Нарушения синтеза коллагена

Марина Хачумова, II к. ЛПФ.

> H. 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 (α-цепи) далее проходят еще несколько этапов, четыре из которых можно назвать критическими.

І 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 а-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

III этап гликозилирование коллагена

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

IV этап

секреция коллагена в межклеточный матрикс

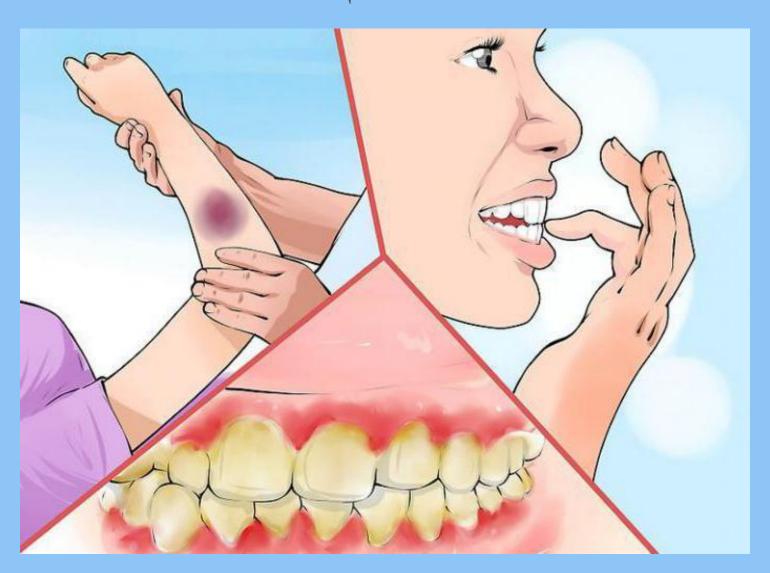
 После того как коллаген прошел первые этапы синтеза и образовались тройные спирали, последние покидают клетку. Этот процесс затрудняется, если нарушено гидроксилирование пролина и лизина.

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, α-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 |
|--|--|---|--|
| коллагена: гранскрипция и | Образование первичных структур | коллагена. Наследственное изменение, первичной структуры. Ускоренный синтез | Синдром Элерса— Данлоса; несовершенный остеогенез Келоид; цирроз печени; фиброз легкого |
| · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | Образование тройной спирали | Недостаток аскорбиновой кислоты — кофактора пролингидроксилазы | Цинга |
| гидроксилирование | Гликозилирование и образование поперечных связей | Понижение активности лизингидроксилазы | Синдром Элерса— Данлоса |
| люкозы и галактозы к | 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 |

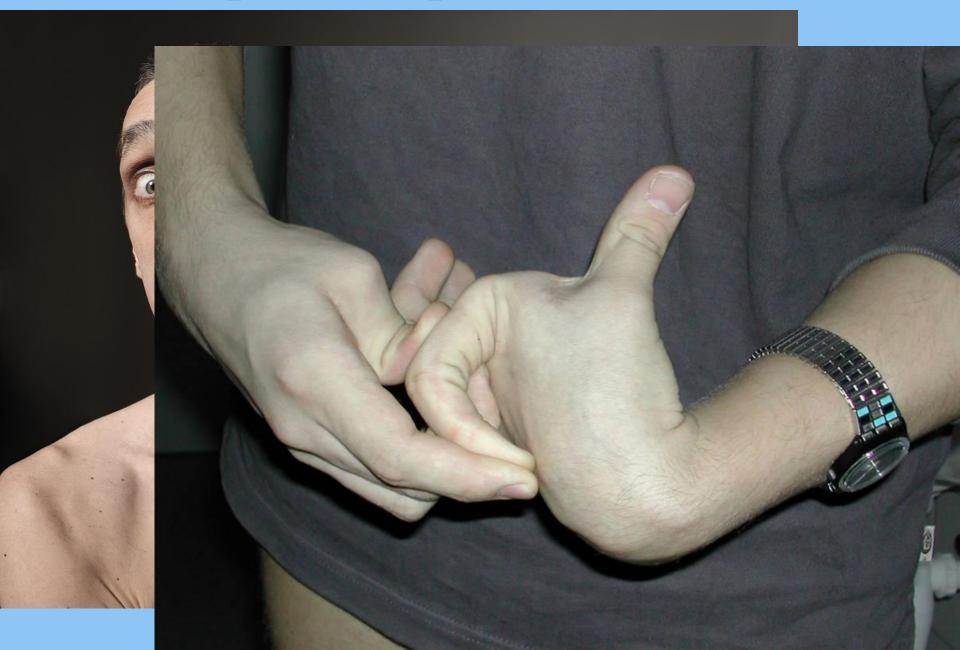
Генетические типы коллагена и его молекулярная гетерогенность

| Типы | Комбинация цепей | Местонахождение | Свойства |
|------|--|---|---|
| I | $\left[\alpha_{1}(I)\right]_{2}; \alpha_{2}$ | Кожа, сухожилия, костная ткань | Сопротивление растяжению |
| II | $\left[\alpha_{_{1}}(II)\right]_{_{3}};$ | Хрящевая ткань | Сопротивление сдавлению |
| III | [α ₁ (III)] ₃ ; | Сосудистая стенка, опухоль, ткани плода | Гибкость, растяжимость во всех направлениях |
| IV | $\left[\alpha_{_{1}}(IV)\right]_{_{3}};$ | Базальная мембрана | Проницаемость |

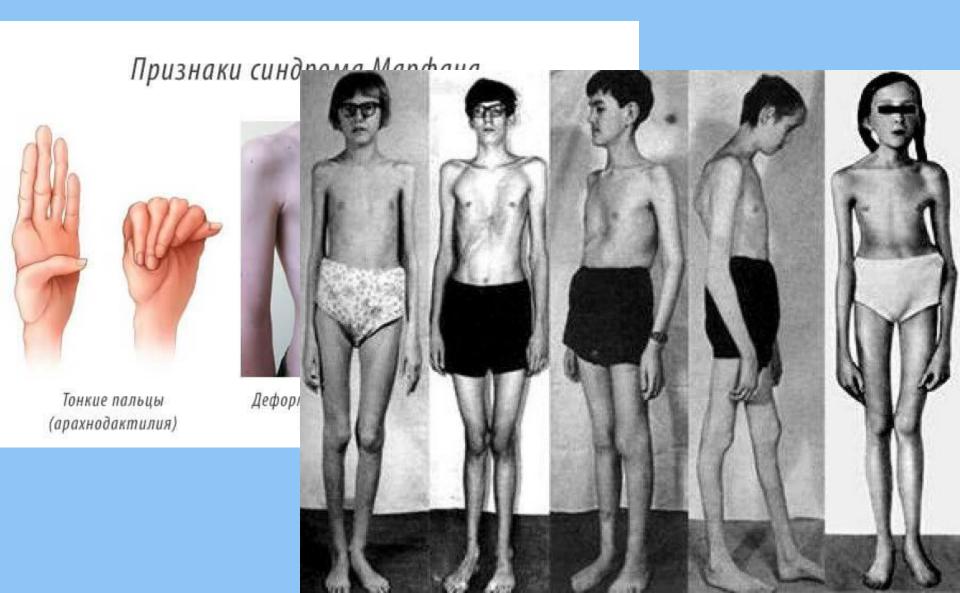
Экспериментальное моделирование болезней коллагена

| 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 |

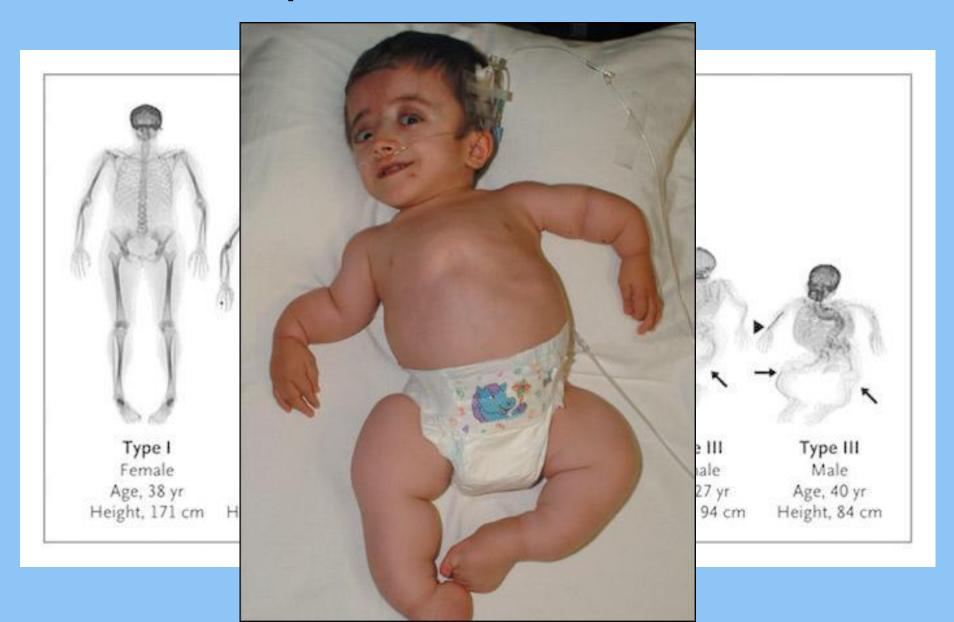
Синдром Элерса-Данлоса



Синдром Марфана



Несовершенный остеогенез



Мукополисахаридоз



Рис. 102. Мукополисахаридоз, тип l. а — макро- и скафоцефалия; 6 — внешний вид.



Спасибо за внимание!