

Biominieralizacja

I Krakowskie Sympozjum Szkoleniowe – OSTEOPOROZA

Kraków 19.09.1994

Streszczenia:

druk organizatorzy symposium – Oddział Krakowski Polskiej Fundacji Osteoporozy i Sekcja Osteoartrologii PTL.

Materiały kongresowe; s7-9.

BIOMINERALIZACJA

Tadeusz Cichocki

Zakład Histologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, ul. Kopernika 7

Biominieralizacja to odkładanie się związków nieorganicznych, zazwyczaj w postaci kryształów, w prawidłowych, względnie zmienionych patologicznie tkankach ustroju. Jako proces fizjologiczny zachodzi ona w tkankach podporowych: tkankach zęba, degenerującej chrząstce i interesującej nas w tym wykładzie kości.

Co zdumiewające kryształy mimo „prymitywizmu” budowy, podlegają precyzyjnemu odtwarzaniu w przebiegu ewolucji, a ich charakter i lokalizacja są wiernie przekazywane w procesie dziedziczenia. Jest więc oczywiste, że proces powstawania kryształów, musi podlegać nie tylko prostym prawom fizycznym, ale dodatkowo złożonym mechanizmom regulacji biologicznej.

Zależy to z jednej strony od czynników genetycznych, z drugiej zaś od homeostazy ustroju i jest regulowane działaniem hormonów, licznych lokalnych mediatorów a także przez czynniki fizyczne. W żywych organizmach występuje kilkadziesiąt odmian minerałów, natomiast u kręgowców (jeśli pominąć otolity ucha wewnętrznego i kryształy związane z białkami magazynującymi żelazo), występują głównie złożone mineralne o typie fosforanów wapniowych: hydroksyapatyty oraz ich fazy prekursorowe, często amorficzne względnie krystaliczne (np. fosforan

ośmiowapniowy). Fosforany wapnia mogą dodatkowo zawierać inne kationy związane w różny sposób (np. Mg, Sr, Zn) oraz aniony (np. węglanowy, fluorkowy).

Istota międzykomórkowa tkanki kostnej ma szczególną budowę, przypominającą zbrojony beton. Jej komponenta organiczna to wchodzące w skład blaszek kostnych (tworzących i nie tworzących osteony) cienkie, ułożone w sposób regularny i zwarty włókna zbudowane z kolagenu typu I. Nadają one tkance wytrzymałość na rozzerwanie, natomiast kryształy hydroksyapatytowe, zajmujące podobny obszar (na masę ok. 65%) nadają kości wytrzymałość na ściskanie. Kryształy kości mają podobną, nieznaczną wielkość (porównywalną z rozmiarami drobin białkowych), co stwarza ogromną powierzchnię wymiany jonów i umożliwia proces o podstawowym znaczeniu – stałą przebudowę kości; w innych tkankach kryształy rosną nawet do wielkości milimetrycznych. W kości zbitej ok. 15% objętości zajmują naczynia i komórki, z których większość to leżące w jamkach osteocyty. W okostnej, a także wokół naczyń leżą ich komórki macierzyste (osteogenne), z których powstają komórki kościotwórcze (osteoblasty): z krwią docierają monocyty, dające początek makrofagom i ich szczególnej odmianie osteoklastom (komórki kościogubne).

W przypadku tkanki kostnej gąbczastej, proporcje są przesunięte na korzyść tkanek miękkich (szpik), a blaszki kostne nie tworzą osteonów natomiast budują beleczki o układzie wynikającym z działania sił mechanicznych. Metabolizm tej tkanki jest wyższy niż kości zbitej.

Struktura kości zależy od dwóch równolegle zachodzących procesów: tworzenia (zależnego od aktywności osteoblastów) i niszczenia (resorpcji), za co odpowiadają osteoklasty i w pewnej mierze ich komórki prekursorowe.

Czynność komórek występujących w kości jest regulowana działaniem:

– **hormonów** m.in: parathormonu, kalcytoniny, hormonu wzrostowego, glikokortykosterydów, hormonów płciowych, hormonów tarczycy. Działanie hormonów może polegać na

regulacji wchłaniania i wydalania wapnia z ustroju, a także na bezpośrednim lub pośrednim działaniu na komórki kościotwórcze i kościogubne.

– **witamin**, a zwłaszcza vit D3 i jej pochodnych, wit. K oraz C.

– **mediatorów produkowanych lokalnie** a zwłaszcza:

I. polipeptydowych czynników wzrostu; jest ich kilkanaście m.in. czynnik aktywujący osteoklasty (OAF), wykazujący w rzeczywistości działanie szeregu cytokinin: czynników transformujących (TNF-alfa i TNF-beta), czynnika wzrostu nabłonków (EGF) oraz czynnika hamującego białaczki (LIF); morfogenetyczne białka kości (BMP); czynnik wzrostu fibroblastów (FGF); płytkowy czynnik wzrostu (PDGF); niektóre interleukiny, czynnik martwicy nowotworów (TNF); interferon.

II. prostaglandyny PGE2, PGE1, PGI2

III. endoteliny, tlenek azotu.

– **czynników fizycznych** z których najistotniejsze to:

I. siły mechaniczne działające na kość i generujące na drodze ściskania kryształów i efektu piezoelektrycznego przepływ prądu. Okazało się ostatnio, że komórki szeregu kościotwórczego mogą być w ten sposób aktywowane bezpośrednio (posiadają kanały otwierane zmianą potencjału, podobnie jak komórki tkanek pobudliwych).

II. szybkość przepływu płynów tkankowych

III. charakter kontaktu komórek i niektórych substancji regulujących mineralizację z podłożem.

Działanie wymienionych czynników jest bardzo złożone i efekt końcowy zależy od stopnia zróżnicowania komórek, ich rodzaju, charakteru i sekwencji pojawiania się receptorów, a także od stężenia, kolejności oddziaływania i interakcji poszczególnych mediatorów.

Reakcja komórek, a w efekcie metabolizm kości łącznie z odkładaniem i niszczeniem fazy nieorganicznej przejawia się z jednej strony w różnicowaniu komórek osteogennych i produkcji (i postranslacyjnej modyfikacji) przez osteoblasty składników istoty międzykomórkowej regulujących proces nukleacji (powstawania kryształów) i ich wzrost; należą do nich oprócz kolagenu białka zawierające kwas gamma-karboksy-glutaminowy

(osteokalcyna), osteonektyna, fosfoproteiny, pro-teoglikany, fosfolipidy, niektóre glikoproteiny. Niektóre z tych związków łączą się specyficznym sposobem z powierzchnią kryształów. Dodatkowo, powstające z komórek tzw. pęcherzyki macierzy umożliwiają tworzenie wysokich lokalnych stężeń jonów wapnia/jonów fosforanowych; powstawaniu pęcherzyków towarzyszy zwiększona synteza niektórych enzymów.

Z drugiej strony aktywność osteoklastów prowadzi w kilkietapowym procesie do niszczenia tkanki kostnej i jej ciągłej przebudowy.

Podatność kości na działanie mechanizmów osteolitycznych może zależeć również od struktury kryształów i związania z ich powierzchnią jonów magnezu, cynku a zwłaszcza fluoru, a także bisfosforanów. Jest rzeczą niezwykłą, iż kryształy posiadają dla tych związków „receptory” o różnym stopniu powinowactwa. Poszerza to znany mechanizm działania tych związków poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. Ale sprawa przeciwdziałania ubywaniu masy kości i zapobiegania zmianom struktury tkanki kostnej, podobnie jak cały problem osteoporozy, stanowiącej zasadniczy temat obecnego sympozjum, będą szeroko przedstawione w kolejnych wykładach.