

BIOCHEMICKÝ VÝZNAM MATRIX GLA PROTEINU A JEHO POTENCIONÁLNÍ VYUŽITÍ V KLINICKÉ BIOCHEMII JAKO MARKERU

MILOŠ BARNA^{a,b}, JANA ČEPOVÁ^a, KATEŘINA DUNOVSKÁ^a, PAVEL MELICHERČÍK^b, VLADISLAV BARTÁK^b, RICHARD PRŮŠA^a, RENÉ KIZEK^a a EVA KLAPKOVÁ^a

^a Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, ^b 1. ortopedická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha, Česká republika
eva.klapkova@fnmotol.cz

Došlo 31.12.23, přijato 6.3.24.

Cílem práce bylo získat přehled o biochemickém významu matrix γ -karboxyglutamátového (Gla) proteinu (MGP). Jsou předloženy literární podklady ukazující spojení MGP s metabolismem cév, kostí, ledvin a hladinami vitamínu K. Je popsán vztah MGP ke Keutelově syndromu, pseudoxanthoma elasticum, kolitidě a zubnímu kameni. Doposud získané informace naznačují, že hladiny MGP by mohly sloužit jako biochemický marker u těchto závažných onemocnění.

Klíčová slova: kostní metabolismus, matrixové proteiny, hladiny vápníku a fosforu, biochemické markery, vitamin K2

Obsah

1. Úvod
2. Klinicko-biochemické korelace spojené s MGP
3. Vztah hladiny MGP k metabolismu cév
4. Vztah hladiny MGP k ledvinám
5. Vztah hladiny MGP ke kostnímu metabolismu
6. Vztah MGP k hladinám vitamínu K
7. Pseudoxanthoma elasticum
8. Keutelův syndrom
9. Zubní kámen
10. Kolitida
11. Závěr

1. Úvod

Matrix γ -karboxyglutamátový (Gla) protein (MGP – Matrix Gla protein) je cirkulující protein o 103 aminokyselinach o molekulové hmotnosti kolem 14 kDa. V primární struktuře tvoří aminokyseliny 1–19 signální peptid. Biologicky aktivní MGP je 20–96 a propeptid 97–103. Propeptid je při maturaci odštěpen karboxypeptidasou N. MGP obsahuje ve své molekule 5 karboxyglutamátů a 3 fosforeny. Mezi pozicemi 73 a 79 je disulfidová vazba a mezi pozicemi 51 a 97 je vlastní Gla doména². Biologicky a biochemicky významné role MGP jsou ukázány na obr. 1. Byly popsány asociace s řadou orgánů a procesů (cévy, svalovina, kosti, klouby, zuby, ledviny, ale i nádorová onemocnění)^{3–6}. MGP je jednoznačně zapojen do řady metabolických drah u kostí, glukosy, tuků, vitamínu

K a dalších^{7–11}. Koncentrace těchto proteinů jsou velmi nízké. Pro stanovení MGP proteinů se využívají imunochemické spektrofotometrické a chemiluminiscenční metody¹².

2. Klinicko-biochemické korelace spojené s MGP

MGP řadíme do skupiny proteinů označených jako vitamin K-dependenční (VKDP), který působí jako přirozený inhibitor kalcifikace¹³. V této proteinové rodině bylo

Biochemicky významné role MGP

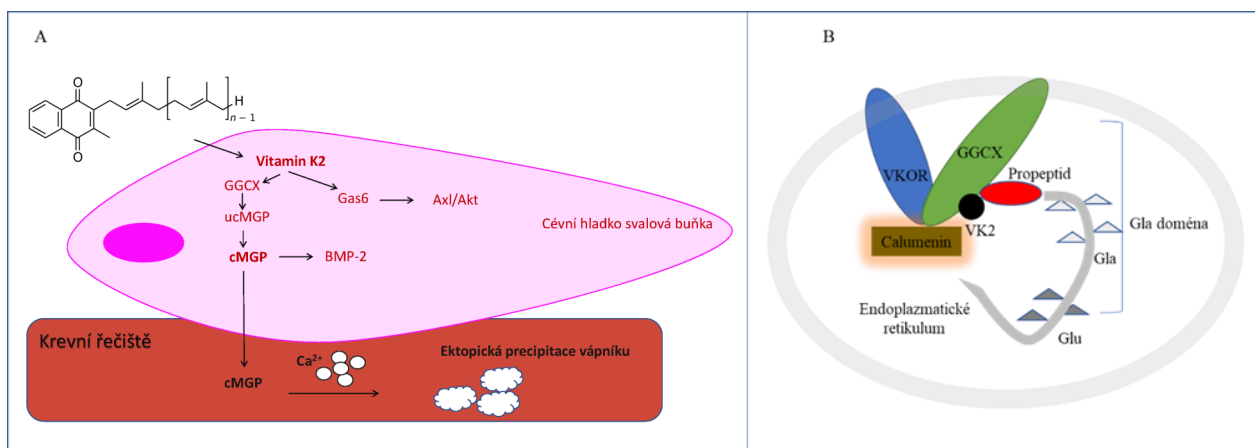
cévy, svalovina	metabolismus kostní hmoty
kosti, klouby, zuby	metabolismus glukózy
ledviny, oči	metabolismus tuků
alergické reakce, nádory	metabolismus vitamínu K

Obr. 1. Přehled biochemicky významných rolí MGP ve vztahu k orgánům a hlavním metabolickým procesům

doposud popsáno 17 VKDP. Byly identifikovány VKDP syntetizované v játrech. Do této skupiny lze zařadit srážecí faktory II, VII, IX a X. Další skupinu představují VKDP syntetizované v kostech, chrupavkách a v hladké svalovinné cévní stěny. Do této skupiny zařazujeme osteokalcin a MGP. Společným znakem VKDP je vysoká afinita k vápníku, kterou zajišťuje γ -karboxylglutamátová doména (Gla), která představuje pět γ -karboxylglutamátových zbytků^{9,14}. Předpokládá, že karboxylace má účinky na vazbu iontů vápníku a fosforylace má ovlivnit uvolňování MGP do buněk^{15–17}. Zvýšené množství plně aktivní izoformy v séru, tj. karboxylovaného a fosforylovaného MGP (p-c-MGP), může znamenat snížení celkové aktivity MGP (cit.¹⁶). Isoformy bez karboxylovaných glutamátových zbytků, p-uc-MGP (fosforylované-nekarboxylované MGP) nemají vlastní antikalcemickou aktivitu, avšak díky fosforylaci jsou schopny navázat se na vápenatá depozita a mohou korelovat se zvýšeným množstvím vaskulárních kalcifikací. Naopak dp-c-MGP (defosforylovaný-karboxylovaný MGP) by antikalcemickou aktivitu mít měl, není ale schopen se na kalciová depozita navázat a interagovat s nimi. Koreluje tedy se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem^{18,19}. Za nejvhodnější biomarker antikalcemické aktivity MGP je považována neaktivní izoforma MGP, defosforylovaný-podkarboxylovaný MGP (dp-uc-MGP)²⁰. Navíc není plně objasněno, zda-li MGP, který je vysoce nerozpustný, cirkuluje jako samostatný protein, či za účasti přenašeče²¹.

3. Vztah hladiny MGP k metabolismu cév

Na obr. 2 je předpokládané schéma významu MGP u kalcifikace hladké svaloviny cév. Ukazuje se, že v aterosklerotických cévách je podstatně upregulovaná transkripce genu pro MGP. Pacienti, kteří mají prokazatelně těžkou aterosklerózu, mají v séru významně zvýšené hodnoty MGP v porovnání se zdravými jedinci²². V případě karotické tepny byly nalezeny signifikantní rozdíly v sérové koncentraci MGP u pacientů bez významné stenózy (< 20 %) a pacientů se střední (20–50 %) a těžkou (> 50 %) aterosklerotickou stenózou. Hladina MGP také korelovala se stupněm stenózy²³. Kromě karotických tepen se studie zabývaly i vztahem MGP a stenóz koronárních arterií. Funkce MGP v prevenci kalcifikace cév byla prokázána u myši, u kterých byl proveden genový knockout (inaktivace genu) právě pro MGP. Tyto myši umíraly do 8 týdnů od narození, kvůli rupturám velkých cév v důsledku masivní mineralizace. Bylo zjištěno, že elastická vlákna cév byla kompletně kalcifikována a VSMC (Vascular smooth muscle cells – cévní hladkosvalové buňky) ztratily svoji pružnost a schopnost se stahovat v důsledku chondrogení metaplázie^{2,24}. MGP brání vzniku extracelulárních kalciových depozit jak na buněčné, tak na molekulární úrovni. Tyto mechanismy zahrnují zejména regulaci uvolňování matrixových vezikul (MV) a inhibici precipitace vápenatých sloučenin¹³. Buňky hladkých svalů cév se brání apoptóze vylučováním MV, které obsahují vápenaté sloučeniny. Zvýšená hladina vápenatých iontů iniciálně způsobí zvýšení koncentrace MGP v séru. Při dlouhodobé hyperkalcémii hladina MGP rapidně klesá a dochází k precipitaci vápenatých sloučenin



Obr. 2. Význam MGP u kalcifikace hladké svaloviny cév. Dochází k ukládání vápenatých iontů na necílových místech. V krevním řečišti dochází k interakci c-MGP s Ca^{2+} a následnému ukládání vápníku na necílových místech (A). γ -Karboxylace proteinů závislých na vitaminu K. V endoplazmatickém retikulu (ER) se proteiny závislé na vitaminu K spojují s γ -glutamylkarboxylasou (GGCX) prostřednictvím N-terminálních propeptidů. Mnohočetné glutamátové zbytky (Glu) jsou pak postupně převedeny na Gla zbytky v tomto komplexu. Glutamátové zbytky, které mají být γ -karboxylované, tvoří shluk známý jako „Gla doména“ blízko N-konce substrátů GGCX. Na lumen ER je GGCX lokalizován s vitamin K epoxid reduktasou (VKOR), která má důležitou roli v cyklu vitaminu K. Protein zvaný calumenin, který negativně reguluje aktivitu GGCX, se také pojí s tímto komplexem (B). Více podrobností je uvedeno v práci Azuma a spol.⁵⁶

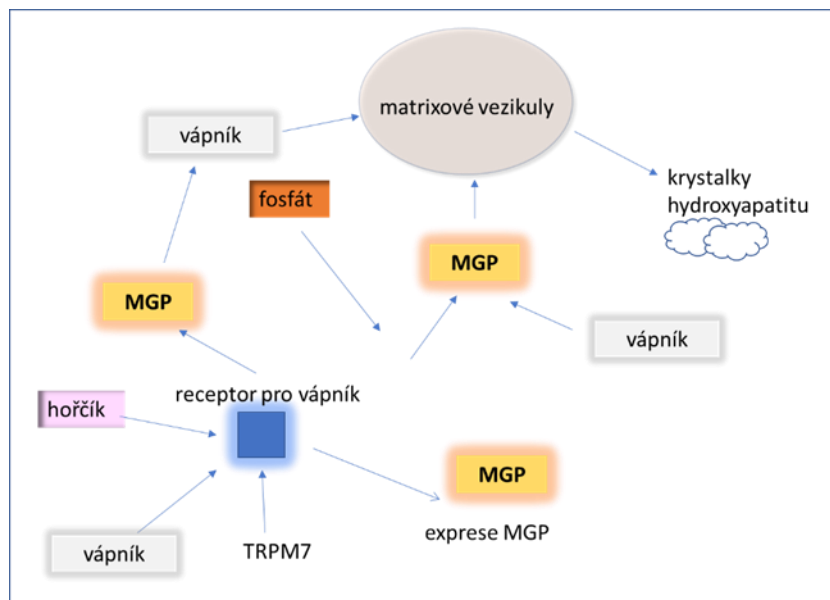
a vzniku kalcifikace^{25,26}. K vytvoření kalcifikace přispívá také apoptóza VSMC. Tento děj zřejmě MGP antagonizuje vyvázáním kostního morfogenetického proteinu 2 (BMP-2), který funguje jako proapoptotický agonista²⁷. Zvýšené hladiny fosfátů působí upregulaci osteogenních markerů u VSMC a následně vedou k osteochondrogenní transdiferenciaci. Tomuto ději opět zřejmě brání MGP, jelikož v pokusu u MGP-deficientních myši bylo demonstrováno snížení množství VSMC a byl prokázán nález buněk podobných chondrocytům²⁸, viz obr. 3.

Předpokládá se, že různé polymorfismy zvyšují riziko extracelulární kalcifikace právě prostřednictvím změny sérové koncentrace MGP (cit.²). Hladiny MGP v séru pacientů, u kterých je na koronárních tepnách přítomná kalcifikace, vykazují souvislost s polymorfismy rs4326 a rs1800802 (cit.^{29,30}). Bylo popsáno, že tepny postižené aterosklerózou obsahovaly v intimě uc-MGP a u Monckebergovy mediokalcinózy byl uc-MGP v médiu. Ve zdravých tepnách nebyl uc-MGP detegován. Prokázán byl pouze funkční karboxylovaný MGP, který se vyskytoval kolem elastických vláken v *tunica media*³¹. Zrychleným vaskulárním stárnutím jsou postiženi i pacienti s chronickou renální insuficiencí (chronic kidney disease, CKD). Kvůli tomu lze předpokládat, že u těchto pacientů bude zvýšená hladina dp-uc-MGP (tedy nefunkčního MGP, který neinhibuje kalcifikaci). Pacienti s CKD podstoupili vyšetření cirkulujících hladin dp-uc-MGP. Mezi pacienty s CKD stadia 5 bylo nejvyšší riziko kalcifikace koronárních tepen u nejvyšší koncentrací dp-uc-MGP. Také exprese MGP v cévách byla spojena se zvýšením dp-uc-MGP a rozsahem koronární kalcifikace. Z pohledu polymorfismu (SNP) je zajímavé, že vyšší skóre kalcifikace koronárních arterií měli pacienti homozygotní pro alelu

C (pacienti nesoucí alelu T měli skóre nižší)^{7,32}. Byla popsána potenciální souvislost mezi koncentrací dp-uc-MGP a vysokým kalciovým skóre³³. Mezi vápníkem, fosfátem a MGP však existuje negativní zpětnovazební okruh, který zabezpečuje, že nárůst koncentrace vápníku a fosfátu zahájí expresi MGP a tím zabrání kalcifikaci. Na druhé straně vápník snižuje vstup MGP do matrixových vezikul, čímž ruší jeho inhibiční efekt. Vztah mezi hořčíkem, který je známým inhibítozem kalcifikace, a MGP se zdá být také komplikovaný. Hořčík reguluje změnu počtu receptorů pro vápník, které jsou zodpovědné za indukci exprese MGP a pravděpodobně přes kanál TRPM7 (Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7) stimulují expresi MGP (cit.³⁴). Čím vyšší byl věk pacientů, tím vyšší byly i hladiny MGP v séru. Byly nalezeny také asociace s HDL cholesterolem a rizikem ICHS (ischemická choroba srdeční). Po provedení CT angiografie koronárních cév bylo hodnoceno i kalciové skóre. Souvislosti mezi kalciovým skóre a MGP objeveny nebyly³⁵.

4. Vztah hladiny MGP k ledvinám

Chronické komplikace dialyzovaných pacientů vycházejí i z hyperfosfatémie, která způsobuje sekundární hyperparatyreózu (onemocnění charakterizované dlouhodobě zvýšenou sekrecí parathormonu) a vaskulární kalcifikaci. Kalcimimetika se ukázala jako možné řešení komplikací vycházejících z hyperfosfatémie. Kalindol (kalcimimetikum) nejúčinněji inhiboval ukládání kalcia ve stěně, a navíc do jisté míry snižoval expresi BMP-2 (indukován vysokou koncentrací fosfátu). Na druhé straně



Obr. 3. **Negativní zpětnovazební okruh.** Zjednodušené schéma vztahu molekul zasahujících do kostního metabolismu a osifikčního procesu.

kalindol pravděpodobně snižuje kalcifikaci indukci exprese MGP v stěně cév. Tento mechanismus se jeví jako jeden z důležitých při ochraně cév vůči kalcifikaci při chronické hyperfosfatémii³⁶. Pacienti na hemodialýze měli dle studie Raschtchizadeh a spol.³⁷ významně nižší plazmatické hladiny MGP ve srovnání s kontrolní skupinou. Dalším potenciálním využitím dp-uc-MGP se zdá být identifikace dospělých diabetických pacientů s diabetickou nefropatií a vysokým rizikem cévního onemocnění. Byl nalezen vztah mezi dp-uc-MGP a poklesem renálních funkcí vyjádřených jako eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate)³⁸.

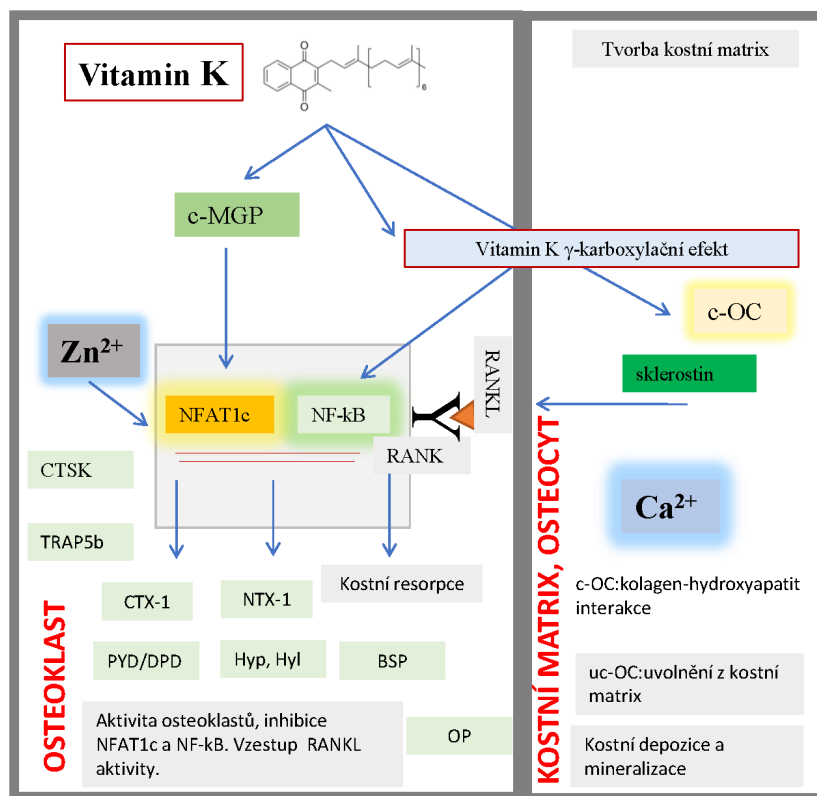
5. Vztah hladiny MGP ke kostnímu metabolismu

Byly objeveny významné rozdíly v koncentracích MGP v séru u zdravých osob a u skupiny pacientů s anginou pectoris či onemocněními chrupavky³⁹. Zároveň se ukázalo, že účastníci s alelou rs1800802 (minoritní alela)

měli nižší riziko osteoartrózy ruky ve srovnání s účastníky s majoritní alelou v dané pozici na chromosomu⁴⁰. Jiná studie našla spojení mezi sérovou koncentrací MGP a konečným stadiem osteoartrózy. Také pacienti, kteří mají již delší dobu bolesti, měli nižší hladiny MGP, což by mohlo souviset s kalcifikací kloubní chrupavky, která je jedním z patologických jevů při osteoartróze⁴¹.

6. Vztah MGP k hladinám vitamínu K

Význam MGP pro formování kostí je uveden na zjednodušeném schématu na obr. 4. Intervenční studie, která porovnávala užívání fylochinonu (K1) s běžným multivitaminem ve smyslu změny progresu kalcifikace koronárních arterií, zjistila, že mezi intervenční a kontrolní skupinou nebyl objeven rozdíl ve zhoršení kalcifikací. Navíc, pacienti s již přítomnými koronárními kalcifikacemi měli při terapii fylochinonem o 6 % menší rozvoj onemocnění než kontrolní skupina⁴². Nedostatek vitamínu K u dialyzovaných pacientů komplikuje karboxylaci MGP (cit.⁴³).



Obr. 4. Význam MGP pro formování kostí. Zjednodušené schéma vztahu vitamínu K2 ke kostnímu metabolismu. U osteoklastů dochází k řízení procesu kostní resorpce. Vztah k aktivitě transkripčních faktorů NFAT1c a NF-kB s vazbou na další regulační proteiny CTSK, tryptofan RNA vazebný protein (TRAP5b), karboxyterminální telopeptid kolagenu typu 1 (CTX-1), aminoterminální telopeptid kolagenu typu 1 (NTX-1), pyridinolin/deoxyypyridinolin (PYD/DPD), hydroxyprolin protein (Hyp), ceramid synthase hyl (Hyl), kostní sialoprotein (BSP), osteogenní protein (OP) a receptorový aktivátor ligandu nukleárního faktoru kappa-B (RANKL). V kostní matrici a osteocytech ovlivňují kolagen. Vliv sklerostinu c-OC, c-OC a interakce kolagen-hydroxyapatit, uc-OC uvolnění z kostní matrix, změny kostní depozice a mineralizace. Upraveno podle Scheiber a spol.⁴⁵

Studie umožnila studovat vliv užívání *per os* podávaného vitamínu K2 na koncentraci uc-MGP (cit.⁴⁴). Jedna skupina dostávala 360 µg MK-7 denně, druhá skupina stejné množství placeba. Hodnoceny byly hladiny dp-uc-MGP a MK-7 v séru. Ve druhém roce hodnocení měla skupina užívající vitamin K2 40× vyšší hladiny MK-7 a o 40 % nižší hladiny dp-uc-MGP ve srovnání s placebem. U obou skupin kalcifikace progredovala bez signifikantního rozdílu mezi skupinami⁵. Vliv užívání vysokých dávek MK-7 (100 µg g⁻¹ stravy) na rozvoj kalcifikace měkkých tkání byl studován na potkaním modelu. Jedna skupina potkanů podstoupila nefrektomii v kombinaci s vysokofosfátovou dietou (indukce kalcifikace), druhá falešný zákrok. Zvířata pak dostávala dietu bohatou nebo chudou na MK-7. Model CKD měl vyšší kalcifikaci aorty a myokardu, přičemž měl také zvýšenou hladinu ALP (alkalická fosfatasa). Při suplementaci MK-7 byla kalcifikace kardiovaskulárního aparátu inhibována a poklesly koncentrace ALP. Expres mRNA MGP genu v aortě se po suplementaci zvýšila 10krát. Suplementace neměla vliv na renální hypertenzi a sekundární hypertrofii srdeční svaloviny. MK-7 může chránit cévy před excesivní kalcifikací pomocí stimulace tvorby funkčního MGP (cit.^{6,45–47}). γ -Glutamylkarboxylasa je enzym potřebný na karboxylaci inhibitorů srážení vápníku, jako MGP a osteokalcin. Kofaktorem enzymu je vitamin K. V populaci existuje fenotyp, u kterého dochází kvůli mutaci v γ -glutamylkarboxylase k hypofunkci tohoto enzymu, což způsobuje ektopickou kalcifikaci. Fenotyp pacientů je velmi podobný pacientům s pseudoxanthoma elasticum (PXE). Zjistilo se, že u pacientů s fenotypem podobným PXE se nekarboxylované MGP a osteokalcin akumulovaly v séru, plazmě i v pokožce⁴⁸.

7. Pseudoxanthoma elasticum

Dědičné systémové onemocnění PXE se projevuje ektopickou mineralizací měkkých pojivových tkání a je možné, že v jeho patogenезi se uplatňuje také MGP. Víceřé studie se zaměřily na tuto souvislost a bylo zjištěno, že pacienti s PXE mají v séru nižší koncentrace MGP (ta je pak nemusí dostatečně chránit před ektopickými kalcifikacemi). Navíc by mohla rostoucí koncentrace MGP u PXE pacientů kopírovat dobu nástupu nemoci⁴⁹. Tvzení z předešlé studie potvrzuje i další výzkum, který byl vykonán na transgenních myších (neexprimují gen ABCC6, který bývá porušen u pacientů s PXE). Hladina MGP byla u transgenních myší významně snížena ve srovnání s kontrolní skupinou. Důležitým objevem je také fakt, že transgenní myši měly ve svých játrech v převážné části jenom nekarboxylovanou formou MGP. Existuje tedy jasné spojení mezi ektopickou kalcifikací a nízkou hodnotou karboxylované formy MGP u myší s PXE (cit.⁵⁰). Tuto hypotézu podporuje i nálež intenzivní lokalizace nekarboxylovaného MGP v místech precipitátů u PXE pacientů. Fibroblasty odebrané z dermis studovaných skupin byly kultivovány a byla monitorována jak exprese MGP mRNA, tak detegován MGP protein. Koncentrace

MGP mRNA byla srovnatelná, avšak karboxylovaného MGP produkovaly PXE fibroblasty o 30 % méně, což je pravděpodobně spojeno s kalcifikací elastických vláken. Všechny tyto nálezy silně podporují souvislost mezi nedostatkem karboxylovaného MGP a patogenézí PXA (cit.⁵¹). MGP v séru interaguje s proteinem fetuinem a tvoří s ním komplex MGP-fetuin. Množství komplexu v séru přímo koreluje s koncentrací vápníku v séru. Převažující aktivita osteoklastu způsobí nárůst vápníku a fosforečnanu v séru, které by ale začaly spontánně krystalizovat. Tato krystalizace je inhibována komplexem MGP-fetuin⁵².

8. Keutelův syndrom

Keutelův syndrom je vzácné genetické onemocnění způsobené mutací v genu pro MGP. U pacientů dochází ke kalcifikaci chrupavčitých tkání a narušení vývoje střední části obličeje. Na myším modelu bylo zjištěno, že MGP promotor je vysoce aktivní v lebečních švech a nosní přepážce. U myší s vyřazeným MGP byla nosní přepážka abnormálně mineralizovaná a zkrácená. Transgenní exprese MGP korigovala vzniklé anomálie⁵³. U pacienta s Keutelovým syndromem byl studován jeho fenotyp a druh MGP mutace a také množství jednotlivých forem MGP a účinek užívání vitamínu K na karboxylaci MGP. Nalezeny byly vysoké hladiny fosforylovaného MGP, ale nízké hladiny karboxylované formy MGP (cit.⁵⁴).

9. Zubní kámen

Analýza přítomnosti polymorfismu MGP rs4236 u pacientů se subgingiválním (poddášňovým) zubním kamenem a u pacientů bez něj se ukazuje jako nevýznamná. Pozorována však byla vyšší koncentrace MGP v přítomnosti subgingiválního zubního kamene⁵⁵.

10. Kolitida

Na myším modelu byla vyvolána kolitida. V tkáních tlustého střeva s ulcerózní kolitidou byla zjištěna vyšší úroveň exprese genu MGP, která korelovala se závažností onemocnění⁴.

11. Závěr

Tento přehledový článek se zaměřuje na význam MGP v buněčném metabolismu především cév a kostí. V řadě studií byly popsány pravděpodobné asociace MGP proteinů s patologiemi cév, svaloviny, kostí, kloubů, ledvin a i zhoubnými nádory. Asociace mezi hladinami MGP proteinů by mohly přinášet informace pro jejich praktické klinické využití.

Práce byla realizována za institucionální podpory MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203. Autoři dále děkují za prvotní zpracování materiálu Jakobovi Petrusovi a Tomášovi Grondžakovi.

Seznam zkratek

MGP	matrix γ -karboxyglutamátový protein, celkový MGP, také c-MGP
uc-MGP	podkarboxylovaný MGP
dp-MGP	defosforylovaný MGP
ELISA	enzymová imunoadsorpční analýza
LC-MS/MS	kapalinová chromatografie v kombinaci s tandemovou hmotnostní spektrometrií
VA	vitamin A
VD	vitamin D
VK2	vitamin K2
ISCH	ischemická choroba srdeční
ECM	extracelulární matrice
TNF	tumor nekrotizující faktor
KS	Keutelův syndrom
hs-CRP	vysoce senzitivní C-reaktivní protein
PXE	Pseudoxanthoma elasticum
RA	revmatoidní artritida
MK-7	menachinon-7
VKOR	vitamin K epoxidreduktasa
GGCX	γ -glutamylkarboxylasa
TRPM7	kanály přechodných receptorových potenciálů (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7)

LITERATURA

- Krüger T., Floege J.: *Nephrologie* 5, 152 (2010).
- Luo G. B., Ducey P., McKee M. D., Pinero G. J., Loyer E., Behringer R. R., Karsenty G.: *Nature* 386, 78 (1997).
- Perne M. G. a 10 spoluautorů: *J. Mind Med. Sci.* 10, 66 (2023).
- Dong X. Y., Wu M. X., Zhang H. M., Lyu H., Qian J. M., Yang H.: *Gastroenterol. Rep.* 8, 66 (2020).
- Levy-Schousboe K. a 17 spoluautorů: *Clin. Kid. J.* 14, 2114 (2021).
- Crintea A., Dutu A. G., Constantin A. M., Fekete Z., Samasca G., Lupan I., Florian I. A., Silaghi C. N., Craciun A. M.: *Biology- Basel* 11, 82 (2022).
- Jaminon A. M. G., Dai L., Qureshi A. R., Evenepoel P., Ripsweden J., Soderberg M., Witasz A., Olauson H., Schurgers L. J., Stenvinkel P.: *Sci. Rep.* 10, 6586 (2020).
- Li C., Li J., He F., Li K., Li X., Zhang Y.: *Adipocyte* 9, 68 (2020).
- Vermeer C., Vik H.: *Vasc. Dis. Ther.* 5, 1 (2020).
- Sarosiak A., Oziębło D., Udziela M., Vermeer C., Malejczyk J., Szaflik J. P., Ołdak M.: *Acta Ophthalmol.* 99, e171 (2021).
- Bjorklund G., Svanberg E., Dadar M., Card D. J., Chirumbolo S., Harrington D. J., Aaseth J.: *Cur. Med. Chem.* 27, 1647 (2020).
- Barna M., Cepova J., Dunovska K., Petrus J., Melicherčík P., Prusa R., Kizek R., Klapkova E.: *Chem. Listy* 118, 694 (2023).
- Schurgers L. J., Uitto J., Reutelingsperger C. P.: *Trends Mol. Med.* 19, 217 (2013).
- Mayer O.: *Čas. Lék. Čes.* 155, 13 (2016).
- Price P. A., Fraser J. D., Metzvirca G.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 8335 (1987).
- Cranenburg E. C. M., Brandenburg V. M., Vermeer C., Stenger M., Muhlenbruch G., Mahnken A. H., Gladziwa U., Ketteler M., Schurgers L. J.: *Thromb. Haemostasis* 101, 359 (2009).
- Wajih N., Borrás T., Xue W., Hutson S. M., Wallin R.: *J. Biol. Chem.* 279, 43052 (2004).
- Mayer O. a 11 spoluautorů: *Int. J. Cardiol.* 203, 916 (2016).
- Mayer O. a 10 spoluautorů: *J. Hum. Hypertens.* 30, 418 (2016).
- Ueland T., Gullestad L., Dahl C. P., Aukrust P., Aakhus S., Solberg O. G., Vermeer C., Schurgers L. J.: *J. Intern. Med.* 268, 483 (2010).
- Price P. A., Thomas G. R., Pardini A. W., Figueira W. F., Caputo J. M., Williamson M. K.: *J. Biol. Chem.* 277, 3926 (2002).
- Braam L., Dissel P., Gijssbers B., Spronk H. M. H., Hamulyak K., Soute B. A. M., Debie W., Vermeer C.: *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 20, 1257 (2000).
- Dana P., Adela S. T., Elena G., Gyorgy B., Mirela C., Smaranda B., Dumitru Z.: *Revista Română de Medicină de Laborator* 19, 169 (2011).
- Murshed M., Schinke T., McKee M. D., Karsenty G.: *J. Cell Biol.* 165, 625 (2004).
- Reynolds J. L., Joannides A. J., Skepper J. N., McNair R., Schurgers L. J., Proudfoot D., Jahnen-Dechent W., Weissberg P. L., Shanahan C. M.: *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 2857 (2004).
- Kapustin A. N. a 10 spoluautorů: *Circulation Res.* 109, E1 (2011).
- Pi W. F., Guo X. J., Su L. P., Xu W. G.: *PLoS One* 7, e35283 (2012).
- Speer M. Y., Yang H. Y., Brabb T., Leaf E., Look A., Lin W. L., Frutkin A., Dichek D., Giachelli C. M.: *Circulation Res.* 104, 733 (2009).
- Najafi M., Roustazadeh A., Amirfarhangi A., Kazemi B.: *Mol. Biol. Rep.* 41, 1779 (2014).
- Karsli-Ceppioglu S., Yazar S., Keskin Y., Karaca M., Luleci N. E., Yurdun T.: *Balk. J. Med. Genet.* 22, 43 (2019).
- Schurgers L. J., Teunissen K. J. F., Knapen M. H. J., Kwajtaal M., van Diest R., Appels A., Reutelingsperger C. P., Cleutjens J. P. M., Vermeer C.: *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 25, 1629 (2005).
- Schurgers L. J., Cranenburg E. C. M., Vermeer C.: *Thromb. Haemostasis* 100, 593 (2008).

33. Dalmeijer G. W., van der Schouw Y. T., Vermeer C., Magdeleyns E. J., Schurgers L. J., Beulens J. W. J.: *J. Nutr. Biochem.* 24, 624 (2013).
34. Houben E., Neradova A., Schurgers L., Vervloet M.: *Giornale Italiano di Nefrologia* 33, 1724 (2016).
35. O'Donnell C. J. a 14 spoluautorů: *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.* 26, 2769 (2006).
36. Ciceri P., Elli F., Brenna I., Volpi E., Brancaccio D., Cozzolino M.: *Nephron Experimental Nephrology* 122, 75 (2012).
37. Hallajzadeh J., Ghorbanhaghjo A., Argani H., Dastmalchi S., Rashtchizadeh N.: *Iran. J. Kid. Dis.* 9, 249 (2015).
38. Griffin T. P., Islam M. N., Wall D., Ferguson J., Griffin D. G., Griffin M. D., O'Shea P. M.: *Sci. Rep.* 9, 18452 (2019).
39. Schurgers L. J., Teunissen K. J. F., Knapen M. H. J., Geusens P., van der Heijde D., Kwaijtaal M., van Diest R., Ketteler M., Vermeer C.: *Clin. Chim. Acta* 351, 131 (2005).
40. Misra D., Booth S. L., Crosier M. D., Ordovas J. M., Felson D. T., Neogi T.: *J. Rheumatol.* 38, 1960 (2011).
41. Lis K.: *Reumatologia* 46, 1 (2008).
42. Shea M. K., O'Donnell C. J., Hoffmann U., Dallal G. E., Dawson-Hughes B., Ordovas J. M., Price P. A., Williamson M. K., Booth S. L.: *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1799 (2009).
43. Schlieper G. a 12 spoluautorů: *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 387 (2011).
44. Oikonomaki T., Papatotiriou M., Ntriniat T., Kalogeropoulou C., Zabakis P., Kalavrizioti D., Papadakis I., Goumenos D. S., Papachristou E.: *Int. Urol. Nephrol.* 51, 2037 (2019).
45. Scheiber D., Veulemans V., Horn P., Chatrou M. L., Potthoff S. A., Kelm M., Schurgers L. J., Westendorf R.: *Nutrients* 7, 6991 (2015).
46. Cranenburg E. C. M., Koos R., Schurgers L. J., Magdeleyns E. J., Schoonbrood T. H. M., Landewé R. B., Brandenburg V. M., Bekers O., Vermeer C.: *Thromb. Haemost.* 104, 811 (2010).
47. Tylianti T., Arief M., Wijaya A.: *Ind. Biomed. J.* 2, 126 (2010).
48. Vanakker O. M., Martin L., Schurgers L. J., Quaglino D., Costrop L., Vermeer C., Pasquali-Ronchetti I., Coucke P. J., De Paepe A.: *Lab. Invest.* 90, 895 (2010).
49. Hendig D., Zarbock R., Szliska C., Kleesiek K., Gotting C.: *Clin. Biochem.* 41, 407 (2008).
50. Li Q. L., Jiang Q. J., Schurgers L. J., Uitto J.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 364, 208 (2007).
51. Gheduzzi D., Boraldi F., Annovi G., DeVincenzi C. P., Schurgers L. J., Vermeer C., Quaglino D., Ronchetti I. P.: *Lab. Invest.* 87, 998 (2007).
52. Price P. A., Caputo J. M., Williamson M. K.: *J. Bone Miner. Res.* 17, 1171 (2002).
53. Marulanda J., Eimar H., McKee M. D., Berkvens M., Nelea V., Roman H., Borrás T., Tamimi F., Ferron M., Murshed M.: *J. Biol. Chem.* 292, 11400 (2017).
54. Cranenburg E. C. M. a 11 spoluautorů: *J. Thromb. Haemost.* 9, 1225 (2011).
55. Dogan G. E., Demir T., Aksoy H., Saglam E., Laloglu E., Yildirim A.: *Arch. Oral Biol.* 70, 125 (2016).
56. Azuma K., Inoue S.: *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2844 (2019).

M. Barna^{a,b}, J. Čepová^a, K. Dunovská^a, P. Melicherčík^b, V. Barták^b, R. Průša^a, R. Kizek^a, and E. Klappková^a (^a Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, Second Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, ^b Department of Orthopaedics, First Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic): **Biochemical Significance of Matrix Gla Protein and Its Potential Use as a Marker in Clinical Biochemistry**

The aim of this work was to present an overview on the biochemical significance of the matrix γ -carboxyglutamate (Gla) protein (MGP). According to the literature, the MGP is associated with vascular, bone, and kidney metabolisms, as well as vitamin K levels. The relationship of MGP to Keutel's syndrome, Pseudoxanthoma elasticum, colitis, and dental calculus is described. The information published so far suggests that MGP protein levels could have potential as a biochemical marker in these serious diseases.

Keywords: bone metabolism, levels of calcium and phosphates, matrix Gla proteins, vitamin K

Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual development of research organization, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic 00064203. Special thanks to Jakub Petrus and Tomáš Grondžák for the initial processing of the material.



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.