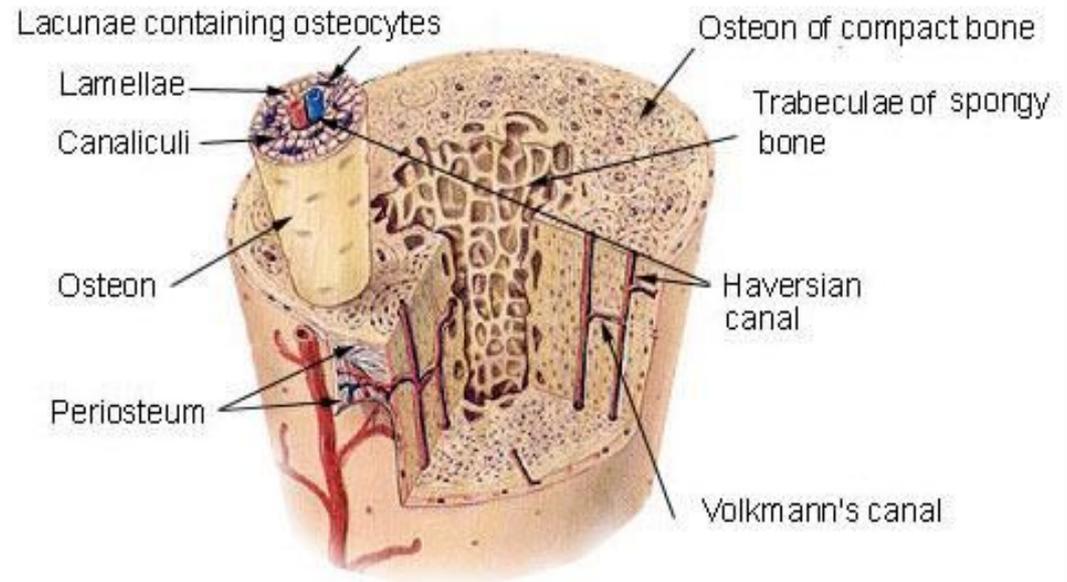


# БИОХИМИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ



## Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



ГЗ «Луганский  
государственный  
медицинский университет»  
Кафедра медицинской  
ХИМИИ

Ассистент Демьяненко Е.В.

# Функции костной ткани:

## Защитная



кости образуют систему полостей и каналов, которые защищают внутренние органы. Например, полость черепа, позвоночный канал

## Депозит неорганических веществ

в костной ткани откладывается 99% кальция, 87% фосфора, 50% магния, 46% натрия.



## Регуляторная

участие в поддержании гомеостаза внутренней среды (ионного состава, кислотно-щелочного равновесия (pH) крови).



## Метаболическая

участие в обмене минеральных веществ.



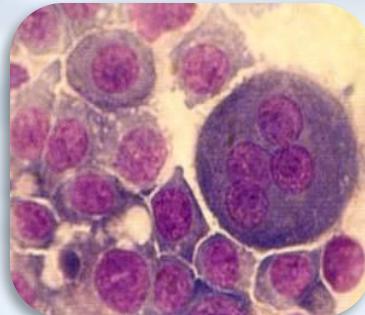
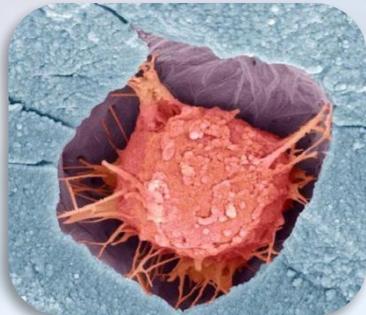
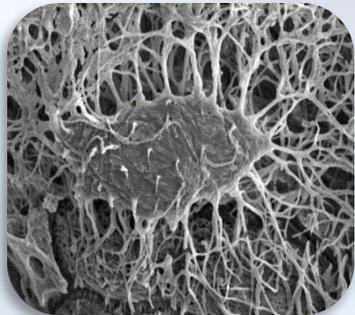
## Опорно-механическая



Кости являются каркасом и местом прикрепления мышц. В сочетании с мышцами, суставами и сухожилиями образует систему рычагов

# СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

- *Костная ткань*
  - *Клетки*
    - *Остеоблас-ты*
    - *Остеоциты*
    - *Остеоклас-ты*
  - *Межкле-точное вещество*
    - *Фибрилляр-ные структуры (волокна)*
    - *Аморфное белково-углеводное*
      - *вещество*



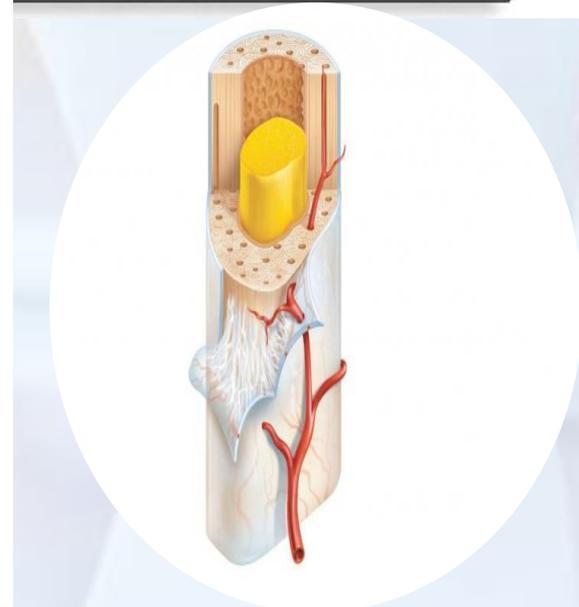
**Отличительная особенность костной ткани - большое количество межклеточного вещества при сравнительно малом числе костных клеток.**



Пластинчатая костная ткань



Срез трубчатой кости



# КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ

- **Недифференцированные клетки** – находятся на внутренней поверхности надкостницы, а также в составе эндоста. Это остеогенные клетки.
- **Остеобласты** – находятся в зонах костеобразования. синтезируют и выделяют во внеклеточное пространство коллаген, протеогликаны, ГАГ, связывающие кальций вещества.
- **Остеоциты** – древовидные клетки, контактируют друг с другом через отростки.
- **Остеокласты** – разрушители костной ткани. Образуются из макрофагов. Участвуют в обновлении костной ткани, обеспечивая рост и развитие скелета.



# Различают 2 вида организации костной ткани:



- **КОМПАКТНАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ**
  - органический матрикс (около 20%)
  - неорганические вещества (70%) и воду (10%)
- **губчатое вещество**
  - органических компонентов более 50%
  - неорганических соединений - 33–40%, а воды - 10%

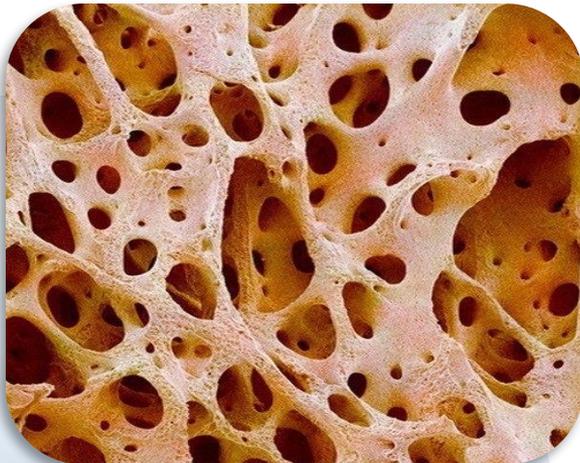


# **ОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ КОСТНОЙ ТКАНИ**

- Коллаген (до 90%)**
- Неколлагеновые белки**
- Протеогликановый комплекс**
- Нуклеиновые кислоты**
- Липиды**
- Органические кислоты**

# КОЛЛАГЕН

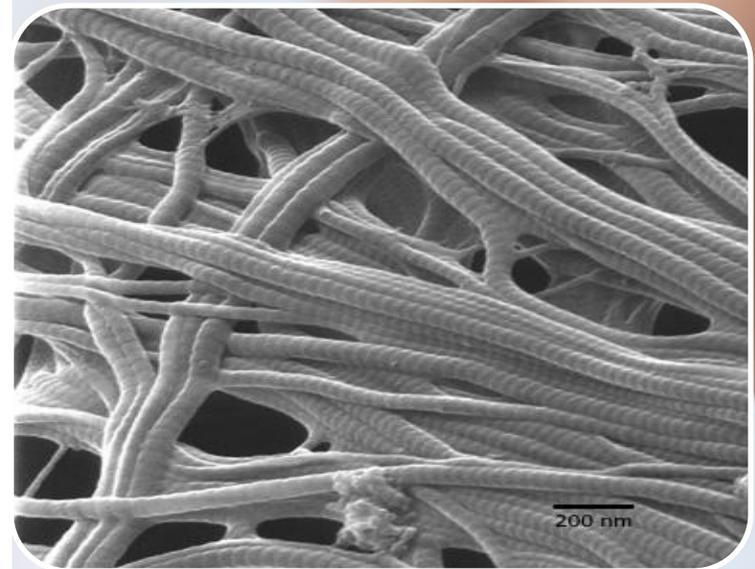
1. **Фибриллярный белок, основной белок костной ткани, определяет прочность и эластичность, выполняет и регуляторную функцию.**
2. **В костной ткани образует матрицу, на которой начинается процесс минерализации .**



3. **Коллаген содержится в количестве 15% в компактном веществе, 24% - в губчатом веществе кости.**
4. **Костный коллаген - коллаген типа 1. В нем содержится больше, чем в других видах коллагена, оксипролина, лизина и оксилизина, а также отрицательно заряженных аминокислот. С остатками серина связано много фосфата, поэтому костный коллаген является фосфопротеином.**



# ЭТАПЫ СИНТЕЗА КОЛЛАГЕНА И ОБРАЗОВАНИЕ КОЛЛАГЕНОВОГО ВОЛОКНА



## Ферменты катаболизма коллагена

1. СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ФЕРМЕНТ

КОЛЛАГЕНАЗА

НАЧИНАЕТ РАЗРУШЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ

2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ

РАЗЛИЧНЫЕ ПЕПТИДАЗЫ

ПРОДОЛЖАЮТ РАЗРУШЕНИЕ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛЫ



# **ДРУГИЕ БЕЛКИ КОСТНОЙ ТКАНИ**

- **остеонектин , способный связывать ионы кальция.**
- **Остеокальцин, связывающийся с гидроксиапатитом.**
- **морфогенетические белки костной ткани.**
- **ферменты:**
  1. **щелочная фосфатаза (в остеобластах)**
  2. **кислая фосфатаза (в остеокластах).**

Белок	Отличительные признаки
Остеонектин	Гликозилированный, фосфорилированный протеин; множественная низкая аффинность к Са
Щелочная фосфатаза	Связывание Са <sup>2+</sup> , действует как гидролаза, отщепляя фосфат от органических соединений, и как фосфотрансфераза, перенося фосфат на акцептор органической природы.
Тромбоспондин	Связывание Са <sup>2+</sup> и гидроксиапатита, сайты связывания такие же, как у фибронектина; связывается с остеоонектином; клеточная адгезия
BAG-75	Содержит 60% углеводов (7% - сиаловая кислота), 8% фосфатов
Фибронектин	Сайты связывания с поверхностью клеток, фибрином, гепарином, бактериями, желатином, коллагеном, ДНК; начальное прикрепление клеток
Витронектин	Связывается со многими белками матрикса и сыворотки, ответственными за прикрепление клеток
Остеопонтин	Содержит N- и O-связанные олигосахариды, фосфосерин и тирозин, участвует в прикреплении клеток
Костный сиалопротеин	Содержит 50% углеводов (12% - сиаловая кислота); у некоторых видов происходит сульфатирование тирозина; участвует в прикреплении клеток
Gla-протеин матрикса	Одна внутримолекулярная связь S-S, 5 остатков gla
Остеокальцин	Одна внутримолекулярная связь S-S, 3-5 остатков gla, связывание с гидроксиапатитом, зависимое от gla

# ДРУГИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

Протеогликаны представлены небольшими молекулами декорина и бигликана.

Углеводы и липиды в них содержатся в небольших количествах.

Цитрат - низкомолекулярное органическое соединение (соли лимонной кислоты) составляет до 1 % от общей массы костной ткани. Активность фермента цитратсинтазы (образование цитрата из ацетил-КоА и оксалоацетата) в костной ткани значительно выше активности других ферментов.

Цитрат легко образует растворимые соли  $\text{Ca}^{2+}$  и обеспечивает поступление кальция в минерализующиеся ткани.

Продукция цитрата гормонозависимый процесс. Она усиливается гормоном паращитовидных желез.



# НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

В состав костей входит:

99% - кальция всего организма

85% - фосфора

60% - магния

25% - натрия

Кальций в костях находится в виде гидроксиапатита (ГАП)

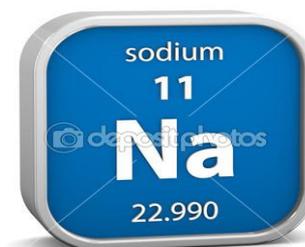
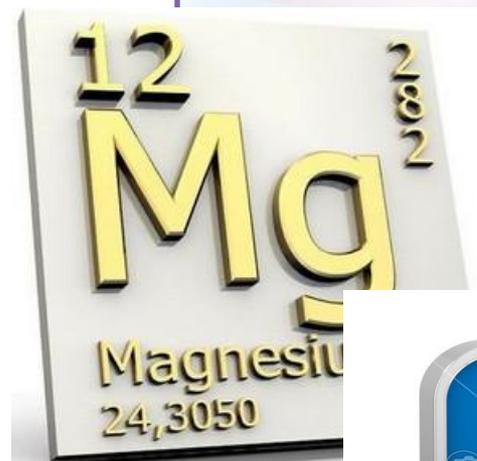
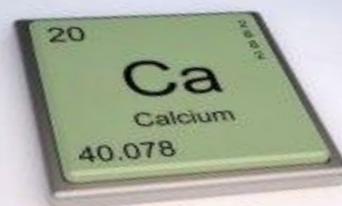


Другая часть кальция представлена аморфным фосфатом кальция  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .

Содержание аморфного фосфата кальция подвержено значительным колебаниям в зависимости от возраста.

Аморфный фосфат кальция преобладает в раннем возрасте, в зрелой кости преобладающим становится кристаллический гидроксилapatит.

аморфный фосфат кальция рассматривают как лабильный резерв ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфата.



# МИНЕРАЛИЗАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

**Минерализация** - отложение кристаллов ГАП в ранее образованный органический матрикс. В начале минерализации усиливается оксигенация костной ткани, в митохондриях активно накапливается  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  и повышается выработкой АТФ (источник энергии и донор фосфата для минерализации). Усиление оксигенации ведет также к повышению проницаемости мембран остеобластов, в межклеточный матрикс отпочковываются пузырьки матрикса, или мембранные везикулы. Они содержат в высокой концентрации:  $\text{Ca}^{2+}$  и ГФЛ, ЩФ, пирофосфатазу, АТФ-азу и 5'-АМФ-азу.



В везикулах возникает перенасыщенный раствор фосфата кальция, из-за чего формируются первичные микрокристаллы ГАП. Кальций в составе гликолипидов взаимодействует с фосфатом в составе белков, образуя протеолипидный комплекс. Однако рост кристаллов не происходит из-за способности протеогликанов и пирофосфатов ( $\text{PPi}$ ) образовывать комплексы с кальцием.

# МИНЕРАЛИЗАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

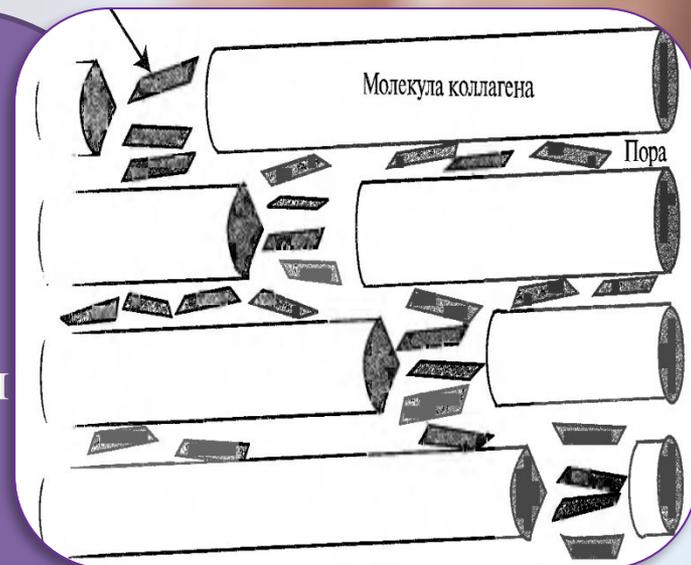
Со временем везикулы разрушаются и в межклеточный матрикс откладываются минеральные компоненты и микрокристаллы, а также происходит частичный протеолиз протеогликанов. Последний обеспечивает освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  и способствует формированию поверхности белков, на которой будет происходить образование кристаллической решетки ГАП.



Первичное формирование микрокристаллов ГАП в везикулах остеобластов – это внутриклеточное образование центров кристаллизации (мест нуклеации). Фиксация  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  на радикалах аминокислот неколлагеновых белков матрикса - это внеклеточный процесс образования центров кристаллизации. В костной ткани протекают оба процесса. Основное место минерализации в микроканалах между микрофибриллами коллагена 1 типа.

# МИНЕРАЛИЗАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

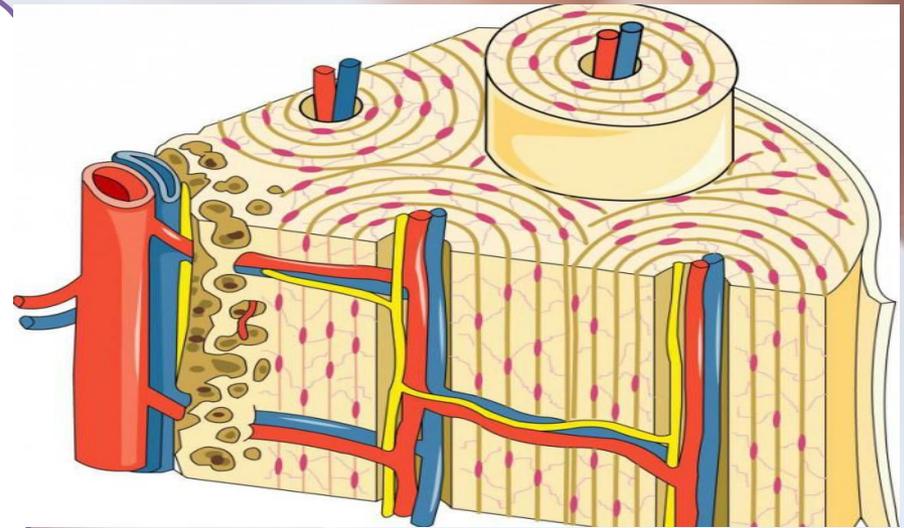
После формирования центров кристаллизации начинается самоорганизованный, направленный рост кристаллов ГАП на белковой матрице костной ткани. По завершении роста кристаллов ГАП, остеобласты оказываются окруженными по периферии минерализованным матриксом и превращаются в остециты, функция которых – сохранение постоянства органического и минерального состава кости. Это возможно только при наличии непрерывного динамического равновесия между процессами образования костной ткани и процессами ее резорбции, выполняемыми остеокластами. Последние располагаются по поверхности костей в особых углублениях - нишах резорбции, образуемых за счет деятельности этих клеток.



**Схема отложения кристаллов ГАП на волокнах коллагена**

# РЕЗОРБЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Пусковым фактором резорбции кости является снижение оксигенации ткани. Из стволовой клетки костного мозга образуются предшественники остеокластов, из которых формируются многоядерные зрелые остеокласты. В них активируются анаэробные процессы из-за чего в них накапливается лактат и соответственно,  $H^+$ . Снижение pH приводит к повышению проницаемости мембран лизосом и освобождению соответствующих гидролаз: коллагеназы, гликозидаз, сульфатаз. Остеокласты выделяют в межклеточный матрикс  $H^+$ , лактат и лизосомальные гидролазы. Активируется матриксная металлопротеиназа-9, которая участвует в деградации коллагена и протеогликанов межклеточного матрикса.



Из-за местного закисления среды происходит распад связи кристаллов ГАП и белков межклеточного матрикса, кристаллы разрушаются. Продукты распада белков матрикса и ГАП поступают в кровь, которая доставляет в остеобласты кальций и фосфор, происходит восстановление органического и минерального состава костной ткани.

# РЕЗОРБЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

На стороне прилегания остеокласта к разрушаемой поверхности различают две зоны:

1. Первая зона называется гофрированным краем – это мембрана с множественными цитоплазматическими складками, которые обращены в сторону резорбции костной поверхности.
2. вторая зона окружает первую и герметизирует область действия гидролитических ферментов. Она свободна от органелл и называется чистой зоной.

Костная резорбция происходит только под гофрированным краем в замкнутом пространстве. Зрелые остеокласты начинают активно поглощать кость, а завершают разрушение органической матрицы межклеточного вещества кости макрофаги.

Длится резорбция около недели.

Затем остеокласты в связи с генетической программой погибают.

# РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

**Соотношение двух процессов резорбции и восстановления называется *ремоделированием* костной ткани.**

**Известно, что каждые 30 лет костная ткань изменяется почти полностью.**

**Кость растет до 20-летнего возраста, достигая пика костной массы.**

**До 30-35 лет наблюдается более или менее устойчивое состояние.**

**Затем начинается естественное снижение костной массы.**

# ЭТАПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

- Начальная или фаза активации (характеризуется активацией остеокластов).
- Фаза резорбции
- Фаза реверсии (на поверхности кости появляются мононуклеарные клетки, которые «готовят» поверхность для новых остеобластов, чтобы начать остеогенез. Богатый гликопротеинами слой откладывается на резорбированной поверхности («цементирующая линия»), к которой могут приклеиваться новые остеобласты.
- Фаза образования (минерализации)

# РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ

Рост костей в длину зависит от энхондрального образования костной ткани на месте метаэпифизарного хряща, а в ширину (толщину) – от периостального окостенения.

Костная ткань находится под контролем многих гормонов.

- **СТГ, пролактин, инсулин и андрогены**
  - Способствуют синтезу остеоида. Инсулин стимулирует деление клеток, КЛ1 и НКБ, усиливает действие фактор роста скелета (ФРС).
- **Глюкагон**
  - Стимулирует секрецию кальцитонина (КТ).
- **Глюкокортикоиды**
  - Снижают в костях синтез коллагена, а также, препятствуя действию КТ в кишечнике, уменьшают почечную реабсорбцию кальция, способствуют потере этого иона и остеопорозу.

# РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ

## • Эстрогены

- Способствуют синтезу остеоида и отложению кальция в костях. В остеобластах усиливают синтез КЛ1, активность ЩФ и остеопонтина. Активно стимулируют дифференцировку хондрогенных клеток в хондроциты в хрящевой зоне роста, что обуславливает закрытие ростовых зон, раннюю минерализацию у женщин. Ингибируют остеокласты, способствуют всасыванию кальция в пищеварительном тракте и его отложению в костной ткани. при менопаузе) начинают преобладать процессы резорбции

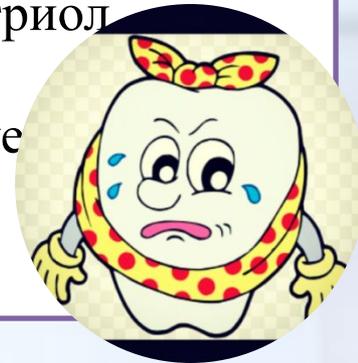
## • Андрогены

- Индуцируют синтез белка в хондроцитах хрящевой зоны роста и в остеобластах, что сопровождается задержкой  $Ca^{2+}$  и  $PO_4^{3-}$  и увеличением массы костной ткани. Тестостерон усиливает синтез ингибитора остеоиндукции. Поэтому наступление половой зрелости тормозит рост скелета (в длину).

Однако решающей остаётся регуляция с помощью **кальцитонина, кальцитриола и паратгормона.**

## *ПАРАТГОРМОН*

- ❑ Вырабатывается паращитовидными железами. Относится к гормонам белково-пептидной природы.
- ❑ Активирует остеокласты, остеолиз и освобождения кальция из костей. Параллельно этому, паратгормон, через остеобластические рецепторы, стимулирует и остеогенез. При высоких концентрациях гормона преобладает стимуляция остеолиза, при низких – остеогенеза.
- ❑ Паратгормон способствует отрицательному костному балансу, то есть соотношению темпов остеогенеза и остеолиза, с преобладанием последнего, показателем чего служат наблюдаемые при гиперпаратиреозе повышение выведения оксипролина и сиаловых кислот с мочой.
- ❑ Стимулирует второе гидроксилирование витамина D в почках, превращающего этот прогормон в активный гормон кальцитриол.
- ❑ Усиливает экскрецию фосфата с мочой.
- ❑ Усиливает всасывание кальция и магния в ЖКТ, способствует абсорбции фосфатов.



## КАЛЬЦИТОНИН (КТ)



гормон С-клеток щитовидной железы. Это пептид из 32-х аминокислот, из которых 7 остатков на аминоконце замкнуты дисульфидной связью в кольцо.

- подавляется резорбция костного вещества остеокластами (при длительном действии нарушается остегенез остеобластами);
- подавляется реабсорбция кальция и фосфата (а также  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ) в почках;
- возможно тормозит активацию макрофагов

## 1,25(OH) 2 D3 - 1,25-ДИГИДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ (КАЛЬЦИТРИОЛ)

Это один из активных метаболитов холекальциферола - (витамина D<sub>3</sub>), рассматривается как стероидный гормон.

- ❑ В хрящевой зоне роста эпифизов стимулирует пролиферацию и дифференцировку хондрогенных клеток, содержащих специфические рецепторы для данного соединения.
- ❑ в молодых остеобластах - усиление синтеза КЛ1, активация щелочной фосфатазы, увеличение скорости дифференцировки;
- ❑ в зрелых остеобластах и остеоцитах - уменьшение активности ЩФ, синтеза коллагена, усиление синтеза ОК и продукции цитрата;
- ❑ в моноцитах - стимуляция дифференцировки в макрофаги и остеокласты, активация синтеза лизосомальных ферментов;
- ❑ в макрофагах - стимуляция дифференцировки в остеокласты, за счет чего усиливаются процессы резорбции кости.
- ❑ в Т-лимфоцитах - увеличение продукции лимфокининов, усиливающих дифференцировку моноцитов и макрофагов в остеокласты,
- ❑ В почках: в проксимальных канальцах происходит стимуляция реабсорбции  $\text{PO}_4^{3-}$ , а в дистальных -  $\text{Ca}^{2+}$
- ❑ Усиление всасывания кальция в ЖКТ.

# ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ

- ❑ Значение введения кальция и магния в костеобразовании общеизвестно.
- ❑ Недостаточное белковое питание вызывает уменьшение образования мукопротеидов, что ведет к нарушению процесса костеобразования.
- ❑ Витамин А (ретинол) - в большей мере в форме ретиноевой кислоты активирует пролиферацию и дифференцировку хондрогенных клеток в хрящевой зоне роста эпифизов, синтез хондроитинсульфатов протеогликанов; усиливает задержку  $SO_4^{2-}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $PO_4^{3-}$ . При недостаточном поступлении в организм витамина А тормозится деятельность остеобластов и уменьшается включение серы и фтора в состав костной ткани.
- ❑ Действие витаминов С и К1 связано с созреванием коллагена, и γ-карбоксилированием ОК. Недостаток аскорбиновой кислоты ведет к полному прекращению пролиферации остеобластов и уменьшению образования органического основного вещества. Падает содержание щелочной фосфатазы.
- ❑ Недостаток витамина Д приводит к рахиту у детей и остеопорозу у взрослых.

# Состояние костной ткани во время заживления переломов и постановки ИМПЛАНТОВ

Различают два вида соединения отломков костной ткани:

1. **прямое приживление (остеоинтеграция)**
2. **фиброзно-оссальная интеграция, когда вокруг зоны соединённых отломков образуется слой фиброзной ткани.**
3. **Периодонтальное соединение – самый редкий вид**

В процессе остеоинтеграции после сопоставления отломков кости образуется тонкая зона из протеогликанов, которая лишена коллагена.

Зона склеивания отломка с костью обеспечивается двойным слоем протеогликанов, включающим молекулы декорина.

При фиброзно-оссальной интеграции (характерно для соединения имплантата с костной тканью) участвуют коллагены 1 и 3-го типов, фибронектин, который играет основную роль в связывании элементов соединительной ткани с имплантатами.

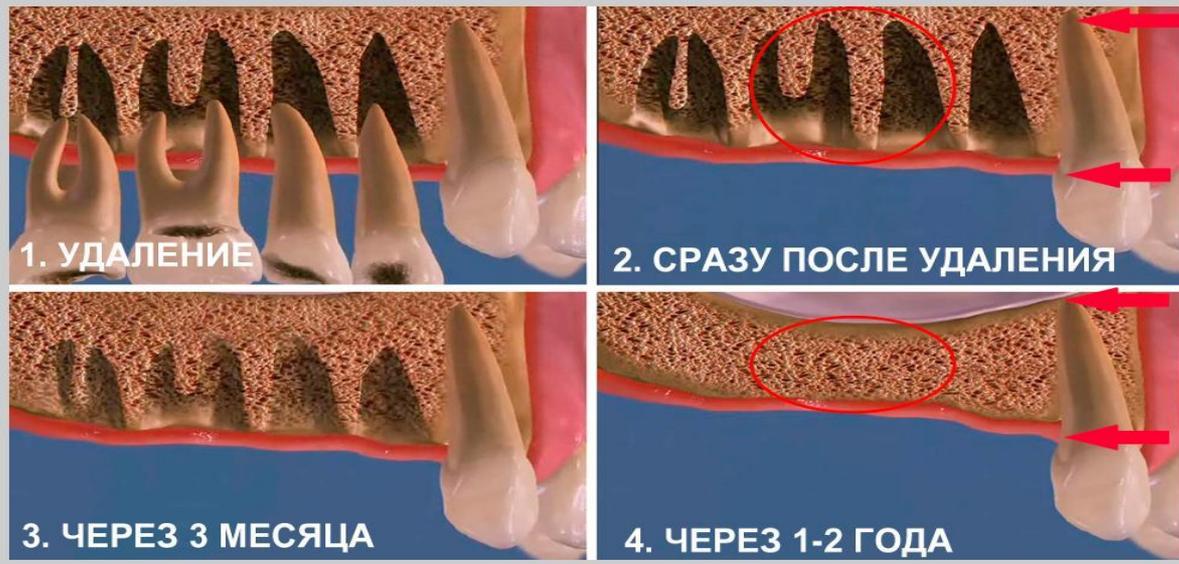
Под действием механической нагрузки растет активность коллагеназы, катепсинов, кислой фосфатазы.

Это приводит к убыли костной ткани в периимплантационной зоне и происходит дезинтеграция дентального имплантата.



- ❑ Установлено, что белковый спектр костной ткани верхних и нижних челюстей различен.
- ❑ Для нижней челюсти характерно более низкое содержание фибронектина .
- ❑ Поэтому здесь наиболее часто наблюдается дезинтеграция дентальных имплантатов.

## ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЧНОГО ОТСУТСТВИЯ ЗУБОВ НА БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ



Нарушение целостности зубных рядов – фактор, отрицательно влияющий на зубочелюстную систему. Частичная потеря зубов ведет к неравномерному распределению нагрузки на оставшиеся зубы и их пародонт, в которых со временем, развиваются патологические процессы.

В зоне функциональной нагрузки в альвеолярном отростке нижней челюсти после 1-го месяца после заживления снижается к-во суммарных белков на 25,2%, коллагена – на 15,8%, пролина – на 19,5%, оксипролина – на 38%. В зоне без функциональной нагрузки снижение к-ва суммарных белков и коллагена было менее значительным и составило соответственно 6,8% и 7,1%, оксипролина – на 10%. Максимальное снижение коллагена наблюдается спустя 7 месяцев после заживления. В последующие сроки содержание коллагена остается низким по сравнению с нормой. К 12-му месяцу изменения в составе белков костной ткани становятся более глубокими и стойкими без тенденции к восстановлению. Клинико-рентгенологические и биохимические исследования указывают на генерализованный характер изменений в зубочелюстной системе при частичной потере зубов, сходный с изменениями при пародонтозе.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

