

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНОВЫХ БЕЛКОВ В ОРГАНИЗМЕ

Ким О.В., Эргашев Ж.Б.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан.

Аннотация: В данной статье рассмотрены вопросы костных морфогенных белков, особенности строения и метаболизма коллагеновых белков, их распространенность в организме, а также возможность применения в качестве маркеров для оценки интенсивности образования и резорбции костной ткани.

Ключевые слова: Костная ткань, коллаген, маркеры костной ткани.

Введение.

Костная ткань - морфологическая основа опорно-двигательного аппарата. Представляет собой особый вид специализированной минерализованной соединительной ткани. Как и любая ткань, костная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества. Костная ткань содержит 4 типа клеток: остеобласты, остециты, остеокласты и стволовые клетки (osteoprogenitors). Основу соединительной ткани составляет межклеточное вещество. Оно обеспечивает транспорт различных питательных веществ, а также механическую поддержку клеткам. Межклеточный матрикс костной ткани представлен главным образом фибриллярными белками и протеогликанами и гликопротеинами. Самым распространенным белком соединительной ткани является коллаген. На его долю приходится 30% от всего количества белка человеческого организма. Коллаген-фибриллярный структурный белок внеклеточного вещества соединительной ткани, содержащий несколько доменов и состоящий из 3 полипептидных цепей, уложенных в тройную спираль. Первичная структура полипептидных цепей коллагена может быть представлена в виде формулы (Гли-Х-У), где, Х и У могут быть любые аминокислоты, но чаще всего на месте Х находится аминокислота пролин, а на месте

Материалы.

У стоит – гидроксипролин или гидроксизин. В формировании специфической пространственной конфигурации коллагеновой молекулы, присутствие данных аминокислот играет ключевое значение. Коллаген является полиморфным белком, и имеет 28 различных типов, различающихся друг от друга по первичной структуре полипептидной цепи, по функции и по месту нахождения. Для обозначения каждого вида коллагена применяется специальная формула, в которой используют римские цифры, указывающие тип коллагена и арабские цифры, указывающие на цепь коллагена. Например, коллаген 1 типа записывается формулой [$\alpha_1(I)_2 \alpha_2(I)$]. Индекс за скобкой указывает на количество одинаковых цепей в молекуле коллагена.

Из-за полиморфности молекулы коллагена существуют различные классификации коллагеновых белков. Согласно наиболее распространенной классификации различают 5 групп коллагеновых белков.

1. Фибриллообразующие коллагены. Сюда входят коллагены I II III V XI XXIV XXVII типы.

2. Коллагены, ассоциированные с фибриллами: IX XII XIV XVI XIX XXI XXII
3. Коллагены, образующие сетевидные структуры: IV VI VIII X XXVIII
4. Трансмембранные коллагены: XIII XVII XXIII XXV
5. Коллагены с множеством прерывающимися доменами тройной спирали: XV XVIII

Исследования и методы.

90-95% органического матрикса костной ткани составляет коллаген I типа, который обеспечивает прочность костной ткани. Каждая молекула коллагена I типа состоит из 2 α_1 цепей и 1 α_2 цепей. Каждая из этих цепей состоит из спирального домена, имеющие на конце С(карбокситерминальный) и N- (аминотерминальный) концевые пропептиды необходимы для образования тройной спирали молекулы тропоколлагена.

В процессе биосинтеза коллагена, при формировании молекулы тропоколлагена, происходит отщепление N-концевого (аминотерминального) и С-концевого (карбокситерминального) пропептида с помощью специфических протеаз. Это пропептиды необходимы образования тройной спирали молекулы коллагена и в дальнейшем образовании коллагеновых фибрилл. При отщеплении концевых пропептидов от молекулы проколлагена, они выделяются в кровь. Обнаружение этих терминальных пропептидов (С- и N- концевых пропептидов) имеют важное клинико-диагностическое значение, так как отражают обмен молекулы коллагена, т.е. функциональную активность остеобластов. PINP (аминотерминальный пропептид проколлагена I типа) и PCIP (карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа) служат биохимическими маркерами образования костной ткани. Эти маркеры отлично зарекомендовали себя в мониторинге эффективности антиостеопоротического лечения. Кроме того, они имеют большую ценность в диагностике таких заболеваний как, остеопороз, болезни Пенжета, почечной остеодистрофии, а также при некоторых онкологических и ревматических заболеваниях.

Коллаген II типа является важным компонентом для нормального развития костей и зубов. Он больше всего присутствует в хрящах, межпозвоночных дисках, а также в стекловидном теле. Его молекула состоит из трех одинаковых α цепей, каждая из которых состоит из 1060 аминокислотных остатков с протяженным непрерывным доменом и короткими неспиральными фрагментами. Фибриллы коллагена относительно тоньше фибрилл коллагена I типа.

Коллаген III типа является гомотримером ($\alpha 1$ (III)). Каждая из α цепей содержит до 1029 аминокислотных остатков. Он является преобладающим белком в коже и интерстиции кровеносных сосудов. В костной ткани присутствует лишь в следовых количествах.

Коллаген IV – ключевой структурный компонент базальных мембран. Молекулы его формируют гексамерные структуры, образованные соединением «встык» N-концов коллагеновых тримеров. Эти гексамеры дополнительно стабилизируются поперечными ковалентными сшивками между остатками лизина и метеонина. Спираль коллагена IV типа соединяясь друг с другом образует характерную для данного типа коллагена «паутину», играющую важную роль в регуляции проницаемости базальных мембран.

Коллаген V типа присутствует в коже, в фетальной костной ткани, в зрелой роговице и интерстиции почек. Его рассматривают как фактор инициации сборки молекулы коллагена I типа.

Главным компонентом десцеметовых мембран эндотелия роговицы является коллаген VIII типа. Он также присутствует в большом количестве в субэндотелиальном слое кровеносных сосудов. Цепи коллагена VIII типа ($\alpha 1$ и $\alpha 2$) по структуре похожи с цепями коллагена X типа.

Коллаген X типа секретируется гипертрофированными хондроцитами в процессе эндохондриального окостенения. Он представлен гомотримером, в котором каждая из α цепей содержат короткие спирализованные участки из 154 аминокислотных остатков, ограниченными неколлагеновыми доменами с N- и C- конца, протяженностью 37 и 161 аминокислотных остатков соответственно. В отличие от фибриллярных коллагенов, терминальные фрагменты не отщепляются в процессе посттрансляционной модификации. А наличие неколлагеновых доменов обеспечивают характерное строение для коллагенов IV, VIII и X типов.

Результаты.

Существуют трансмембранные коллагены, которые относятся к классу трансмембранных белков. Эти коллагены имеют короткий цитоплазматический терминальный фрагмент (N-конец) и соединенный с гидрофобным мембранным участком, внеклеточный длинный прерывающийся спирализованный домен. Присутствие эксрацеллюлярных доменов в молекулах трансмембранных коллагенов, обеспечивает их клеточную адгезию.

Коллаген VIII типа находится главным образом в фокальных контактах, коллаген XVII – в гемидесмосомах, XXV – в нейронах, коллаген XXIII типа экспрессируется клетками карциномы простаты.

Коллагены XV и XVIII классифицированы как хондроитинсульфат и гепаран-сульфат протеиногликаны соответственно. Преимущественно локализуются в области базальных мембран. Коллаген XV типа наиболее распространен в скелетных мышцах, сердце и плаценте. Экспрессируются надпочечниками, почками и поджелудочной железой. Пре-мРНК коллагена XVIII типа у человека проходит 2 типа сплайсинга. В процессе трансляции образуются 2 изоформы этого белка: короткая и длинная. Короткая цепь экспрессируется в различных органах и тканях, а вот синтез длинной изоформы характерен только для печени. Биологическая роль данных типов коллагена изучена не до конца. Но предполагается, что участвуют в регуляции функций специализированных базальных мембран.

Синтез коллагена представляет собой сложный многостадийный процесс, включающий в себя как внутри- так и внеклеточные этапы.

Полипептидные цепи молекулы преобладающего в костной ткани гетеротримера $[\alpha_1(I)]_2\alpha_2(I)$ коллагена, кодируются генами COL1A1 и COL1 и синтезируются на полирибосомах гранулярного эндоплазматического ретикулума (ЭПР) в виде предшественников препро- α -цепей. Препро- α -цепи имеют в своём составе «сигнальный» пептид на N-конце, который необходим для ориентации синтеза цепей в полость эндоплазматического ретикулума, и отщепляющийся после выполнения своей функции. Затем эти про- α -цепи подвергаются процессам гидроксирования и гликозилирования, что играет ключевую роль для пространственной стабилизации тройной спирали коллагеновой макромолекулы. Данный процесс является смежным с ходом трансляции и продолжается до отделения полипептидной цепи от рибосом.

Обсуждение.

И гидроксирование, и гликозилирование происходит в структурах агранулярного эндоплазматического ретикулума, и их продуктом является молекула проколлаген.

Синтезированная молекула проколлагена содержит дополнительные участки – N- и C- терминальные пропептиды, содержащие 100 и 250 аминокислотных остатков соответственно, представляющие собой глобулярные неспирализованные домены. Далее молекула проколлагена переходит в комплекс Гольджи и секретируется во внеклеточное пространство. Таким образом на этом заканчиваются внутриклеточные этапы биосинтеза коллагена. Далее

следует внутриклеточный этап образование и созревания коллагена. Он начинается с ферментативного отщепления N- и C-терминальных пропептидов. Отщепление N-концевого пропептида осуществляется группой ферментов: дезинтегрин-подобных матриксных металлопротеиназ (ADAMTS – a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs), кодируемых генами ADAMTS-2, -3, -14. C-терминальный пропептид отщепляется с помощью костного морфогенетического белка-1 (BMP-1, bone morphogenetic protein-1, КМБ-1), обладающего протеиназной активностью. Вышеперечисленные энзимы имеют в своём составе Zn^{2+} -связывающий каталитический домен. На концах молекулы сохраняются неспирализованные участки с малой протяжённостью (9-35 аминокислотных остатков у фибриллярных коллагенов), так называемые телопептидами.

Данные пропептиды, PINP (аминотерминальный пропептид проколлагена I типа) и PICP (карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа), служат биохимическими маркёрами образования костной ткани.

Таким образом, из этого следует, что количественное определение уровня свободных пропептидов в биологических жидкостях имеет важное клиническое значение, так как помогает определить функциональную активность остеобластов.

Заключение.

В результате действия катаболических факторов, главным образом остеокластической резорбции, от молекулы коллагена 1-го типа в ходе его распада отщепляются amino- и карбокситерминальные фрагменты, называемые N- (NTX-I) и C-концевыми телопептидами (CTX-I), связанными поперечными «сшивками» соответственно. Решающую роль в этом играет цистеиновая протеаза – катепсин К, указанная в опытах *in vitro*. CTX-I представлен двумя формами: α -CTX и β -CTX и представляет из себя пептидный фрагмент α_1 -цепи коллагена 1-го типа, состоящий из 87 аминокислотных остатков, содержащий специфическую аминокислотную последовательность Глу-Лиз-Ала-Гис-Асп-Гли-Гли-Арг . β -CTX в представленной выше аминокислотной последовательности, содержит β -изомеризованную аспарагиновую кислоту (син.: β -CrossLaps – β -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type 1: β -изомеризованный карбокситерминальный участок коллагена I типа с поперечными сшивками) и является специфическим маркером костной резорбции, отражая интенсивность распада коллагена I типа в относительно старой костной ткани.

Таким образом, на сегодняшний день, существует множество литературных источников, рекомендующих определять уровень PINP и β -CrossLaps у больных остеопорозом для оценки интенсивности образования и резорбции костной ткани.

Литература:

1. Пикалюк, В.С. Современные представления о биологии и функции костной ткани / В.С. Пикалюк, С.О. Мостовой // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т.9. – №3. – С.186-189.
2. Северин, Е.С. Биологическая химия / Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 364с.
3. Торопцова, Н.В. Прогноз эффективности терапии с помощью биохимических маркёров костного метаболизма / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская // Украинский ревматологический журнал. – 2011. – Т. 3. – №45. – С.35-38.
4. Юсупов Ш. А. Острый гематогенный остеомиелит у детей. //Educational Research in Universal Sciences. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 330-335.

5. Butolin E. G. et al. Role of biomarkers of organic matrix of bone tissue in chronic hematogenous osteomyelitis in children. //European journal of molecular medicine. – 2022. – Т. 2. – №. 5.
6. Kim O. V., Fayzullayeva X. B. Possibilities of clinical application of organic bone matrix in chronic hematogenous osteomyelitis in children //SCHOLAR. – 2023. – Т. 1. – №. 29. – P. 164-172
7. Toirovich M. S., Vladislavovna K. O. Significance of bone tissue organic matrix biomarkers in acute hematogenous osteomyelitis in children //Science and Innovation. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – P. 88-92.
8. ИСМАТОВА, Диёра Дониёровна, and Оксана Владиславовна Ким. "МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ И ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ." (2023).
9. hАлимова О. Б., Карабаев А. Г., Ким О. В. Клинико-Иммунологические Особенности Острой Диареи У Детей С Синдромом Гемоколита //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 617-623.
10. Ким Д. В., Ким О. В. ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ //Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 308-312. evarenИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕ
11. Карабаев А. Г. Владиславна КД Изменения В Репродуктивной Системе В Период Клинической Смерти //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 194-198.
12. Халиков К. М. и др. Изучение результатов лечения крыс с ожоговой травмой производными хитозана //International Scientific and Practical Conference World science. – ROST, 2017. – Т. 4. – №. 12. – С. 26-28.
13. Абдухалик-заде Г. А. и др. Прогностическая оценка состояния новорожденных при внутриутробном инфицировании грибами рода *Raecilomyses* в зависимости от степени перинатальной отягощенности //Проблемы экол., здоровья, фармации и паразитол./М. – 2008. – С. 88-90.
14. Vladislavovna K. O., Iskandarovich S. S. FEATURES OF ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN CHILDREN //International Global Conference. – 2024. – Т. 1. – №. 5. – С. 38-40.
15. Vladislavovna K. O. BONE TISSUE //INTERNATIONAL JOURNAL OF EUROPEAN RESEARCH OUTPUT. – 2024. – Т. 3. – №. 7. – С. 97-104.
16. Azim B. et al. The state of free-radical oxidation of lipids in experimental myocardial infarction in rats //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2021. – Т. 8. – №. 3. – С. 816-820.