

# *Нарушения синтеза коллагена*

Марина Хачумова, II к.  
ЛПФ.

Н. рук. – доц. А.В  
Летуновский

- Структурным компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна. Основная функция коллагена – поддерживать специфическую структуру органов и тканей в процессе развития организма.
- Способность коллагена упорядочивать и стабилизировать клеточные ансамбли, с которыми он контактирует, определяется тем, что он сам строго упорядочен и стабилен.

# Биосинтез коллагена

- Осуществляется в фибробластах и клетках неисчерченной мышечной ткани в соответствии с генетическим кодом. Информация, передаваемая через мРНК, реализуется в рибосомах в виде полипептидных цепей, которые затем уже внеклеточно претерпевают ряд превращений, ведущих к образованию зрелого нерастворимого коллагена.
- Образовавшиеся в рибосомах первичные полипептидные цепи ( $\alpha$ -цепи) далее проходят еще несколько этапов, четыре из которых можно назвать критическими.

# I этап

## гидроксилирование лизина и пролина

- Присоединение к названным аминокислотным остаткам ОН-групп, необходимое для того, чтобы между тремя первичными аминокислотными цепями, объединенными между собой, возникли ковалентные связи и началась спирализация тройной молекулы. Для осуществления этого этапа необходимо наличие активных лизин- или пролингидроксилазы и кофактора аскорбиновой кислоты.

## II этап

### образование альдегидных группировок

- Происходит в результате дезаминирования лизина и оксилизина. Альдегидные группировки двух соседних α-цепей, взаимодействуя между собой, образуют поперечные ковалентные связи, необходимые для дальнейшей стабилизации молекул коллагена. Поперечные связи особенно нужны там, где одна фибрилла заканчивается и начинается другая.
- Для осуществления второго этапа синтеза коллагена необходимо присутствие лизиноксидазы и меди в качестве кофактора.

## III этап

### гликозилирование коллагена

- Молекула коллагена всегда содержит некоторое количество углеводов в виде глюкозы или гликозилгалактозы. Эти углеводы присоединены к гидроксизинину. Реакция катализируется двумя ферментами — галактозилтрансферазой и гликозилтрансферазой.

## IV этап

# секреция коллагена в межклеточный матрикс

- После того как коллаген прошел первые этапы синтеза и образовались тройные спирали, последние покидают клетку. Этот процесс затрудняется, если нарушено гидроксилирование пролина и лизина.

# Контроль за синтезом коллагена

- В рибосомах этот процесс ограничивается количеством свободного оксипролина. На последующих этапах он зависит от специфических ферментов, обеспечивающих гидроксилирование и гликозилирование.
- На внутриклеточный синтез коллагена влияет также его количество, находящееся вне клеток. В этом отношении определенное значение имеют теплопептиды. В их действии на синтез коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость.



- Неспецифические факторы, влияющие на синтез коллагена: ионы кальция, железа,  $\alpha$ -кетоглутарат, аскорбиновую кислоту.
- Коллаген после его секреции становится неотъемлемой частью межклеточного вещества. Его участие в метаболизме зависят от среды, в которой он находится, т.е. от взаимосвязи с гликозаминогликанами и гликопротеидами.
- В регуляции синтеза коллагена принимают участие также гормоны. В экспериментах с применением радиоактивных изотопов показано, что у гипофизэктомированных животных синтез коллагена снижается, а также снижается сопротивление сухожилий к растяжению.

# Цинга



# Нарушения основных этапов синтеза коллагена и болезни, развивающиеся при них

Этапы образования коллагеновых структур	Значение этапа	Патохимические нарушения синтеза	Заболевание
Синтез молекулы коллагена: транскрипция и трансляция	Образование первичных структур	Дефект структурных генов, ответственных за синтез коллагена. Наследственное изменение, первичной структуры. Ускоренный синтез коллагена	Синдром Элерса — Данлоса; несовершенный остеогенез Келоид; цирроз печени; фиброз легкого
Посттрансляционные модификации: гидроксирование пролина	Образование тройной спирали	Недостаток аскорбиновой кислоты — кофактора пролингидроксилазы	Цинга
гидроксирование лизина	Гликозилирование и образование поперечных связей	Понижение активности лизингидроксилазы	Синдром Элерса — Данлоса
присоединение глюкозы и галактозы к гидроксизину	Образование коллагеновых фибрилл	Повышение активности гликозилтрансфераз	Сахарный диабет

Этапы образования коллагеновых структур	Значение этапа	Патохимические нарушения синтеза	Заболевание
превращение проколлагена в коллаген		Недостаточная активность проколлаген-пептидазы	Дерматоспараксис овец и крупного рогатого скота
окислительное дезаминирование лизина и оксилина	Образование поперечных связей	Недостаточная активность лизиноксидазы	Латиризм, синдром Марфана
ускоренный распад коллагена		Повышение активности коллагенолитических ферментов	Деструкция хряща при ревматоидном артрите
окислительное дезаминирование лизина и оксилина	Образование поперечных связей	Недостаточная активность лизиноксидазы	Латиризм, синдром Марфана
ускоренный распад коллагена		Повышение активности коллагенолитических ферментов	Деструкция хряща при ревматоидном артрите

# Генетические типы коллагена и его молекулярная гетерогенность

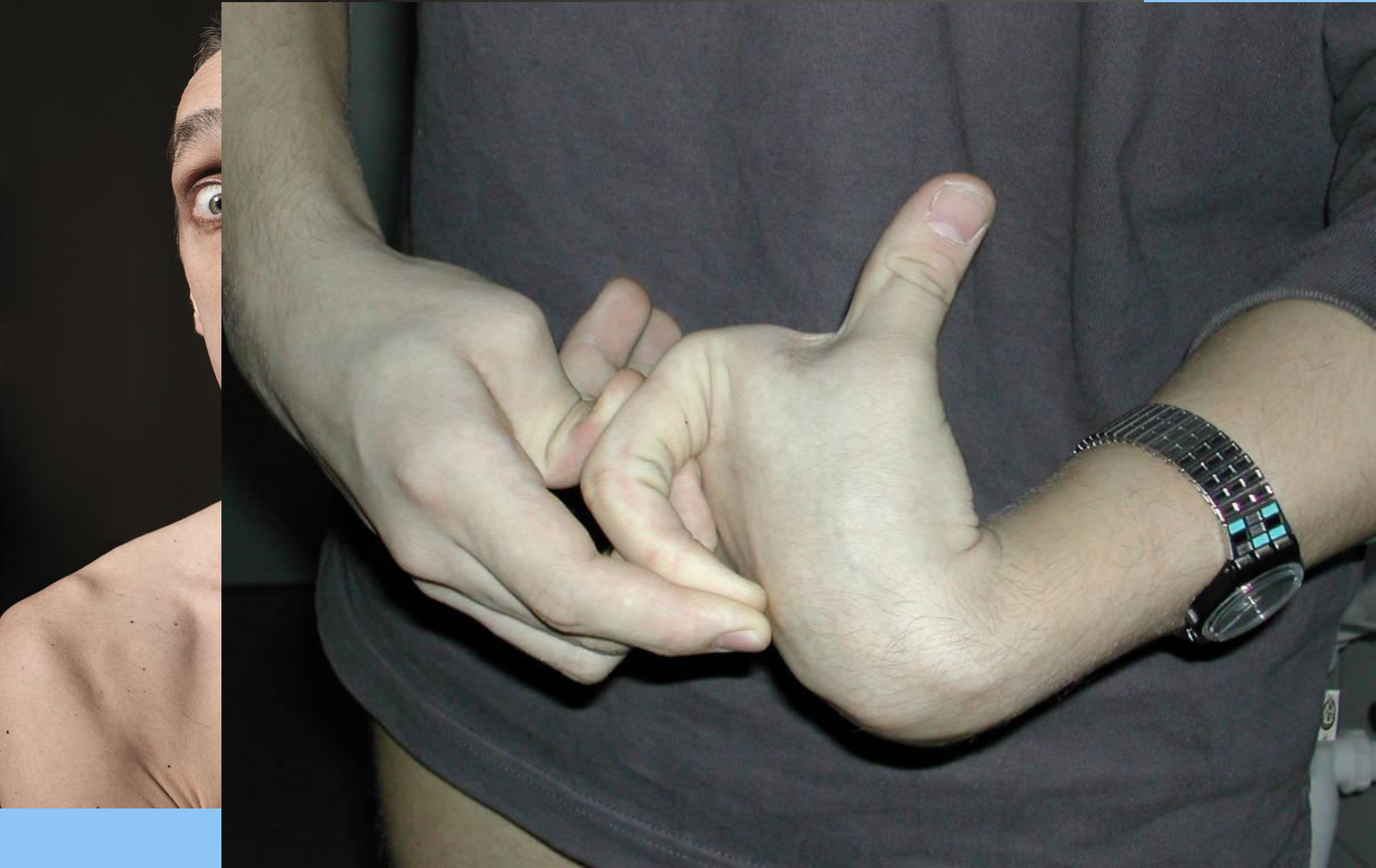
Типы	Комбинация цепей	Местонахождение	Свойства
I	$[\alpha_1(I)]_2; \alpha_2$	Кожа, сухожилия, костная ткань	Сопротивление растяжению
II	$[\alpha_1(II)]_3;$	Хрящевая ткань	Сопротивление сдавлению
III	$[\alpha_1(III)]_3;$	Сосудистая стенка, опухоль, ткани плода	Гибкость, растяжимость во всех направлениях
IV	$[\alpha_1(IV)]_3;$	Базальная мембрана	Проницаемость

# Экспериментальное моделирование болезней коллагена

Название	Основные признаки
Синдром Элерса—Данлоса	Повышенная растяжимость кожи. Грыжи. Кифосколиоз. Разболтанность суставов
Синдром Марфана	Длинные тонкие конечности. Аневризма аорты. Грыжи. Эктопия хрусталика
Несовершенный остеогенез	Повышенная ломкость костей. Голубые склеры. Глухота (тонкая барабанная перепонка)
Мукополисахаридоз	Деформация скелета. Непропорционально малый рост. Помутнение роговицы. Гепатоспленомегалия



# Синдром Элерса-Данлоса



# Синдром Марфана

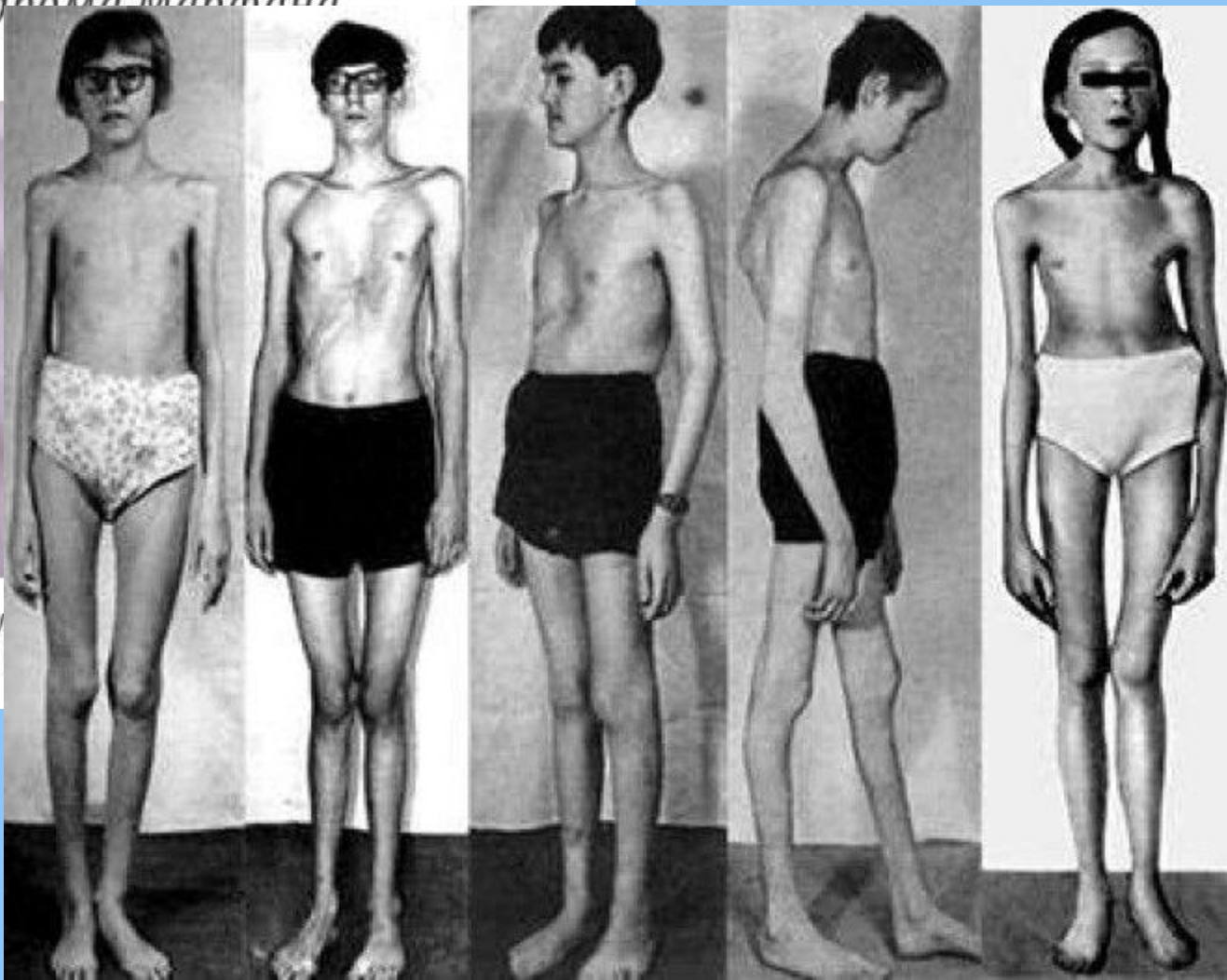
Признаки синдрома Марфана



Тонкие пальцы  
(арахнодактилия)



Деформ

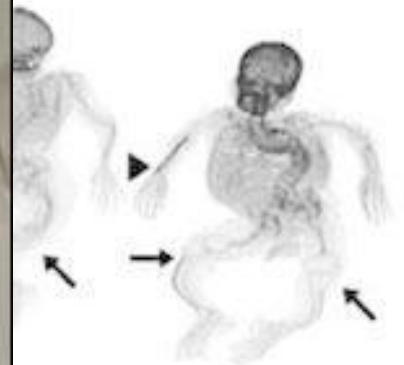




# Несовершенный остеогенез



**Type I**  
Female  
Age, 38 yr  
Height, 171 cm



**Type III**  
Male  
Age, 40 yr  
Height, 84 cm

# Мукополисахаридоз



**Рис. 102.** Мукополисахаридоз, тип I.  
**а** — макро- и скафоцефалия; **б** — внешний вид.



*Спасибо за внимание!*