



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Регуляция метаболизма остеокластов и остеобластов

Кафедра фундаментальной и
клинической биохимии ВолгГМУ

Доцент, кбн Попова Т.А.

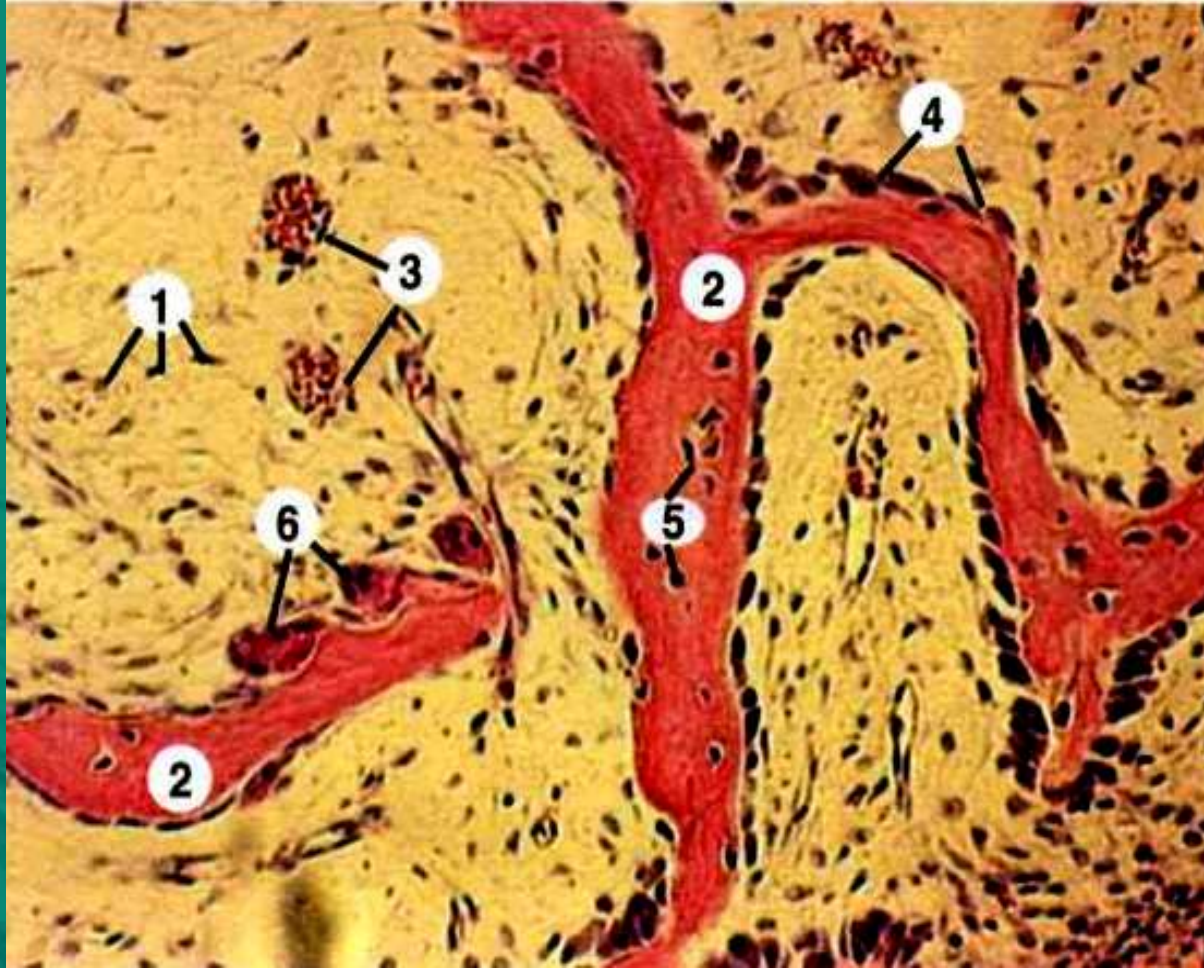


Клетки

остеобласты - осуществляют построение
костной ткани

остеокласты - осуществляют разрушение
костной ткани,

остеоциты — клетки «замурованные» в
кальцифицированном межклеточном
пространстве.



1-мезенхимальные клетки



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

2-трабекулы, или балки,
формирующей кости;

3- кровеносные сосуды возле
костных трабекул.

Клетки костных балок (трабекул).

4- остеобласты: находятся на
периферии
балки. Имеют полигональную форму и
резко базофильную цитоплазму.
Образуют органические компоненты
матрикса кости.

5- остециты: находятся в глубоких слоях
трабекулы, где заключены в костные лакуны.

6- остеокласты: находятся на периферии
трабекулы. Это крупные многоядерные клетки с
оксифильной цитоплазмой. Разрушая костное вещество, образуют в
трабекуле углубления.

основные клетки костной ткани

ОСТЕОБЛАСТ



- активно делится
- способен перемещаться
- может превращаться в остеоцит

ОСТЕОЦИТ



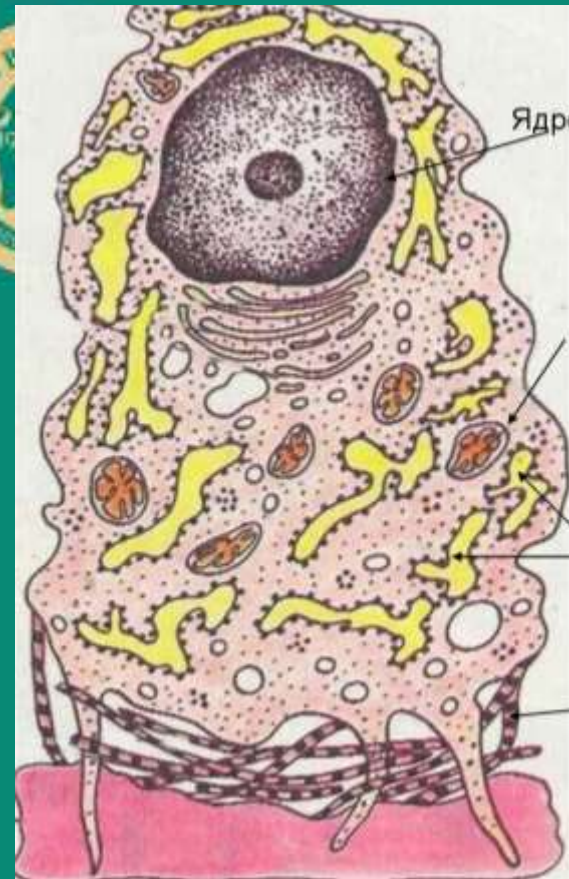
- не делится
- не перемещается
- ни во что не превращается
- вырабатывает твёрдую часть кости

Остеобласты

- синтезируют коллаген 1 типа,
- располагают рецепторами паратгормона
- ответственны за отложение органического остеоида
- осуществляют минерализацию.

Маркером их активности служит секретируемый ими фермент - щелочная фосфатаза.

Минерализация обеспечивается при участии остеоонектина, остеокальцина и Gla-протеина. Тромбоспондин и остеопонтин закрепляются на коллагеновой матрице.



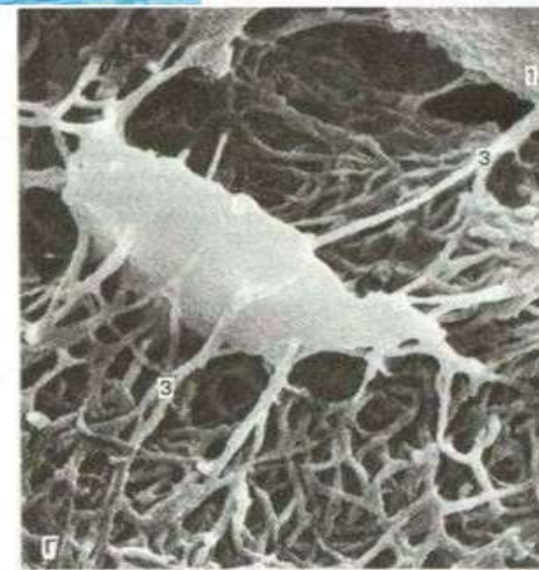
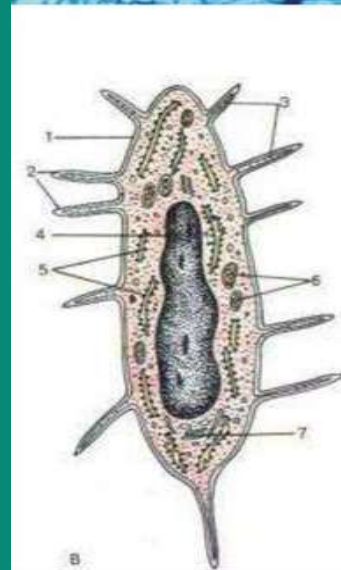
ОСТЕОЦИТЫ



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Окружая себя минерализованным остеοидом, остеобласты превращаются в остеοциты, цитоплазма которых образует отростки, через гаверсовы каналы остеοида связанные с соседними остеοцитами.

участвуют в локальной перилакунарной деструкции кости и могут передавать колебания



Остеокласты

- Производные моноцитов крови
- Содержат большое количество органелл. Особенностью является: большое количество лизосом, фагосом, вакуолей и везикул. Имеют щеточную каемку
- Функция: разрушение костной ткани, процессы ремодуляции костной структуры.



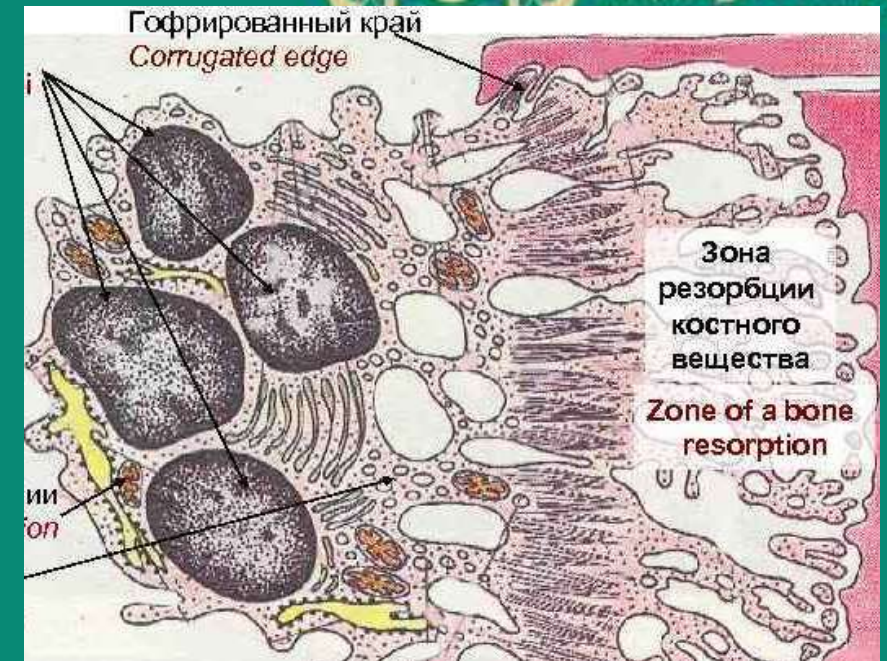
ОСТЕОКЛАСТЫ выполняют основную остеолитическую функцию в единицах ремоделирования кости.

Они выделяют на своей активной гофрированной каёмке **коллагеназу** и маркерный фермент - **кислую фосфатазу**, лизируя минерализованный остеоид и растворяя кристаллы гидроксиапатита.

Остеобласты и остеокласты функционируют согласованно, что приводит к обновлению всего кальция костей за период, примерно, в 5-6 лет.



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ



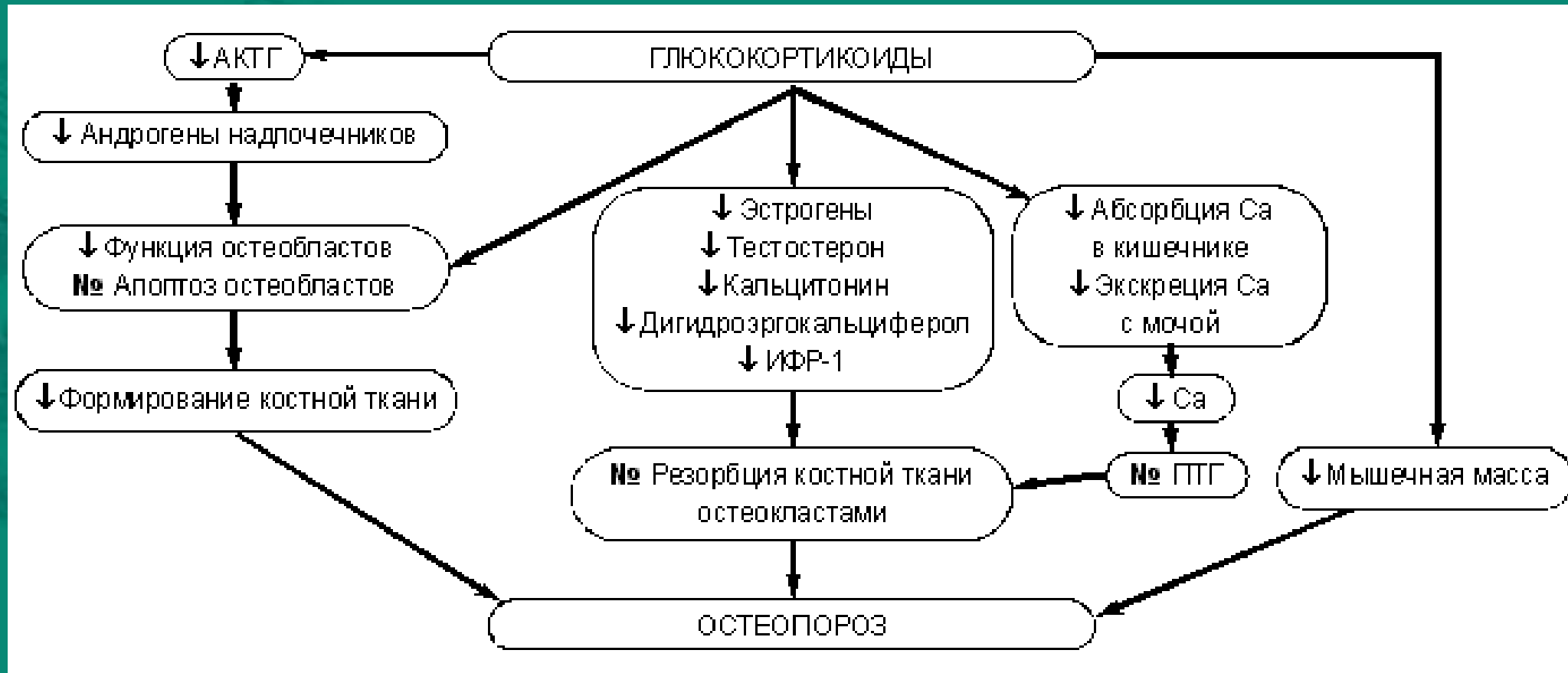


Костная ткань находится под контролем многих гормонов. Так, СТГ, пролактин, инсулин и андрогены способствуют синтезу остеоида.

Инсулин стимулирует пролиферацию клеток и синтез в них Коллагена- I и неколлагеновых белков. Потенцирует действие фактора роста эритроцитов. (Установлено, что инсулин - необходимый компонент всех сред для культивирования клеток и тканей, т.е. роль в репликации и росте клеток несомненна).



Глюкокортикоиды снижают в костях синтез коллагена, а также, препятствуя действию Кальцитриола в кишечнике и, уменьшая почечную реабсорбцию кальция, способствуют потере этого иона и остеопорозу.



Андрогены

(наиболее активный представитель - тестостерон) вызывают общий анаболический эффект.

Индуктируют синтез белка в хондроцитах хрящевой зоны роста и в остеобластах, что сопровождается задержкой Ca^{2+} и PO_4^{3-} и увеличением массы костной ткани.

Анаболический эффект тестостерона оптимально проявляется в присутствии гормона роста.

Тестостерон усиливает синтез ингибитора остеоиндукции. Поэтому наступление половой зрелости тормозит рост скелета (в длину).



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Эстрогены

Эстрогены способствуют синтезу остеоида и отложению кальция в костях, как опосредованно через главные регуляторы кальциевого обмена, так и непосредственно.

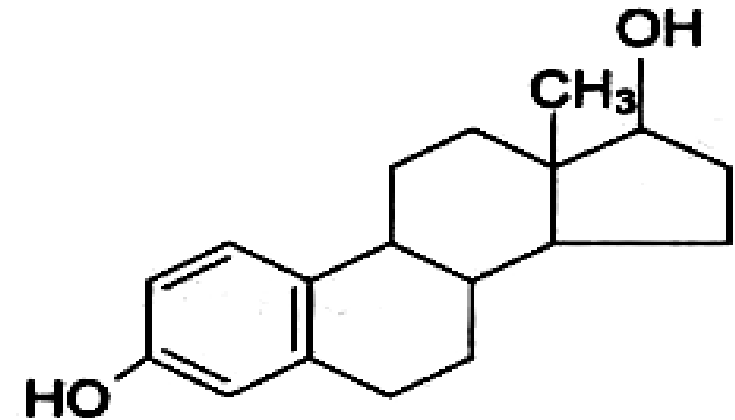


ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

(наиболее активный гормон - 17- β -эстрадиол- E_2) обладают общим анаболическим действием. В остеобластах, обладающих специфическими рецепторами к E_2 , возрастает синтез КЛГН-1, активность ЩФ и, в меньшей степени, повышается синтез ОП.

Особенность действия E_2 , по сравнению с андрогенами, заключается в чрезвычайно активной стимуляции дифференцировки хондрогенных клеток в хондроциты в хрящевой зоне роста.

Данный феномен обуславливает закрытие ростовых зон, раннюю минерализацию и интраскелетную оссификацию. Следовательно, в период полового созревания происходит остановка роста скелета.



17 β -Эстрадиол

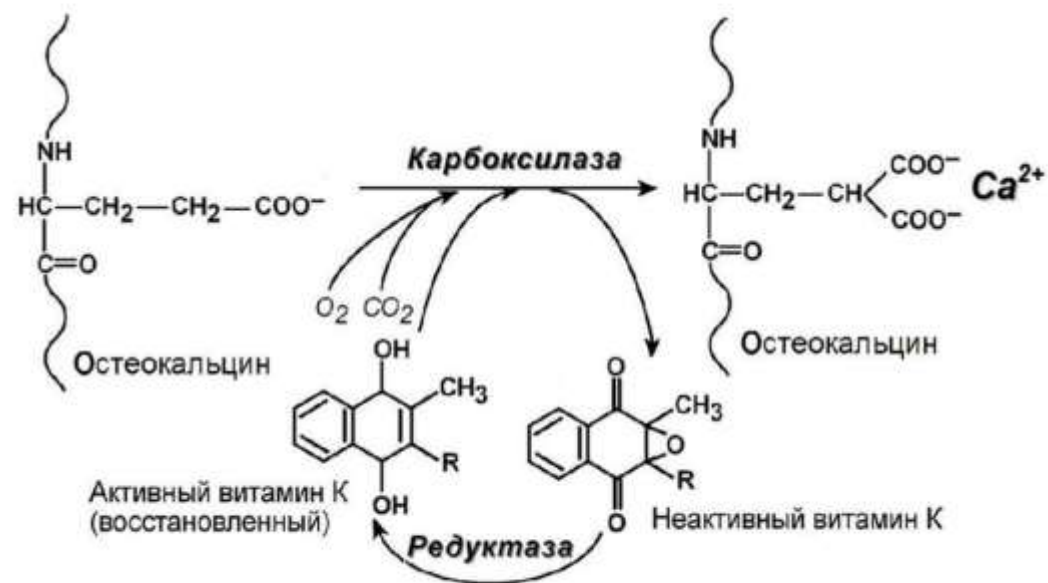


Действие витаминов С и К связано с созреванием коллагена, и у - карбоксилированием Остеокальцина.

Механизмы регуляции анаболических и катаболических путей тесно взаимосвязаны и призваны сохранить баланс и стабильность обмена как органических веществ, в первую очередь белков, так и минеральных компонентов, обеспечивая константы $[Ca^{2+}]$ и $[PO_4^{3-}]$ в крови.

4

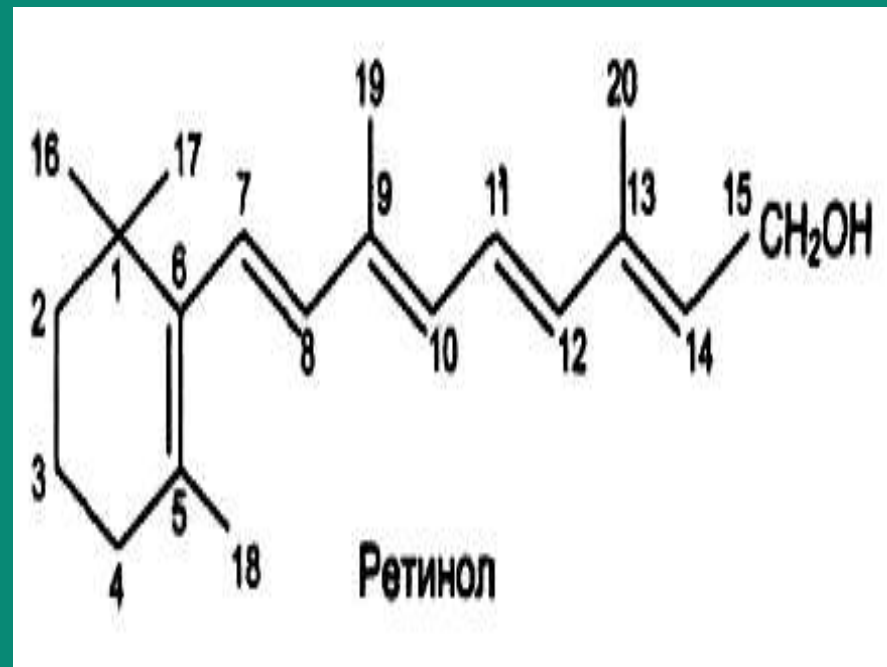
Участие витамина К в реакции γ -карбоксилирования ГЛУ в белках





ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Витамин А (ретинол) - непосредственно, а также, в большей мере, в форме метаболита - ретиноевой кислоты (гормона) активирует пролиферацию и дифференцировку хондрогенных клеток в хрящевой зоне роста эпифизов, синтез хондроитинсульфатов протеогликанов; усиливает задержку SO_4^{2-} , Ca^{2+} , PO_4^{3-} .



Гипофиз, щитовидная железа и половые железы оказывают глубокое влияние на обмен веществ и формирование костной системы.

При гиперпродукции гормона роста развивается гигантизм.

При выпадении функции гипофиза или щитовидной железы тормозится рост и развитие, нарушаются процессы дифференциации, что ведет к карликовости.

Введение гипофизарных гормонов усиливает отложение кальция.

Патогенез





регуляция с помощью *кальцитонина, кальцитриола и паратгормона*

Паратгормон способен осуществлять в организме следующие эффекты:

- Стимуляцию второго гидроксилирования витамина D в почках, превращающую этот прогормон в активный гормон 1, 25-дигидроксивитамин D. Кальцитриол не полный синергист действия паратгормона. Он, подобно паратгормону, стимулирует нарастание содержания кальция и магния в плазме, но, в отличие от него, задерживает и фосфаты.

Активация остеокластов, остеолиза и освобождения кальция из костей.

- Гормон способствует появлению у молодых остеокластов специфической гофрированной каёмки, в более отдалённые сроки, увеличивает само количество остеокластов.
- Гормон стимулирует остеолит глубокими остеоцитами, паракринно опосредовано цитокинами, выделяемыми в ответ на гормон в остеобластах и фибробластах (ИЛ-1, кахексином и лимфотоксином, ИЛ-6 и др.)
- Параллельно этому паратгормон, через остеобластические рецепторы, стимулирует и остеогенез.
- При высоких концентрациях гормона преобладает стимуляция остеолиза, при низких -остеогенеза.

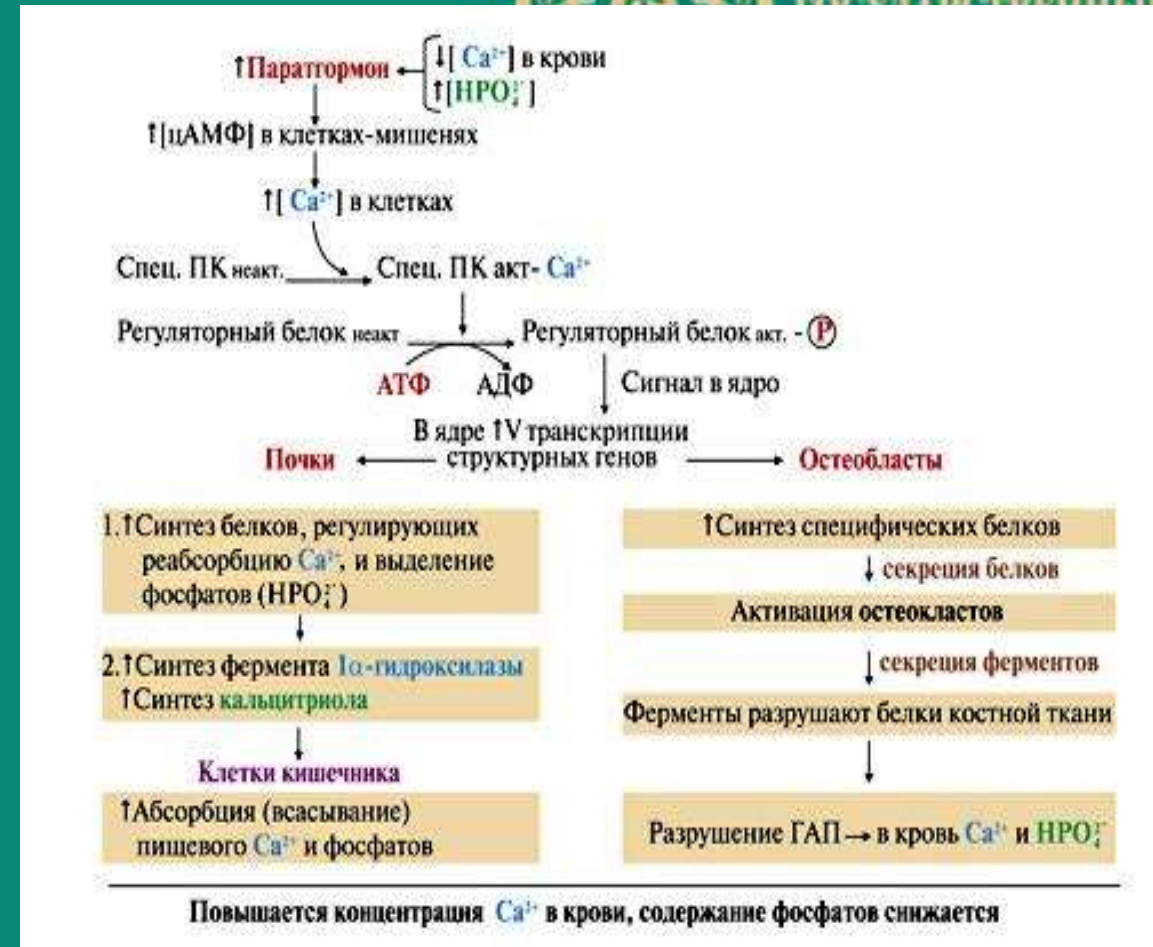


ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Регуляция ремоделирования



В целом, 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. Кальцитриол действует синергично с ним, а 24,25-дигидроксивитамин D (секальциферол) стимулирует остеогенез.



Кальцитонин

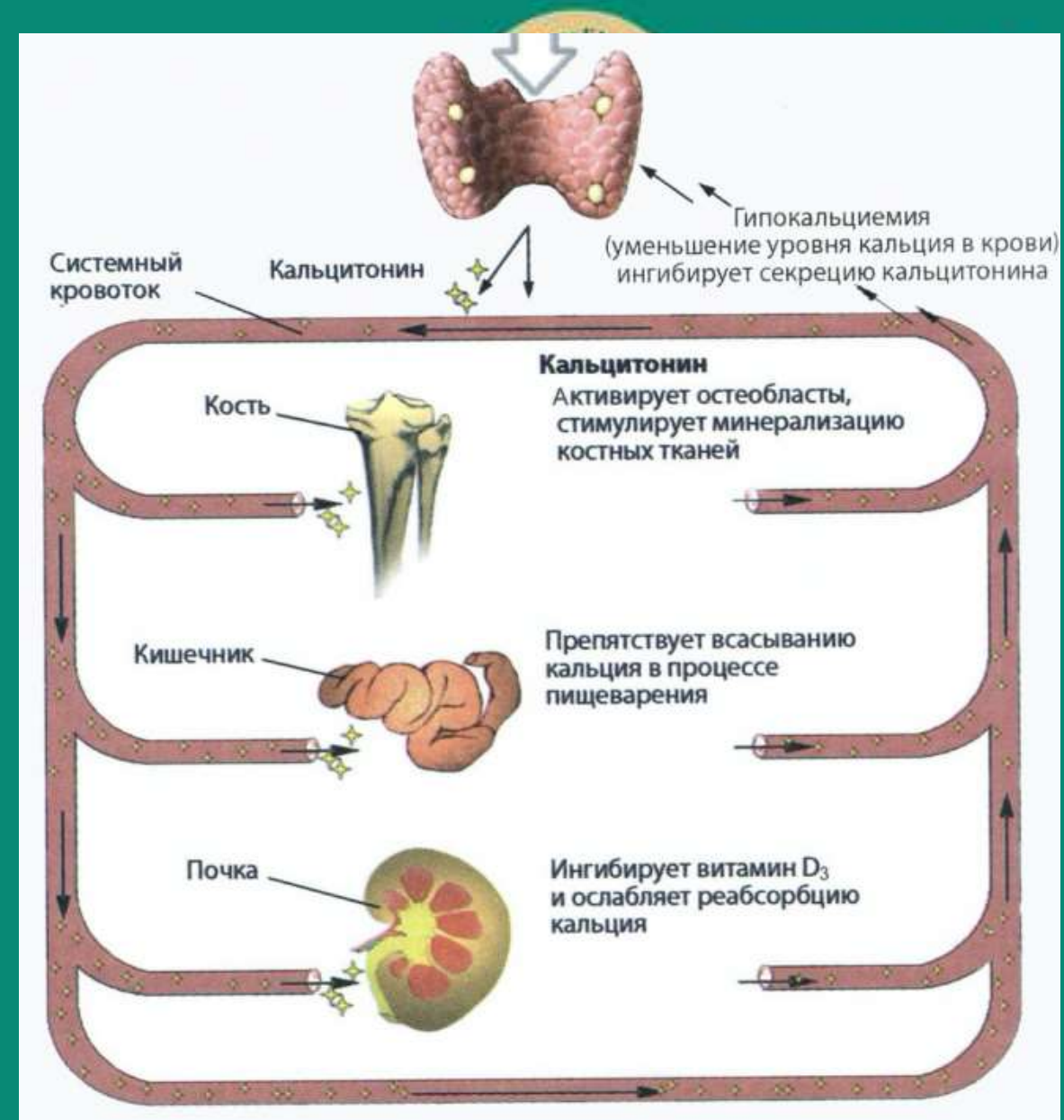
У паратгормона существует гормональный физиологический антагонист, реципрокно влияющий на кальций-фосфатный метаболизм, это гормон С-клеток щитовидной железы - кальцитонин (КТ).

Кальцитонин - пептид из 32-х аминокислот, из которых 7 остатков на аминоконце замкнуты дисульфидной связью в кольцо. Гормон синтезируется из прокальцитонина. Кальцитониновые рецепторы находятся в остеокластах, а также в клетках почек и ЖКТ.



Эффекты кальцитонина сводятся к тому, что:

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

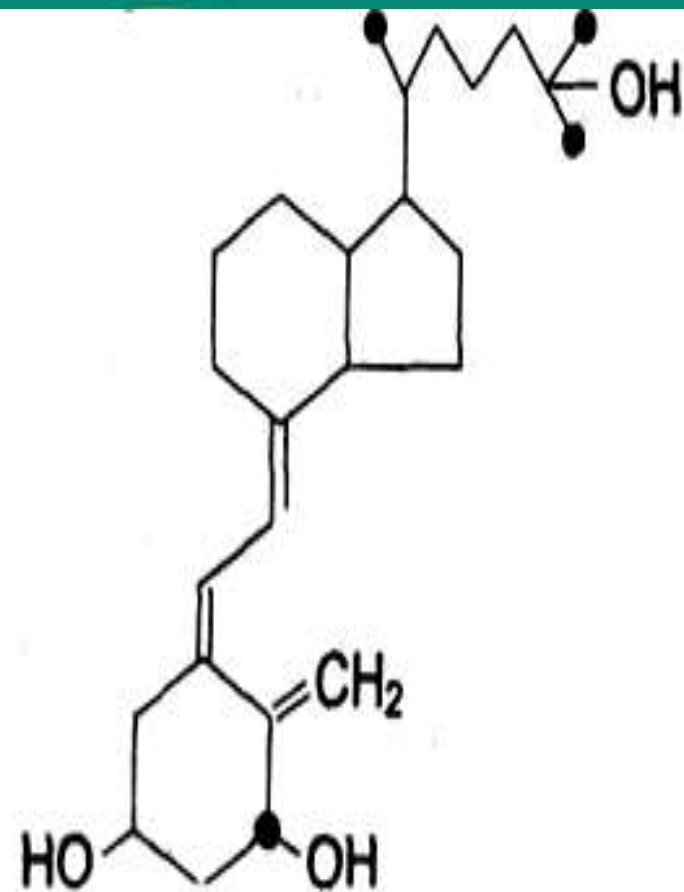


Кальцитриол

24,25(OH)₂D₃ - 24,25-

дигидроксихолекальциферол, один из активных метаболитов холекальциферола - (витамина D₃), рассматривается в настоящее время как стероидный гормон.

Образуется в митохондриях клеток почек, костей, хрящей, тонкого кишечника и плаценты при гидроксилировании метаболита 25(OH)₂ D₃ по 24 атому углерода.



Кальцитриол



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

В хрящевой зоне роста эпифизов стимулирует пролиферацию и дифференцировку хондрогенных клеток, содержащих специфические рецепторы для данного соединения.

По некоторым данным, 24,25(ОН)₂D₃ стимулирует синтез коллагена остеобластами.



Характер биологического эффекта зависит от природы

клетки-мишени:



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

- 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,
- в Т-лимфоцитах - увеличение продукции лимфокининов, усиливающих дифференцировку моноцитов и макрофагов в остеокласты,
- в остеокластах рецепторов к кальцитриолу нет;

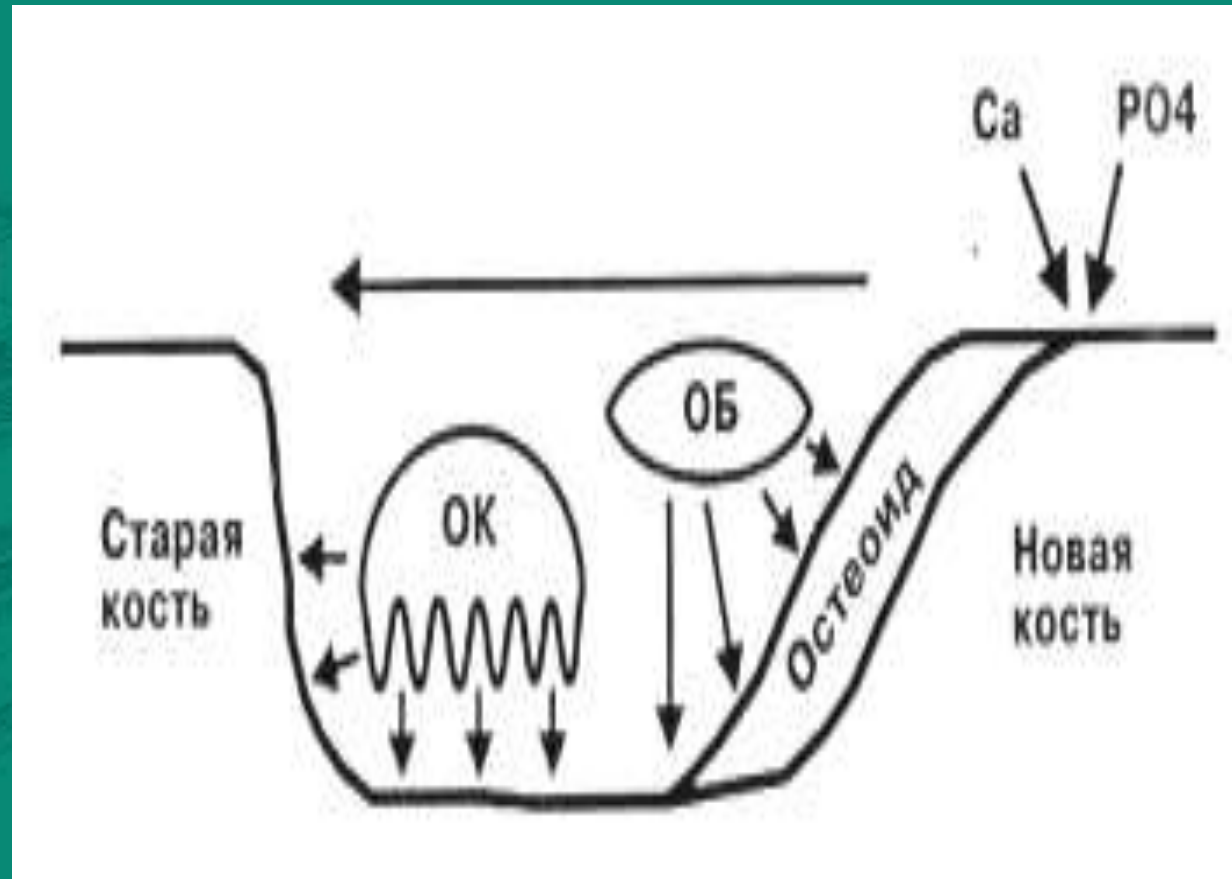
В почках в проксимальных канальцах происходит стимуляция реабсорбции PO_4^{3-} , а в дистальных — Ca^{2+}

Механизмы процессов аналогичны тем, которые реализуются в энтероцитах



Ремоделирование костной ткани

- Резорбция
- Реверсия
- Минерализация
- покой



Резорбция —

Начинается с активации **остеобластов** внешними и внутренними факторами, они вырабатывают цитокины (привлекающие проостеокласты),

RANKL (активирует остеокласты),
остеопротегрин (снижает действие RANKL)

Активированные **остеокласты** вырабатывают

кислую коллагеназу
(разрушают кость)

Общие сведения

Система «RANKL-RANK-OPG» в процессе ремоделирования костной ткани

Справка





Реверсия —

Остеокласты разрушают связь с поверхностью кости
— резорбция замедляется

Высвобождаются факторы роста и активируют
остеобласты. Начинается синтез белков,
формирующих межклеточный матрикс —
начинается костеобразование

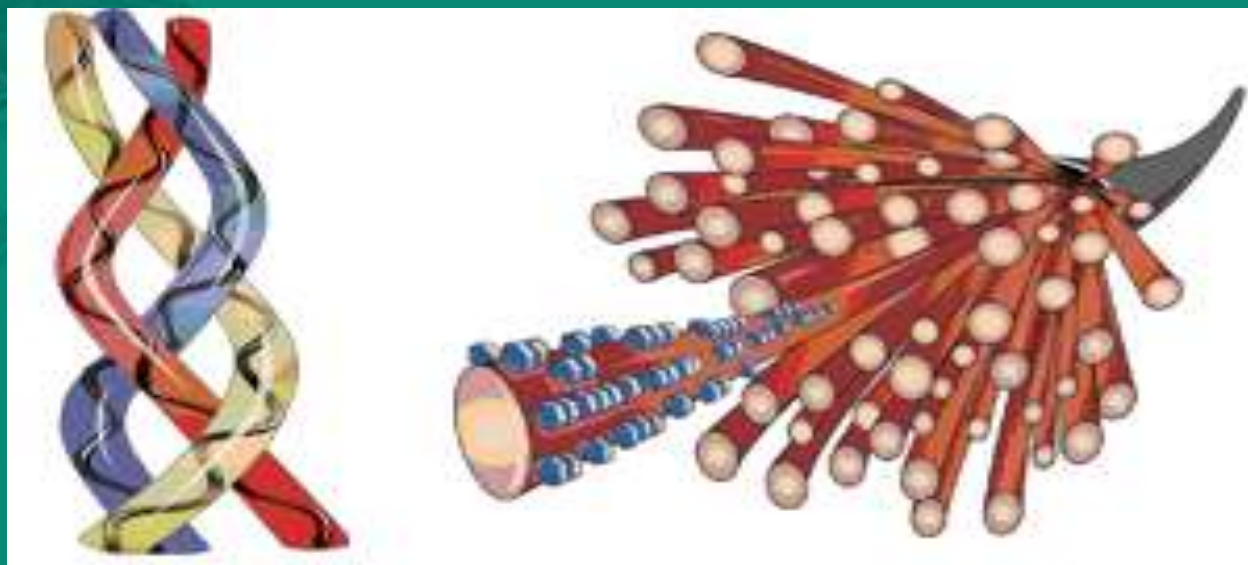




Минерализация

отложение кристаллов гидроксиапатитов в ранее
образованный органический матрикс

- образование мембранных пузырьков
- формирование центров кристаллизации
- рост микрокристаллов



ПОКОЙ



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Остеобласты замуровываются в минерализованный матрикс, теряют активность, превращаются в **остеоциты**

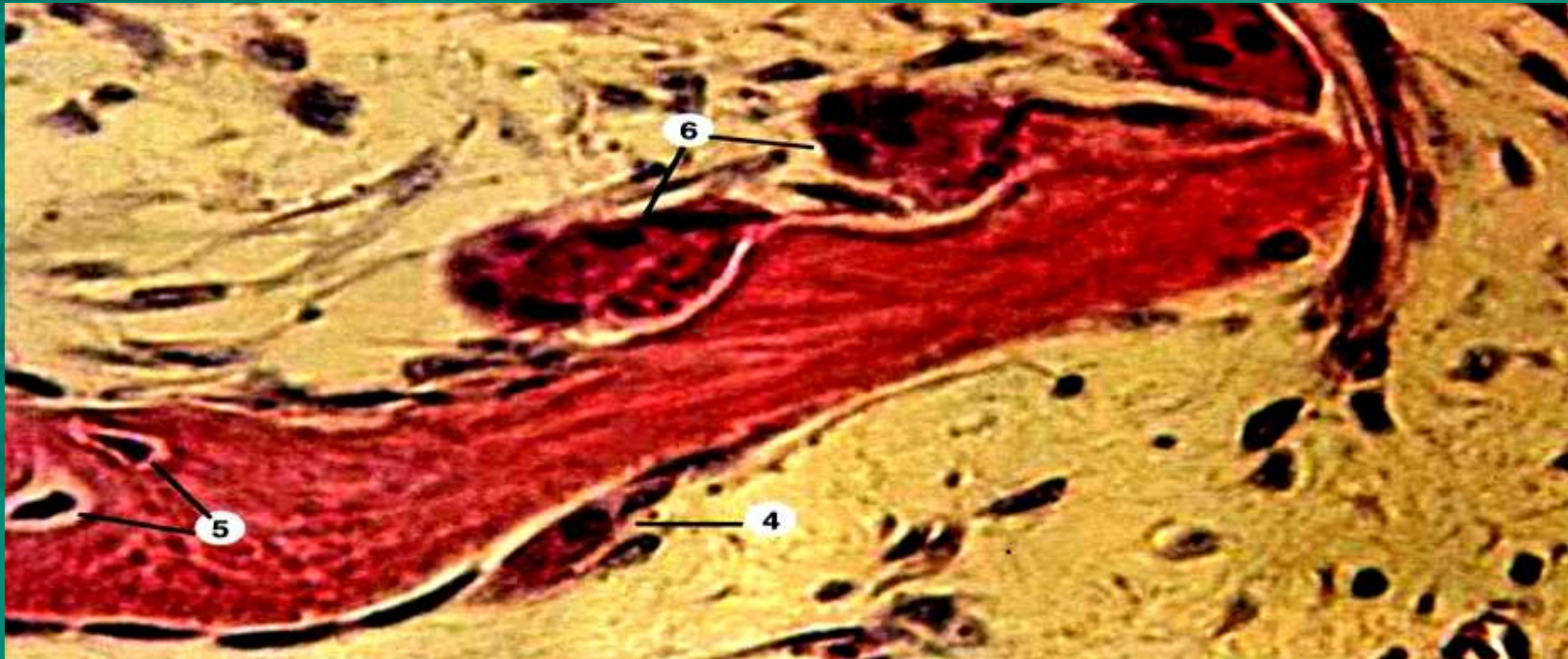
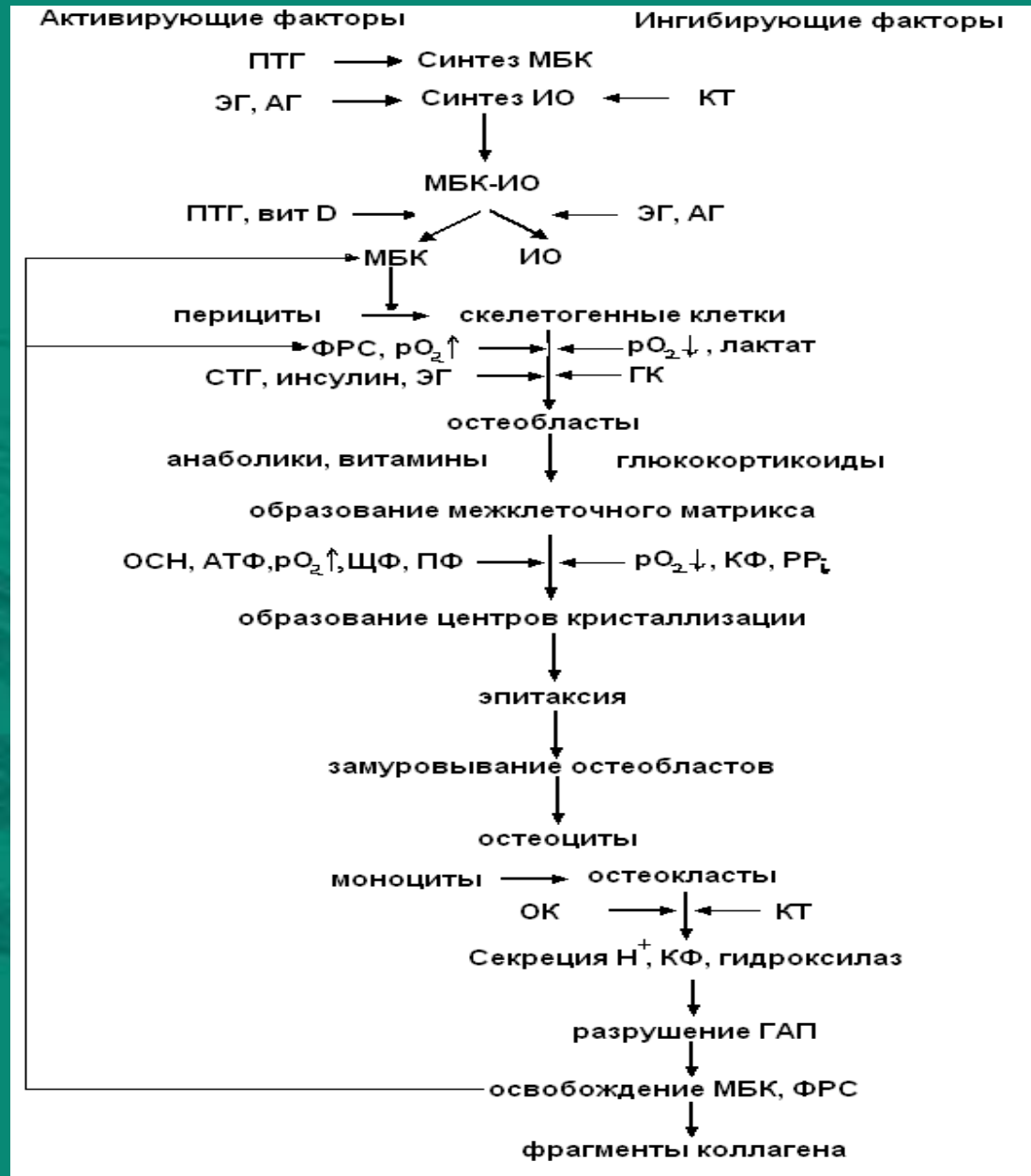


Схема регуляции метаболизма кости



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Сокращения:

ПТГ – паратгормон, ЭГ – эстрогены, АГ – андрогены, КТ – кальцитонин, ОК – остеокальцин, МБК – морфогенетический белок кости, ИО – ингибитор остеоиндукции, ФРС – фактор роста скелета, pO_2 – парциальное давление кислорода, ЩФ – щелочная фосфатаза, КФ – кислая фосфатаза, ПФ – пиррофосфатаза, СТГ – соматотропный гормон, ГК – глюкокортикоиды, ОСН – остеонектин, PPi – $H_4P_2O_7$, ГАП – гидроксиапатиты.