

# **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.)**

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

**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  | Ca <sup>2+</sup> | (PO <sub>4</sub> ) <sup>-3</sup> | Mg <sup>2+</sup> | Na <sup>+</sup> |
|--------|------------------|----------------------------------|------------------|-----------------|
| 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.

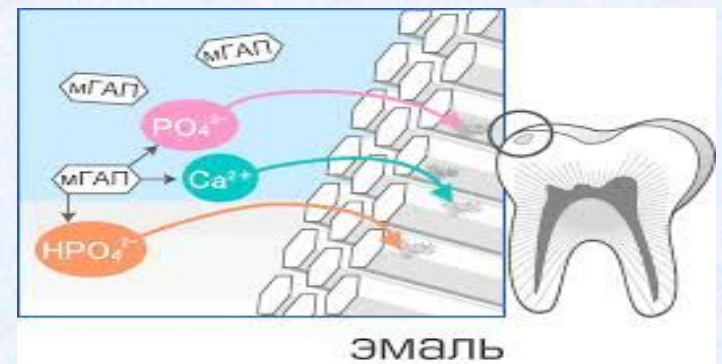


**Большинство фосфорно-кальциевых солей кристаллизуются с образованием кристаллов разной величины и формы в зависимости от входящих элементов**

| 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)**

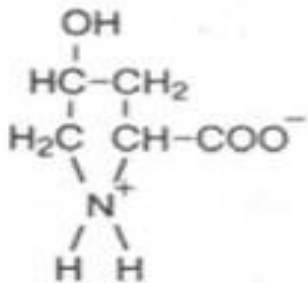
| <b>Минерализованная<br/>ткань</b>         | <b>Типы коллагенов</b>         |
|---|--------------------------------|
| <b>Костная ткань</b>                      | <b>I, V, XI XII</b>            |
| <b>Цемент зуба</b>                        | <b>I, II, III, V, XII, XIV</b> |
| <b>Дентин зуба, кости<br/>полости рта</b> | <b>I, III, IV, V, VI</b>       |



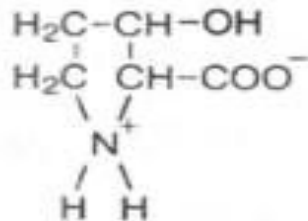
- **Коллаген I типа** является основным белком внеклеточного матрикса минерализованных тканей, он составляет около 90 % органического матрикса.
- Этот тип коллагена формирует прочные нерастворимые коллагеновые волокна, участвующие в процессе минерализации.
- Формула коллагена I типа -  **$[\alpha 1(I)]_2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

# Особенности пострасляционной модификации коллагена I типа является:

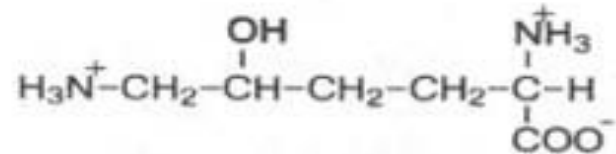
- высокое содержание гидроксипролина, гидроксилизина;
- меньшее содержание поперечных связей, формируемых посредством аллизина;
- повышенное содержание фосфата;
- менее гликозилирован и в основном галактозой,
- наличие специфических структур (как в эластине) – десмозинов (десмозина и изодесмозина).



4-Гидроксипролин



3-Гидроксипролин



5-Гидроксилизин

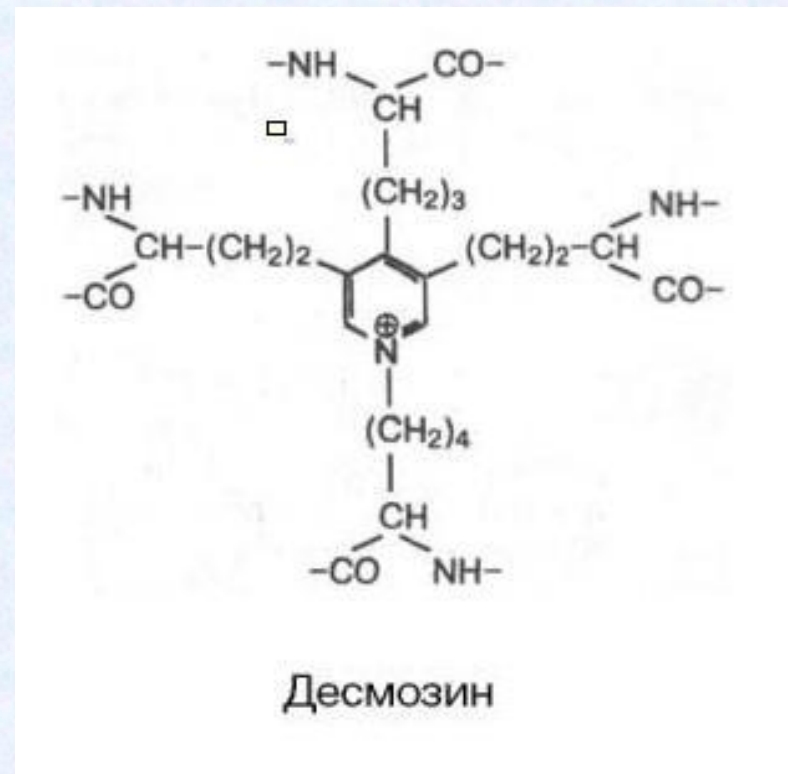
# Строение десмозинов

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.

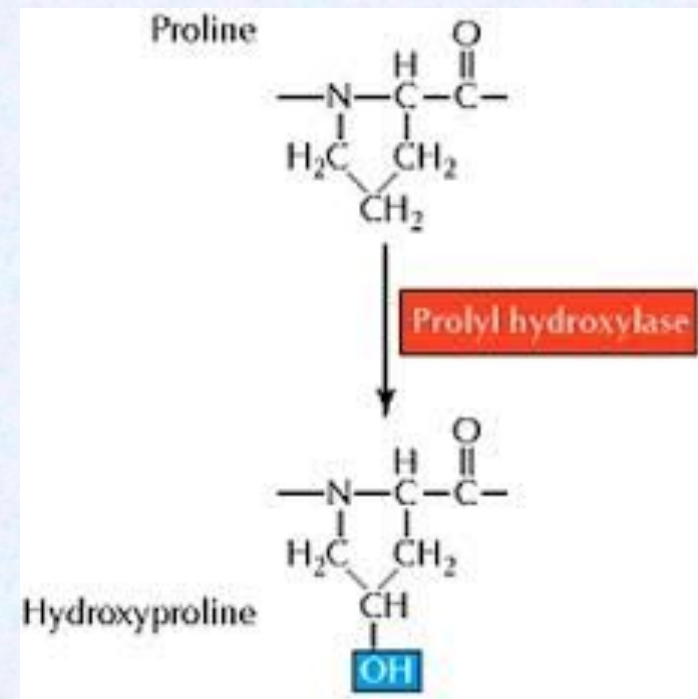


# Показателями обмена коллагена являются:

## 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:

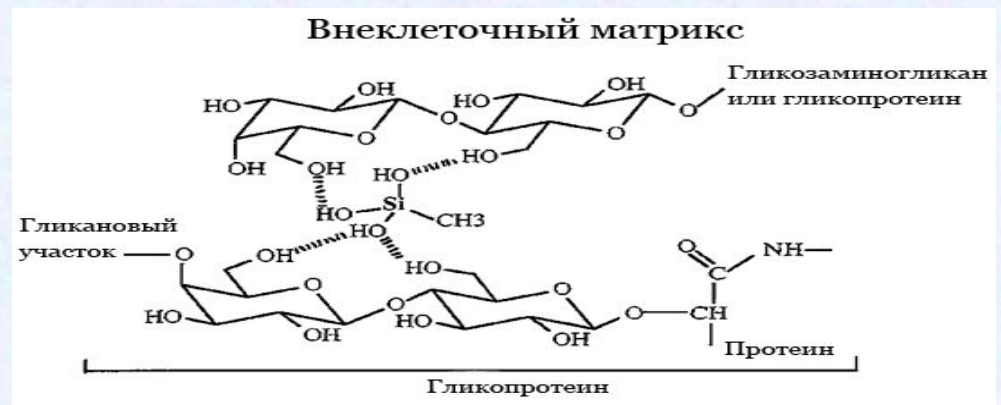
- Увеличение **гидроксипролина** в моче отмечается при остеомаляции, остеопорозе, остеопатии и др. заболеваниях.
- Увеличение количества **N и C – терминальных пептидов** в биологических жидкостях выявляется при остеопорозе, коррелируя с активностью процесса.

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

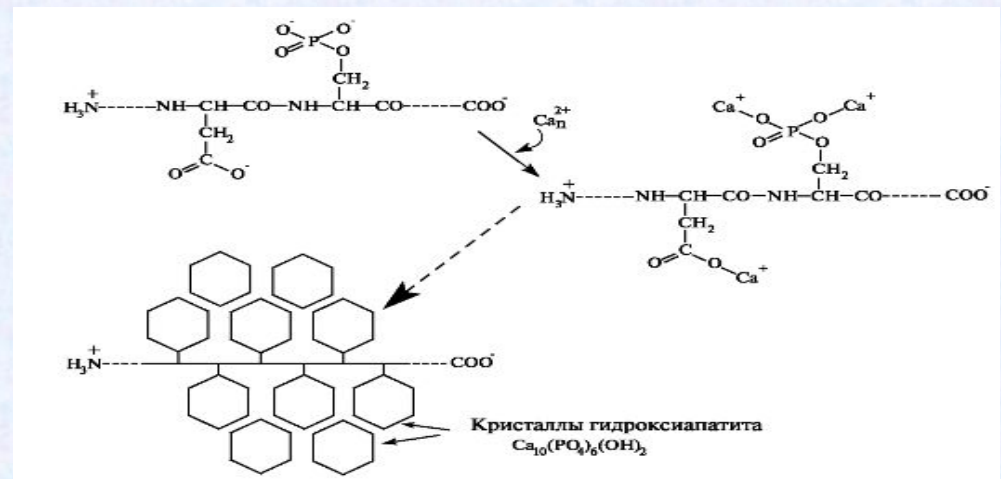


# Неколлагеновые белки внеклеточного матрикса минерализованных тканей

- 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 O- 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  $\text{Ca}^{2+}$  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.

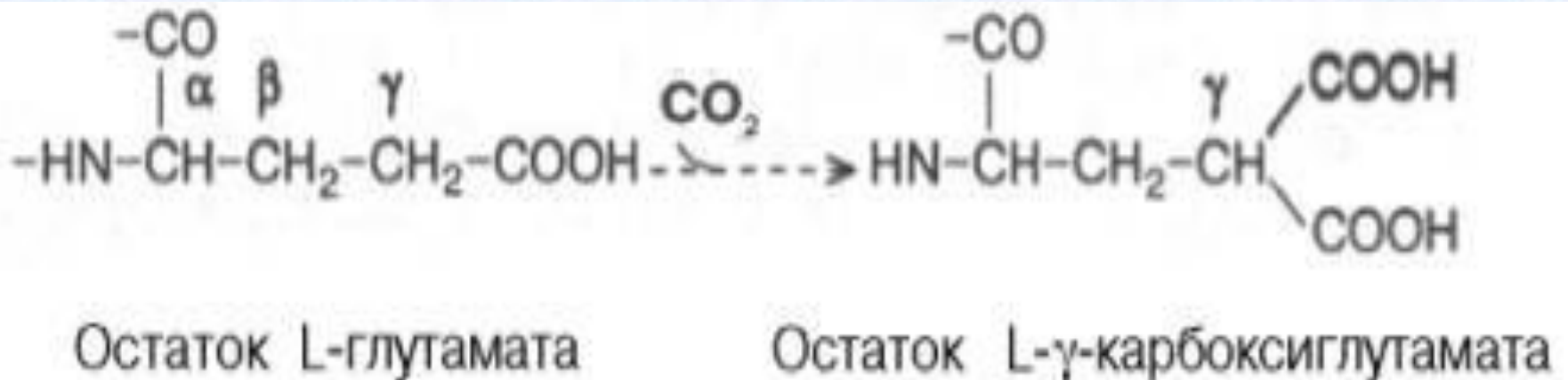


| <b>Неколлагеновые белки</b>   | <b>Функции</b>  |
|---|---|
| <b>Остеокальцин, остеонектин, сиалопротейн кости</b>  | <b>Ca<sup>2+</sup> - связывающие белки<br/>Участвуют в минерализации</b>          |
| <b>Фибронектин, остеопонтин,</b>  | <b>Адгезивные белки<br/>Обеспечивают связь с коллагеном и протеогликанами</b>     |
| <b>Остеонектин, остеопонтин, Матриксный Gla-белок</b>   | <b>Влияют на скорость минерализации и обеспечивают связь с гидроксиапатитами.</b> |
| <b>Ферменты - кислая и щелочная фосфатаза, коллагеназа</b>  | <b>Дефосфорилирование белков<br/>Протеолиз коллагена</b>                          |
| <b>Факторы роста – инсулиноподобный и трансформирующий. Цитокины: интерлейкины - 1 и 6 (IL-1, IL-6)</b> | <b>Регуляторные белки и факторы роста</b>   |
| <b>Интегрины</b>  | <b>Рецепторные белки</b>  |

# Gla-белки, основная функция – участие в минерализации.

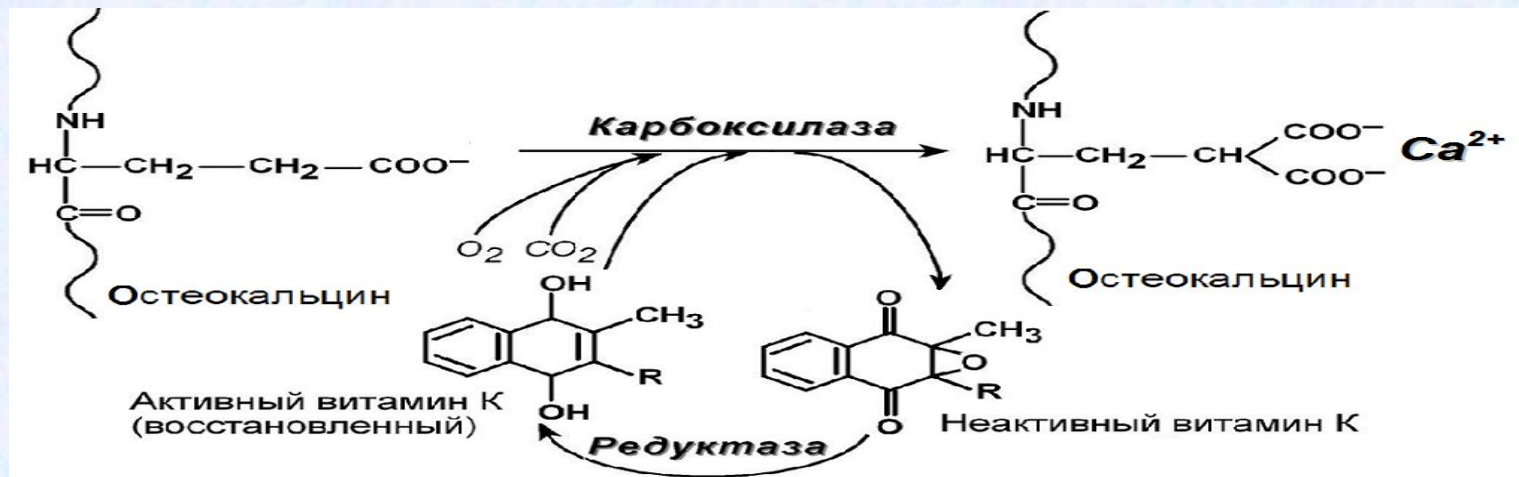
Белки содержащие остатки  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты называют Gla-белками.

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).



# Остеокальцин – представитель Gla-белков

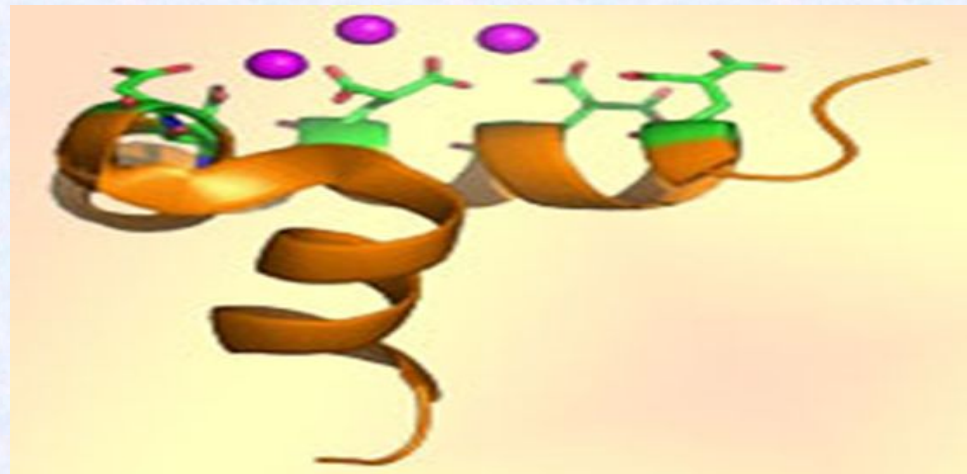
- Остеокальцин составляет 25 % неколлагенового матрикса, состоит из 49 аминокислот, три из которых:  $\gamma$ -карбоксиглутаминовая кислота ( $\gamma$ -Глу или Gla).
- Остеокальцин, связывая кальций, снижает его концентрацию в ВКМ и уменьшает взаимодействие остеонектина с  $\text{Ca}^{2+}$ . В результате 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  $\gamma$  – 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.



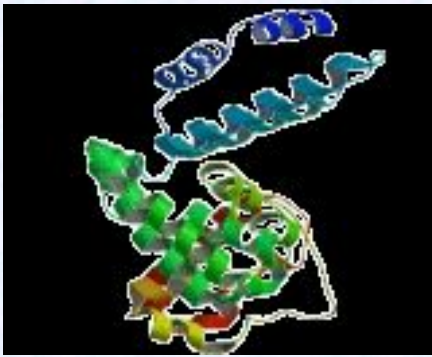


# Остеопонтин

- **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

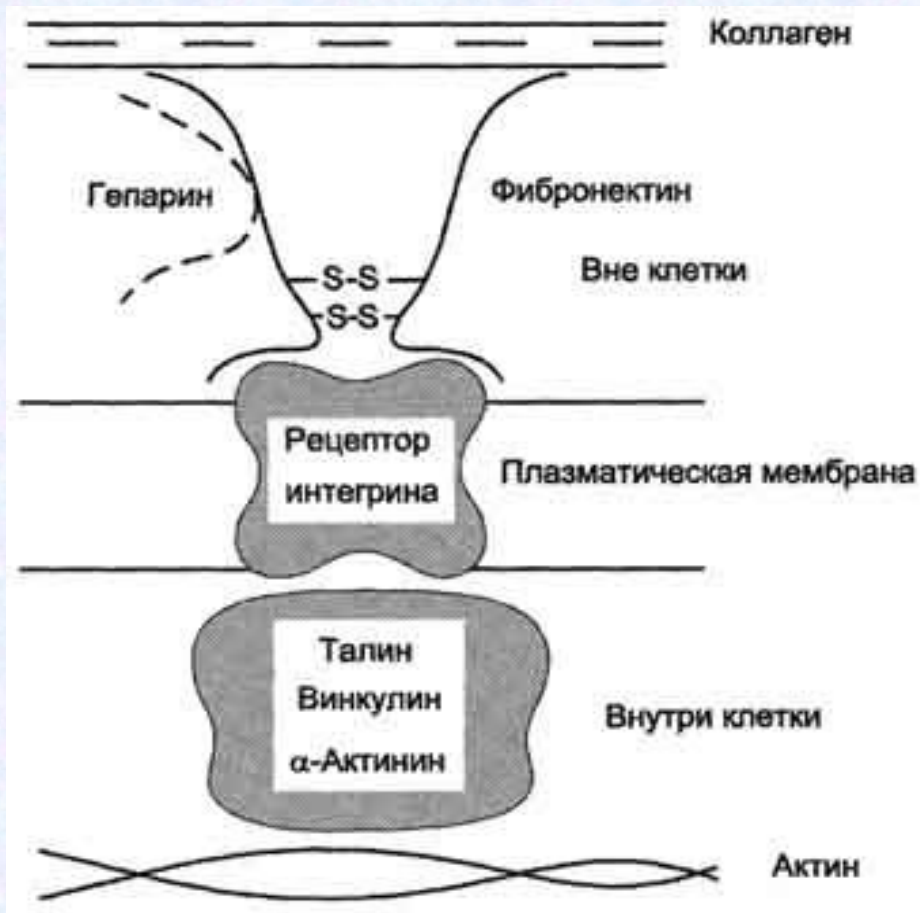
- Гликопротеин кости и дентина, содержит много аминокислотных остатков глутамата и аспартата и около 12 участков связывания кальция.
- Соединяется с коллагеном I типа и может связываться с гидроксиапатитами.
- Участки связывания гидроксиапатитов на молекуле остеоноктина могут играть роль центров кристаллизации.
- 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.



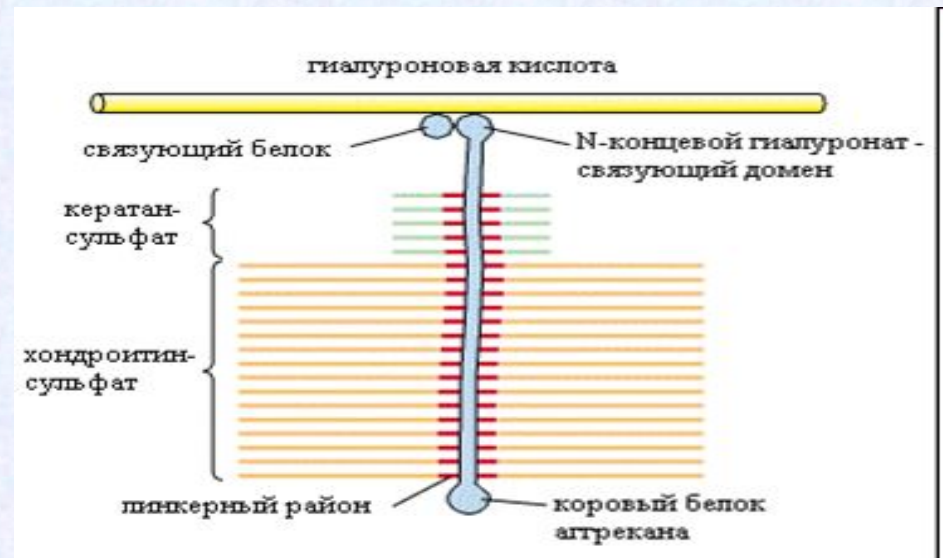
- Интегрины выполняют рецепторные функции при взаимодействии клеток между собой и внеклеточным матриксом.
- Каждый тип клеток имеет строго определенный набор интегринов, связывающий только специфичные для данных интегринов RGD-пептиды.

# Ферменты - щелочная и кислая фосфатазы

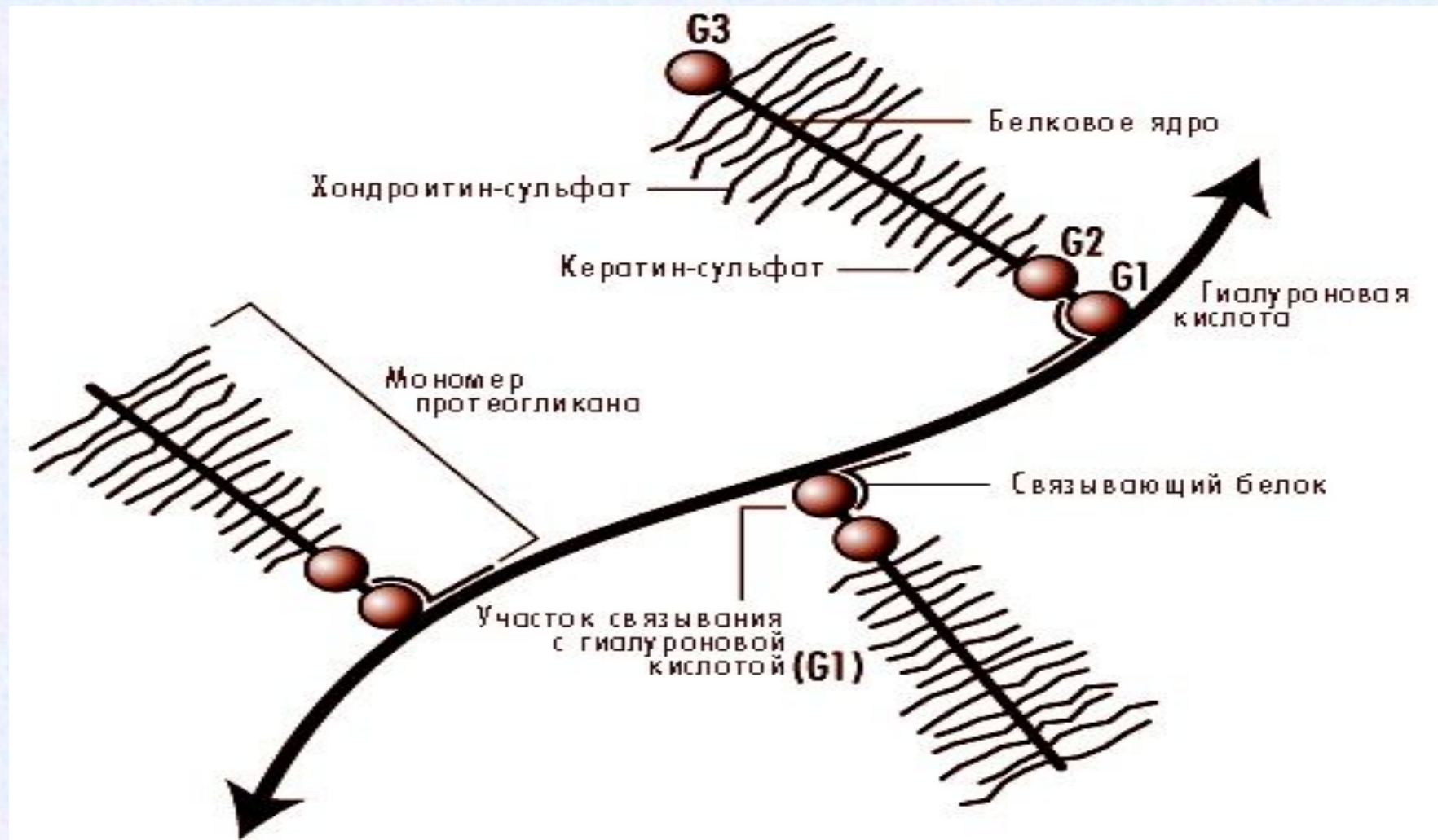
- **Щелочная фосфатаза (ЩФ)** – проявляет активность только на стадии минерализации т.к. на этой стадии создается оптимум pH (9,6) для этого фермента.
- ЩФ катализирует реакции дефосфорилирования, тем самым повышает концентрацию фосфатных остатков, которые способствуют образованию центров кристаллизации 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

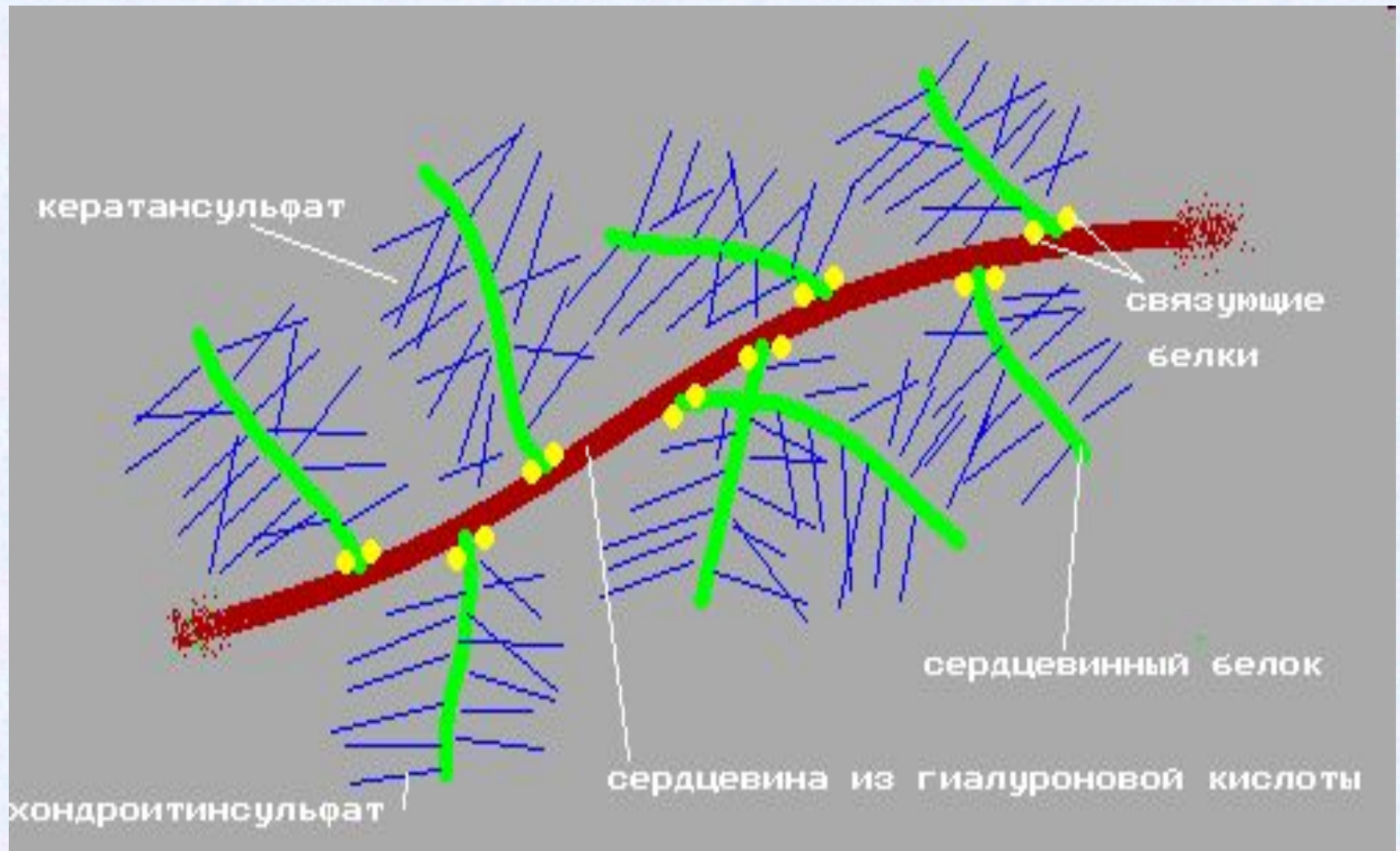


# Протеогликаны ВКМ можно разделить на большие и малые.

- 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**.

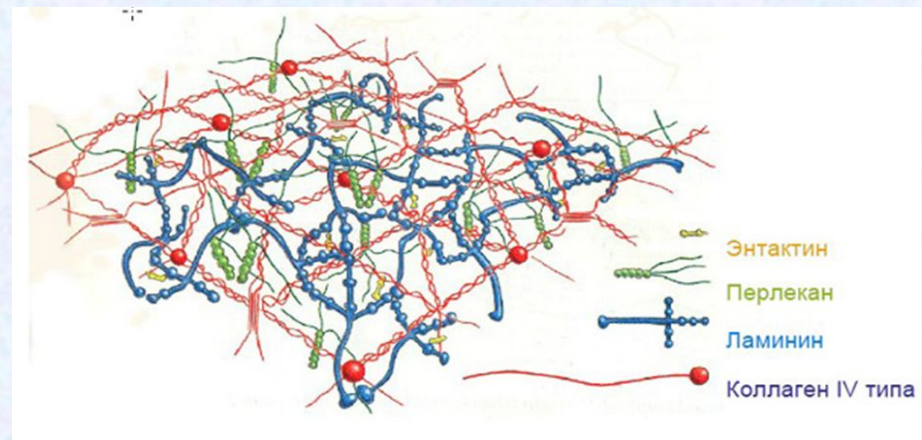


# Схема строения версикана



# Малые протеогликаны

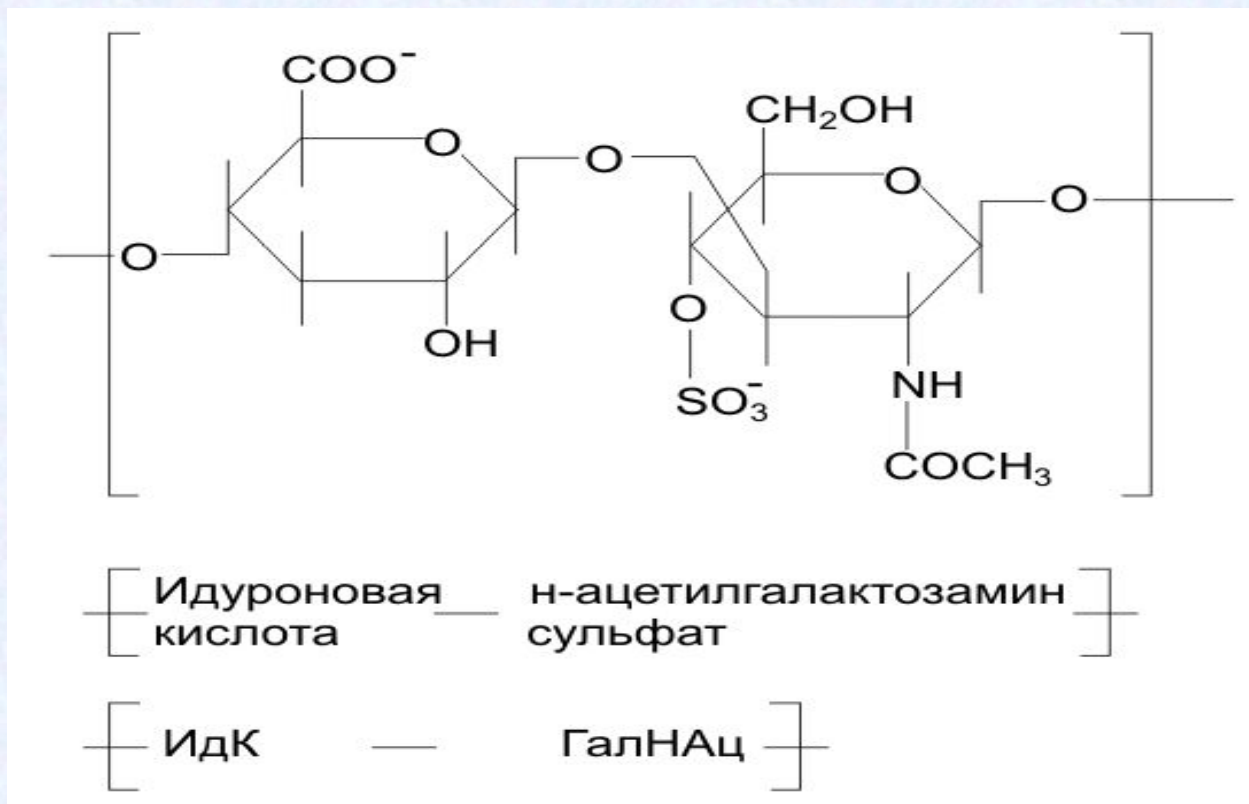
- Имеют небольшой коровый белок, к которому присоединены **1 или 2 цепи гликозамингликанов**.
- Эта группа представлена декорином, бигликаном, люмиканом, перлеканом и др.
- **Декорин и бигликан** участвуют в межклеточном взаимодействии, связываются с эластином и адгезивными белками. Полисахаридные цепи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



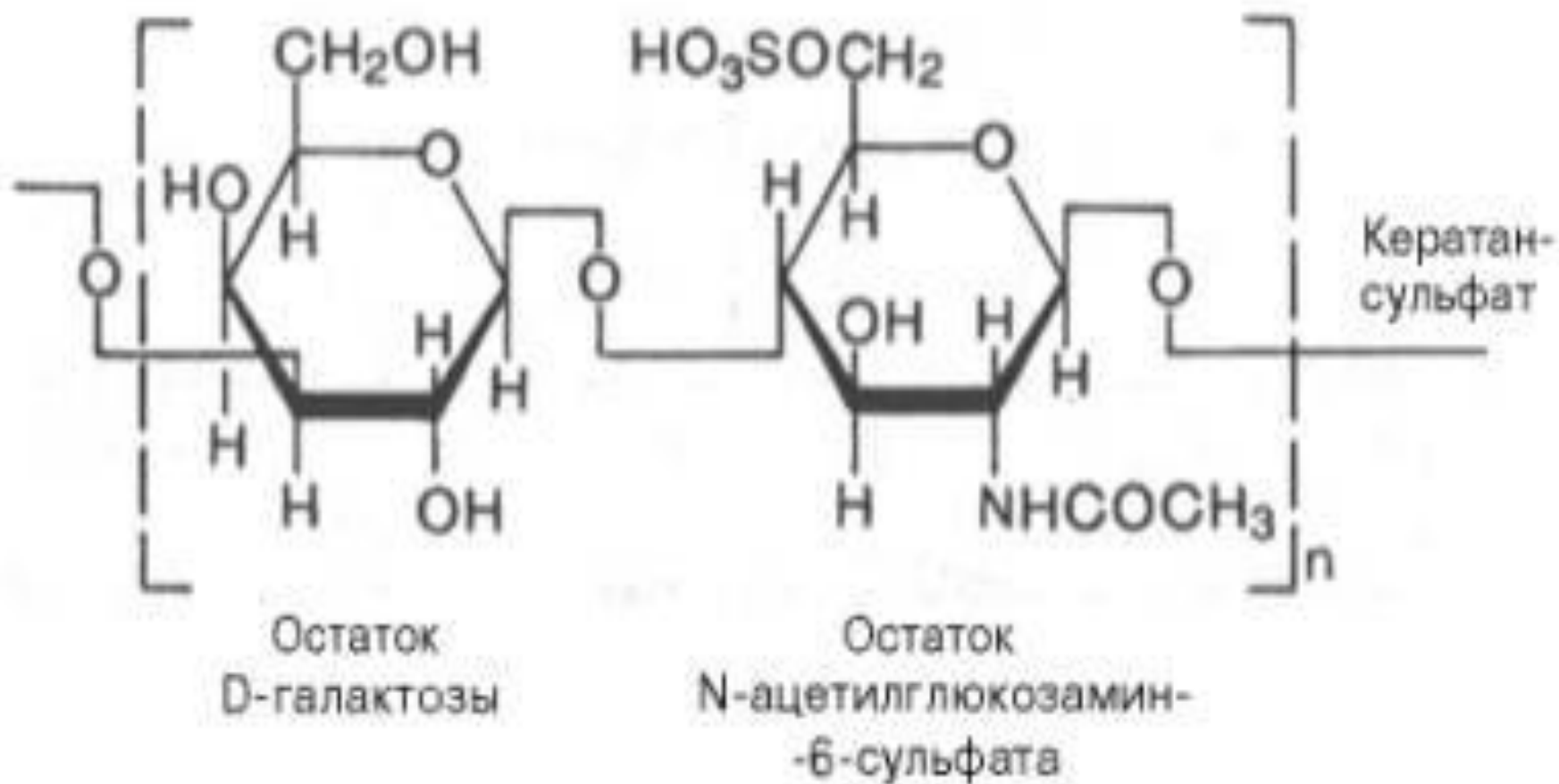
**Основную часть протеогликанов составляют гликозаминогликаны (ГАГ). В организме человека чаще всего встречаются:**

- **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.

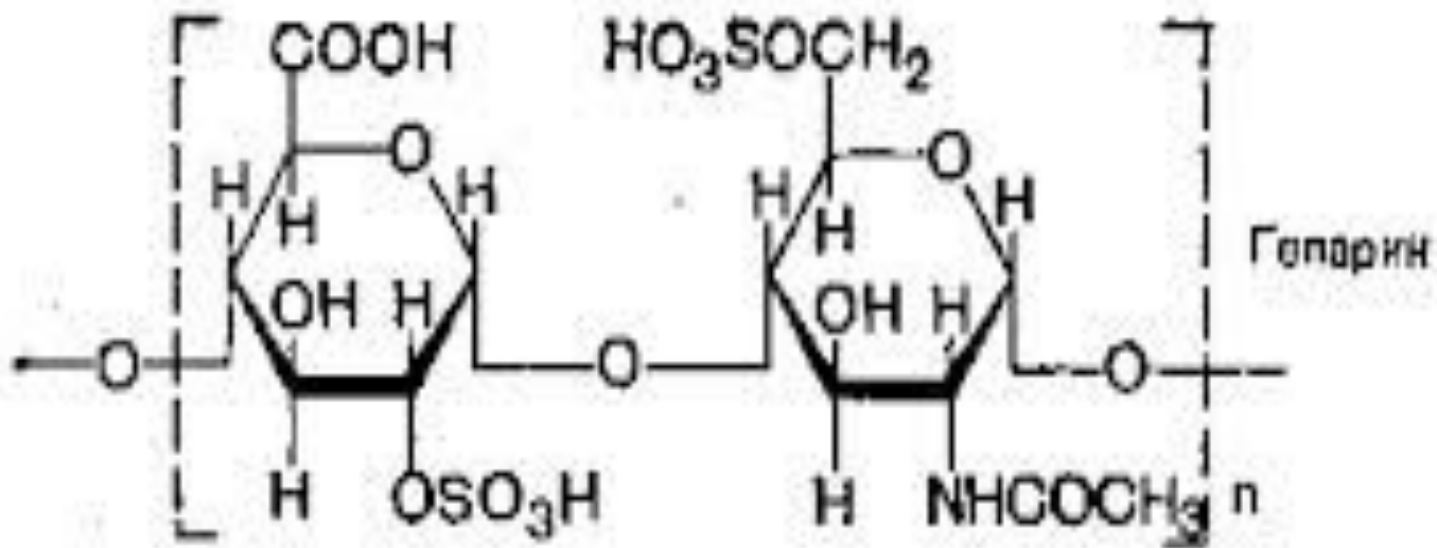
**Дисахаридный фрагмент  
дерматансульфата - [идуроновая кислота  
+N-ацетилгалактозамин] может  
повторяться до 100 раз.**



**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 ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) 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



Для ревматоидного артрита характерно симметричное поражение суставов: кистей рук, локтей, плечей, коленных, голеностопных и тазобедренных.



**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.
- **Остеопороз** — 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**