

# Роль аминокислот в поддержании структурной целостности волокон коллагена: возможности заместительной терапии

## Е.Е. Румянцева

кандидат медицинских наук,  
дерматовенеролог, косметолог,  
научный консультант по  
эстетической медицине компании  
«Валлекс М»

## А.Н. Саромыцкая

дерматовенеролог, косметолог,  
директор Центра эстетической  
медицины и косметологии  
«Профессионал» (Волгоград)

## М.А. Ковальская

дерматовенеролог, косметолог,  
руководитель клиники  
эстетической медицины  
«Частная практика»  
(Лимассол, Кипр)

Кожа — один из самых крупных органов: ее вес равен 8% от общего веса тела человека. Содержание белка в коже составляет 22%, и это одна восьмая часть всех белковых структур организма. Если ориентироваться на содержание азота, то 70% белкового состава кожи приходится на **коллаген** [1].

## Строение и функции коллагеновых волокон

Благодаря своей исключительной прочности волокна коллагена обеспечивают структурную целостность многих паренхиматозных органов (печени, почек, кишечника, легких, сердца), составляют белковый матрикс костей, зубов, хрящей, связок и сухожилий. В составе соединительной ткани коллаген поддерживает структуру кожи и кровеносных сосудов.

В организме человека к настоящему времени обнаружено свыше 20 различных типов коллагена, причем в различных тканях преобладают разные типы, что определяется той ролью, которую коллаген играет в конкретном органе или ткани. Например, в сухожилиях коллаген формирует плотные, параллельно расположенные волокна, которые позволяют этим структурам выдерживать большие механические нагрузки. В роговице глаза коллаген участвует в образовании десцеметовых мембран, обеспечивающих прозрачность этой структуры и участвующих в преломлении световых лучей. В дерме фибриллы коллагена формируют упорядоченную сеть, особенно хорошо развитую на участках кожи, испытывающих сильное давление (подолы, локти, ладони) (**рис. 1**). В заживающей ране волокна коллагена ориентированы хаотично.

95% всего коллагена в организме человека составляют коллагены I, II и III типов, которые образуют очень прочные фибриллы, что и позволяет им выполнять механическую, опорную функцию в составе костей, сухожилий, хрящей, кожи и кровеносных сосудов. Эти же типы коллагена (их еще называют интерстициальными) участвуют в образовании стромы паренхиматозных органов.

Уникальные биомеханические свойства волокон коллагена (гибкость и прочность на разрыв при довольно низкой эластичности) связаны с первичной и пространственной структурами белка. Молекулы коллагена состоят из трех полипептидных цепей, называемых  $\alpha$ -цепями. Идентифицировано более 20 видов  $\alpha$ -цепей, большинство из которых имеют в своем составе около 1000 аминокислотных остатков. Молекула коллагена I типа состоит из  $\alpha 2$ -спирали и двух  $\alpha 1$ -спиралей. Все  $\alpha$ -цепи несколько отличаются последовательностью аминокислот, однако при этом наблюдаются и общие закономерности.

Особенность первичной структуры  $\alpha$ -цепей коллагена заключается в том, что каждая третья аминокислота полипептидной цепочки является **глицином**, около 25% аминокислотных остатков составляют **пролин** или **гидроксипролин**, около 11% — аланин, также встречается такая необычная для белков аминокислота, как **гидроксисилизин**. В коллагене отсутствуют цистеин и триптофан, а гистидин, метионин и тирозин находятся лишь в очень небольшом количестве. Полипептидную цепь коллагена можно представить как последовательность триплетов Гли-Х-У («коллагеновый мотив»), где «Х» и «У» могут быть любыми аминокислотами, но чаще в положении «У» стоит пролин, а в положении «Х» — гидроксипролин или гидроксисилизин.

Сеть коллагеновых волокон  
в дермальном слое кожи

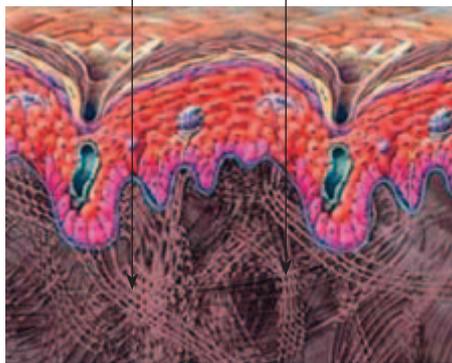


Рис. 1. Коллагеновая сеть в дермальном слое кожи (схематичное изображение)

## Глава 2. Мезотерапия: терапевтические и эстетические возможности

Аминокислотные остатки, специфичные для молекулы коллагена, — гидроксипролин и гидроксилизин — не образуются из соответствующих свободных аминокислот. Окисление пролина и лизина происходит уже после их включения в полипептидную цепь с участием ферментов пролилгидроксилазы или лизилгидроксилазы, т.е. в процессе **посттрансляционной модификации** коллагена.

Гидроксилирование остатков пролина и лизина в молекуле коллагена катализируется гидроксилазами, имеющими в активном центре ионы железа. В качестве кофермента выступает аскорбат. Симптомы дефицита витамина С, такие, как выпадение зубов, кровоточивость десен или повреждения кожи, объясняются нарушением биосинтеза коллагена.

После завершения гидроксилирования при участии специфических гликозилтрансфераз в состав молекулы белка вводятся углеводы — галактоза или галактозилглюкоза, которые образуют ковалентную O-гликозидную связь с гидроксильной группой гидроксипролина.

Еще до экскреции молекул коллагена во внеклеточное пространство происходит стабилизация тройной спирали образованием дисульфидных связей после окисления остатков цистеина.

### Роль специфичных аминокислот в формировании структуры коллагена

Каждая из аминокислот — глицин, пролин, гидроксипролин и гидроксилизин — имеет большое значение для формирования пространственной структуры коллагеновых фибрилл. Пролин благодаря наличию гидрофобной цепи определяет формирование изгибов полипептидной цепи, стабилизируя левозакрученную спиральную конформацию.

Лизин относится к группе незаменимых (эссенциальных) аминокислот, синтезируется в организме человека в крайне малом количестве, и основным источником его поступления — пища. Глицин и пролин не являются незаменимыми и синтезируются в организме. Но... при условии наличия достаточного количества азота, источником которого являются все те же аминокислоты в составе белковой пищи.

Спирализованные полипептидные цепи, перевиваясь друг около друга, образуют трехцепочечную правозакрученную суперспиральную структуру, называемую **тропоколлагеном** (рис. 2). Цепи удерживаются друг около друга за счет водородных связей, возникающих между функциональными группами аминокислот. «Жесткие» аминокислоты — пролин и гидроксипролин — ограничивают вращение полипептидного стержня и поддерживают стабильность тройной спирали. Глицин — самая маленькая аминокислота — всегда находится в месте пересечения цепей, обеспечивая их плотное прилегание друг к другу.

В результате скручивания полипептидных цепей два других радикала аминокислот из триады Гли-Х-У оказываются на наружной поверхности молекулы тропоколлагена

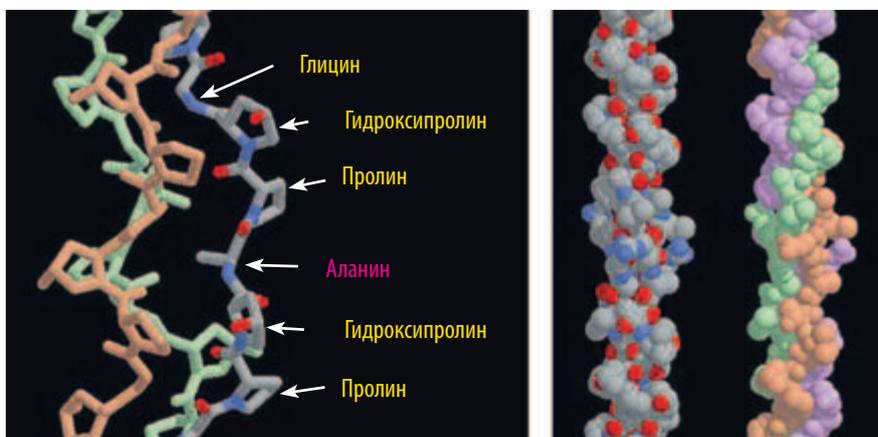


Рис. 2. Пространственная структура α-цепей коллагена и схематичное изображение тройной спирали тропоколлагена

Гидроксилазы пролина и лизина содержат в активном центре ион железа  $Fe^{2+}$ . Для сохранения железа в активной форме необходимо присутствие восстанавливающего агента, роль которого выполняет кофермент гидроксилаз — *аскорбиновая кислота*, которая легко окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту.

Внутри клеток происходит сборка трехспиральных молекул проколлагена — предшественника коллагена. Во внеклеточном матриксе от макромолекул проколлагена отщепляются концевые пептиды и образуется коллаген.

Необходимо четко разграничивать понятия «*коллагеновые фибриллы, волокна*» и «*коллаген*».

Первые понятия по существу являются морфологическим и не могут быть сведены к биохимическим представлениям о коллагене как о белке. Коллагеновое волокно представляет собой гетерогенное образование и содержит кроме фибрилл белка коллагена другие небелковые химические компоненты.

гена, что также обеспечивает поддержание определенной пространственной конформации.

Основа структурной организации коллагеновых фибрилл — ступенчато расположенные параллельные ряды молекул тропоколлагена, которые сдвинуты на 1/4 длины относительно друг друга. На электронных микрофотографиях фибрилл видны некоторые промежутки между молекулами тропоколлагена. Предполагается, что в костной ткани они выполняют роль центров минерализации, где откладываются кристаллы фосфата кальция. В целом же такое строение фибрилл способствует формированию максимальной устойчивости к растяжению.

Фибриллы коллагена образуются спонтанно, путем **самосборки**. Собранные из фрагментов фибриллы не являются зрелыми и не обладают достаточной прочностью. Со временем коллагеновые фибриллы укрепляются внутри- и межпочечными ковалентными сшивками (такие процессы происходят только в коллагене и эластине). Сшивка осуществляется следующим образом:

- внеклеточный медьсодержащий фермент лизилоксидаза осуществляет окислительное дезаминирование аминокрупп в некоторых остатках лизина и гидроксизина с образованием реактивных альдегидов. Для этих реакций необходимо присутствие витаминов РР и В<sub>6</sub>;
- образовавшиеся альдегидные группы участвуют в формировании ковалентных связей между собой, а также с остатками лизина или гидроксизина соседних молекул тропоколлагена.

Количество поперечных связей в фибриллах коллагена зависит от функции и возраста ткани. Например, между молекулами коллагена ахиллова сухожилия сшивок особенно много, так как для этой структуры важна большая механическая прочность.

При снижении активности лизилоксидазы, а также при недостатке в организме меди или витаминов РР и В<sub>6</sub> образование поперечных сшивок нарушается и, как следствие, снижаются прочность и упругость коллагеновых фибрилл. Такие структуры, как кожа, сухожилия, кровеносные сосуды, становятся менее прочными, легко повреждаются.

Таким образом, аминокислотная последовательность в полипептидных цепях коллагена и многообразные процессы посттрансляционной модификации позволяют сформировать уникальную по своим механическим свойствам волокнистую структуру, обладающую огромной прочностью. Нарушения процессов синтеза и модификации молекул белка приводят к развитию тех или иных болезней. Причинами таких нарушений могут быть как врожденные генетические патологии, так и нутритивный дефицит белка, витаминов и минералов, участвующих в качестве кофакторов в процессе биосинтеза коллагена.

## **Возрастные изменения структуры и свойств коллагенового каркаса дермы**

Напомним, что в обычных условиях коллаген не растворяется в воде, а лишь набухает, привлекая и связывая воду. Известные протеолитические ферменты (пепсин, трипсин, папаин) расщепляют только растворимые фрагменты коллагеновых фибрилл. Ферментами, способными полностью перевести коллаген в растворимое состояние, являются **коллагеназы**.

Коллагеназы представляют большое семейство ферментов — матриксных металлопротеиназ (ММР). ММР принимают активное участие в нормальных биохимических процессах. Повышение уровня этих ферментов наблюдается при имплантации оплодотворенной яйцеклетки, во время фолликулярной фазы менструального цикла, а также при опухолевых процессах.

ММР 1 (или коллагеназа 1) синтезируется рядом клеток: нормальными и трансформированными фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, макрофагами. Именно этот фермент осуществляет гидролиз трех типов интерстициального коллагена — I, II и III.

Равновесие процессов синтеза и деструкции коллагена определяет целостность и функциональную полноценность коллагенового каркаса тканей, в том числе и дермы. Дисбаланс этих процессов приводит к неблагоприятным последствиям.

## Глава 2. Мезотерапия: терапевтические и эстетические возможности

В частности, процесс старения кожи связывают с угнетением темпов образования коллагена из-за снижения синтетической активности фибробластов. Есть данные и о том, что со временем происходит накопление дефектных молекул с чрезмерно стабилизированной структурой, в силу чего они становятся «неудобоваримыми» для коллагеназы, т.е. и темпы деградации белка уменьшаются.

Каким образом «стареет» коллаген?

С возрастом количество поперечных связей в фибриллах коллагена в составе любой ткани возрастает, что приводит к замедлению скорости его обмена у пожилых и старых людей. Кроме указанных выше физиологических механизмов возрастная стабилизация структуры коллагена происходит путем неферментативного гликозилирования. Коллаген в составе соединительнотканых волокон связывается с сахарами по остаткам лизина и оксилизина, что мешает образованию нормальных поперечных швов между молекулами [2]. При этом белковая структура теряет гидрофильность, уменьшается ее растяжимость, она становится хрупкой. Образование поперечных связей также связано с процессами свободнорадикального окисления.

Опасными последствиями гиперстабилизации структуры коллагеновых волокон становятся снижение эластичности сосудистой стенки, изменение проницаемости базальной мембраны почечных клубочков, повышенная жесткость и ригидность хрящевой ткани. Подобные изменения коллагена в составе капсулы хрусталика глаза приводят к развитию катаракты. Что касается кожи, то наиболее заметные ее изменения происходят у больных диабетом: в этом случае интенсивность реакций неферментативного гликозилирования белков особенно велика. Клиническое отражение этих процессов — ангиопатия и трудно поддающиеся лечению язвы нижних конечностей («диабетическая стопа»).

Поскольку общее количество коллагена в коже с возрастом уменьшается, можно предположить, что в каждый возрастной период относительное равновесие процессов синтеза и деструкции поддерживается, но с течением времени оно смещается на все более низкий уровень (**рис. 3**) [3]. В таких условиях коллагеназы находятся преимущественно в неактивной форме под жестким контролем своих ингибиторов — TIMP (тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ).

Как же «раскачать» установившееся равновесие? Для этого есть несколько путей.

Во-первых, можно активизировать процессы деградации коллагена. Экспрессия и активация матриксных металлопротеиназ происходят в условиях воспаления, стимулированного механической, физической или химической травмой. Если переходить в плоскость косметологии, к таким воздействиям можно отнести дермабразию, обработку кожи мезороллером, химический или лазерный пилинг, воздействие на кожу интенсивным импульсным светом, электромагнитным излучением радиочастотного диапазона, ультразвуковыми волнами и т.д. Травма и воспаление активизируют коллагеназы, происходит усиленное расщепление поврежденного коллагена, накапливаются продукты его деградации, что и служит стимулом для синтеза коллагена *de novo*.

Менее травматичный путь связан с воздействием на фибробласты, которые должны обеспечивать продукцию коллагена. По мере старения все большее количество клеток переходит в «спящий режим», принимая округлую форму (типичный фенотип неактивных клеток). Активизировать синтетическую функцию клеток, равно как и пролиферацию, можно введением комплекса клеточных факторов роста, например, в составе препаратов на основе экстракта плаценты, или обогащенной тромбоцитами плазмы, или же используя синтетические комплексные и монопрепараты. А можно прямо в стареющую кожу ввести культуру собственных активных фибробластов [5]. Внутридермальное введение препаратов на основе высокомолекулярной нативной или же стабилизированной гиалуроновой кислоты также приводит к стимуляции синтеза коллагена фибробластами и ограничению его деградации [6].

Безусловно, все описанные выше препараты и методы оказывают многостороннее воздействие, и, вычленив лишь один фактор, мы сознательно упрощаем ситуацию, но не искажаем ее.

Еще одна возможность активизации синтеза коллагена видится во введении в кожу конечных продуктов его гидролиза — аминокислот. Согласно принципу Ле Шателье, внешнее воздействие на систему, находящуюся в состоянии равновесия, приводит

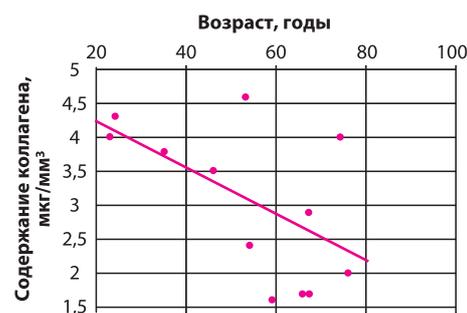


Рис. 3. Изменение содержания коллагена в коже с возрастом [3, 4]