

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	Ca ²⁺	(PO ₄) ⁻³	Mg ²⁺	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

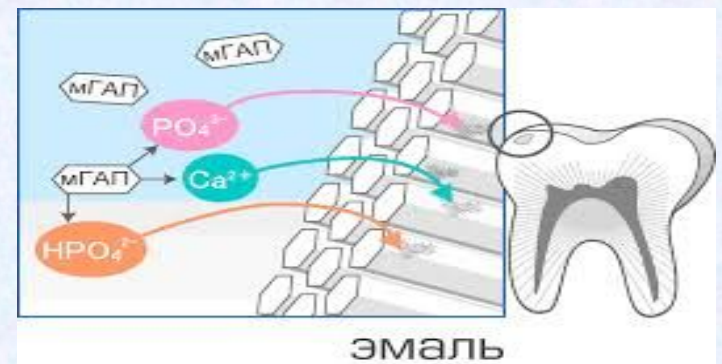
- В эмали по сравнению с другими твёрдыми тканями определяется наиболее высокая концентрация кальция и фосфатов.
- В дентине, наряду с ионами кальция и фосфатов, определяется достаточно высокая концентрация магния и натрия.
- Наименьшее количество кальция и фосфатов присутствует в костной ткани и цементе.

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 гидроксипатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

- В основном минерализованном веществе ВКМ содержатся упорядоченно расположенные кристаллы гидроксипатита и аморфный фосфат кальция.
- Ориентация кристаллов гидроксипатита определяется, в первую очередь, ориентацией коллагеновых фибрилл.
- Гидроксипатит 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)

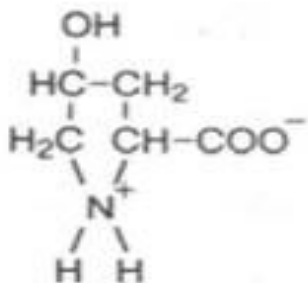
Минерализованная ткань	Типы коллагенов
Костная ткань	I, V, XI XII
Цемент зуба	I, II, III, V, XII, XIV
Дентин зуба, кости полости рта	I, III, IV, V, VI



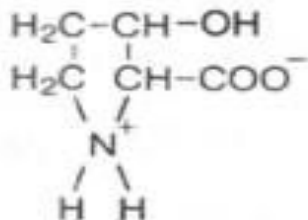
- **Коллаген I типа** является основным белком внеклеточного матрикса минерализованных тканей, он составляет около 90 % органического матрикса.
- Этот тип коллагена формирует прочные нерастворимые коллагеновые волокна, участвующие в процессе минерализации.
- Формула коллагена I типа - **$[\alpha 1(I)]_2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

Особенности пострасляционной модификации коллагена I типа является:

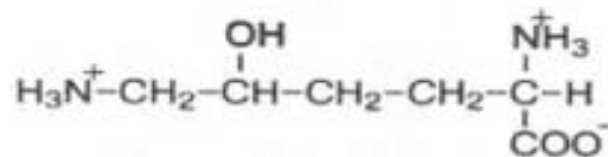
- высокое содержание гидроксипролина, гидроксилизина;
- меньшее содержание поперечных связей, формируемых посредством аллизина;
- повышенное содержание фосфата;
- менее гликозилирован и в основном галактозой,
- наличие специфических структур (как в эластине) – десмозинов (десмозина и изодесмозина).



4-Гидроксипролин



3-Гидроксипролин



5-Гидроксилизин

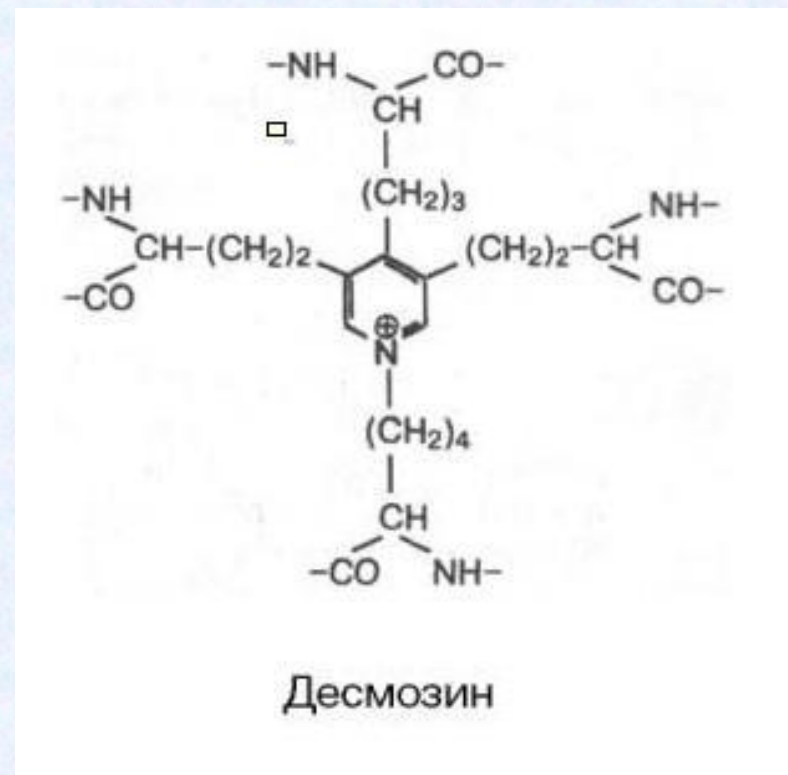
Строение десмозинов

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.

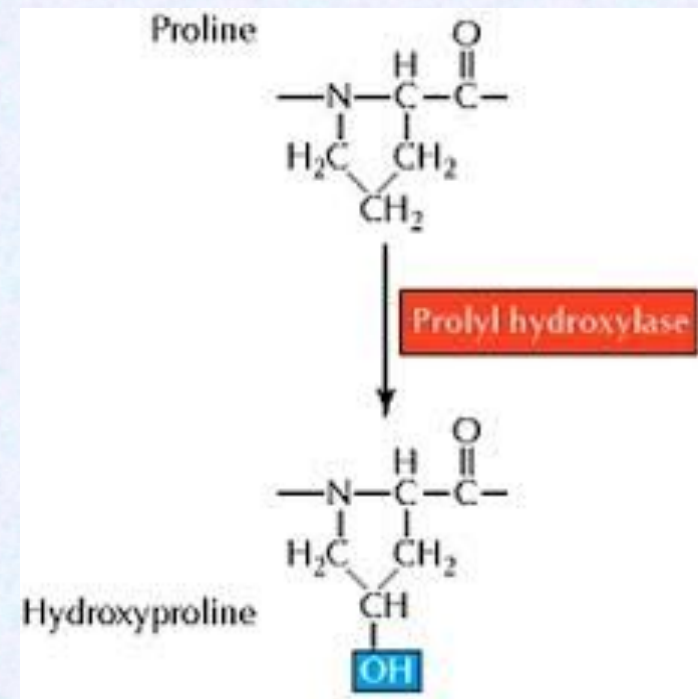


Показателями обмена коллагена являются:

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:

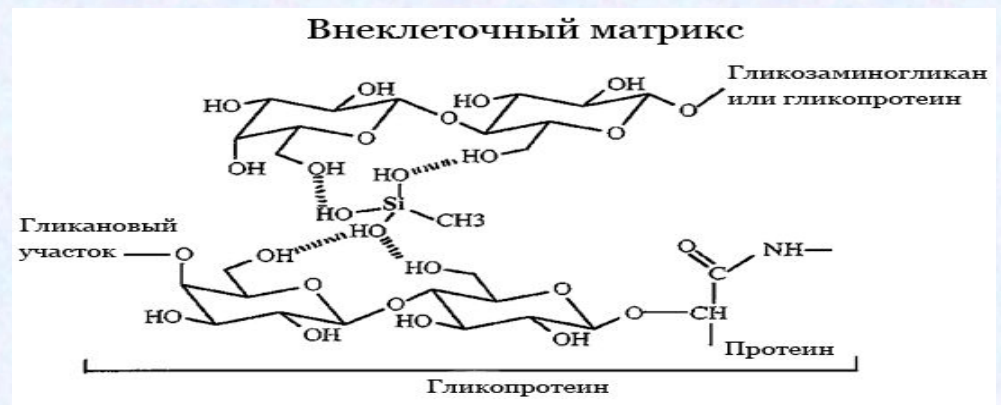
- Увеличение **гидроксипролина** в моче отмечается при остеомаляции, остеопорозе, остеопатии и др. заболеваниях.
- Увеличение количества **N и C – терминальных пептидов** в биологических жидкостях выявляется при остеопорозе, коррелируя с активностью процесса.

- **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**.

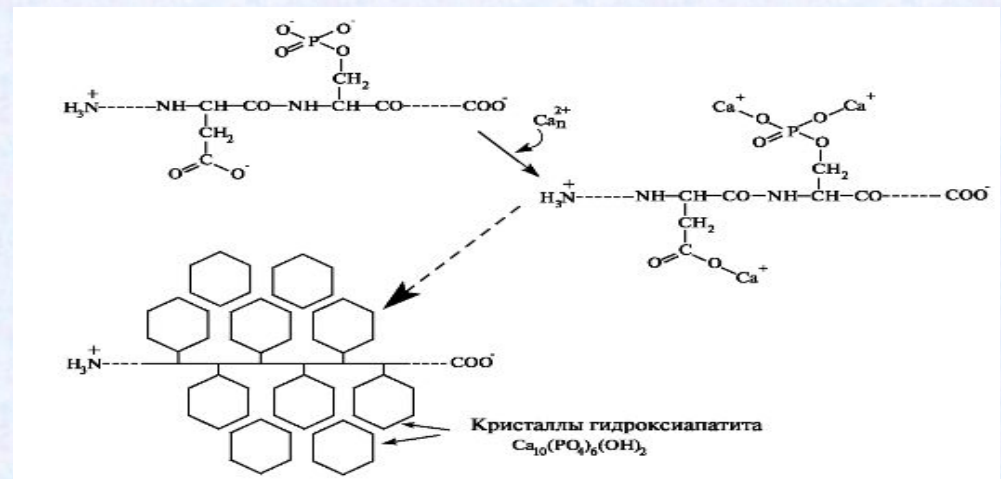


Неколлагеновые белки внеклеточного матрикса минерализованных тканей

- 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 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.

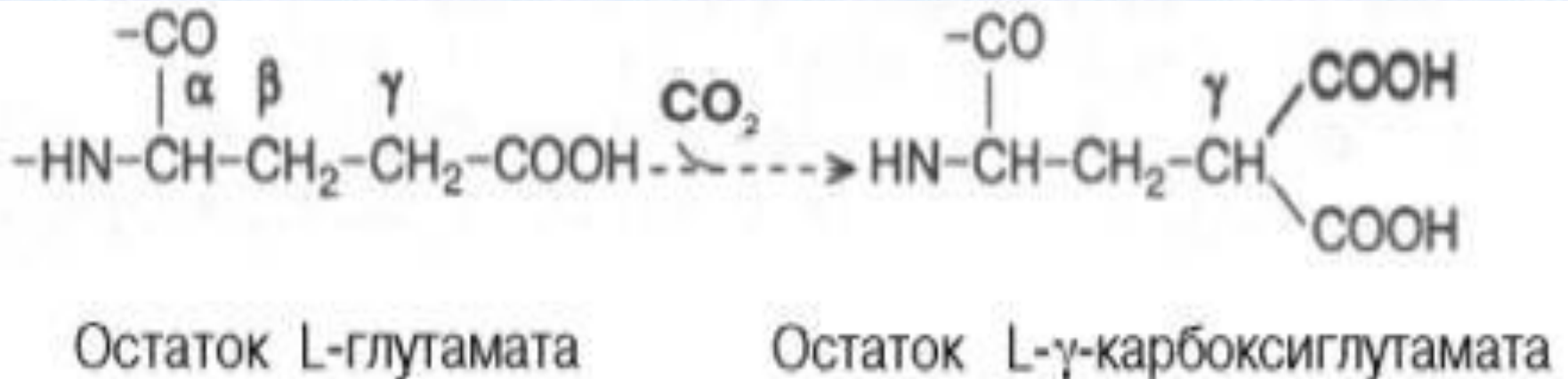


Неколлагеновые белки	Функции
Остеокальцин, остеонектин, сиалопротейн кости	Ca²⁺ - связывающие белки Участвуют в минерализации
Фибронектин, остеопонтин,	Адгезивные белки Обеспечивают связь с коллагеном и протеогликанами
Остеонектин, остеопонтин, Матриксный Gla-белок	Влияют на скорость минерализации и 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.

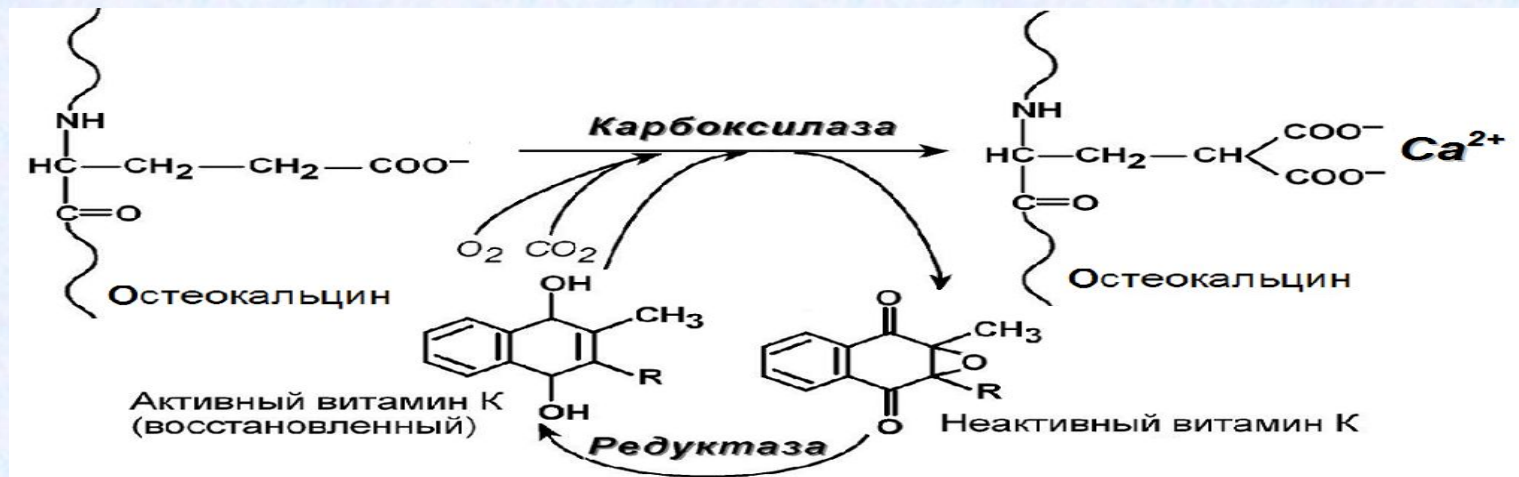
Белки содержащие остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты называют Gla-белками.

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).



Остеокальцин – представитель Gla-белков

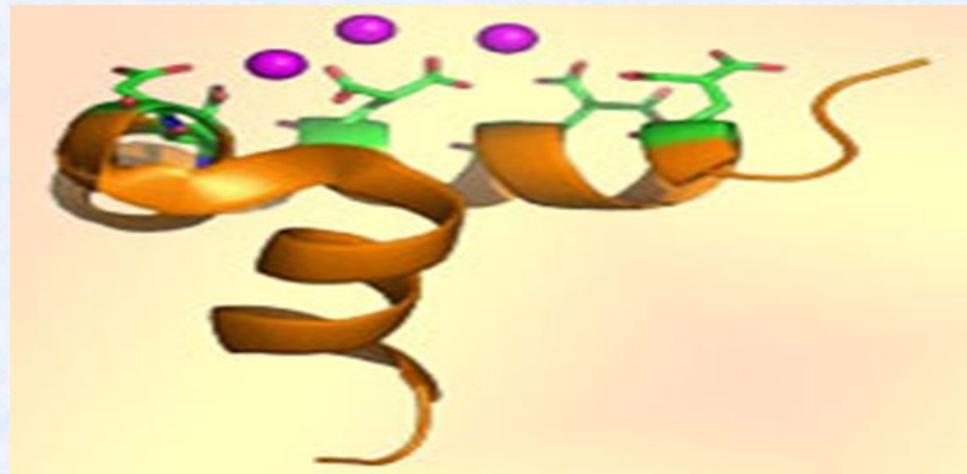
- Остеокальцин составляет 25 % неколлагенового матрикса, состоит из 49 аминокислот, три из которых: **γ -карбоксиглутаминовая кислота (γ -Глу или Gla)**.
- Остеокальцин, связывая кальций, снижает его концентрацию в ВКМ и уменьшает взаимодействие остеонектина с Ca^{2+} . В результате замедляется формирование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

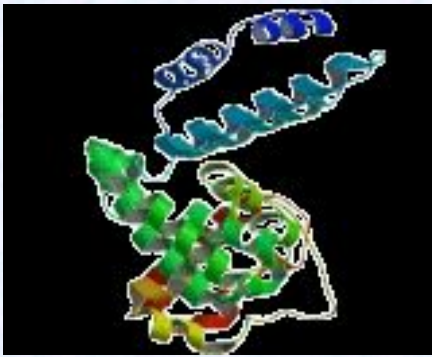


Остеопонтин

- **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

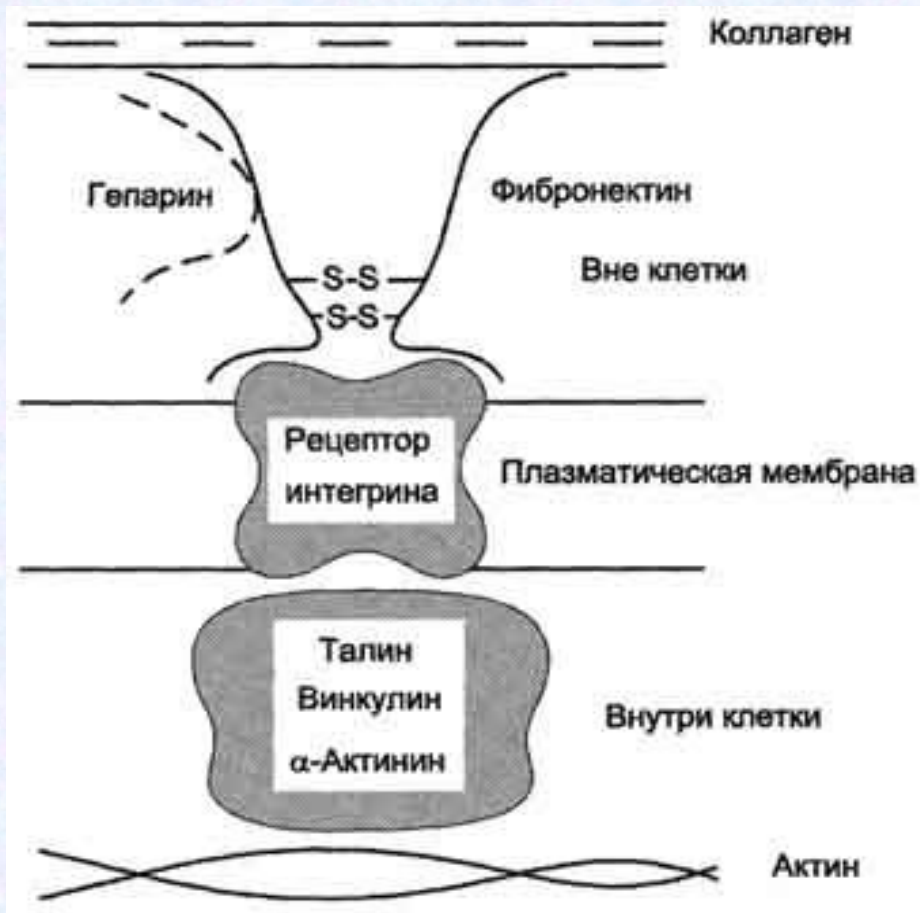
- Гликопротеин кости и дентина, содержит много аминокислотных остатков глутамата и аспартата и около 12 участков связывания кальция.
- Соединяется с коллагеном I типа и может связываться с гидроксиапатитами.
- Участки связывания гидроксиапатитов на молекуле остеонектина могут играть роль центров кристаллизации.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



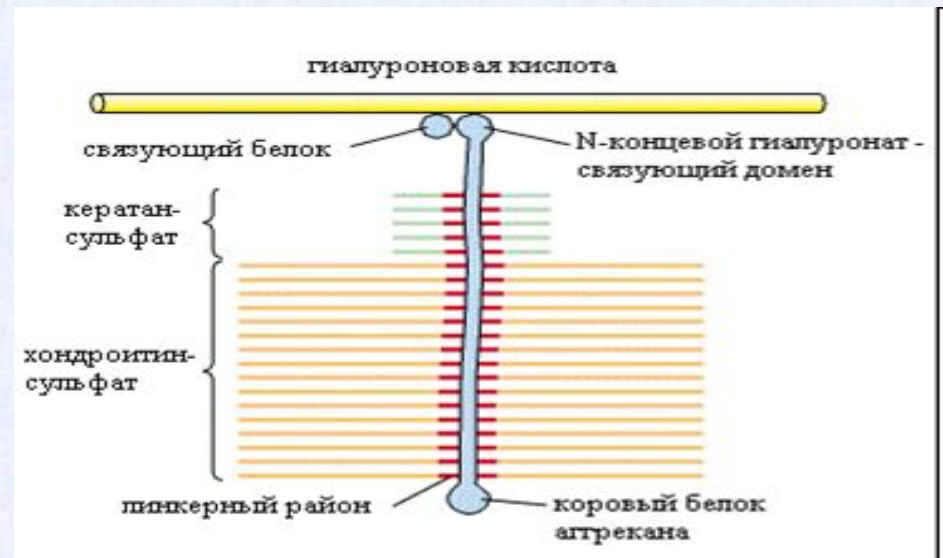
- Интегрины выполняют рецепторные функции при взаимодействии клеток между собой и внеклеточным матриксом.
- Каждый тип клеток имеет строго определенный набор интегринов, связывающий только специфичные для данных интегринов RGD-пептиды.

Ферменты - щелочная и кислая фосфатазы

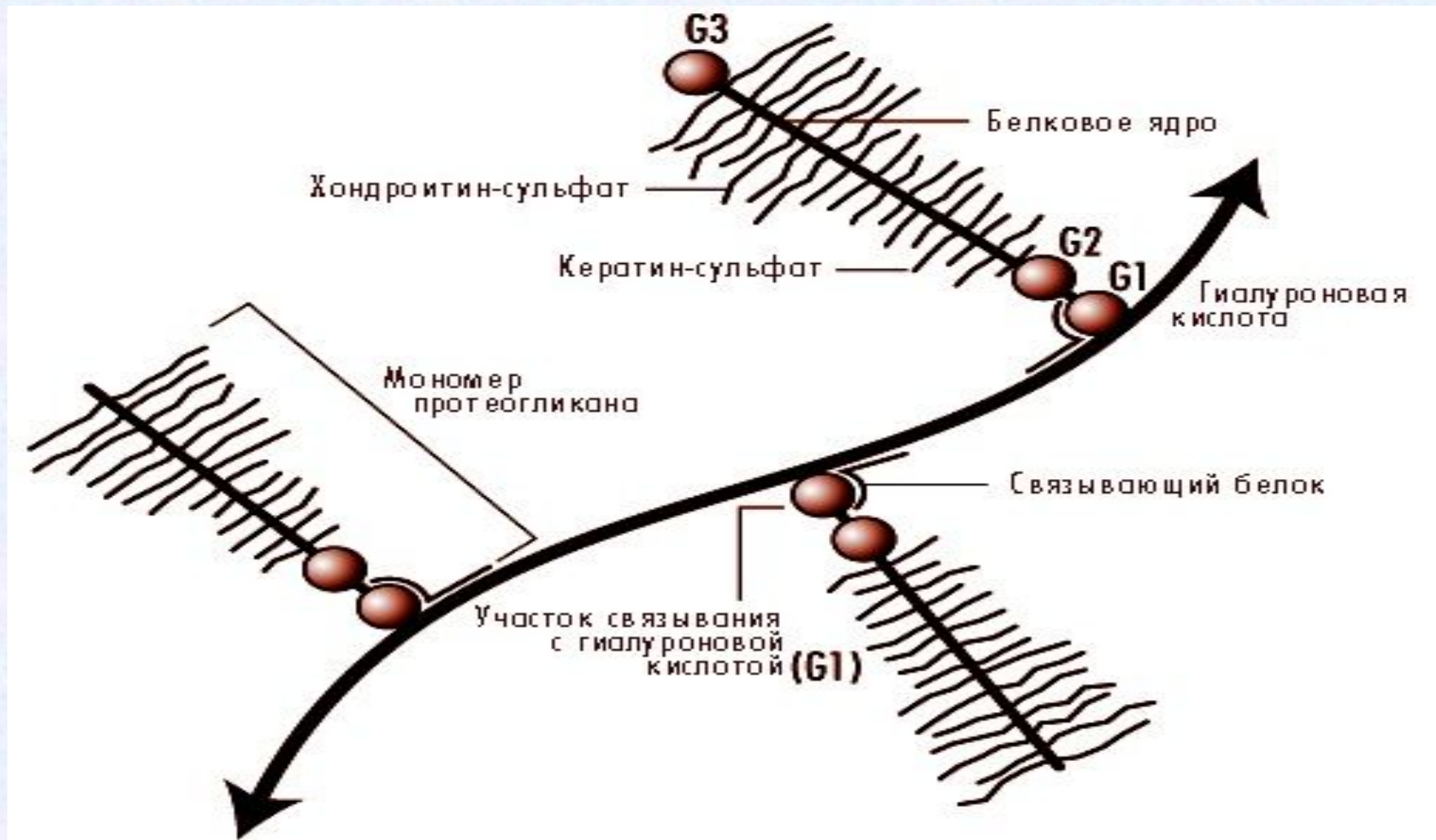
- **Щелочная фосфатаза (ЩФ)** – проявляет активность только на стадии минерализации т.к. на этой стадии создается оптимум pH (9,6) для этого фермента.
- ЩФ катализирует реакции дефосфорилирования, тем самым повышает концентрацию фосфатных остатков, которые способствуют образованию центров кристаллизации 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 протеогликах представлена **коровым (сердцевинным) белком**.
- К коровому белку через N-гликозидные связи присоединен **трисахарид - ксилоза-галактоза-галактоза**, к которым крепятся цепи гликозаминогликанов.



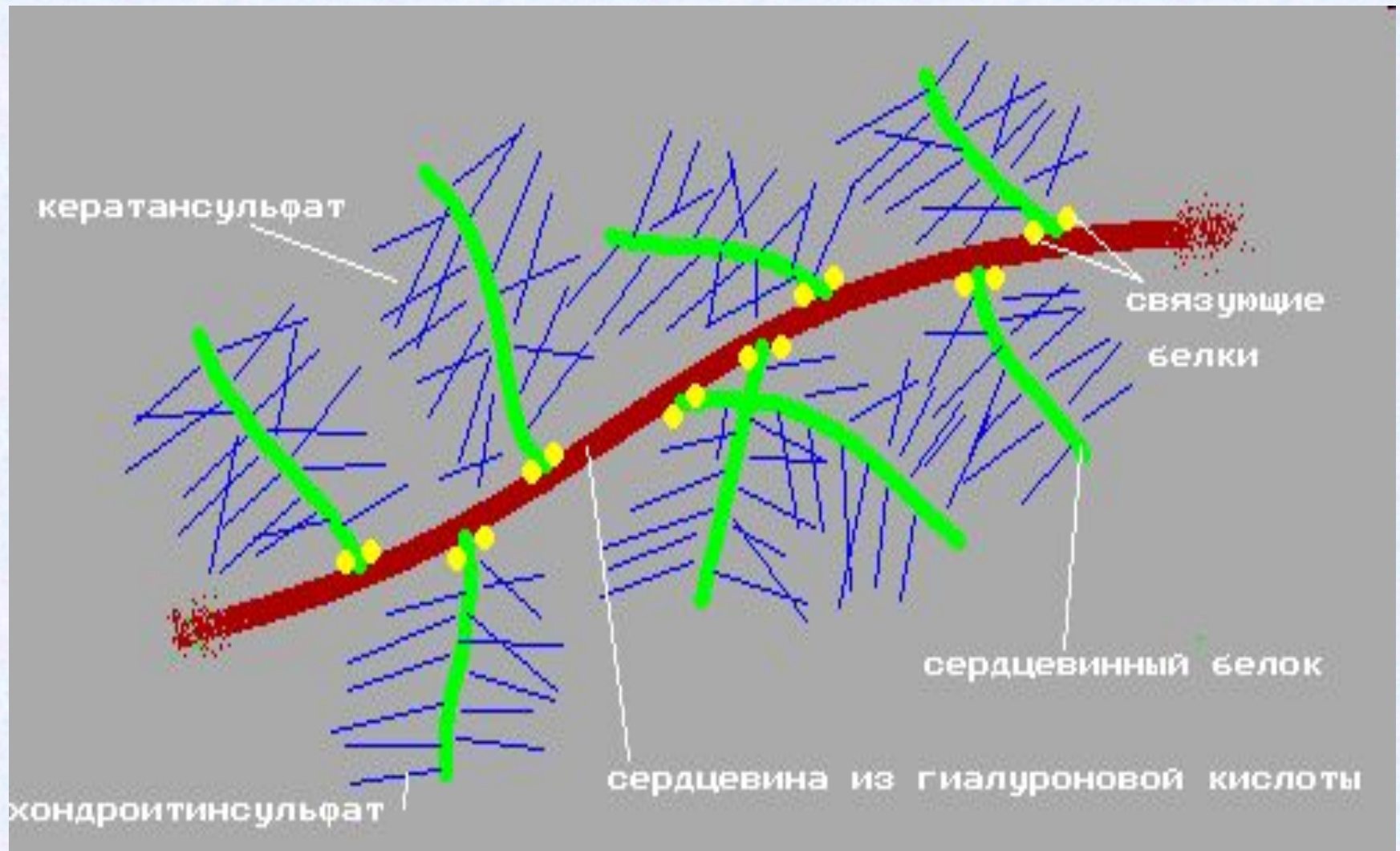
Строение протеогликана



Протеогликаны ВКМ можно разделить на большие и малые.

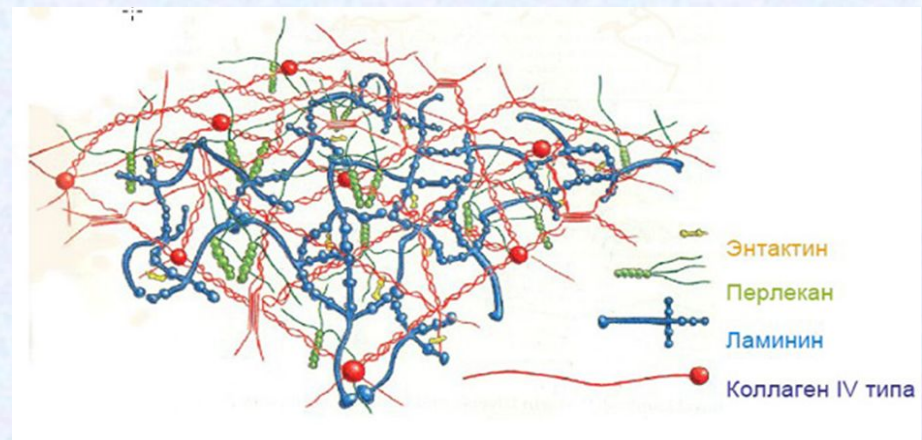
- К большим протеогликанам относят белки с большой молекулярной массой, содержащие **свыше 100 цепей гликозаминогликанов**.
- В эту группу входят агрекан, версикан и др. Они могут связываться с коллагенами и гиалуроновой кислотой и образовывать **протеогликановые агрегаты**.
- В цементе зуба, костной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

Схема строения версикана



Малые протеогликаны

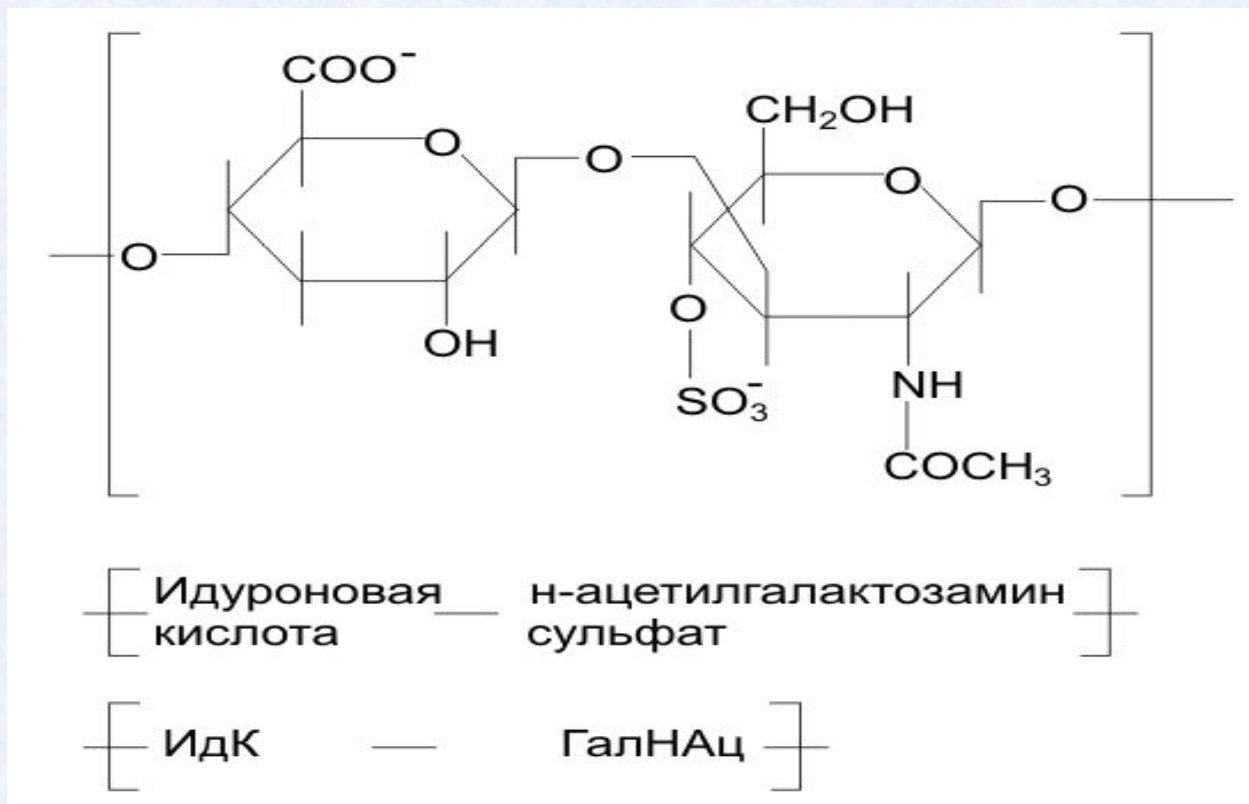
- Имеют небольшой коровый белок, к которому присоединены **1 или 2 цепи гликозамингликанов**.
- Эта группа представлена декорином, бигликаном, люмиканом, перлеканом и др.
- **Декорин и бигликан** участвуют в межклеточном взаимодействии, связываются с эластином и адгезивными белками. Полисахаридные цепи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



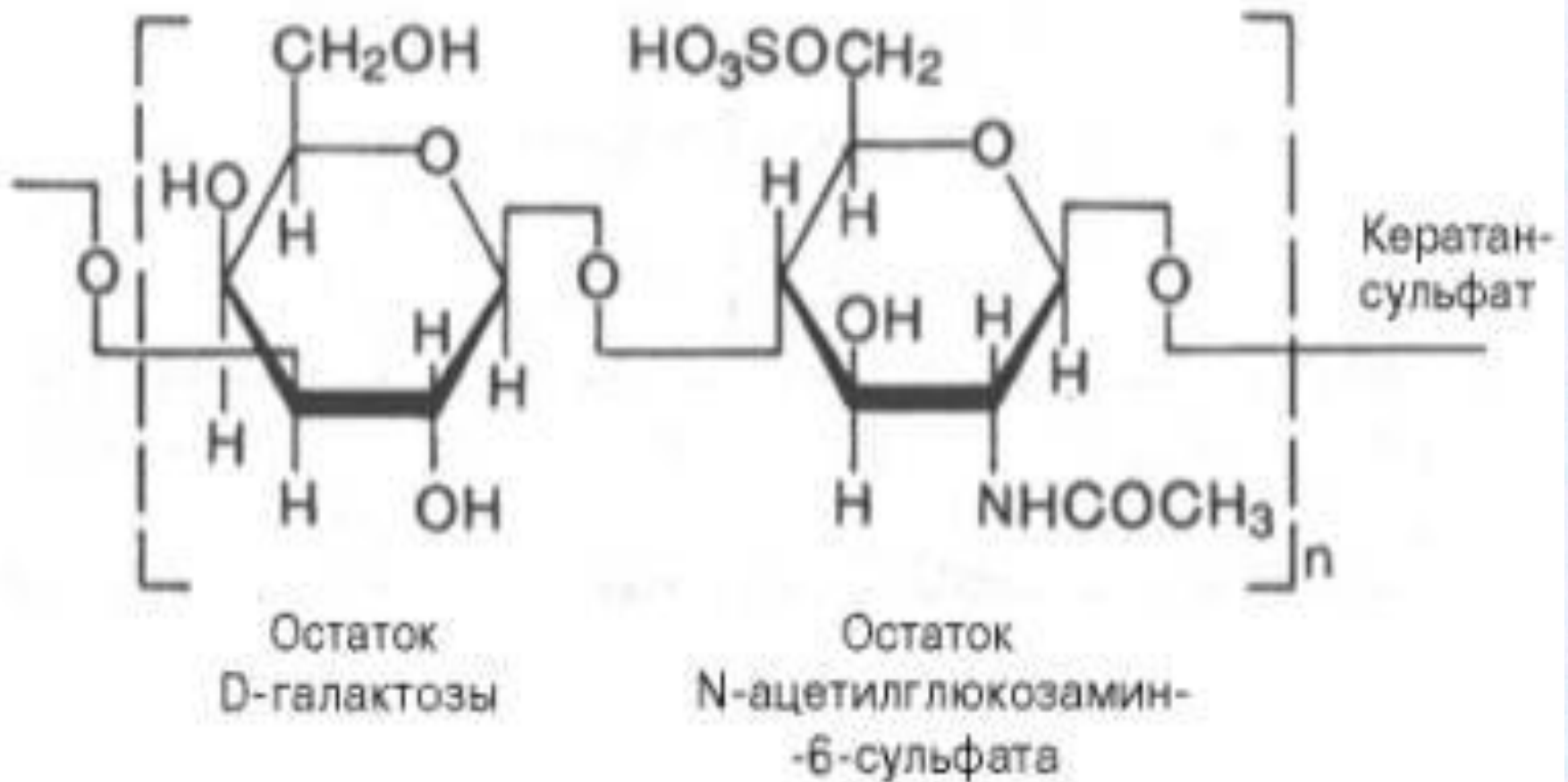
Основную часть протеогликанов составляют гликозаминогликаны (ГАГ). В организме человека чаще всего встречаются:

- **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.

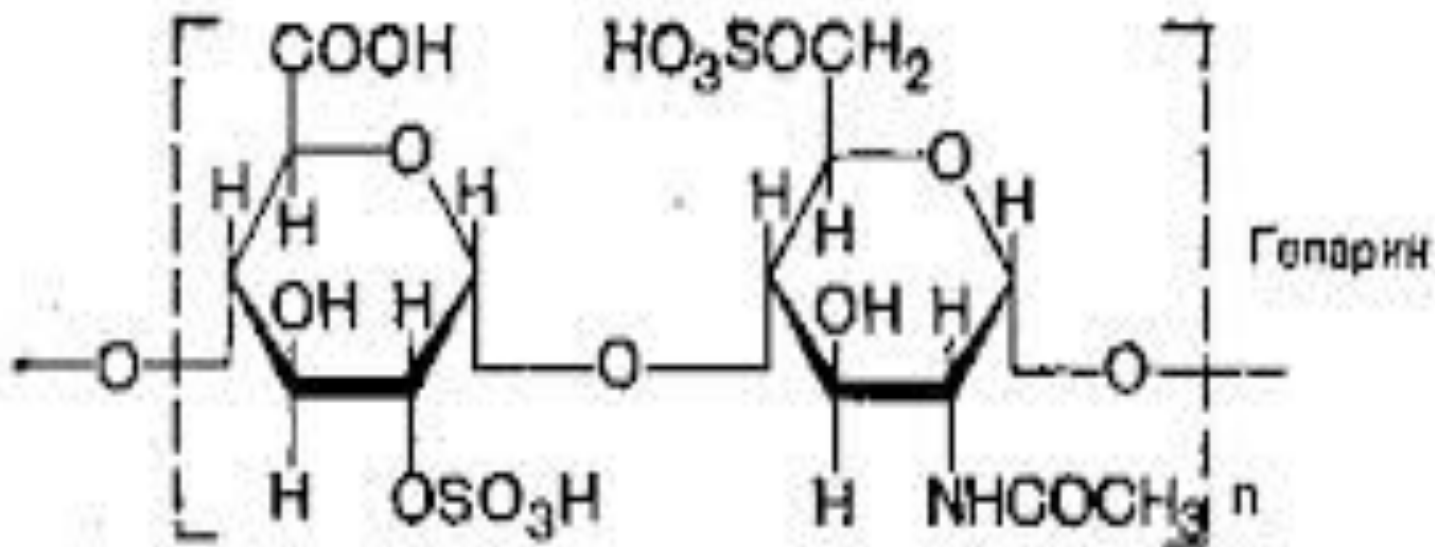
**Дисахаридный фрагмент
дерматансульфата - [идуроновая кислота
+N-ацетилгалактозамин] может
повторяться до 100 раз.**



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



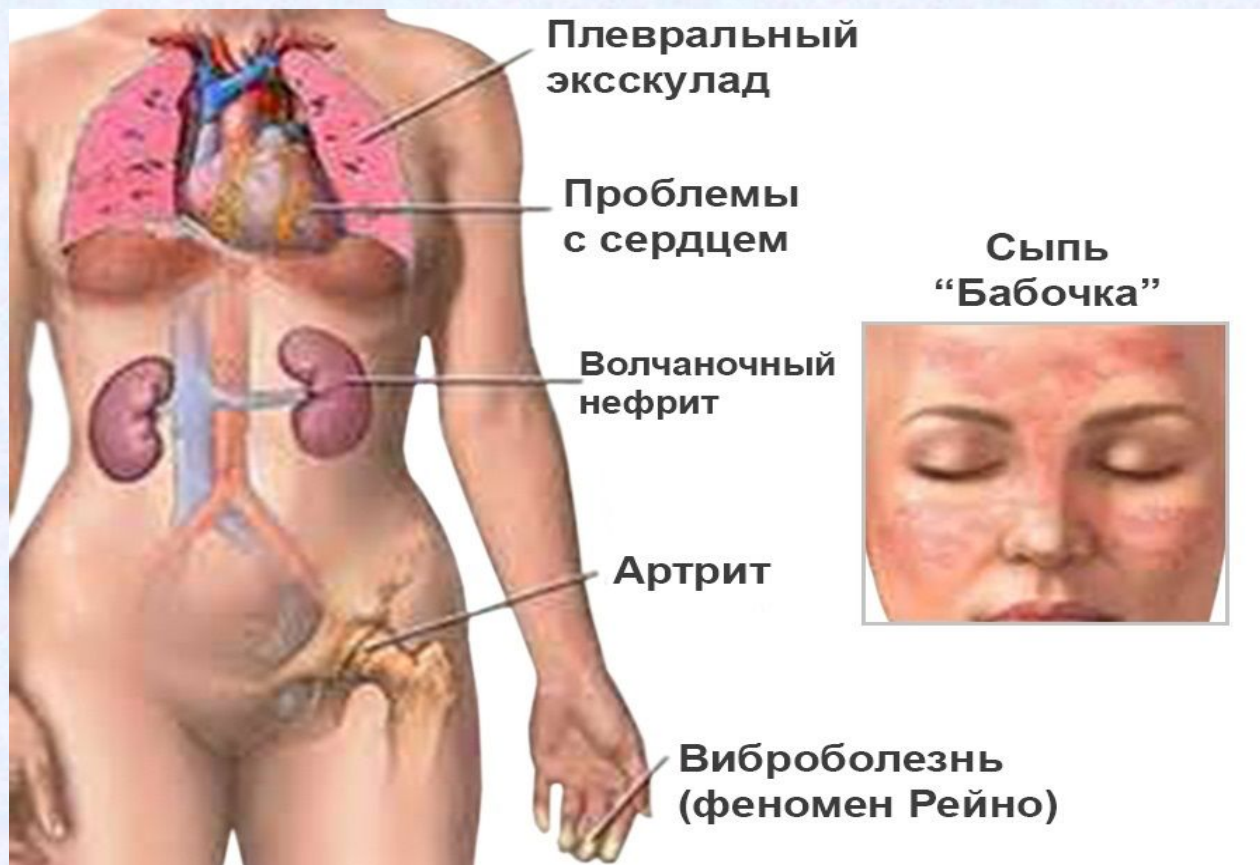
Для ревматоидного артрита характерно симметричное поражение суставов: кистей рук, локтей, плечей, коленных, голеностопных и тазобедренных.



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**