

УДК 577.1.59

В. Н. Никитин, Е. Э. Перский, Л. А. Утевская

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНОГО РАЗВИТИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ СТРУКТУР И ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ А. А. БОГОМОЛЬЦА

В последние годы значительно интенсифицировались исследования молекулярных основ возрастного развития соединительной ткани. В нашей стране начало этим исследованиям положил А. А. Богомолец, создавший в 40-х годах концепцию «физиологической системы соединительной ткани». В рамках этой концепции находится и сформулированная им теория старения, согласно которой в основе процессов старения лежат возрастные изменения соединительной ткани. Свои взгляды А. А. Богомолец резюмировал в известном высказывании: «Организм имеет возраст своей соединительной ткани».

Одной из основных причин возрастных изменений соединительной ткани А. А. Богомолец считал «созревание» ее макромолекулярных комплексов, приводящее к существенному изменению физико-химических свойств и в итоге к «порче» ткани. По его мнению, это созревание, происходящее как в клетках, так и в межклеточном веществе, представляет собой протекающую во времени все более пессимальную структуризацию таких комплексов. Возникающие в результате этого инертные образования тормозят жизнедеятельность клеток и обуславливают неблагоприятные для трофики тканей проявления старения, наиболее выраженные в межклеточном веществе соединительной ткани [1, 2].

В 50-х годах были обнаружены возрастные изменения свойств опорных разновидностей соединительной ткани — повышение их устойчивости к разрушающему действию различных механических, физических и химических факторов. Многочисленные эксперименты, проведенные в последующие годы, показали, что в основе этих изменений лежит возрастное повышение структурной стабильности коллагена, обусловленное развитием в нем сети поперечных ковалентных связей. Таким образом, идеи А. А. Богомольца о возрастной структуризации макромолекулярных комплексов соединительной ткани получили экспериментальное подтверждение.

Широкое распространение, хотя и в редуцированном виде, получили представления А. А. Богомольца о том, что «... старение организма начинается именно с соединительной ткани». Поскольку коллаген явился первым белком, у которого были обнаружены возрастные изменения структуры и свойств, эти изменения стали рассматривать как едва ли не главную молекулярную основу старения соединительной ткани и всего организма. При этом считали, что изменения структуры коллагена — пассивный, спонтанный процесс, оказывающий негативное влияние на свойства соединительной ткани, а коллаген рассматривали как белок, выполняющий в организме лишь опорно-механическую функцию [5].

В последние годы на основе большого экспериментального материала представления о биологической роли коллагена, механизмах его возрастного развития и их участии в процессах старения подверг-

лись коренному пересмотру. Сейчас уже не вызывает сомнения тот факт, что коллаген не просто опорный, но «морфогенетический» белок, выполняющий в организме тесно слитые, а в ряде процессов даже трудно разграничиваемые функции — информационную, морфогенетическую, опорно-механическую. Становится ясным, что возрастные изменения коллагеновых структур запрограммированы генетически и на большей части онтогенеза адаптивны [4].

Эти новые взгляды основаны на нескольких группах фактов. К первой относятся сведения о значительной гетерогенности коллагена. К настоящему времени из различных органов позвоночных выделены девять типов полипептидных цепей коллагена, называемых α -цепями и кодируемых различными структурными генами. Эти цепи, объединяясь в различных сочетаниях по три, дают шесть известных типов индивидуальных молекул коллагена [6]. Различные изомолекулы коллагена входят в состав разных органов, либо разных участков одного органа, либо сменяют друг друга в органе в процессе возрастного развития. Однако гетерогенность коллагена этим не ограничивается. В процессе синтеза, а затем при формировании надмолекулярных образований его первичная структура подвергается ряду посттрансляционных ферментативных модификаций. К ним относятся гидроксилирование остатков пролина в третьем и четвертом положениях пирролидинового кольца, осуществляемое соответственно 3- и 4- пролилгидроксилазами, гидроксилирование остатков лизина под воздействием лизилгидроксилазы, гликозилирование остатков оксипролина глюкозил- и галактозилтрансферазами, окислительное дезаминирование остатков лизина и оксипролина под воздействием лизилоксидазы. В большинстве разновидностей соединительной ткани после синтеза молекулы коллагена специфические пептидазы (проколлагенпептидазы) отщепляют от нее N- и C-концевые пептиды. Степень этих модификаций в различных органах значительно отличается, что приводит к увеличению в организме количества изоформ коллагена.

Гетерогенность коллагена является необходимым условием дифференцировки органов и тканей. Показано, что основной конструктивный элемент опорного каркаса органов — коллагеновые фибриллы, образованные разными изомолекулами коллагена, различаются морфологически. Характер взаимодействия коллагена с другими структурными компонентами соединительной ткани — белками, гликозаминогликанами, минеральными солями зависит как от типа изомолекул, так и от уровня происходивших в них модификаций. Весьма характерной является замена одних изомолекул коллагена другими в процессе дифференцировки и развития органов. В той или иной степени этот процесс обнаруживается все в большем числе исследованных органов. Наиболее наглядно он проявляется в коже, хрящевой и костной тканях, где замена изомолекул продолжается вплоть до периода раннего постнатального онтогенеза. Следует указать, что физико-химическая стабильность разных типов изомолекул коллагена различна. Характерно, что в ряде тканей, в частности, в коже, при возрастной смене изомолекул менее стабильные формы заменяются более стабильными [9].

Ко второй группе фактов можно отнести сведения об информационно-морфогенетической роли коллагена в эмбриогенезе. В большом числе экспериментов *in vitro* показано, что в конденсированном состоянии — в виде фибрилл и волокон — коллаген является активным субстратом для различных типов клеток. Во-первых, он ориентирует расположение клеток в развивающемся органе, во-вторых, стимулирует

формирование ткани, например мышечных волокон, начальным коллагеновым субстратом, а также специализированными клетками в связи. Показано, что синтез компонентов различных тканей зависит от характера его взаимодействия с ними. О том, что миграция эпителиальных клеток возможна лишь при синтезе и наличии коллагена [3].

Таким образом, две последние группы фактов, собранные до недавних пор, показывают, что коллаген является активным «позиционным ориентиром» в отношении размера и способа построения образований, определяющих размеры, форму и функцию органов.

Третья группа фактов о влиянии на скорость процессов возрастного повышения активности коллагеновых структур в организме было указано, этот эффект коллагеновых структур с возрастом усиливается, что они возникают под влиянием внешних факторов — естественных, промежуточных продуктов обмена, эксперименты показали, что в зависимости от возрастных доз облучения и концентрации промежуточных продуктов в организме. В экспериментах *in vivo* при хранении коллагена в организме, что указывает на то, что факторы, определяющие скорость

В настоящее время известны на уровне ферментных систем и посттрансляционных модификаций остатков аминокислот все до сих пор выделяемые поперечные сшивки. На первом — лизин гидроксилируется, образуя оксипролин, на втором — оксипролин окислительно-дезаминируется, образуя оксализин — δ -окси- α -аминоадипиновую кислоту, которая реагирует друг с другом и образует внутримолекулярные сшивки карбонильной группы одной цепи с другой α -цепью с образованием шиффовых соединений. Эти сшивки приводят к образованию полтора десятков различных типов сшивок [8].

Следует указать, что из перечисленных ковалентных связей наиболее важными надмолекулярными коллагеновыми сшивками являются

формирование ткани, например, слияние миобластов с образованием мышечных волокон, начальные стадии остеогенеза. При этом между коллагеновым субстратом, коллагенсинтезирующими клетками и другими специализированными клетками существуют прямые и обратные связи. Показано, что синтез как коллагена, так и других структурных компонентов различных тканей зависит от наличия в среде коллагена и от характера его взаимодействия с клетками. Имеются сведения и о том, что миграция эпителиальных клеток в эксплантатах возможна лишь при синтезе и выделении ими определенных изоформ коллагена [3].

Таким образом, две первые группы фактов опровергают распространенное до недавних пор мнение о коллагене как о белке, выполняющем пассивную, чисто опорную функцию. Они убедительно свидетельствуют о том, что коллагеновые структуры в организме, являясь активным «позиционным ориентиром», содержат информацию о характере и способе построения тканей и непосредственно участвуют в определении размеров, формы и архитектоники развивающихся органов.

Третья группа фактов содержит данные о молекулярных механизмах возрастного повышения структурной стабильности коллагена. Как было указано, этот эффект определяется, в основном, развитием в коллагеновых структурах сети поперечных ковалентных связей. Считалось, что они возникают либо спонтанно, либо под влиянием ряда внешних факторов — естественного радиационного фона, температуры тела, промежуточных продуктов обмена и т. д. Однако модельные эксперименты показали, что для достижения эффектов, сопоставимых с возрастными, дозы облучения должны существенно превосходить фон, а концентрация промежуточных метаболитов — их концентрацию в организме. В экспериментах же, где поперечное связывание происходило при хранении коллагена *in vitro*, этот процесс шел значительно быстрее, чем в организме, что указывало на выключение регуляторных механизмов, определяющих скорость созревания коллагена [4].

В настоящее время известно, что такая регуляция осуществляется на уровне ферментных систем, катализирующих реакции посттрансляционных модификаций остатков лизина, на основе которых и образуются все до сих пор выделенные из коллагена и идентифицированные поперечные сшивки. На первом этапе модифицирования пептидосвязанный лизин гидроксилируется при помощи лизилгидроксилазы до оксизилила, на втором — остатки лизина и оксизилина подвергаются окислительному дезаминированию под воздействием лизилоксидазы до аллизина и оксислизина — δ -полуальдегидов α -аминоадипиновой и δ -окси- α -аминоадипиновой кислот. Образовавшиеся альдегиды могут реагировать друг с другом либо путем альдольной конденсации, давая внутримолекулярные сшивки — альдоли, либо путем взаимодействия карбонильной группы одной α -цепи с ϵ -аминогруппой лизила или оксизилила другой α -цепи с образованием межмолекулярных сшивок — альдиминов (шиффовых оснований). Дальнейшая химическая модификация этих сшивок приводит к значительному увеличению их количества; к настоящему времени из различных коллагенов выделено около полутора десятков различных сшивок, в том числе и полифункциональных [8].

Следует указать, что интенсивное развитие с возрастом сети поперечных ковалентных связей идет в уже полностью сформированных надмолекулярных коллагеновых образованиях. Этот процесс — важная причина изменения физико-химических и, соответственно, функ-

циональных свойств содержащих collagen тканей. Наиболее существенно для организма изменение механических свойств этих тканей в первой половине онтогенеза. Оно выражается в повышении их прочности, жесткости, уменьшении растяжимости. Одновременно снижаются растворимость надмолекулярных collagenовых структур (независимо от способа растворения), степень их набухания, а также степень и скорость расщепления collagenолитическими ферментами. Значительно повышается термостабильность этих тканей. Температурный интервал гидротермического сокращения смещается в сторону высоких температур, степень и скорость сокращения, а также развиваемое при этом механическое напряжение нарастают с возрастом. Поперечное сшивание (полимеризация) collagenа приводит к маскированию с возрастом ряда реакционноспособных групп его молекул, что является, по-видимому, одной из причин возрастного снижения антигенной активности collagenа, его способности связывать воду, минеральные соли, а также индуцировать агрегацию тромбоцитов.

Повышение концентрации collagenа в тканях является другим механизмом их возрастной стабилизации. Особенно наглядно это проявляется в тканях с параллельной ориентацией фибрилл и волокон, в которых увеличение концентрации collagenа, повышая упорядоченность collagenовых структур, приводит к значительному упрочнению ткани в целом.

Таким образом, приведенные факты свидетельствуют о том, что возрастное повышение структурной стабильности collagenа является закономерным процессом, находящимся под контролем регуляторных механизмов. Следует подчеркнуть, что возрастное увеличение стабильности collagenовых образований представляет собой адаптацию конструктивных свойств этих образований к изменению требований, «предъявляемых» к ним в процессе индивидуального развития организма. Особенно наглядно это проявляется в первой половине онтогенеза в условиях быстрого роста массы организма и его мышечной силы.

Как уже указывалось, молекулярные механизмы, лежащие в основе возрастного повышения структурной стабильности collagenа, в первую очередь, поперечное связывание, долгое время рассматривались как негативные, отрицательно влияющие на свойства соединительной ткани. Неправомочность такого взгляда видна из анализа четвертой группы фактов, относящихся к механизмам некоторых молекулярных патологий развития collagenовых структур [7]. Классическим примером такой наследственной патологии является синдром Черногубова—Элерса—Данлоса (ЧЭД). При этом заболевании наблюдается значительное ухудшение функциональных свойств различных разновидностей соединительной ткани. Кожа больных чрезвычайно растяжима и в то же время хрупка, наблюдаются деформации скелета, разболтанность суставов с врожденными смещениями, стенки кровеносных сосудов, кишечника, ткани глаз имеют тенденцию к спонтанным разрывам, приводящим к тяжелым внутренним кровоизлияниям, слепоте. Известны и другие наследственные заболевания со сходной клинической картиной. Аналогичные нарушения обнаружены у ряда домашних и лабораторных животных. В основе этих заболеваний лежит частичное или полное прерывание процессов нормального временного хода развития collagenовых структур. Например, при синдроме ЧЭД типа 4, одной из форм несовершенного остеогенеза, остеоартрите, в коже, костной и хрящевой тканях не происходит нормального возрастного переключения синтеза одних изоформ collagenа на другие.

При синдроме ЧЭД т генеза наблюдается наследуемость; при синдроме ЧЭД т скота и овец — проколлагенилизолоксидазы. Во всех случаях приводит в конечном итоге к следовательно, дефектности по своим механическим свойствам организма.

Недостаточное поперечное связывание, может являться следствием этого процесса, либо нарушением его регуляции. Так, нарушение поглощения (недостаток аскорбиновой кислоты, гемохроматоз, латирозис, латирозис (блокирование лизилоксидазы латирогеном), сниженная активность лизилоксидазы в кишечнике и др.

Уже эти немногочисленные факты свидетельствуют о том, что возрастная стабилизация — это не абсолютное явление, а процесс, зависящий от многих факторов.

Вся совокупность процессов, происходящих в организме в течение жизни, можно считать процессом адаптации к среде. В этом смысле, о чрезвычайно важной роли морфогенеза и адаптации к среде, еще раз подчеркнут турбулентность collagenовых структур, пессимистическое влияние на развитие организма, этот процесс. Происходящее в позднем онтогенезе в тканях вызвано не только несогласованием в системе взаимодействия с окружающей средой компонентов. Этот процесс — центральная проблема неврологии.

Таким образом, анализ развития collagenовых структур, с точки зрения его теории, роли соединительной ткани, не утратило своего значения. «Борьба за долголетие» — это борьба за здоровую соединительную ткань, наше время.

V. N. Nikitin

MOLECULAR MECHANISMS OF AGE-RELATED CHANGES IN THE AGING OF CONNECTIVE TISSUE

The A. A. Bogomoletz considered in the light of molecular mechanisms of aging demonstrated that at the present time the aging of connective tissue is a process of adaptation to the environment.

При синдроме ЧЭД типа 6, другой форме несовершенного остеогенеза наблюдается наследственная недостаточность лизилгидроксилазы; при синдроме ЧЭД типа 7 и дерматоспараксисе крупного рогатого скота и овец — проколлагенпептидазы; при синдроме ЧЭД типа 5 — лизилоксидазы. Во всех названных случаях генетический дефект приводит в конечном итоге к недостаточному поперечному связыванию и, следовательно, дефектности коллагеновых структур, не соответствующих по своим механическим свойствам функциональным требованиям организма.

Недостаточное поперечное связывание, приводящее к заболеваниям, может являться следствием блокирования ферментов, катализирующих этот процесс, либо недостатка веществ, являющихся их кофакторами. Так, нарушение поперечного связывания наблюдается при цинге (недостаток аскорбиновой кислоты — кофактора пролилгидроксилазы), гомоцистинурии (блокирование альдегидных групп гомоцистеином), латиризме (блокирование альдегидов и конкурентное ингибирование лизилоксидазы латирогенами), синдроме курчавых волос Менке (сниженная активность лизилоксидазы из-за наследственного нарушения абсорбции в кишечнике ее кофактора — меди).

Уже эти немногочисленные примеры показывают, что процессы возрастной стабилизации коллагена и, в первую очередь, его поперечное связывание абсолютно необходимы организму, особенно в первой половине онтогенеза, и их торможение приводит к значительным нарушениям жизнедеятельности и даже к преждевременной смерти.

Вся совокупность приведенных фактов свидетельствует, таким образом, о чрезвычайно важной роли коллагеновых структур в нормальном морфогенезе и дальнейшем возрастном развитии организма. Следует еще раз подчеркнуть, что хотя происходящая с возрастом структуризация коллагеновых образований действительно может оказывать пессимальное влияние на тонкую структуру и трофику тканей стареющего организма, этот процесс не является ведущей причиной старения. Происходящее в позднем онтогенезе ухудшение свойств соединительной ткани вызвано не только изменениями структуры коллагена, но и расстройством в системе прямых и обратных связей между коллагеновыми образованиями и другими ее структурными и функциональными компонентами. Этот процесс в большой степени обусловлен нарушениями центральных нейрогуморальных регуляций.

Таким образом, анализ современных представлений о возрастном развитии коллагеновых структур показывает, что выдвинутое А. А. Богомольцем в его теории старения положение о чрезвычайно важной роли соединительной ткани в возрастном развитии организма не только не утратило своего значения, но непрерывно подтверждается и обогащается новыми важными результатами. Слова А. А. Богомольца: «Борьба за долголетие должна быть в значительной мере борьбой за здоровую соединительную ткань» остаются актуальными и в наше время.

V. N. Nikitin, E. E. Persky, L. A. Utevskaia

MOLECULAR MECHANISMS OF COLLAGEN DEVELOPMENT
AND THE AGEING THEORY OF A. A. BOGOMOLETZ

Summary

The A. A. Bogomoletz concept of the role of the connective tissue in ageing is considered in the light of molecular mechanisms of collagen structure age changes. It is demonstrated that at the present stage of ontophysiology development the A. A. Bogomo-

letz concept concerning the significance of the connective tissue in the process of ontogenesis was enriched by new data obtained on collagen molecular biology.

State University, Kharkov

Список литературы

1. Богомолец А. А. Продление жизни. К., 1938. 92 с.
2. Богомолец А. А. Задачи экспериментальной медицины в борьбе с преждевременным старением организма.— В кн.: Старость. К., 1939, с. 7—13.
3. Лебедев Д. А. Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма.— Успехи современной биологии, 1979, 88, № 1, с. 36—49.
4. Никитин В. Н., Перский Е. Э., Утевская Л. А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. К., 1977.
5. Bjorksten J. The cross linkage theory of aging.— Suomen Kemist. Tiedonantoja, 1971, 80, N 2, p. 23—38.
6. Bornstein P. Structural distinct collagen types.— Ann. Rev. Biochem., 1980, 49, p. 957—1003.
7. Minor R. R. Collagen metabolism. A comparison of diseases of collagen and diseases affecting collagen.— Amer. J. Pathol., 1980, 98, N 1, p. 227—280.
8. Tanzer M. L. Cross-linking.— In: Biochemistry of Collagen. New York; London, 1976, p. 137—161.
9. Trelstad R. L. Vertebrate collagen heterogeneity.— Develop. Biol., 1974, 38, N 2, p. 13—16.

Харьковский университет

Поступила в редакцию
4.XI 1980 г.

УДК 612.67

СТАРЕ

Научное творчество им С этих позиций интересны п дающегося патолога А. А. I предполагать, что как биоло неизбежно пришел к обсуж, и здесь наряду с патологией рения, ограничивающих пр поэтому может быть прочитан «О внутренних причинах сме послышки будущих воззрений Следует подчеркнуть, что А. А. Богомолец рассматрив Он полагал, что долгожител чения физиологического стар

В наши дни проблема « более дискуссионных в геро От решения ее зависят не т и конкретные практические между старением и рядом т тельств этому является резк росклероз, ишемическая бол тония, диабет, злокачествен старых людей, увеличение с свыше 60 лет в 80,9 раз вы 40—49 лет в 11,3 раза выше,

Высокий уровень заболе возраста связан с тем, что многие заболевания, но они шись в другие возрастные п мечается нарастание смертн возрасте 35—45 лет. На 100 гих странах мира приходится число вновь заболевших тол

Возрастная патология — лезней, развивающихся пре период; группа патологическ растные изменения организм дует рассматривать старени гический процесс, как болез ленные на увеличение прод онтогенеза, нормального ин, детерминированы как и все вместе с тем существует нер нями. Снижение надежности способительных возможност