

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ДИСПЛАЗИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Составляя около 50% массы тела, соединительная ткань (СТ) является одним из четырех основных типов ткани в традиционных классификациях (в дополнение к эпителиальной, мышечной и нервной ткани). Основная функция СТ – это структурная поддержка других тканей. Хрящ и кость являются основными разновидностями соединительной ткани, другие типы включают ареоллярную соединительную ткань, скрепляющую органы, и плотную соединительную ткань, формирующую связки и сухожилия.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) представляет собой разнородную группу заболеваний которые, в свою очередь, могут приводить к различным хроническим болезням. нДСТ часто соответствует абнормальным структурным и функциональным изменениям СТ. Это приводит к нарушениям морфологии и функций органов.

Клинико–морфологические проявления нДСТ необычайно разнообразны. Они могут включать скелетные изменения, связанные с нарушением строения хряща, непропорционально длинные конечности, арахнодактилию, деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, плоскостопие, патологию развития зубов, прикуса, кисты, патологию суставов (склонность к вывихам), гиперэластичность, истончение, склонность к травматизации кожи, расширение вен и внешние признаки ускоренного старения – раннее формирование морщин, деформация овала лица, в том числе т.н. гравитационный птоз (обвисание мягких тканей лица).

Кроме того, ДСТ предрасполагает к бронхолегочным и реноваскулярным патологиям, способствует потере мышечной массы (в том числе сердечной и глазодвигательной мускулатуры, что приводит к кардиоваскулярным и офтальмологическим патологиям) и нарушениям функции желудочно–кишечных органов. Поражения сердечно–сосудистой системы весьма разнообразны: пролапс митрального клапана (наиболее распространенная из всех сердечных аномалий при ДСТ обнаруживается, как правило, при ЭхоКГ исследовании), венозная недостаточность, варикозная болезнь, а также патологии гемостаза.

Диагностика ДСТ базируется на этих симптомах и дополнительных данных (например, антропометрия, внешнее дыхание, уменьшенный размер сердца, сниженное артериальное давление, плетизмография, специфические характеристики ЭКГ и ультразвукового флебосканирования). Согласно анализу этих фенотипических маркеров нДСТ ее распространение может быть сравнительно большим среди общего населения (например, 8,5% в выборке из 400 человек).

Хотя часто говорится, что этиология ДСТ имеет генетический компонент, исчерпывающего анализа относительных ролей факторов окружающей среды (питание, экологическая обстановка, гигиена движения, психоэмоциональный фон) и генетических факторов не проводился. Как правило, заболевания, связанные с генетическими дефектами в COL11A1, COL2A1 и других коллагенах (например, синдром Стиклера,

номер 108300 по базе данных OMIM, www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/), характеризуются значительно более серьезной симптоматикой и, кроме того, встречаются весьма редко (не более 1 случая на 10 тыс. человек). Можно сказать, что молекулярные механизмы вовлеченные в этиологию дисплазий соединительной ткани, практически не исследованы.

Ранняя диагностика нДСТ, особенно у детей, позволяет осуществлять соответствующую реабилитационную терапию и предотвращать прогрессирование заболевания. Одним из наиболее ярких терапевтических результатов является эффективное лечение детей с ДСТ (главным образом с пролапсом митрального клапана) при помощи магний-;содержащего препарата магниуморотата (Магнерот), а также других препаратов.

Анализ соотношения между концентрацией Mg^{2+} и ДСТ на уровне индивидуальных молекулярных генов может привести к полезным для практикующего врача выводам применительно к лечению ДСТ. Данный анализ также важен для фундаментального понимания патофизиологии и этиологии ДСТ.

Термин «дисплазия» обозначает абнормальный рост/развитие ткани или органа. Диагноз ДСТ ставится на основе тщательного анализа симптомов и результатов клинических исследований. Тем не менее диагноз ДСТ на практике редко сопровождается какими-либо конкретными гистологическими подтверждениями.

Соответственно дисплазия, обнаруженная на клиническом уровне, может соответствовать многочисленным изменениям в структуре ткани.

В случае соединительной ткани дисплазия (т.е. «абнормальный рост») может происходить вследствие:

- 1) абнормального синтеза или сборки коллагена;
- 2) синтеза абнормального коллагена;
- 3) чрезмерной деградации коллагена;
- 4) нарушений структуры коллагеновых волокон, вследствие недостаточной поперечной сшивки;
- 5) аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами;
- 6) разрушения ткани посредством аутоимунных реакций;
- 7) многих других, не изученных на сегодняшний момент механизмов.

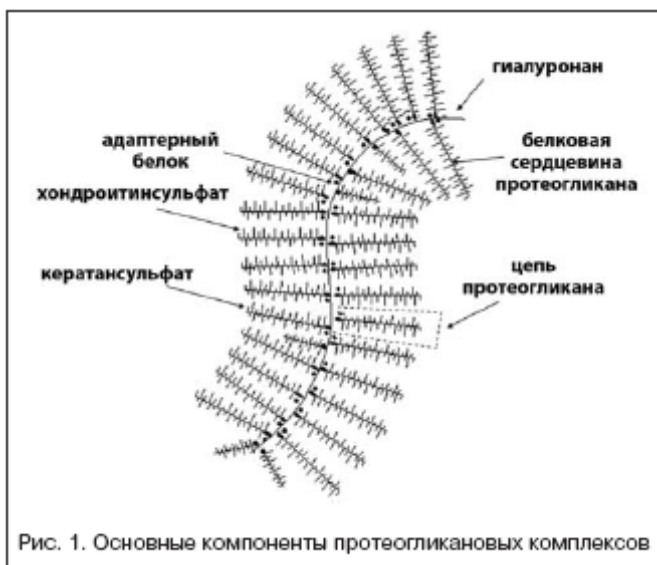
Далее мы систематически рассмотрим молекулярно-;клеточную биологию соединительной ткани, молекулярные механизмы гомеостаза магния, взаимосвязь концентраций магния и состояния метаболизма соединительной ткани.

Молекулярно-;клеточная биология соединительной ткани

Термин «соединительная ткань» принадлежит в основном к области физиологии и биомедицины. Для того чтобы приблизиться к молекулярным механизмам, которые могут быть вовлечены в ДСТ, мы должны оперировать терминами молекулярной биологии клетки, такими как «внеклеточная матрица», «межклеточная адгезия», «адгезия матрица–клетка», «протеогликаны» и др.

Сложность любой ткани человеческого тела при рассмотрении на молекулярном уровне просто ошеломляет, и в этом отношении соединительная ткань вовсе не исключение. Часто говорится, что основные компоненты соединительной ткани – это коллагеновые волокна, гибкие волокна, клетки и ремоделирующие ферменты. Но такого рода описания не отражают фактическую сложность ткани на молекулярном уровне и реальное число вовлеченных генов. Поэтому данный раздел представляет собой сжатое резюме результатов исследований макромолекул, лежащих в основе ультраструктуры соединительной ткани с целью формулировки молекулярных интерпретаций ДСТ.

Принципиальное отличие соединительной ткани от любого другого типа ткани – это избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. В молекулярной биологии внеклеточная матрица (ВКМ) определена, как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (такими как протеогликаны, коллагены, и эластин). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, эти структурные макромолекулы поддерживают структурную целостность тканей.



Именно матрица обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. Все макромолекулы, составляющие ВКМ, производятся клетками в матрице. В большинстве соединительных тканей матричные макромолекулы синтезируются фибробластами, а в специализированных типах соединительной ткани, таких как, например, хрящ и кость – хондробластами и остеобластами. ВКМ состоит из трех принципиальных компонентов: гелеобразной среды, коллагеновых волокон и эластиновых волокон.

Гелеобразная среда. Наиважнейший компонент внеклеточной матрицы – это гелеобразная среда, формируемая протеогликанами: чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов, присоединенных посредством ковалентных связей (рис. 1).

Многочисленные цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду глюкозаминогликана – полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронатом. Нити гиалуроната скрепляют структуру геля в единое целое, и этот полисахаридный «гель» может противостоять сжатию и растяжению ВКМ и в то же время обеспечивать быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью и клетками соединительной ткани.

Механически структура геля усилена посредством волокон трех основных типов: 1) коллагеновых волокон (состоящих главным образом из коллагена I), которые формируют скелет соединительной ткани; 2) гибких волокон (состоящих в основном из эластина и фибриллин), которые придают соединительной ткани эластичность; 3) сетчатых (или ретикулярных) волокон (коллаген III), которые образуют перекрестные связи между всеми другими волокнами и держат вместе все остальные компоненты ткани.

Гелеобразная субстанция ВКМ сформирована протеогликанами и многодоменными гликобелками. Протеогликаны прикрепляются к нитям гиалуроната, каждая из которых содержит более 25 тыс. мономеров гиалуроновой кислоты, каждая нить может иметь длину несколько десятков микрон. Гиалуронат синтезируется посредством гиалуронатсинтетаз (гены HAS1, HAS2 и HAS3) и деградируется посредством гиалуронидаз (гены HYAL2, HYAL3, HYAL4 и HYALP).

Протеогликаны содержат длинные цепочки полисахаридов, которые при физиологических условиях отрицательно заряжены вследствие ковалентно присоединенных сульфатов и уронатов. Для каждого типа протеогликана есть многочисленные белки, которые специфически связываются с этим протеогликаном, а также не менее многочисленные синтетазы, вовлеченные в синтез цепей глюкозаминогликанов и их присоединение в белковой сердцевине. Протеогликаны и соответствующие гены классифицируются согласно их глюкозаминогликаным цепям, и основные типы включают хондроитинсульфат протеогликан (гены CSPG1, CSPG2, CSPG3, CSPG4, CSPG5, CSPG6) и гепарансульфат протеогликан (перлекан, ген HSPG2).

Эти протеогликаны вовлечены в основном в образование основной структуры геля. Мутации в хондроитинсульфат протеогликанах могут приводить к скелетной дисплазии. Гепарансульфат протеогликан участвует в клеточной адгезии, обладает ангиогенными свойствами и генетические дефекты в гене перлекана приводят к хронической миотонии и скелетной дисплазии. Декорин (ген DCN) и люмикан (ген LUM) взаимодействуют с коллагеновыми волокнами и ограничивают диаметр волокон (см. ниже). Кератансульфатный протеогликан люмикан встречается в роговице и интерстициальных ВКМ сердца, аорты, скелетной мускулатуры, кожи и межпозвоночных дисков. Трансгенные мыши с дефицитом люмикана демонстрировали уменьшение в жесткости сухожилий, повышенную склонность к вывихам суставов и остеоартрит.

Ферменты, участвующие в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов, могут значительно влиять на структуру внеклеточной матрицы. Например, дефицит ксилозил β -1,4-галактозилтрансферазы 7 (ген B4GALT7) связан с одной из форм синдрома Элерса–Данло (склонность к вывихам, хрупкая или гиперэластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д., номер по OMIM 130000).

Многодоменные гликобелки включают фибронектин, ламинины и тенасцины. Данные белки состоят из десятков однородных структурных модулей (доменов), ковалентно связанных друг с другом с образованием цепей. Фибронектин (ген FN1) участвует в адгезии клеток к ВКМ, а также в процессах миграции клеток, заживления ран, свертывания крови и иммунного ответа. Ламинины (гены LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMA4; LAMB1, LAMB2; LAMC1, LAMC2) важны для дифференцирования, адгезии и миграции клеток; генетические дефекты в большинстве ламининов приводят к серьезным формам мускульной дистрофии и булезного эпидермолиза. Тенасцины (TNXB, TNC), вероятно, играют структурную роль, и дефекты в тенасцинах могут проводить к синдрому Элерса–Данло.

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Каждое коллагеновое волокно имеет несколько микрометров в диаметре и состоит из тысяч индивидуальных полипептидных цепей коллагенов, плотно упакованных вместе.

Коллагены (рис. 2) – одни из наиболее обильных белков во внеклеточной матрице и в соединительной ткани. В геноме человека существует около 50 генов, кодирующих различные коллагены, и продукты этих генов образуют более чем 20 типов коллагеновых волокон, найденных в самых различных тканях.

Коллагены различаются по их положению в ткани и по своему функциональному значению. Четыре основных типа коллагенов (I–IV) включают следующие гены: коллаген I (гены COL1A1, COL1A2) – основной компонент кости, который также присутствует в шрамах, сухожилиях и хрящах; коллаген II (ген COL2A1) – основной компонент хряща; коллаген III (ген COL3A1) формирует ретикулярные волокна, которые держат вместе внеклеточную матрицу; коллаген IV (гены COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6) формирует базальную ламину, на которой держится эпителий. Унаследованные и редко встречающиеся мутации в этих и других коллагенах в большинстве случаев приводят к болезни Элерса–Данло и булезному эпидермолизу.

Коллагеновые болезни могут возникать не только вследствие генетических дефектов в коллагенах, но также вследствие генетических дефектов, влияющих на биосинтез, посттрансляционные модификации, секрецию, самосборку и ремоделирование коллагенов. Все эти процессы, рассмотренные ниже, поддерживаются многими дополнительными белками и генами.

За синтезом проколлагенов на рибосоме следует гидроксирование специфических пролинов и лизинов. Эти посттрансляционные модификации зависят от аскорбиновой кислоты и необходимы для правильной сборки полипептидных цепей коллагена в коллагеновые фибриллы. Гидроксирование пролинов катализируется пролил-3-гидроксилазой 1 (ген LEPRE1/P3H1) и мутации в этом гене вызывают рецессивное метаболическое расстройство костей [20]. Коллагены также содержат

гидроксилированные лизины, к которым ковалентно прикрепляются полисахариды, стабилизирующие их структуру. Гидроксилирование поддерживается лизингидроксилазами (гены PLOD1, PLOD2, PLOD3), и мутации в этих генах приводят к дисплазии Элерса–Данло [21] и метаболическому расстройству костей [22]. Металлопротеиназа ADAMTS2 вырезает N–пропептид у проколлагенов типов I, II, V, и мутации в этом гене также вызывают болезнь Элерса–Данло [23].

Полипептидные цепи коллагена самособираются в коллагеновые фибриллы, которые впоследствии ассоциируются в коллагеновые волокна. Лизилоксидаза (ген LOX), а также лизилоксидазоподобные ферменты (гены LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом усиливая механическую прочность фибрил. Дефицит активности LOX обнаруживался у пациентов с синдромом Элерса–Данло [24]. Коллагеновые волокна присоединятся к клеточным мембранам через белки–адаптеры, такие как фибронектин (ген FN1) и многочисленные интегрины (более 20 генов). Протеогликан люмикан (ген LUM) и белок фибромодулин (FMOD) влияют на самосборку цепей коллагена, ограничивая размер фибрил. Эксперименты на животных указывают, что делеции этих генов приводят к симптомам, напоминающим болезнь Элерса–Данло и другие заболевания соединительной ткани человека.

Ген	Название фермента	Функция
MMP1	Фибробласт коллагеназа	Деградирует коллагены I, II, III
MMP2	Желатиназа А	Деградирует коллаген IV; активируется мембранно–связанными MMP (MMP14, MMP16, MMP17, MMP24, MMP25)
MMP3	Прожелатиназа (син. стромелизин)	Деградирует коллагены III, IV, IX и X, а также фибронектин, ламинины и протеогликаны
MMP8	Нейтрофил коллагеназа	Деградирует коллагены I, II, III
MMP9	Макрофаг желатиназа	Деградирует коллагены IV, V
MMP13	Коллагеназа 3	Деградирует коллаген II и в меньшей степени коллагены I и III

Ремоделирование (то есть деградация или протеолиз) коллагеновых волокон ВКМ производится посредством матриксных металлопротеиназ (ММП). Активность различных ММП имеет чрезвычайно широкий спектр биологических последствий, поскольку они деградируют большинство компонентов внеклеточной матрицы: интерстициальные коллагены и коллагены базальной мембраны, протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин и т.д. [25,26]. В геноме человека присутствуют не менее 200 ММП–подобных генов, включая собственно ММП (25 генов), мембранно–связанные ММП, ADAM протеиназы (дизинтегрин–металлопротеиназные домены), ADAMTS протеиназы (дизинтегрин–металлопротеиназные домены с тромбоспондиновым мотивом) и ряд других.

Несбалансированный протеолиз компонентов ВКМ, порождаемый избыточной активностью ММП, был связан с рядом заболеваний (в том числе, артрит, рак, атеросклероз, аневризм аорты и фиброз) [27]. Активность индивидуальных ММП может регулироваться взаимодействиями со специфическими ингибиторами тканевых металлопротеиназ (TIMP белки). Для каждой специфической ММП существует специфический TIMP белок (например, для MMP1 ингибитор TIMP1 и т.д.). Специфические ММП, которые деградируют коллагеновые волокна, таким образом удаляя основные структурные опоры соединительной ткани известны под названием коллагеназ (табл. 1). Важно отметить, что практически все внеклеточные ММП характеризуются весьма сходной полноатомной структурой индивидуальных глобул, и каждая глобула фермента включает четыре обязательных Ca^{2+} и два Zn^{2+} иона (рис. 3).

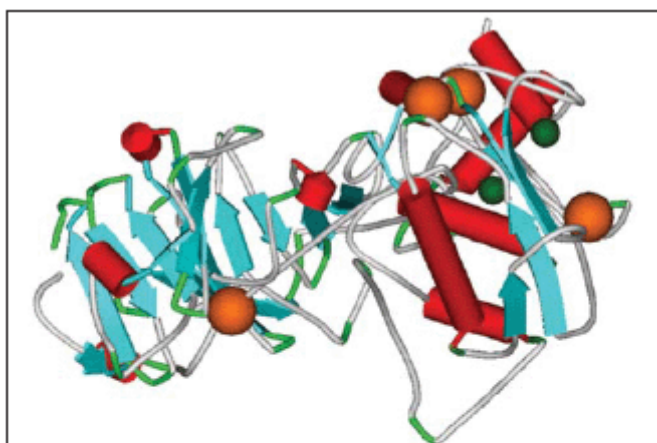


Рис. 3. Трёхмерная структура профермента MMP1 человека. Глобула (PDB код 1su3) состоит из двух структурных доменов, N-концевого каталитического (справа) и C-концевого регулирующего (слева). C-концевой домен определяет субстратную специфичность протеиназы, а также взаимодействует с TIMP белками (ингибиторами ММП). Четыре иона Ca^{2+} (большие сферы) и два иона Zn^{2+} (малые темные сферы) необходимы для катализа и стабилизации глобулы ММП. Рисунок был сделан с помощью программы WebLab Viewer (<http://www.msi.com>)

Эластиновые волокна ВКМ придают эластичность внеклеточной матрице и соединительной ткани. Основным компонент этих волокон – эластин. Эластин составляет приблизительно 50% сухого веса артерий. В отличие от коллагенов эластин представлен только одним геном (ELN на хромосоме 7). Мутации данного гена приводят к стенозу аорты и других артерий в результате чрезмерного количества клеток гладкой мышечной ткани в стенках артерий.

В отличие от коллагенов полипептидные цепи эластина не гликозилируются и не содержат гидроксизинов. После синтеза на рибосоме и гидроксирования пролиновых остатков прекурсор эластина секретируется в ВКМ, где он проходит через самосборку и поперечную сшивку между лизиновыми остатками. Гидроксирование пролинов и поперечная сшивка выполняются через те же биохимические пути, что и для коллагенов.

Гибкие эластиновые волокна не сформированы исключительно лишь эластином. Состоящая из эластиновых цепей сердцевина эластиновых волокон защищена снаружи гликобелками микрофибрил, которые включают фибриллины (гены FBN1, FBN3), фибулины (гены FBLN1, FBLN2, FBLN5) и эмилины (EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3,

EMILIN4). Эти сравнительно мало исследованные белки регулируют интерфейс между эластиновой сердцевинной и микрофибриллами, а также позволяют осуществлять тонкую подстройку эластичности волокон. Мыши с делецией гена EMILIN1 имеют повышенное кровяное давление вследствие возрастающего сопротивления в периферийной сосудистой системе и суженного просвета сосудов [29].

Гибкие волокна ремоделируются (деградируются) эластазами (гены ELA2A, ELA2B, ELA3B, ELA3A, ELA1, ELA2). Фактически некоторые из ММП – также эластазы (например, фермент MMP12 известен, как «эластаза макробактериофагов»).

Таким образом, представленное выше краткое описание функций белков внеклеточной матрицы позволяет сформулировать многочисленные молекулярные механизмы, через которые могла бы возникнуть дисплазия соединительной ткани. Любой дисбаланс в этой тонко настроенной системе соединительной ткани, будь то аномальная пролиферация ткани (вследствие, например, генетических дефектов в гене TGFBR1 рецептора TGF-?), избыточная деградация коллагенов, дефекты в структурных генах (протеогликанах, коллагенах, эластинах и т.д.) или аномалии в посттрансляционных модификациях, может приводить к ДСТ.

Для того, чтобы ограничиться механизмами, которые связывают именно дефицит магния и этиологию ДСТ, мы проанализируем молекулярные механизмы гомеостаза магния, а затем представим синтез имеющихся данных.

Молекулярные механизмы гомеостаза магния

Среди катионов, присутствующих в организме человека, ион магния (Mg^{2+}) находится на четвертом месте по распространенности (после натрия, калия и кальция). Mg^{2+} существенен для адгезии и миграции клеток, энергетического метаболизма, транскрипции ДНК, стабильности РНК, белкового синтеза, а также других клеточных функций.

В аннотированной последовательности генома человека существует не менее 290 генов и белковых продуктов, о которых известно, что они связывают Mg^{2+} как кофактор. Так как в геноме человека известна функция менее чем половины всех генов (14000 из 31000), можно предположить, что число магниезависимых белков будет превышать 500. Так что на молекулярном уровне спектр влияния магния на физиологию человека едва ли может быть описан в нескольких словах.

С физиологической точки зрения до 53% магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (мозг, сердце, мышцы, надпочечники, почки, печень). Только 10% всего магния в организме человека находится вне клеток, и 90% магниевых ионов концентрируются внутри клеток в форме $Mg^{2+} \cdot ATP$ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле и 10% в ядре).

У здорового человека концентрация магния в сыворотке крови поддерживается в достаточно узком диапазоне (норма 0,7–1,1 ммоль/л). Этот внеклеточный магний находится в непрерывном обмене с магниевыми запасами костей и мышечной ткани. Сбалансированная диета должна содержать? 400 мг магния в сутки, из которого адсорбируется, как правило, около 200 мг.

Уменьшение количества ежедневно принимаемого магния может компенсироваться возрастающей адсорбцией магния в кишечнике и уменьшением выделения его через почки. Эти процессы транспорта Mg^{2+} регулируются рядом гормонов, включая антидиуретический пептид, глюкагон, кальцитонин, гормон паращитовидной железы (паратгормон) и инсулин. Дефицит магния может сопровождаться вторичными ион-дефицитами, включая гипокалиемию, гипофосфатемию и гипокальциемию. Хронический дефицит магния может приводить к анорексии, тошноте и периодической слабости, к общему снижению тонуса мускулатуры, тахикардии, судорогам в мышцах, резко выраженной астенизации, вплоть до формирования синдрома хронической усталости.

Физиологически гипомагниезия может быть следствием уменьшенного приема пищевого магния, плохой адсорбции в тонком кишечнике или увеличения выделения через почки. Дефицит магния может быть генетически обусловленным или быть связанным с внешними факторами (несбалансированное питание, хронический эмоциональный стресс). В общих чертах, известные генетические заболевания, приводящие к отчетливой гипомагниезии, сравнительно редки (1:50000). Тем не менее гипомагниезия часто обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, ИБС, бронхиальной астмой. Обострение дефицита магния согласуется с ухудшением протекания этих заболеваний и развитием осложнений.

Биодоступность магния в организме регулируется рядом генов, среди которых TRPM6 и TRPM7 наиболее важны. Белок TRPM6 (англ. «transient receptor potential cation channel 6») является ионным каналом, транспортирующим двухвалентные катионы. TRPM6 специфически взаимодействует с другим Mg^{2+} -проницаемым каналом TRPM7, что приводит к сборке функциональных TRPM6/TRPM7 комплексов на поверхности клетки. Мутации в TRPM6 могут приводить к гипомагниезии и вторичной гипокальциемию. TRPM7 может быть вовлечен в дефицит магния, связанный с эмоциональным стрессом под действием катехоламинов.

При гипомагниезии увеличивается экспрессия и другого гена ионного транспортера SLC41A1 (сольват-транспортер типа 41.1): у мышей на безмагниевой диете экспрессия мРНК гена SLC41A1 увеличивается в почках, кишечнике и сердце. В дополнение к Mg^{2+} , SLC41A1 также может транспортировать Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} и Co^{2+} . Небольшие мембранные белки, включающие в себя FXYD-домены (домены, содержащие специфический фрагмент аминокислотной последовательности– фенилаланин–Х–тирозин–аспартат), также вовлечены в транспорт магния. Мутации аминокислотных остатков в белке FXYD2 приводили к почечной гипомагниезии.

Клаудины (гены CLDN16 и CLDN19) – трансмембранные белки, обнаруженные на плотных соединениях клеток. Плотные соединения клеток (англ. «tight junction»)

образуют барьеры, которые контролируют транспорт ионов и метаболитов поперек листа эпителиальных клеток, а также перемещение белков и липидов между апикальными и базолатеральными областями эпителиальных клеток. Ген CLDN16 (парацеллин 1) экспрессируется на плотных соединениях почечных эпителиальных клеток, находящихся на толстом восходящем отростке петли Генле, и играет центральную роль в реабсорбции двухвалентных катионов. Генетические дефекты в клаудине-16 были связаны с первичной гипомagneзией [44], а дефекты клаудина-19 приводят к почечной гипомagneзии с вовлечением глазной симптоматики (миопия, подвывих хрусталика).

Регулирует обмен магния и Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительный рецептор (ген CASR) – G-белок-связанный рецептор плазматической мембраны, который экспрессируется в паращитовидной железе и в почечных канальцах. Благодаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях циркулирующих кальция и магния CASR действует как сенсор (датчик), реагирующий на концентрацию катионов, и играет существенную роль в поддержании катионного гомеостаза. Дефекты в этом гене связаны как с гиперкальциемией, так и с гипокальциемией. Активация гена CASR Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительного рецептора уменьшает активность белковой киназы A (PKA).

Это приводит к уменьшению фосфорилирования клаудина-16, транслокации клаудина-16 в лизосомы, а в результате – к уменьшению реабсорбции магния в почечных канальцах.

Металлотионин 2А (MT2A), возможно, играет важную роль в защите клеток от воспалительных реакций. В физиологических условиях MT2A вовлечен в регулирование гомеостаза цинка. Аллель G полиморфизма +838 C/G соответствует повышению белка острой фазы MCP1 и уменьшению уровней цинка, меди и магния в эритроцитах, возрастанию уровня железа в плазме, а также повышенной склонности к образованию мягких атеросклеротических бляшек.

Вне зависимости от того, возникает ли аномалия в структуре соединительной ткани из-за аутоиммунного ответа, из-за абнормального метаболизма ткани и чрезмерной активности коллагеназ или же вследствие других причин, состояние соединительной ткани только улучшится, если активности коллагеназ и эластаз, а также биосинтетических ферментов глюкозаминогликанов (гиалуронансинтеаз, гиалуронидаз, б-галактозидаз) будут сбалансированы.

Достижение такого баланса, по всей видимости, достигается непосредственным эффектом воздействия адекватных доз ионов магния. Напротив, при дефиците Mg^{2+} синтез белков в соединительной ткани замедляется, активность MMP увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Анализ исследований, представленный в данной статье, позволил сформулировать ряд принципиально новых молекулярных механизмов взаимосвязи между Mg^{2+} и ДСТ. Наиболее вероятными механизмами являются следующие:

- 1) дестабилизации тРНК и сплайсеосом;

- 2) деактивация гиалуронансинтеаз и повышение активности гиалуронидаз;
- 3) активация матричных металлопротеиназ;
- 4) инактивация эластаз;
- 5) активация трансглутаминазы и лизилоксидазы, а также
- 6) аутоиммунные реакции, обусловленные аллелем bw35 гена HLA-B.

Нельзя исключить возможность того, что часто встречающиеся нуклеотидные полиморфизмы в соответствующих генах могут влиять на состояние соединительной ткани. Подтверждение сформулированных молекулярных механизмов позволит провести обоснованные медико-генетические исследования постгеномного характера. Экспериментальные исследования предлагаемых молекулярных механизмов должны включать подробный анализ ультраструктурных изменений в СТ, порождаемых Mg^{2+}/Ca^{2+} дефицитом, гистологический и ультраструктурный анализ тканей пациентов с ДСТ, анализ взаимоотношений между активностью ММП и Mg^{2+} *in vitro*, в клетках в культуре а также *in vivo* и др.