОСВЯЗЬ БЕЛКОВ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

ХРЯЩЕВЫЕ ТКАНИ

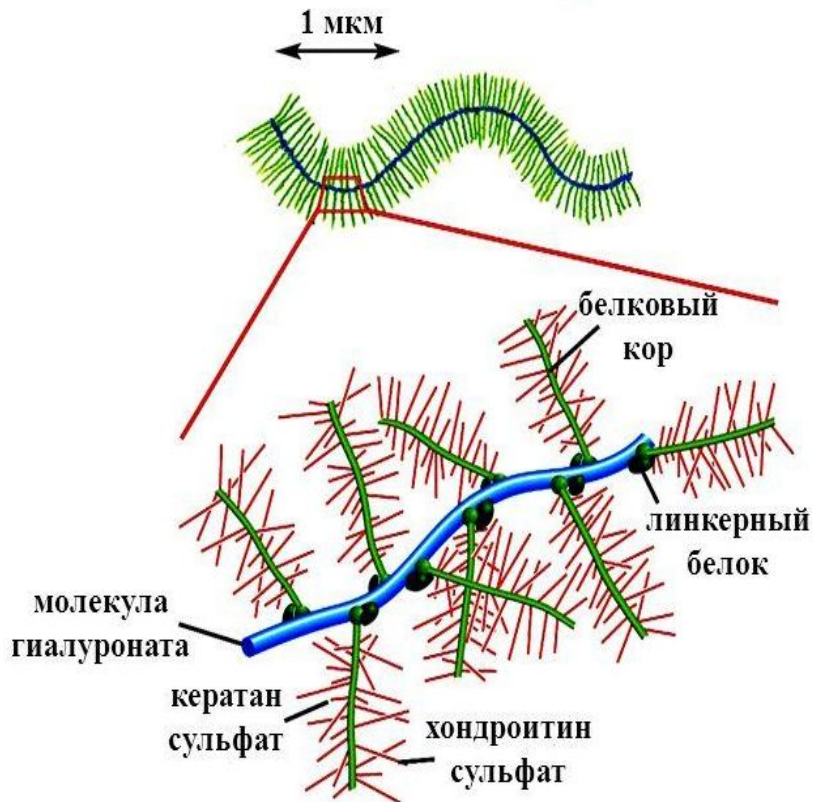
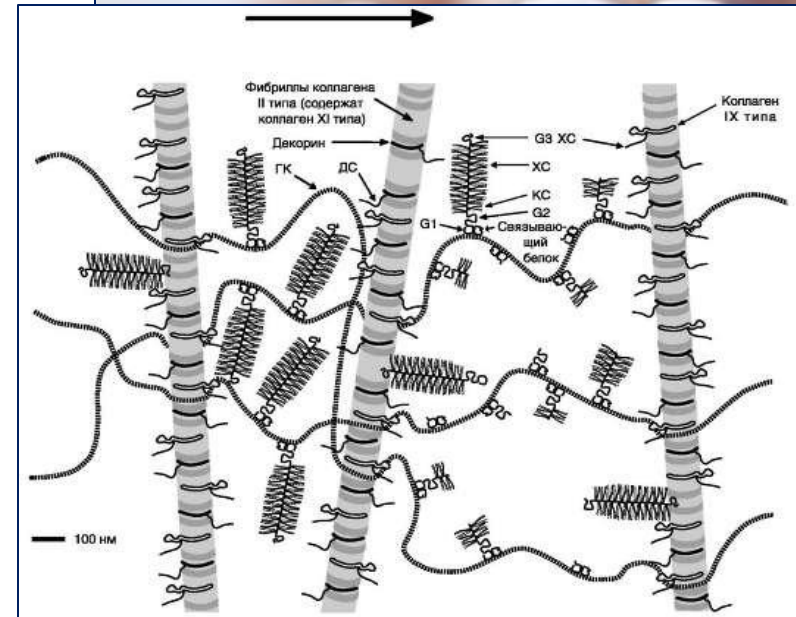


Схема агрегации агрекана



1. Структура агрекана
2. Схема взаиморасположения коллагена и агрекана в хрящевой ткани

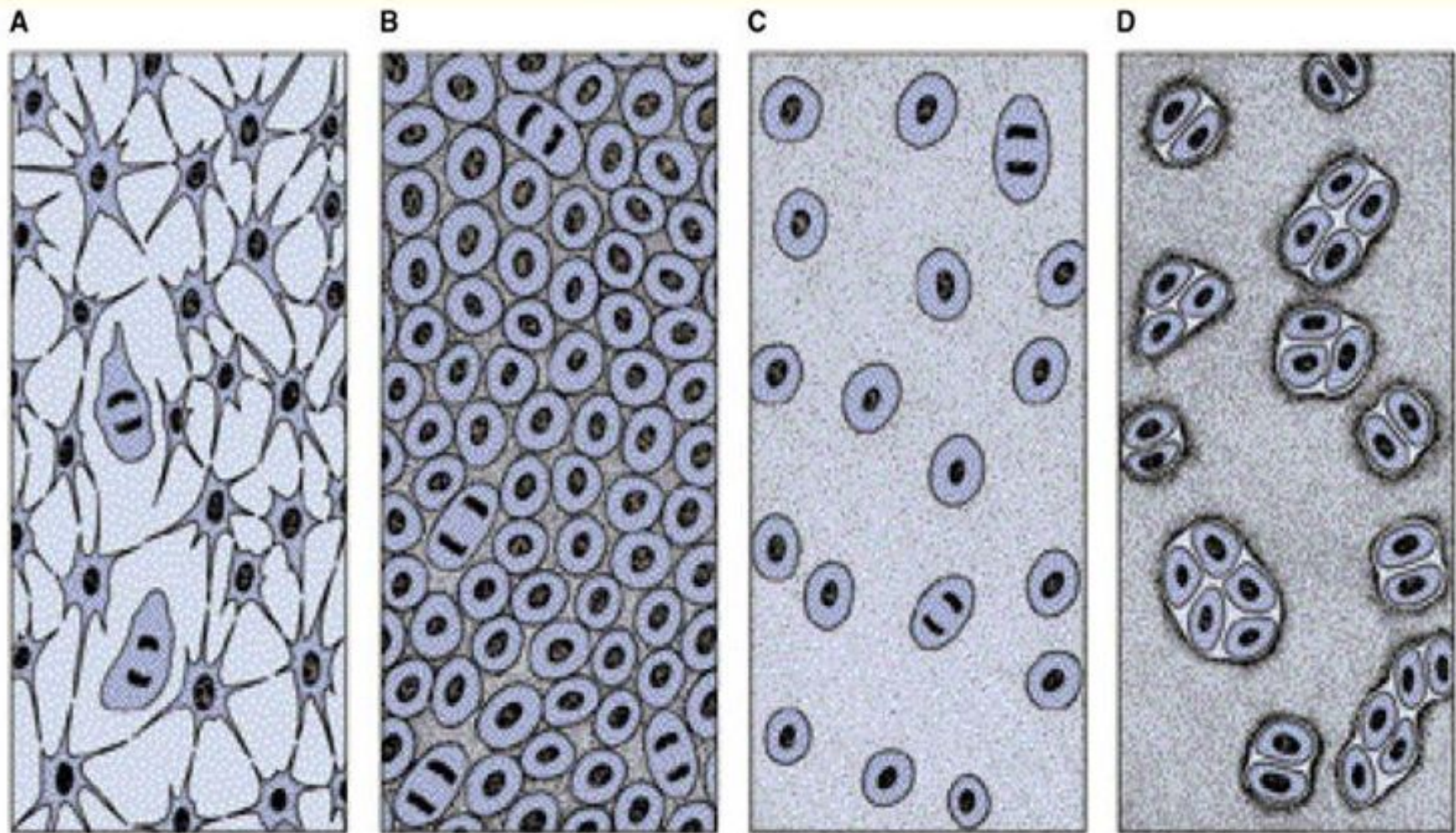
ГИСТОГЕНЕЗ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Хрящевая ткань развивается из мезенхимы:

1. Образование хондрогенного островка. Клетки мезенхимы утрачивают отростки, округляются и насыщаются водой. Они начинают синтезировать компоненты межклеточного вещества хряща.
2. Дифференцировка на хондробласты и хондроциты. При накоплении межклеточного вещества часть клеток оказывается замурованной в его толще (хондроциты), а другая часть остается на поверхности (хондробласты). Обе популяции клеток продуцируют компоненты межклеточного вещества.
3. Формирование изогенных групп. Хондроциты могут делиться в толще межклеточного вещества ограниченное число раз.
4. Возникновение хондриновых шаров. Закончив деление, хондроциты выделяют измененный спектр ГАГ и протеогликанов.
5. Созревание хряща. Повышается контраст между территориями и межтерриториальным пространством. По наружному краю хондриновых шаров возникает тонкая оксифильная кайма.

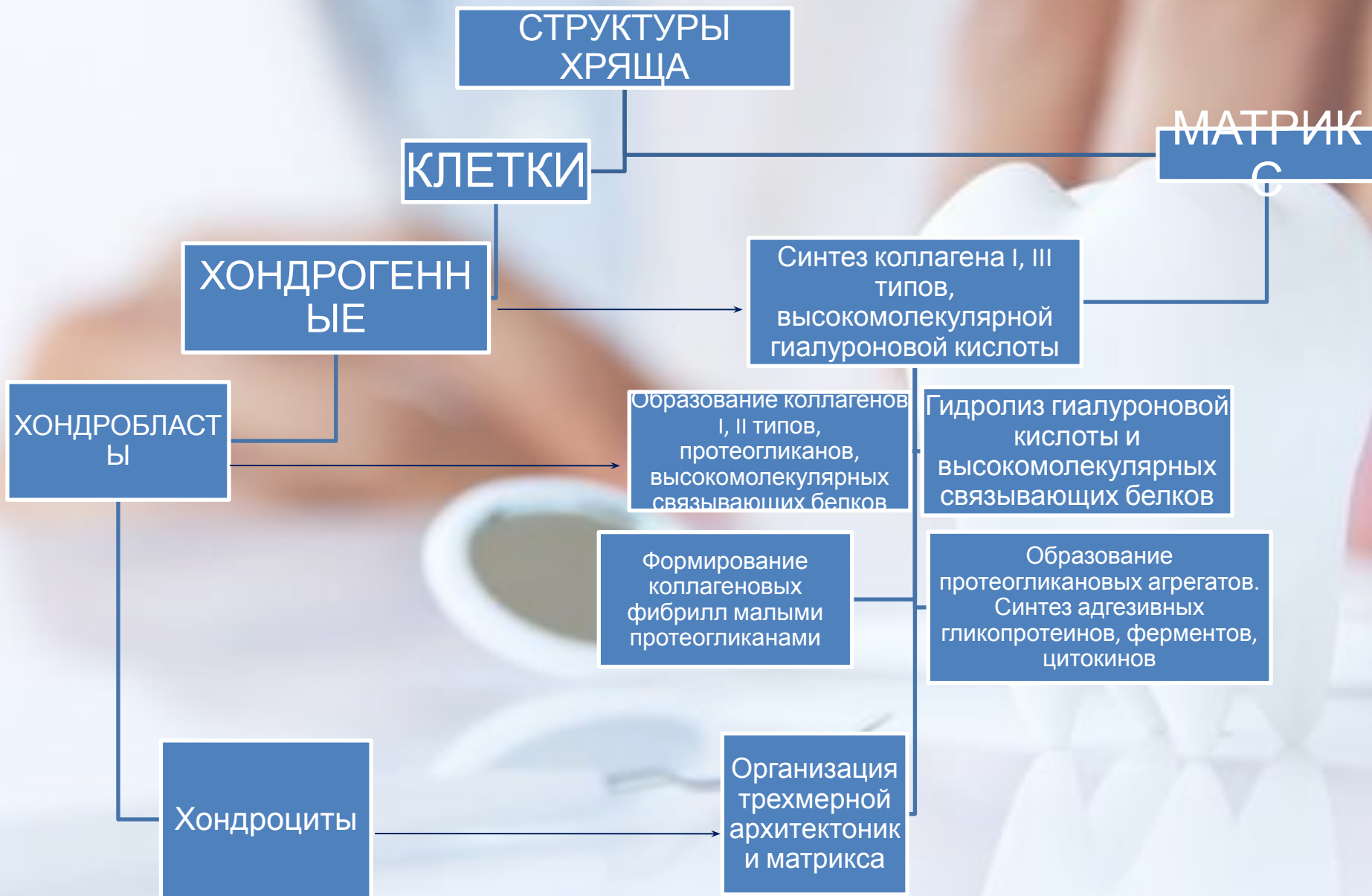
Рост хряща идет путем как аппозиции, так и интерстициально

Схема хондрогистогенеза



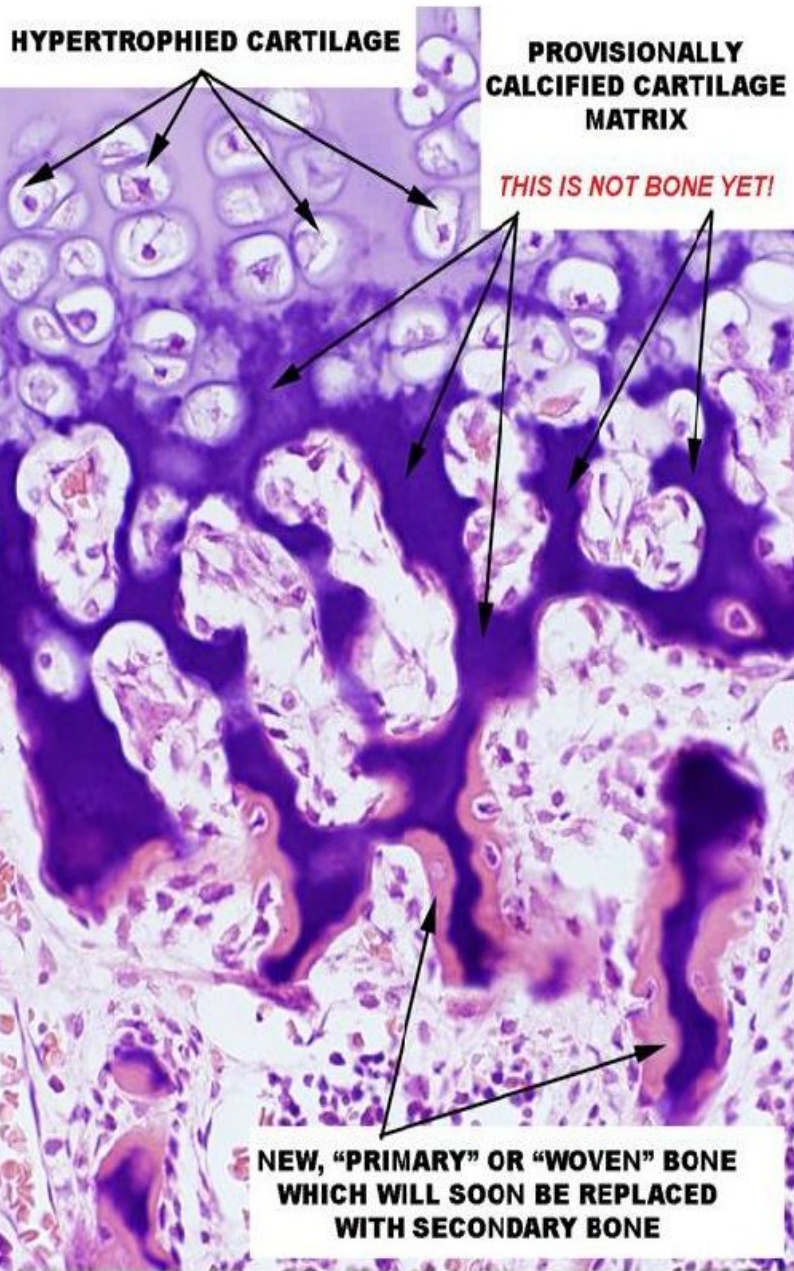
А – мезенхима; В – хондрогенный островок; С – первичная хрящевая ткань; D – изогенные группы хондроцитов зрелого гиалинового хряща

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ХОНДРОГИСТОГЕНЕЗЕ



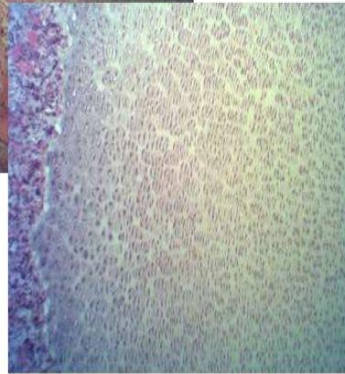
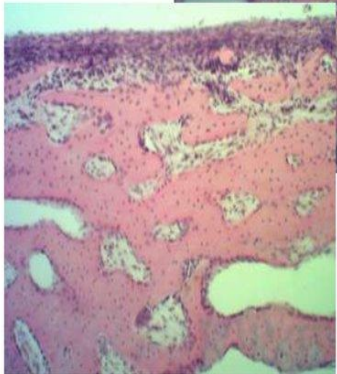
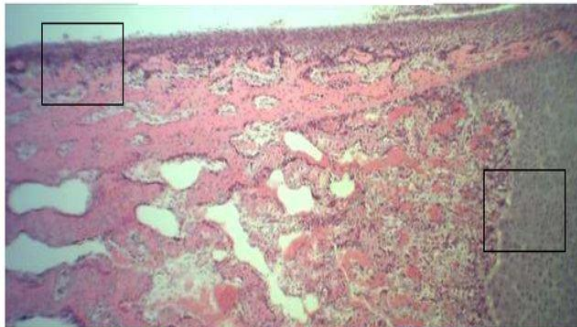
ХРЯЩ КАК ПРЕДШЕСТВЕННИК КОСТИ

Любое костное образование проходит в своем развитии три фазы: мезенхимальную, хрящевую и костную. Обызвествление хряща сложный процесс, до конца не изученный. Физиологическому обызвествлению подвержены точки окостенения, продольные перегородки в нижней гипертрофической зоне зачатка хряща, прилегающий к кости слой суставного хряща. В подверженном обызвествлению хряще образуются пузырьки, заполненные щелочной фосфотазой. Они являются зонами первичной минерализации хряща.



ХРЯЩ КАК ПРЕДШЕСТВЕННИК КОСТИ

Развитие костной ткани на месте хряща (непрямой остеогенез)
(гематоксилин – эозин)



Вокруг хондроцитов повышается концентрация ионов фосфора, что способствует минерализации. Кроме того увеличенные хондроциты выделяют в матрикс хондрокальцин, который связывает кальций. Для оссифицирующихся областей характерно высокое содержание фосфолипидов, которые стимулируют образование кристаллов гидроксиапатитов в этих местах. В зонах обызвествления происходит частичная деградация протеогликанов.

МИНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТКАНИ

В организме человека различают 4 вида минерализованных (твёрдых) тканей: 1). кость, 2). цемент, 3). дентин, 4). эмаль.

Первые три ткани - мезенхимального происхождения, а эмаль — эктодермального.

Степень минерализации снижается в последовательности: эмаль > дентин > цемент > кость.



Компоненты твердых тканей

неорганические вещества

(кристаллы-апатиты, аморфные соли и вода)

органическое основное вещество

(преимущественно представленное в массивном матриксе)

клеточные элементы

Содержание основных компонентов в минерализованных тканях

Ткани	Минеральные компоненты/органические компоненты/вода	
	в % к весу ткани	в % к объему ткани
Кость(компактная)	45/30/25	23/37/40
Цемент	61/27/1	33/31/36
Дентин	70/20/1	45/30/25
Эмаль(зрелая)	95/1/4	86/2/12

МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ



Неорганические составные компоненты минерализованной ткани представлены главным образом кальцием, фосфатом и карбонатом.

Из содержащихся в организме 2,2 кг кальция 99% сосредоточено в костях, там же находится 87% фосфора.

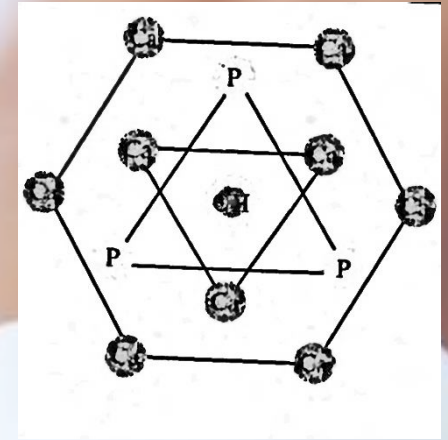
При усилении процессов резорбции, эти элементы легко мобилизуются и поступают в кровь, где их концентрация жестко регулируется и составляет 2,1-2,6 ммоль/л для общего кальция и 1-1,5 ммоль/л для фосфора.

Кроме того, значительную часть составляют магний, натрий и калий. В костной ткани сосредоточено 50% Mg^{2+} и 46% Na^+ . Многие другие ионы содержатся в ничтожном количестве.

Количественный состав макроэлементов в минерализованных тканях

Элементы	г/на 100 г ткани (грамм-проценты)			
	Эмаль	Дентин	Цемент	Кость
Ca ²⁺	32-39	26-28	21-24	24
PO ₄ ³⁻	16-18	12-13	10-12	11
CO ₃ ²⁻	1,9-3,6	3,0-3,5	2,0-4,3	3,9
Na ⁺	0,25-0,9	0,6-0,8	-	0,8
Mg ²⁺	0,25-0,56	0,8-1,0	0,4-0,7	0,3
Cl ⁻	0,19-0,3	0,3-0,5	-	0,01
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

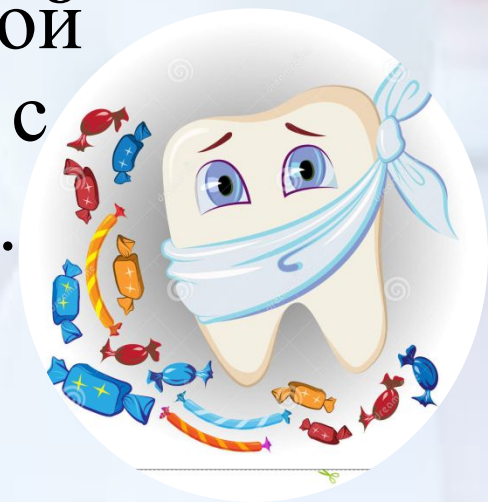
Неорганические вещества минерализованных тканей имеют правильное расположение в форме кристаллов апатитов шириной от 20 до 50 А и длиной до 500 А. Общая формула апатитов: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$, где X представлен анионами OH^- (гидроксиапатит - ГАП) или другими. Состав идеального ГАП соответствует формуле десятикальциевого соединения: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ с молярным отношением $\text{Ca}/\text{P} = 10/6 = 1,67$, называемым молярным кальциево-фосфатным коэффициентом. У природных апатитов величина отношения Ca/P существенно колеблется: от 1,33 до 2,0. Это явление связано с заменой ионов кристаллической решетки апатитов другими ионами. Апатиты образуют очень стабильную ионную решётку (точка плавления свыше 1600°C), в которой ионы тесно контактируют между собой и удерживаются за счет электростатических сил. Каждый катион окружен определенным количеством анионов (в зависимости от их размера), а анионы, в свою очередь, притягивают катионы. Таким образом, формирование ионной решётки происходит в соответствии с их размерами и величинами зарядов.



Элементарная ячейка гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, гексональная форма молекулы гидроксиапатита.

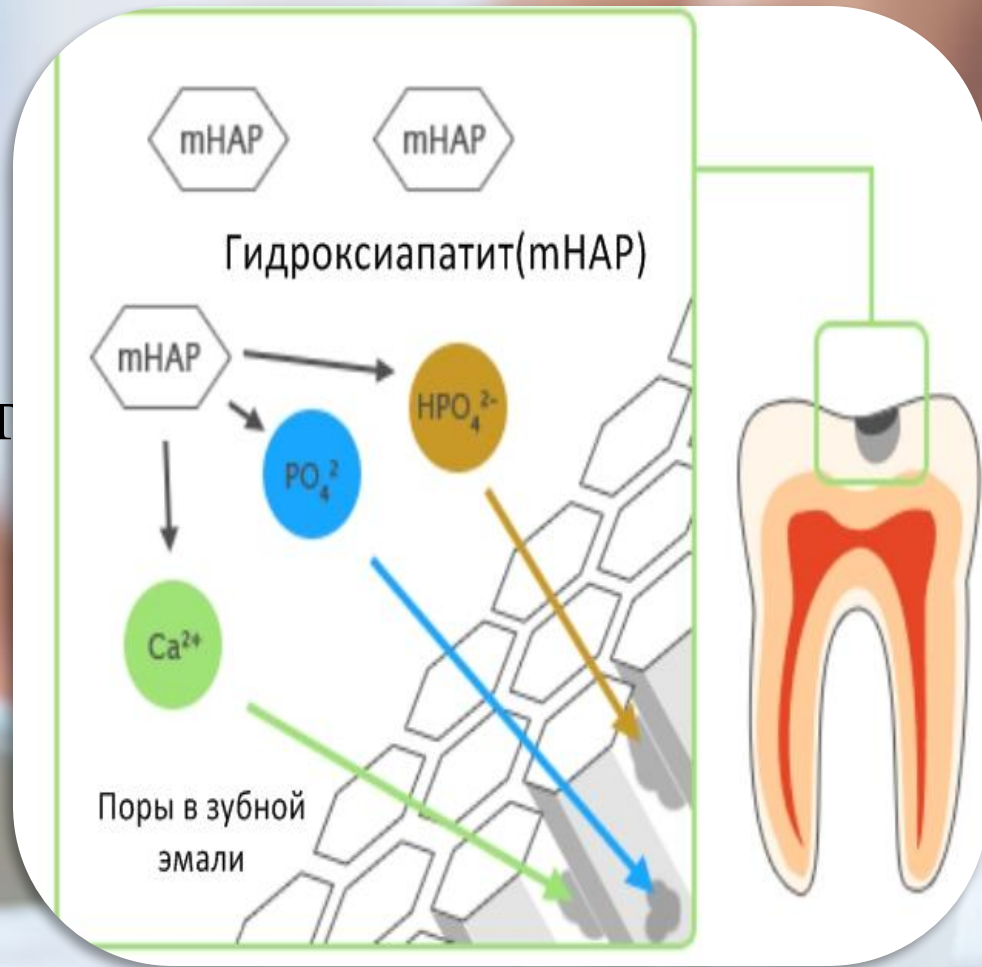


Апатиты образуют очень стабильную ионную решётку (точка плавления выше 1600°C), в которой ионы тесно контактируют между собой и удерживаются за счет электростатических сил. Каждый катион окружен определенным количеством анионов (в зависимости от их размера), а анионы, в свою очередь, притягивают катионы. Таким образом, формирование ионной решётки происходит в соответствии с их размерами и величинами зарядов.



Между фосфат-ионами формируются каналы, в которых располагаются Ca^{2+} , -OH^- и F^- -ионы.

Идеальный, или модельный ГАП образует кристаллы в виде гексагональных призм. Анионы могут взаимно обмениваться. На поверхности кристаллов апатита может адсорбироваться значительное количество ионов.



ВИДЫ АПАТИТОВ



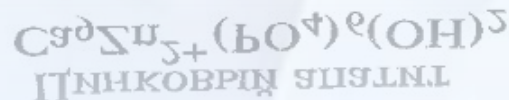
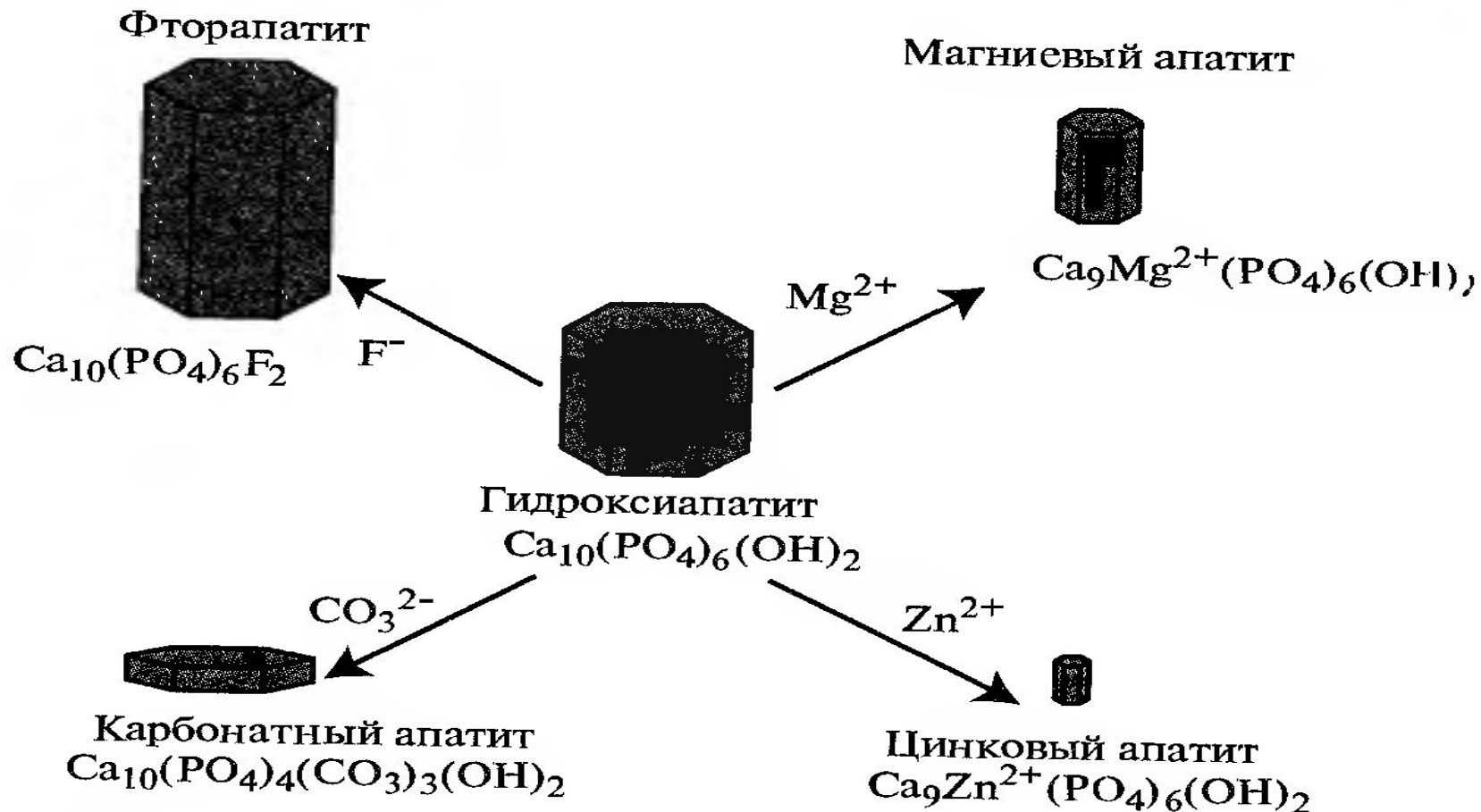
Такие анионы как карбонат или цитрат, адсорбируясь на кристаллах, нарушают их структуру. В отличие от них, фтор-ионы оказывают благоприятное влияние на рост кристаллов.

Стронций конкурирует с кальцием за места в кристаллической решетке гидроксиапатита, однако стронций в скелете удерживается в меньшей степени, чем кальций.

При дефиците кальция в рационе стронций поглощается организмом в больших количествах, чем в норме.

^{90}Sr долгоживущий радионуклид с периодом полураспада 30 лет. При длительном поступлении избыточных количеств стронция, 99% его откладывается в костях.

Размеры кристаллов различных апатитов



ОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА МИНЕРАЛИЗОВАННЫХ ТКАНЕЙ

Биологическая роль белковой матрицы минерализованных тканей:

- ❑ у всех млекопитающих минерализация осуществляется только на белковой матрице
- ❑ регуляторная функция:
 - стимулируют митозы предшественников клеток твердых тканей
 - дифференцировка и созревание клеток
 - осуществляют межклеточные взаимодействия, прикрепление клеток к межклеточному матриксу, взаимосвязь органической основы с минеральными компонентами
 - направленное движение клеток (хемотаксис)

Органический состав минерализованных тканей

Коллаген

Ферменты

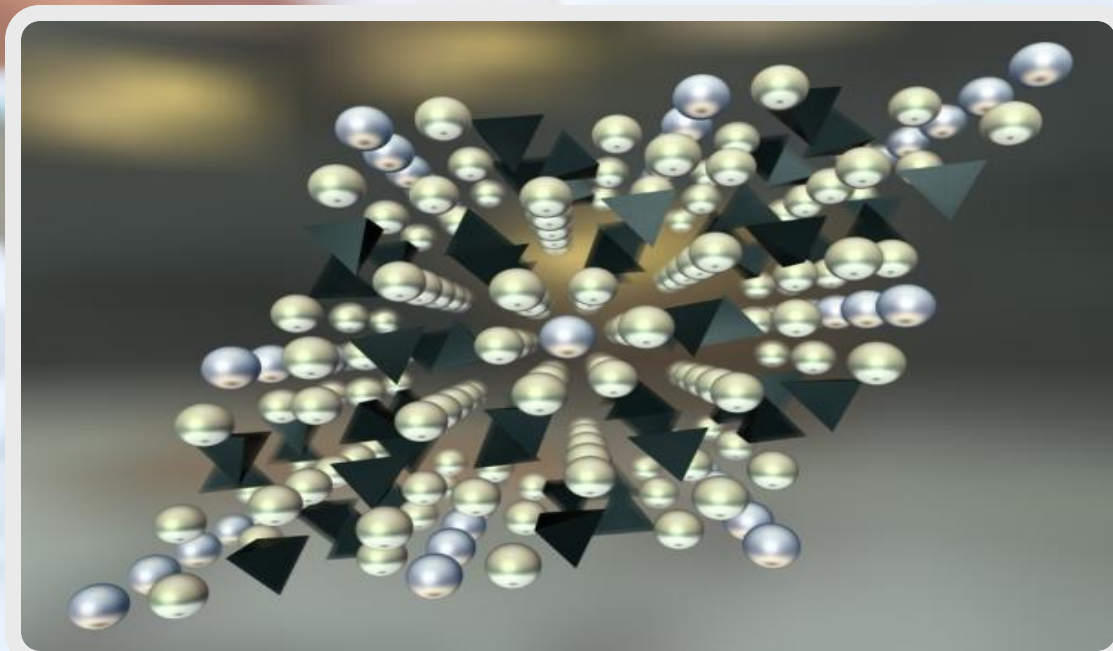
Неколлаген
овые белки

Другие
полимеры:
Липиды
Углеводы
Нуклеиновые
кислоты

Цитрат

1. Коллаген составляет приблизительно 90% органического матрикса минерализованных тканей. Коллаген кости фактически представлен только коллагеном I типа (КЛ1), хотя следы других типов коллагена, таких как V, XI и XII, все же определяются. Другие типы коллагена не входят в состав костного матрикса. Коллаген I типа способен участвовать в минерализации, образуя комплексы с ГАП, только в составе костной ткани, дентина и цемента (в сухожилиях, коже – коллаген I типа не минерализуется).

**Схема отложения
кристаллов ГАП на
волокнах коллагена**



Белок	Отличительные признаки
Остеонектин	образует центры кристаллизации. ОСН секретируется зрелыми остеобластами и функционально активными остеоцитами. По количеству ОСН можно судить о степени дифференцировки клеток.
Остеопонтин	Кислый гликопротеин, содержащий сиаловые кислоты. Основная роль ОП - адгезия клеток минерализованных тканей с ГАП
Костный сиало-протеин	Содержит 50% углеводов (12% - сиаловая кислота); у некоторых видов происходит сульфатирование тирозина; участвует в прикреплении клеток
BAG-75 (Костный кислый протеин – 75)	Содержит 60% углеводов (7% - сиаловая кислота), 8% фосфатов. Ингибирует резорбцию минерализованных тканей.
Gla-протеин матрикса	Относится к Gla-белкам. Обнаружен в пульпе зуба, легких, сердце, почках, хрящевой ткани. Определяется на ранних стадиях развития кости. Вызывает дифференцировку перицитов в скелетогенных клетках.
Остеокальцин	Относится к Gla-белкам. Связывает ионы кальция, участвует в образовании гидроксиапатита.
Протеин S	Содержит остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты. Содержится в костной ткани. При его недостатке определяются изменения костного скелета

Спасибо за внимание!

