

Внеклеточный матрикс – основа минерализованных тканей

**Автор – доцент кафедры биохимии
Е.А. Рыскина**

Тест

1. Содержание минеральных веществ в дентине:

1. 95
2. 70
3. 45

2. Каждая третья аминокислота в коллагене:

1. пролин
2. лизин
3. глицин

3. Основные белки внеклеточного матрикса:

1. коллаген
2. альбумин
3. эластин

4. Фибронектин - это гликопротеин, связывающий клетки соединительной ткани с:

1. коллагеном
2. протеогликаном
3. эластином

5. Адгезивный белок:

1. коллаген
2. фибронектин
3. фибриноген

Минерализованные ткани - это специализированные формы соединительной ткани.

В организме человека выделяют четыре минерализованные ткани - кость, образующую скелет, эмаль, дентин и цемент зуба.



- Как и другие виды соединительной ткани, минерализованные ткани содержат небольшое количество клеток (остеобластов, остеоцитов и остеокластов) и большое межклеточное пространство (внеклеточный матрикс - ВКМ), в котором в большом количестве откладываются **минеральные соли.**

Все минеральные ткани различаются по содержанию воды, минеральных и органических компонентов (Т.П. Вавилова, 2008г.)

Ткань	Минерал-е вещества %	Органич-е вещества %	Вода %
Эмаль	95	1,2	3,8
Дентин	70	20	10
Цемент	65	25	10
Кость	45	30	25

Основное отличие внеклеточного матрикса отдельных минерализованных тканей заключается в разном отношении минерального и органического компонентов, что отражается на степени их минерализации.

Показатель минерализации возрастает в последовательности:

кость < цемент < дентин < эмаль

Химические элементы, в % от сухой массы (Т.П. Вавилова, 2008г.)

Ткань	Ca²⁺	(PO₄)⁻³	Mg²⁺	Na⁺
Эмаль	32-39	16-18	0,25-0,56	0,25-0,9
Дентин	26-28	12-13	0,8-1,0	0,6-0,8
Цемент	21-24	10-12	0,4-0,7	0,6-0,8
Кость	22-24	11	0,3	0,8

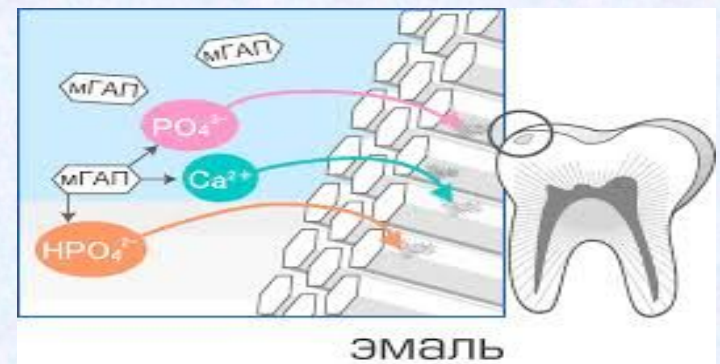
- В эмали по сравнению с другими твёрдыми тканями определяется наиболее высокая концентрация кальция и фосфатов.
- В дентине, наряду с ионами кальция и фосфатов, определяется достаточно высокая концентрация магния и натрия.
- Наименьшее количество кальция и фосфатов присутствует в костной ткани и цементе.

Большинство фосфорно-кальциевых солей кристаллизуются с образованием кристаллов разной величины и формы в зависимости от входящих элементов

Фосфаты кальция	Название	Локализация в тканях
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$	гидроксиапатит	эмаль, дентин, кость, дентикли, камни в почках, кальцификация мягких тканей, зубной камень
$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_5$	октокальцийфосфат	зубные и почечные камни
$\text{CaHPO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	брушит	зубные камни, кальцификация хрящей, кристаллы мочи
$\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2$	магниевый апатит	зубные, почечные, слюнные камни, кариес дентина, артриты, кальцификация мягких тканей
$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$	кальцийпирофосфат дигидрат	отложения солей при подагре
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_2$	карбонатный апатит	кость, дентин, зубной камень
$(\text{CaMg})_3(\text{PO}_4)_2$	витлокит	зубной камень

Основным минералом является гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

- В основном минерализованном веществе ВКМ содержатся упорядоченно расположенные кристаллы гидроксиапатита и аморфный фосфат кальция.
- Ориентация кристаллов гидроксиапатита определяется, в первую очередь, ориентацией коллагеновых фибрилл.
- Гидроксиапатит выступает главным хранилищем в организме кальция – 99% и фосфора – 85%.



Органический компонент ВКМ минерализованных тканей

**Коллагены разных
типов**

**Выполняют структурную
функцию**

**Неколлагеновые
белки:
гликопротеины,
протеогликаны,
ферменты.**

**Выполняют адгезивную,
минерализующую,
ферментативную,
рецепторную и др.
функции.**

**Коллагеновый состав
минерализованных тканей
(А.А. Терентьев, 2012г)**

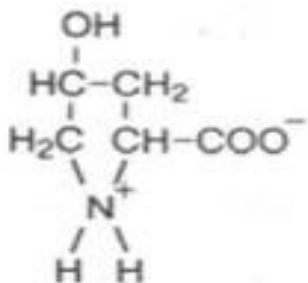
Минерализованная ткань	Типы коллагенов
Костная ткань	I, V, XI XII
Цемент зуба	I, II, III, V, XII, XIV
Дентин зуба, кости полости рта	I, III, IV, V, VI



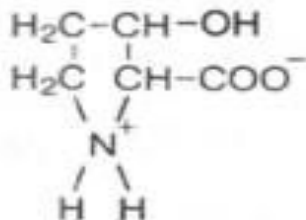
- **Коллаген I типа** является основным белком внеклеточного матрикса минерализованных тканей, он составляет около 90 % органического матрикса.
- Этот тип коллагена формирует прочные нерастворимые коллагеновые волокна, участвующие в процессе минерализации.
- Формула коллагена I типа - **$[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2$**
- Для коллагенов характерна интенсивная пострасляционная модификация.

Особенности посттрансляционной модификации коллагена I типа является:

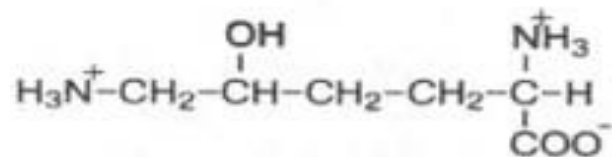
- высокое содержание гидроксипролина, гидроксилизина;
- меньшее содержание поперечных связей, формируемых посредством аллизина;
- повышенное содержание фосфата;
- менее гликозилирован и в основном галактозой,
- наличие специфических структур (как в эластине) – десмозинов (десмозина и изодесмозина).



4-Гидроксипролин



3-Гидроксипролин



5-Гидроксилизин

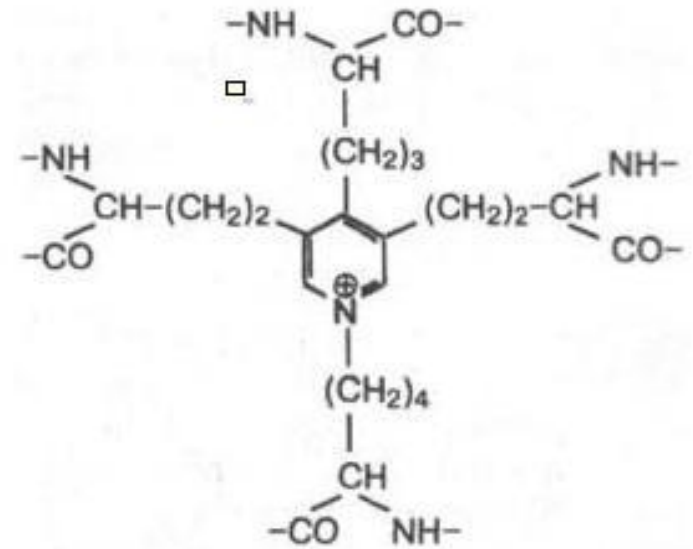
Строение десмозинов

Образуется из четырех молекул
лизина, три из которых
предварительно окисляются до
аллизина.

Радикалы 4-х молекул
сближаются и образуют
пиридиновое кольцо.

Может формироваться 2 вида
пиридиновых структур или
десмозинов – пиридинолин
(десмозин) и изопиридинолин
(изодесмозин).

Десмозины обеспечивают
стабильность и способность
растягиваться зрелого
коллагена I типа.



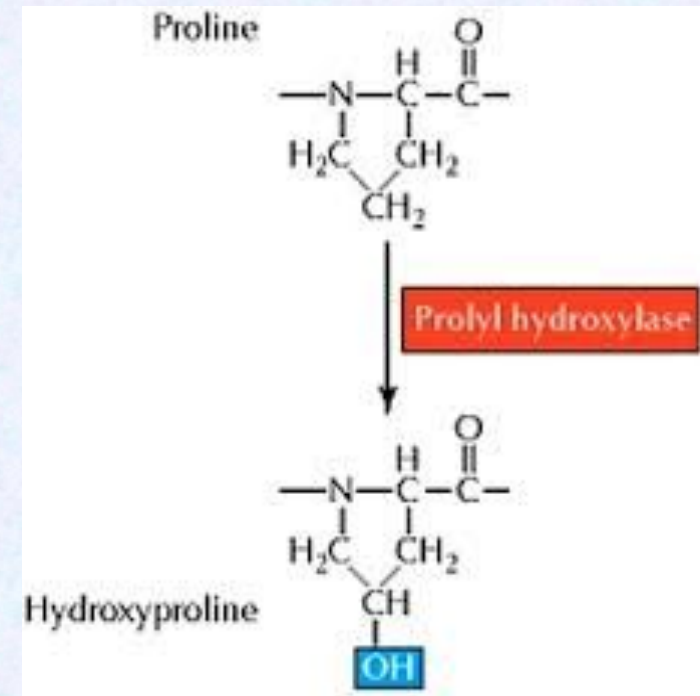
Десмозин

Показателями обмена коллагена являются:

содержание в крови и моче

- Гидроксипролина
- Пиридинолинов (или десмозинов);
- N и C – терминальных пептидов;
- Фермента коллагеназы

Количество этих показателей увеличивается при распаде коллагена и нарушениях его созревания.



Маркеры распада коллагена:

- Увеличение **гидроксипролина** в моче отмечается при остеомаляции, остеопорозе, остеопатии и др. заболеваниях.
- Увеличение количества **N и C – терминальных пептидов** в биологических жидкостях выявляется при остеопорозе, коррелируя с активностью процесса.

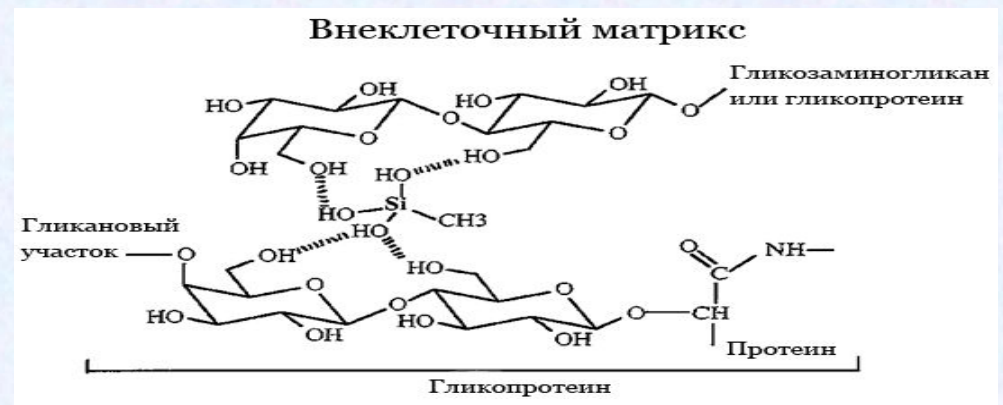
- **Пиридинолины (десмозины)** освобождаются при резорбции кости, отражая деструктивные процессы физиологического и патологического характера (остеомалации, остеопороза.
- Деструкция внеклеточного матрикса при коллагенозе, остеомиелите, лейкозе, пульпите, пародонтите и других заболеваниях, сопровождается повышением активности **коллагеназы**.

-

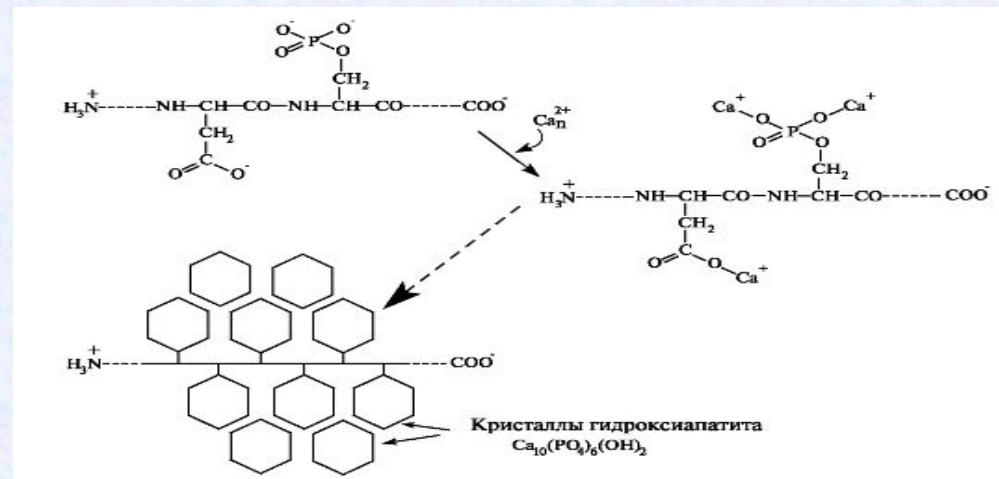


Неколлагеновые белки внеклеточного матрикса минерализованных тканей

- Неколлагеновые белки ВКМ занимают около 17% в сухом деминерализованном матриксе из них 10% составляют протеогликаны.
- В состав неколагеновых белков входят разные гликопротеины, участвующие в процессах минерализации и в обмене компонентов ВКМ.
- Углеводный компонент присоединяется к белковой части через О- и N-гликозидные связи и обеспечивают стабильность белка, защищая его от действия протеиназ.



- Особенностью неколлагеновых белков является наличие остатков **фосфосерина, глутамата и аспартата**, которые способны связывать Ca^{2+} и таким образом участвовать в образовании кристаллов гидроксиапатита.
- Присутствие углеводов и последовательности аминокислотных остатков **арг-гли-асп** в первичной структуре белков обеспечивает их связывание с клетками, коллагенами и протеогликанами.

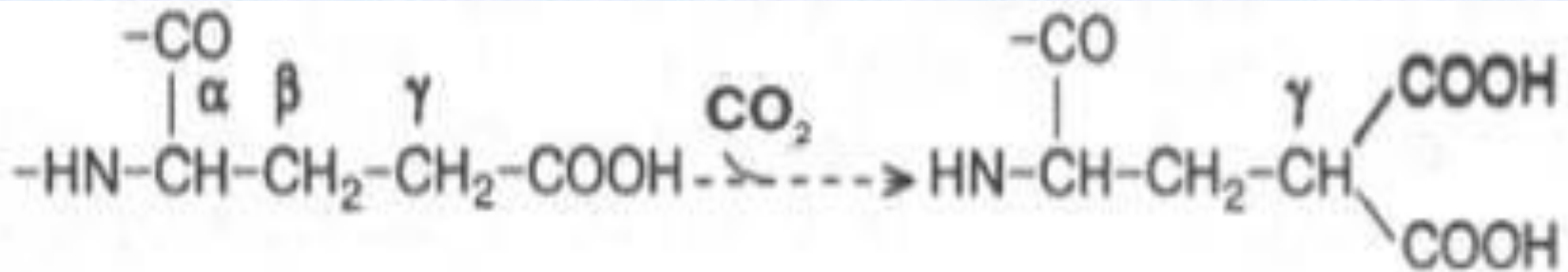


Неколлагеновые белки	Функции
Остеокальцин, остеонектин, сиалопротейн кости	Ca²⁺ - связывающие белки Участвуют в минерализации
Фибронектин, остеопонтин,	Адгезивные белки Обеспечивают связь с коллагеном и протеогликанами
Остеонектин, остеопонтин, Матриксный Gla-белок	Влияют на скорость минерализации и обеспечивают связь с гидроксиапатитами.
Ферменты - кислая и щелочная фосфатаза, коллагеназа	Дефосфорилирование белков Протеолиз коллагена
Факторы роста – инсулиноподобный и трансформирующий. Цитокины: интерлейкины - 1 и 6 (IL-1, IL-6)	Регуляторные белки и факторы роста
Интегрины	Рецепторные белки

Gla-белки, основная функция – участие в минерализации.

Белки содержащие остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты называют Gla-белками.

Аминокислотные остатки гамма-карбокси-глу, обладают повышенной способностью связывать ионы кальция (между карбоксильными группами). Коферментом в реакциях карбоксилирования является витамин К (поэтому недостаток витамина К приводит к нарушению минерализации).

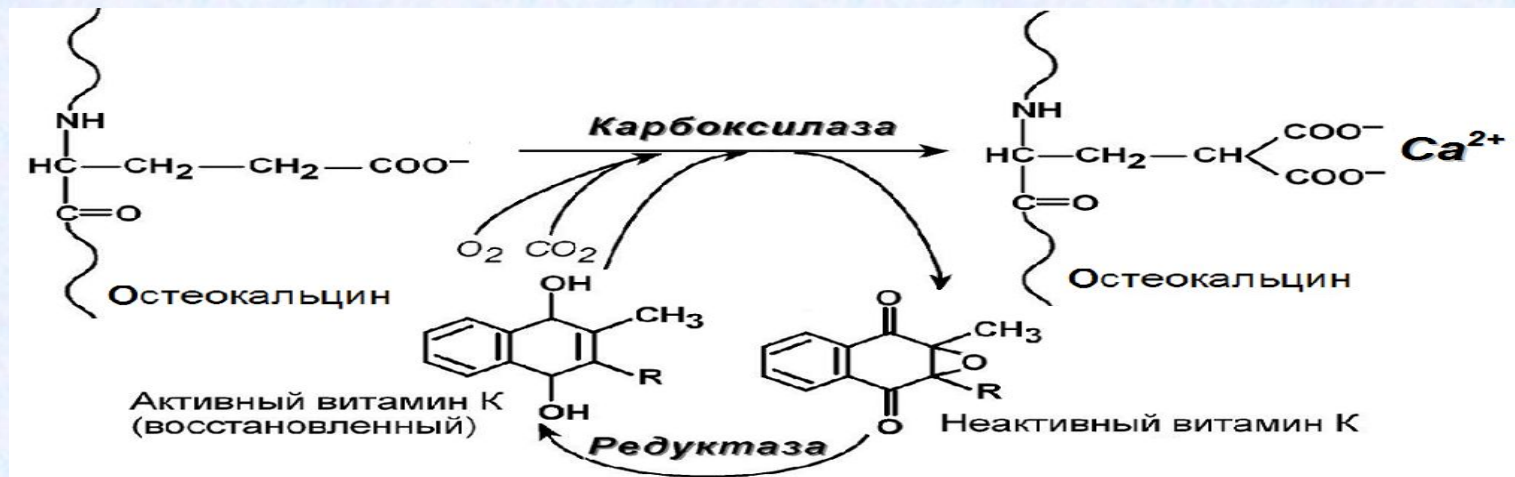


Остаток L-глутамата

Остаток L- γ -карбоксиглутамата

Остеокальцин – представитель Gla-белков

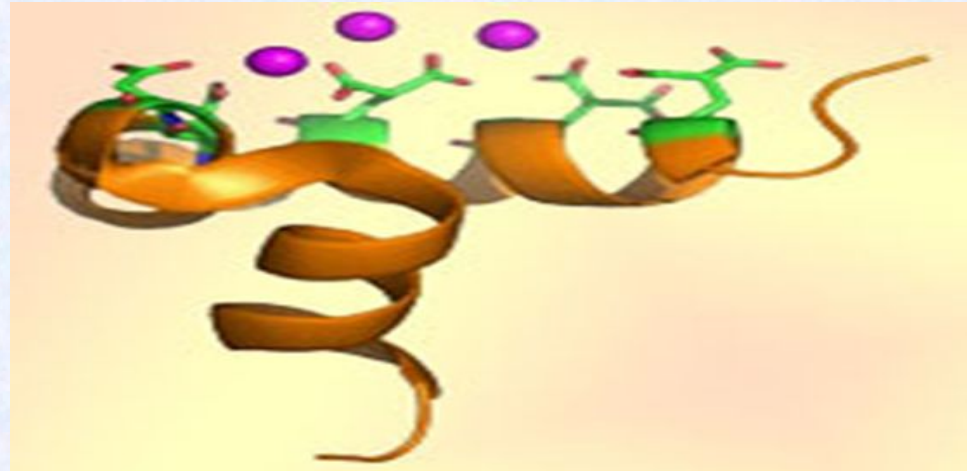
- Остеокальцин составляет 25 % неколлагенового матрикса, состоит из 49 аминокислот, три из которых: **γ -карбоксиглутаминовая кислота (γ -Глу или Gla).**
- Остеокальцин, связывая кальций, снижает его концентрацию в ВКМ и уменьшает взаимодействие остеонектина с Ca^{2+} . В результате замедляется формирование центров кристаллизации и происходит ограничение избыточной минерализации кости.
- Взаимодействие с кальцием изменяет конформацию остеокальцина и он может связываться с мембранами остеокластов.
- Клетки переходят в активную форму и начинают вырабатывать ферменты резорбции кости.



Gla – протеин матрикса

В составе Gla – протеина присутствуют 5 остатков γ – карбоксиглутаминовой кислоты, с помощью которых он участвует в кальций – зависимом взаимодействии с полярными головками липидов мембран остеокластов. Gla – протеин, активирует остеокласты и снижает скорость минерализации.

На рисунке показано, как ионы кальция в виде фиолетовых сфер прикрепляются к Gla-белкам.

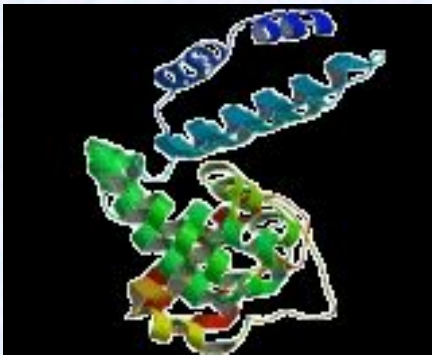


Остеопонтин

- **Остеопонтин** – адгезивный белок, содержит участки, богатые **аспарагином**, которые могут связываться с гидроксиапатитами.
- В центре белковой молекулы находится фрагмент для связи с интегринами остеокластов - **Арг-Глу-Асп (RGD-последовательность)**.
- Взаимодействие с остеопонтином стимулирует прикрепление остеокластов к поверхности кости в участках физиологического и репаративного костеобразования.
- Этот белок играет ключевую роль в построении минерализованного матрикса, взаимодействии клеток и матрикса и транспорте неорганических ионов.

Остеонектин - кальций связывающий белок

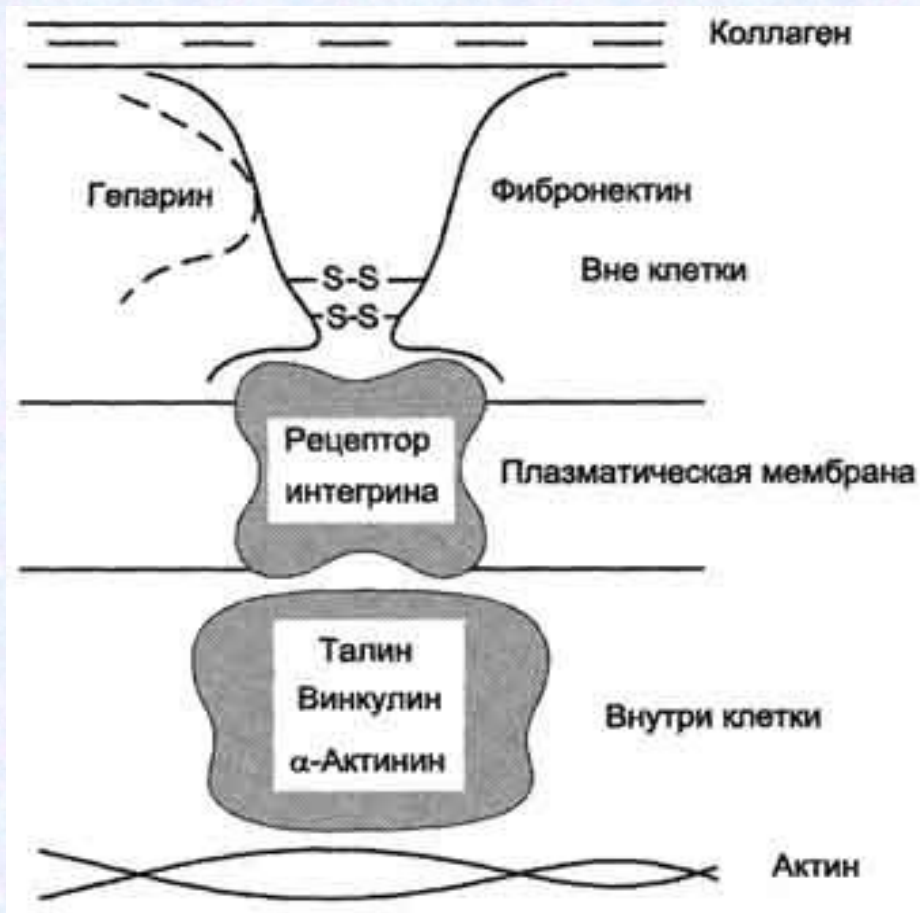
- Гликопротеин кости и дентина, содержит много аминокислотных остатков глутамата и аспартата и около 12 участков связывания кальция.
- Соединяется с коллагеном I типа и может связываться с гидроксиапатитами.
- Участки связывания гидроксиапатитов на молекуле остеонектина могут играть роль центров кристаллизации.
- Остеонектин способствуют кальцификации, регулирует рост кристаллов гидроксиапатитов и отражает степень дифференцировки костных клеток.



Сиалопротейн кости

- Гликопротеин, содержит сиаловые кислоты и **RGD-последовательность** для связи с интегринами остеокластов.
- Участвует в процессах резорбции кости, кальцификации воспаленных и поврежденных тканей, тормозит рост гидроксиапатитов.

Трансмембранные гликопротеины - интегрины.



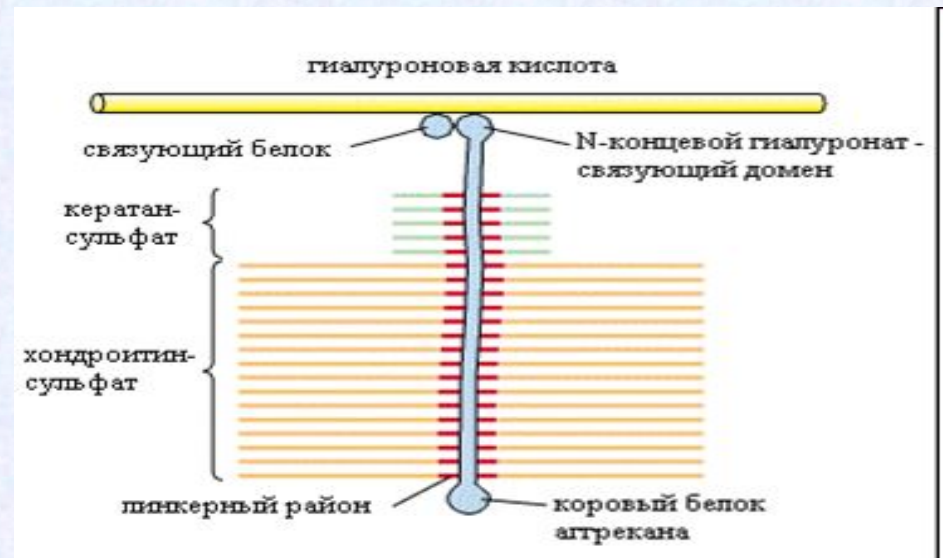
- Интегрины выполняют рецепторные функции при взаимодействии клеток между собой и внеклеточным матриксом.
- Каждый тип клеток имеет строго определенный набор интегринов, связывающий только специфичные для данных интегринов RGD-пептиды.

Ферменты - щелочная и кислая фосфатазы

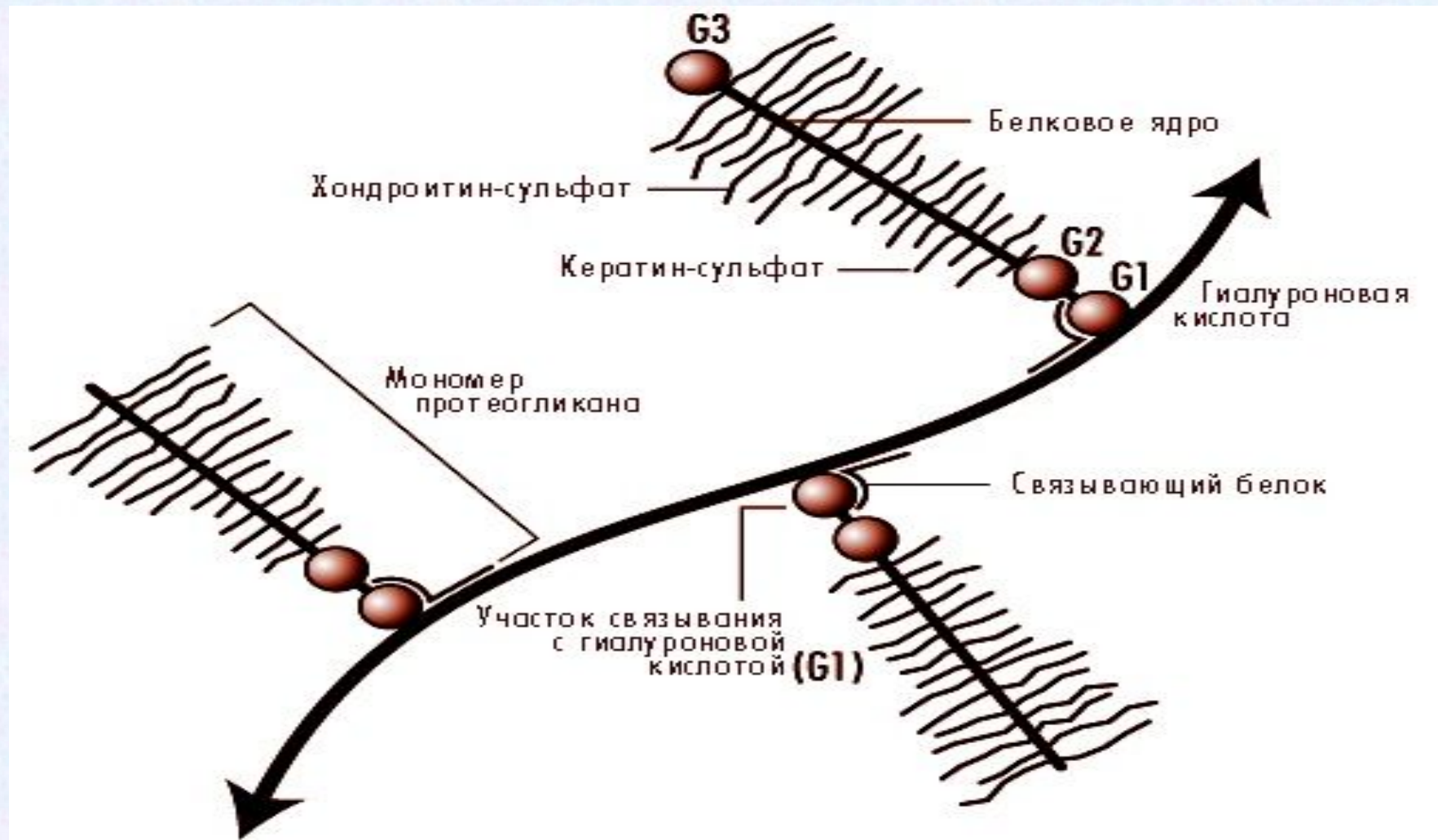
- **Щелочная фосфатаза (ЩФ)** – проявляет активность только на стадии минерализации т.к. на этой стадии создается оптимум pH (9,6) для этого фермента.
- ЩФ катализирует реакции дефосфорилирования, тем самым повышает концентрацию фосфатных остатков, которые способствуют образованию центров кристаллизации и формированию гидроксиапатитов.
- **Кислая фосфатаза** - катализирует реакции дефосфорилирования остеопонтина и сиалопротеина кости в кислой среде, тем самым нарушают прикрепления остеокластов к поверхности кости и замедляет скорость резорбции.

Протеогликаны внеклеточного матрикса минерализованных тканей

- Протеогликаны ВКМ составляют около 10% неколлагеновых белков, белковая часть в протеогликанах представлена **коровым (сердцевинным) белком**.
- К коровому белку через N-гликозидные связи присоединен **трисахарид - ксилоза-галактоза-галактоза**, к которым крепятся цепи гликозаминогликанов.



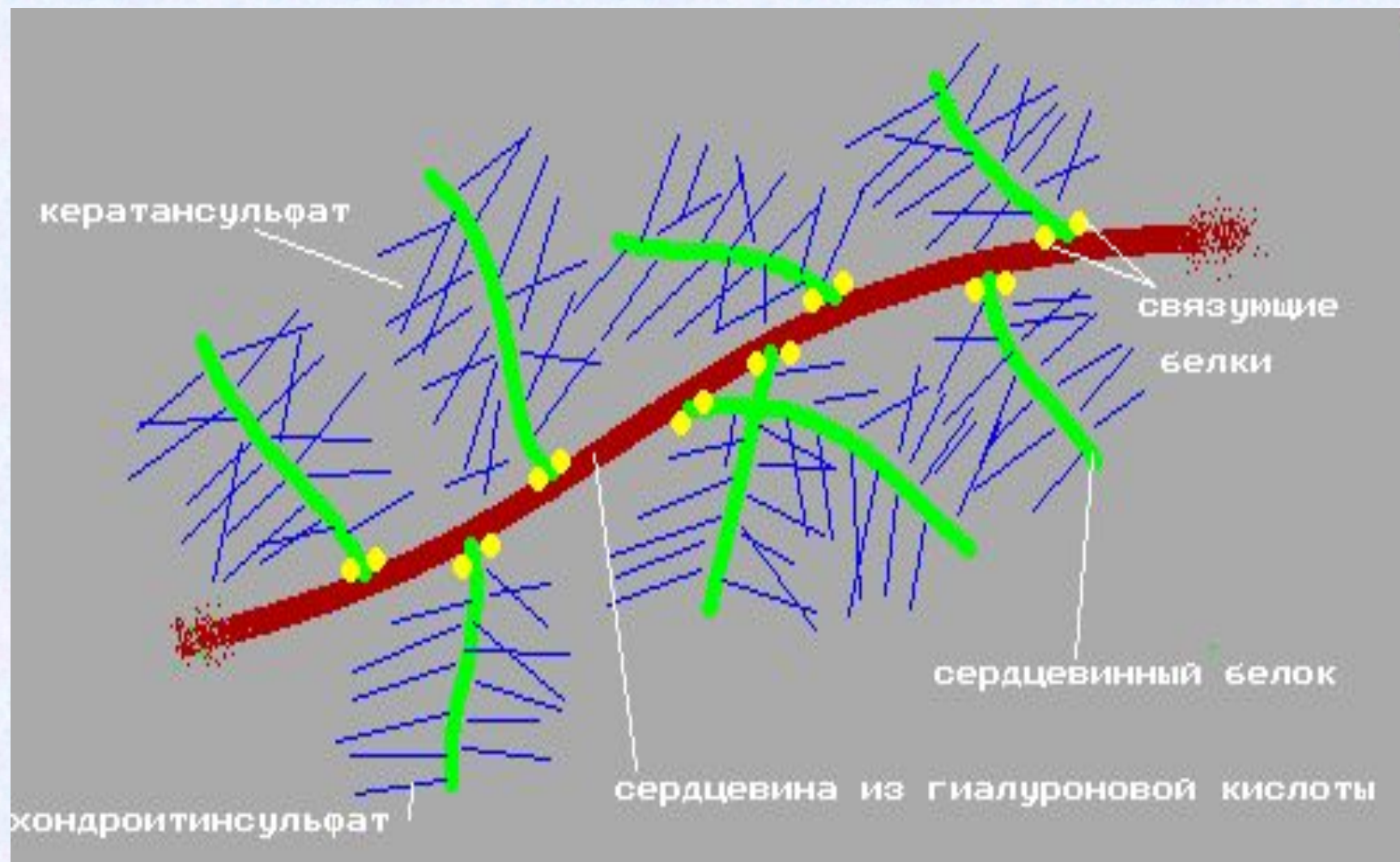
Строение протеогликана



Протеогликаны ВКМ можно разделить на большие и малые.

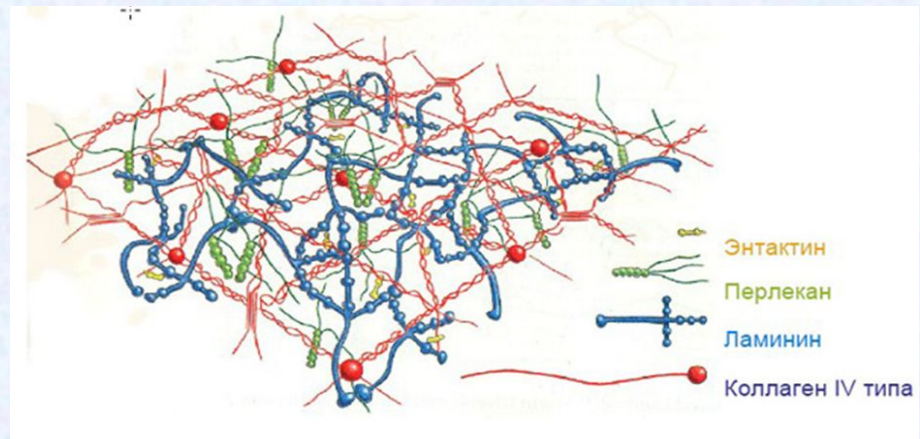
- К большим протеогликанам относят белки с большой молекулярной массой, содержащие **свыше 100 цепей гликозаминогликанов**.
- В эту группу входят агрекан, версикан и др. Они могут связываться с коллагенами и гиалуроновой кислотой и образовывать **протеогликановые агрегаты**.
- В цементе зуба, костной ткани и коже присутствует – **версикан**, для матрикса хрящевой ткани характерен – **агреган**.

Схема строения версикана



Малые протеогликаны

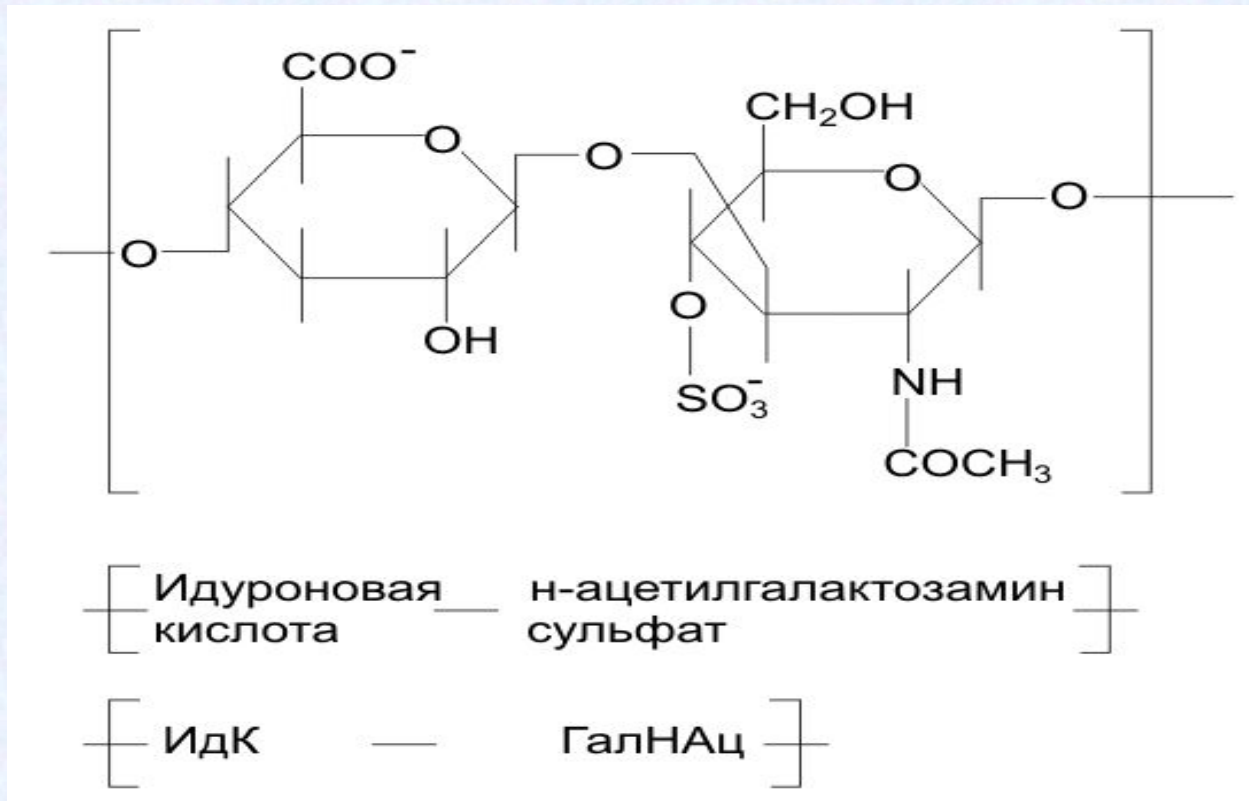
- Имеют небольшой коровый белок, к которому присоединены **1 или 2 цепи гликозамингликанов**.
- Эта группа представлена декорином, бигликаном, люмиканом, перлеканом и др.
- **Декорин и бигликан** участвуют в межклеточном взаимодействии, связываются с эластином и адгезивными белками. Полисахаридные цепи представлены дерматансульфатами.



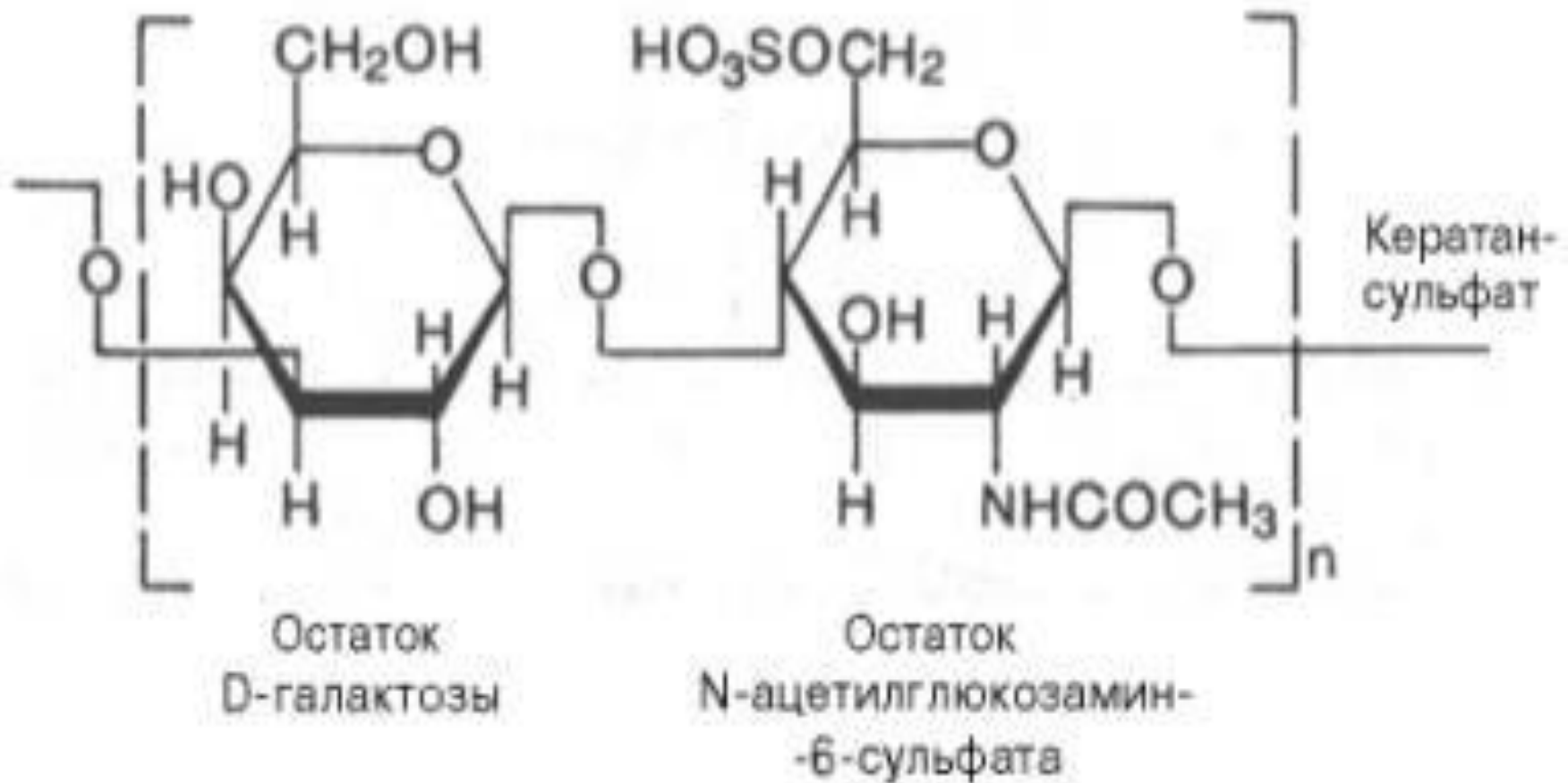
Основную часть протеогликанов составляют гликозаминогликаны (ГАГ). В организме человека чаще всего встречаются:

- **Хондроитинсульфаты** - самые распространённые гликозаминогликаны в организме человека; они содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза.
- **В минерализованных тканях преимущественно встречается хондроитин–4-сульфат (Х-4-С), меньше Х-6-С и др. ГАГ.**
- **Кератансульфаты** находится в роговице глаза, в хрящевой ткани, костях, межпозвоночных дисках.
- **Дерматансульфаты** особенно характерны для кожи, кровеносных сосудов, сердечных клапанов.
- **Гепарансульфаты** - входит в состав протеогликанов базальных мембран.

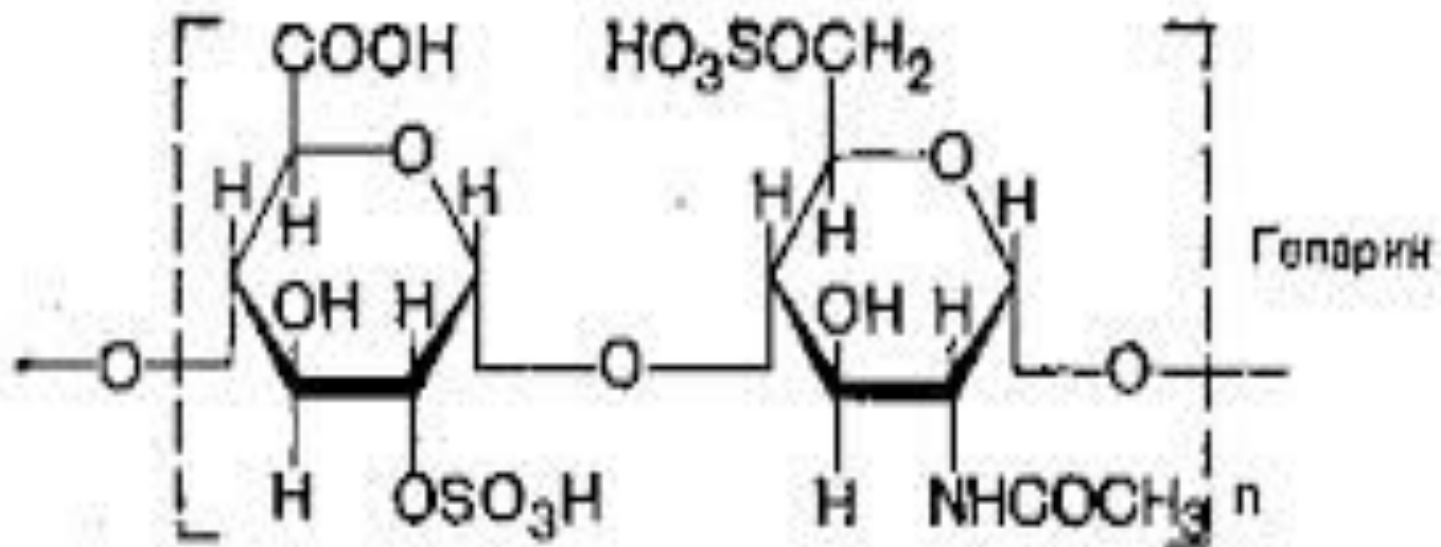
**Дисахаридный фрагмент
дерматансульфата - [идуроновая кислота
+N-ацетилгалактозамин] может
повторяться до 100 раз.**



Дисахариды кератинсульфата состоят из галактозы и сульфатированного N-ацетилглюкозамина.



Дисахарид гепарансульфата



Остаток
D-глюкурона-
2-сульфата

Остаток
N-ацетилглюкозамин-
6-сульфата

Функции протеогликанов и гликозаминогликанов

- являются основными скрепляющими веществами ВКМ, могут специфически взаимодействовать с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и др. белками, тем самым создавать структуру ВКМ.
- могут присоединять, кроме воды, большие количества катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и таким образом участвовать в формировании тургора различных тканей. Водные растворы ГАГ имеют отрицательный заряд и гелеобразны;
- играют роль молекулярного сита в межклеточном матриксе, препятствуют распространению патогенных микроорганизмов;
- гиалуроновая кислота и протеогликаны выполняют рессорную функцию в суставных хрящах;
- способствуют созданию фильтрационного барьера в почках;
- кератансульфаты и дерматансульфаты обеспечивают прозрачность роговицы;
- гепарансульфаты - могут функционировать как рецепторы и участвовать в клеточной адгезии и межклеточных взаимодействиях.

Коллагенозы - БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

- Коллагенозы представляют собой группу болезней, при которых наблюдается генерализованное поражение соединительной ткани.
- Это поражение может проявляться главным образом со стороны суставов (ревматоидный артрит), сердца (ревматизм), кожи (склеродермия) или сосудов (узелковый периартериит).
- Системная красная волчанка проявляется поражением всей соединительной ткани.
- **Этиология.** Причиной болезни может послужить инфекция, особенно стрептококковая, охлаждение, избыточная инсоляция, лекарственная непереносимость.
- Определенную роль играет наследственное предрасположение.



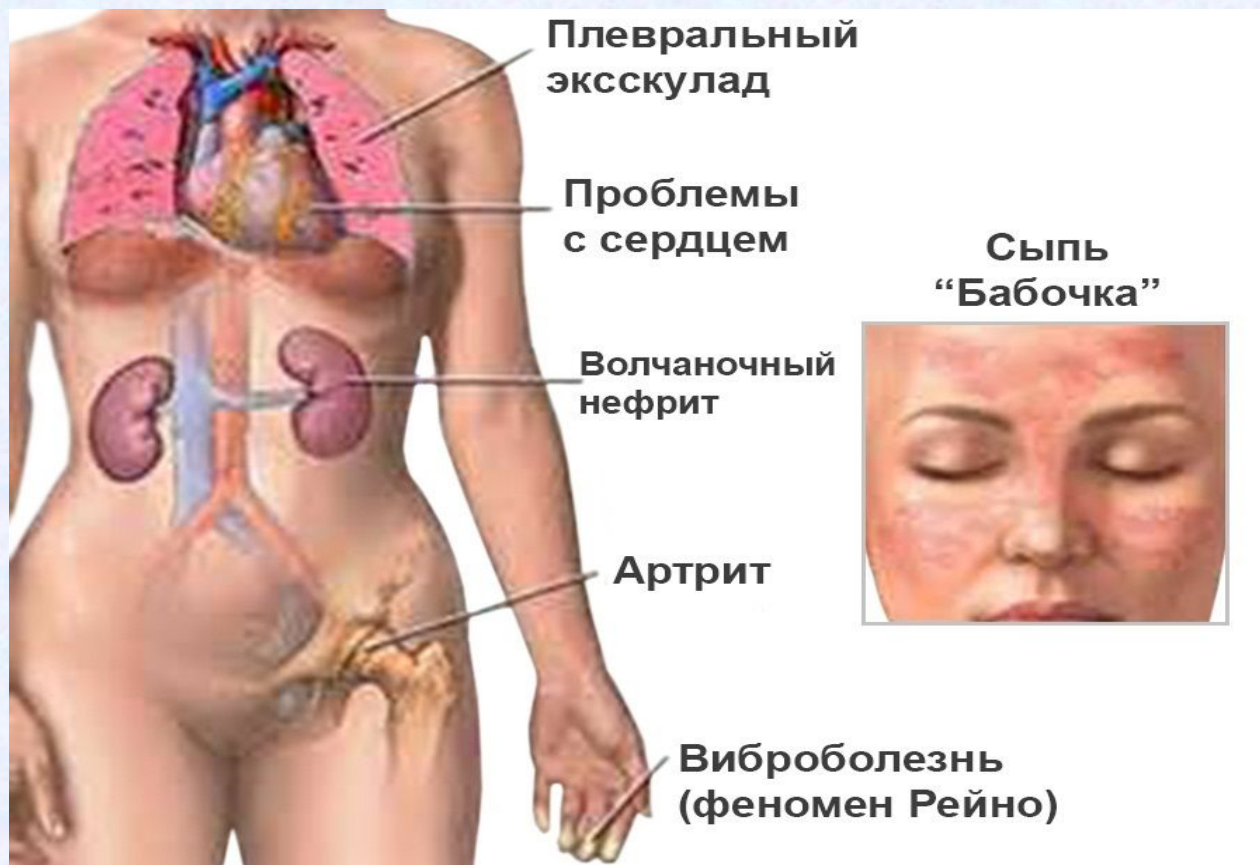
Ревматоидный артрит



Склеродермия кожи связана с нарушением кровоснабжения и уплотнением органов и тканей



Системная красная волчанка - системное иммунокомплексное поражение соединительной ткани и её производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла



Резорбция костной ткани

- Это – процесс разрушения костной ткани, который существенно ускоряется при некоторых заболеваниях опорно-двигательного аппарата, эндокринной системы и других патологических состояниях. Следствием ускоренного разрушения кости является остеопороз.
- **Остеопорóз** — хронически прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета, которое характеризуется снижением плотности костей и усилением хрупкости, по причине нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов.

- **Остеомаля́ция** (мягкость — размягчение костей) — системное заболевание, характеризующееся недостаточной минерализацией костной ткани.
- Может быть обусловлено недостатком витамина D, нарушением его обмена, а также дефицитом макро- и микроэлементов, вызванным их повышенной фильтрацией в почках или нарушением всасывания в кишечнике.
- При остеомаляции увеличивается общий объём костного вещества, но уменьшается его минерализация.

- Спасибо за
внимание