



УДК 51-76: 612.751.2
ББК 58

РЕЦЕПТОРНЫЙ АППАРАТ ХОНДРОЦИТОВ КАК ОБЪЕКТ УПРАВЛЕНИЯ В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Крылов Павел Андреевич

Аспирант кафедры биоинженерии и биоинформатики
Волгоградского государственного университета
pavelcarboxyfluorescein@yandex.ru
Проспект Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Исследование посвящено разработке базы данных рецепторного аппарата хондроцитов и его изменений под действием различных факторов. Полученная база данных станет основой математической модели, которая поможет в решении различных задач в биорегенеративной медицине суставов.

Ключевые слова: рецепторный аппарат хондроцитов, хрящевая ткань, базы данных, тканевая инженерия.

В настоящее время для упрощения доступа к экспериментальным и справочным данным применяются биологические базы данных. Это позволяет систематизировать все полученные данные по поставленной проблеме и выстроить связи, которые отвечают за взаимодействие всех элементов системы. Использование таких баз дает возможность для проведения различных аналитических операций.

В соответствии с наиболее распространенной точкой зрения, остеоартроз относится к мультифакторной патологии, в возникновении и развитии которой принимают различные генетические дефекты, механические и биохимические факторы воздействия со стороны организма. Их суммарный эффект приводит к дестабилизации нормальных взаимоотношений между деградацией и синтезом компонентов матрикса в суставном хряще и подлежащей кости. На молекулярном уровне это можно представить как результат экспрессии и супрессии отдельных рецепторов внутри их ограниченного множества семейств рецепторов, ответственных за клеточный цикл, метаболизм и межклеточную сигнализацию в хрящевой ткани [2; 9].

Уникальной особенностью суставного хряща, как всех опорных тканей, является то, что его основные функциональные свойства во многом определяются наличием высокоспецифичного внеклеточного матрикса. Также на функциональные свойства влияет строение хряща и обмен веществ в нем [2; 3]. Постоянное ремоделирование матрикса происходит за счет деятельности клеток хондрального ряда, регуляция функций которых непосредственно осуществляется сложным комплексом гуморальных механизмов, например, действие фактора роста, поскольку суставный хрящ не содержит сосудов и нервных окончаний [6]. Серьезные расхождения между биологической природой суставного хряща и его функциональными нагрузками у современного человека определяют повышенный риск к механическим повреждениям и склонность к развитию дегенеративных поражений [3]. В настоящее время есть подтверждения того, что регуляция функционирования хондроцитов напрямую зависит от воздействия различных факторов на рецепторный аппарат хондроцитов. Результат этого взаимодействия отражается на регуляции синтеза внеклеточного матрикса [10], регуляции про-

цессов дифференцировки хондроцитов [1], и процесса запрограммированной клеточной смерти – апоптоза [1; 8].

Разрушение хряща разной степени может происходить при любых воспалительных процессах в суставе. Разрушению протеолитическими ферментами подвергается внеклеточный матрикс хрящевой ткани, который постепенно утрачивает устойчивость к механическим нагрузкам. Появление в хрящевой ткани продуктов нарушенного обмена веществ вызывает метаболические повреждения хондроцитов. Метаболические нарушения происходят в результате сбоя работы рецепторного аппарата хондроцитов. Из-за нарушения обмена веществ происходит деградация внеклеточного матрикса. В результате хрящ утрачивает эластичность и начинает фрагментироваться.

При остеоартрозе можно выделить несколько стадий повреждений хряща [2; 11].

На первой стадии увеличивается проницаемость хрящевой ткани, уменьшается эластичность и плотность матрикса.

Вторая стадия остеоартроза характеризуется двумя процессами – усилением синтеза молекул матрикса и клеточной пролиферацией, а также разрушением компонентов матрикса. Проллиферация хондроцитов регулируется действием различных факторов на рецепторы, которые экспрессированы на хондроцитах [1].

Третья стадия характеризуется полным отключением синтетического аппарата хондроцитов, так как происходит резкое снижение клеточной популяции хондроцитов за счет запуска апоптоза [1; 8].

Цель работы – сформировать базу данных рецепторного аппарата хондроцитов как объект управления молекулярными процессами: синтеза внеклеточного матрикса, регуляции дифференцировки, апоптоза хондроцитов и ремоделирования тканеинженерных конструкций.

Материал и методы исследования

Для составления адекватной и современной базы данных был осуществлен поиск информации в отечественной и зарубежной литературе. Основными открытыми источниками информации стали ресурсы PubMed, PubMedCentral, PDB и статьи в Научной элек-

тронной библиотеке Российского индекса научного цитирования (Elibrary), в которых были освещены актуальные на сегодняшний день результаты исследования функциональных свойств рецепторного аппарата у хондроцитов в различных условиях. Далее автором был проведен анализ статей за 10-ти летний период (более 300 источников), после чего ключевые данные были внесены в базу данных.

Для проектирования базы данных использовался Microsoft Office Access, макет базы данных был получен с помощью Microsoft Visio. Для построения базы данных были использованы следующие критерии: адекватность, полнота, устойчивость. С учетом этих критериев был сформирован следующий список таблиц и полей базы данных:

ReceptorTable (таблица рецепторов):

- Short Name (общепринятое сокращение рецептора);

- Full Name (полное наименование рецептора);

- Functions Description (название функции);

- Apoptosis Role Degree (степень участия в инициации апоптоза);

- Diff Stages Description (название стадий дифференцировки хондроцитов);

- Diff Stage (порядковый номер стадии дифференцировки);

- Synthesis Influence Degree (влияние на активность синтеза матрикса);

- Structure Description (молекулярное строение рецептора);

- Molecular Mass (молекулярная масса);

- Coding Gene (кодирующий ген);

- Picture Link (3D модель рецептора).

Ligands Table (таблица лигандов):

- Short Name (общепринятое сокращение лиганда);

- Full Name (полное наименование лиганда).

Interactions Table (Таблица взаимодействия лиганда и рецептора).

Markers Table (Таблица маркеров):

- Name (наименование маркера).

Interactions Markers Table (маркер показывающий взаимодействие рецептора и лиганда).

С помощью поля «Apoptosis Role Degree» (степень участия в инициации апоптоза) мы акцентируем внимание на ключевых рецепторах,

которые запускают механизмы запрограммированной клеточной гибели хондроцитов под действием различных факторов. Поле «Diff Stages Description» включает в себя определенные стадии дифференцировки хондроцитов: мезенхимная клетка → прехондроцит → ранний хондроцит → призматический хондроцит → гипертрофический хондроцит. Каждая стадия дифференцировки запускается под действием различных факторов, которые взаимодействуют с определенными рецепторами на хондроцитах. Поле «Synthesis Influence Degree» позволит оценить степень участия каждого рецептора хондроцита в синтезе внеклеточного матрикса.

Остальные поля в базе данных отражают общую информацию о рецепторе, лиганде и маркере: Full Name (полное наименование), Short Name (общепринятое сокращение), Structure Description (молекулярное строение), Molecular Mass (молекулярная масса), Coding Gene (кодирующий ген), 3D модель рецептора, лиганды (факторы), Picture Link (3D модель рецептора). Таблицы Interactions Table (Таблица взаимодействия лиганда и рецептора) и Interactions Markers Table (Таблица маркер, показывающий взаимодействие рецептора и лиганда) отражают процесс взаимодействия рецептора и лиганда.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа источников была спроектирована следующая база данных.

Данная база данных наглядно показывает взаимодействие определенного рецептора с ключевым лигандом связь Receptor Table – Ligands Table, их взаимодействие запускает различные функциональные процессы в хондроцитах. На основании запущенных процессов начинается синтез определенных маркеров (факторов), за счет которых мы можем судить о запуске какого-либо процесса в хондроцитах. Соответствующие взаимодействия зафиксированы в таблице Interactions Markers Table. Далее мы определяем, какой маркер соответствует запущенному процессу таблица Markers Table. Спроектированная нами база данных позволяет по-новому взглянуть на функционирование рецепторного аппарата хондроцитов как на объект управления в тканевой инженерии хрящевой ткани. Это облегчает экспертные действия при разработке новых тканеинженерных технологий, используемых для восстановления суставного хряща. Так как ключевой проблемой является обеспечение полного последовательного ремоделирования конструкции в собственный хрящ, то предложенная база данных может использоваться для подбора управляющих воздействий на процессы заселения, пролиферации, дифференцировки и адекватной фенотипической экспрессии клеток в веществе скаффолда и будущего экстрацеллюлярного матрикса хряща [4; 5; 7].

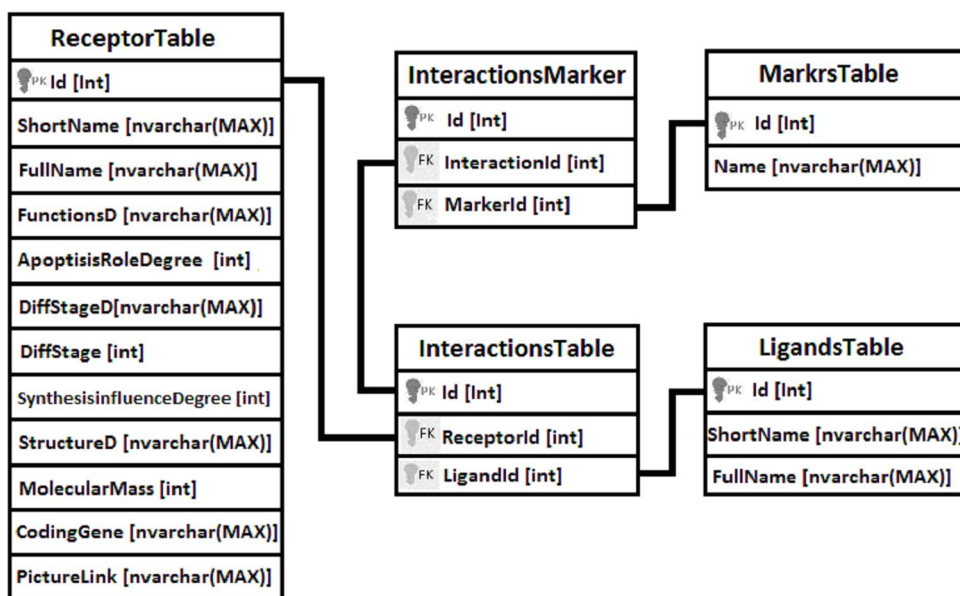


Рис. Диаграмма Entity-Relationship базы данных рецепторного аппарата хондроцитов

Заключение

Описанная в настоящей работе база данных – это новый шаг для понимания и систематизации процессов, происходящих в хрящевой ткани, опосредованных взаимодействием рецепторного аппарата с сигнальными молекулами. В будущем планируется на основе данной базы построить математическую модель, которая будет выполнять функцию прогноза развития различных процессов, происходящих в хрящевой ткани под действием различных факторов. Это позволит использовать полученную базу данных как инструмент в аналитической биологии и биорегенеративной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гистология, эмбриология, цитология: учебник // под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 408 с.
2. Маланин, Д. А. Восстановление поврежденных хряща в коленном суставе / Д. А. Маланин, В. Б. Писарев, В. В. Новочадов. – Волгоград : Волгоградское научное издательство, 2010. – 518 с.
3. Маланин, Д. А. Морфологическая характеристика регенератов после холодноплазменной обработки экспериментальных неполнослойных повреждений гиалинового хряща / Д. А. Маланин, А. Л. Жуликов, В. В. Новочадов // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11, Естественные науки. – 2011. – № 2 (2). – С. 33–40.
4. Маланин, Д. А. Инновационные технологии в восстановлении коленного сустава при его повреждениях и заболеваниях / Д. А. Маланин, В. В. Новочадов, О. Г. Тетерин, И. А. Сучилин, А. Л. Жуликов

// Вестник Волгоградского государственного университета. – 2009. – №2. – С. 7–13.

5. Новочадов, В. В. Проблема управления клеточным заселением и ремоделированием тканеинженерных матриц для восстановления суставного хряща (обзор литературы) / В. В. Новочадов // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11, Естественные науки. – 2013. – №1. – С. 19–28.
6. Новочадов, В. В. Ремоделирование суставного хряща в условиях эндогенной интоксикации / В. В. Новочадов, Н. М. Гайфуллин, Д. М. Фролов // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10 (2). – С. 271–275.
7. Новочадов, В. В. Зональная организация регенератов после пластики экспериментальных полнослойных дефектов суставного хряща матрицами на основе гидроксиапатита и коллагена / В. В. Новочадов, Д. А. Маланин, Н. М. Гайфуллин, И. А. Сучилин // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11, Естественные науки. – 2011. – №1 (1). – С. 41–47.
8. Intekhab-Alam, N. Y. Urocortin protects chondrocytes from NO-induced apoptosis: a future therapy for osteoarthritis? / N. Y. Intekhab-Alam, O. B. White, S. J. Getting // Citation: Cell Death and Disease. – 2013. – Vol. 4. – 717p.
9. Novochadov, V. V. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review) / V. V. Novochadov // European Journal of Molecular Biotechnology. – 2013. – Vol. 1, №1. – P. 5–10.
10. Susan, R. Localization of Extracellular Matrix Receptors on the Chondrocyte Primary Cilium / R. Susan // J Histochem Cytochem. – 2006. – Vol. 54. – №9. – P. 1005–1014.
11. Vies-Tuck, M. L. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis / M. L. Vies-Tuck, A. E. Wluka, Y. Wang et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – 16 (3). – P. 337–342.

**CHONDROCYTES RECEPTOR APPARATUS AS A CONTROL OBJECT
IN CARTILAGE TISSUE ENGINEERING**

Krylov Pavel Andreevich

Postgraduate Student, Bioengineering and Bioinformatics Department,
Volograd State University
pavelcarboxyfluorescein@yandex.ru
Prospect Universitetsky, 100, 400062 Volograd, Russian Federation

Abstract. The author creates a database of the chondrocytes receptor and its changes under the influence of various factors. The database will become a basis of the mathematical model which can help to accomplish various tasks in bioregenerative medicine.

Key words: receptors, chondrocyte, cartilage, database, tissue engineering.