

Черникова А.Н., Поздеева В.О., Бахтин В.М., Шамбатов М.А., Изможерова Н.В.

**РОЛЬ МАГНИЯ В ИНТЕГРИН-КОЛЛАГЕНОВЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Chernikova A.N., Pozdeeva V.O., Bakhtin V.M., Shambatov M.A.,
Izmozherova N.V.**

MAGNESIUM ROLE IN INTEGRIN-COLLAGEN INTERACTIONS

Chair of pharmacology and clinical pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: alyona.chernicova2014@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены основные вопросы роли магния в реализации функции интегриновых рецепторов, начиная от стабилизации структуры интегринов и заканчивая регуляцией их взаимодействия с матриксом соединительных тканей. Приведён анализ влияния дефицита магния на развитие и функционирование соединительных тканей.

Annotation. The article deals with magnesium role in the integrins' functioning including their structure stabilization and regulation of their interaction with connective tissues matrix. The analysis of magnesium deficiency effect on the connective tissues development and functioning is presented.

Ключевые слова: магний, дефицит магния, соединительные ткани, интегрины, коллаген.

Key words: magnesium, magnesium deficiency, connective tissues, integrins, collagen.

Введение

Магний - четвертый по содержанию минералом в организме, являющийся кофактором более 300 ферментативных реакций, в которых он имеет решающее значение для метаболизма аденозинтрифосфата (АТФ). В настоящее время считается, что дефицит магния способствует возникновению многих заболеваний, и роль магния как терапевтического агента проверяется в многочисленных крупных клинических испытаниях.

Магний оказывает влияние на активность интегриновых рецепторов хондроцитов, и дефицит магния может приводить к неспособности хондроцита связываться с матриксом, что приведет к нарушению целостности хряща.

Физиологическая роль магния в организме

Mg^{2+} играет важную роль в интегрин-коллагеновых взаимодействиях.

Интегрины – это основное семейство рецепторов поверхностной адгезии клеток, которые экспрессируются во всех многоклеточных организмах. Интегрины могут включать 18 α -субъединиц и 8 β -субъединиц, которые объединяются в 24 различных гетеродимера, распознающих различные наборы внеклеточных лигандов. В качестве молекул адгезии интегрины могут опосредовать межклеточные, клеточно-матричные и клеточно-патогенные взаимодействия. Большинство интегринов экспрессируются на поверхности клеток в неактивном состоянии, в котором они ни связывают лиганды, ни играют сигнальную роль [4, 6].

Интегрины являются трансмембранными белками I типа (однопроходные, прикрепленные к липидной мембране с помощью якорной последовательности) с длинными эктодоменами, короткими трансмембранным и цитоплазматическим доменами. Часть α -субъединиц включает дополнительный автономный фолдинг-домен из ~200 аминокислот, называемый вставленным доменом (I-домен). Интегрины можно разделить на два подсемейства: αI -содержащие и αI -не содержащие интегрины. Электронная микроскопия и рентгеноструктурные исследования кристаллической структуры нескольких интегринов (например, $\alpha IIb\beta 3$, $\alpha V\beta 3$, $\alpha X\beta 2$) независимо показали, что общая форма эктодомена интегрин – большая «головка» на двух длинных «ножках» с гибкими «колениками». В αI -содержащих интегрин α -головка состоит из β -домена и αI -домена, в то время как в αI -не содержащих интегрин α -головку образует только один β -домен. В αI -содержащих интегрин домен αI является лигандсвязывающим, тогда как домен βI образует основной лигандсвязывающий карман в αI -не содержащих интегрин [6].

Регуляция аффинности интегрин тесно связана с его глобальными и локальными конформационными перестройками. Доказано, что интегрин существуют по меньшей мере в трех конформационных состояниях: изогнутой конформации с закрытой головкой, раскрытой конформации с закрытой головкой и раскрытой конформации с открытой головкой, которые соответствуют состояниям низкого, среднего и высокого сродства соответственно [6].

Предполагается, что активация интегрин сопровождается открытием границы раздела головка-хвост по типу складного ножа, вытяжением лигандсвязывающей головки гетеродимера интегрин в сторону от плазматической мембраны. Интегрин клеточной поверхности находятся в равновесии между этими конформационными состояниями, которое может нарушаться под воздействием определенных стимулов, таких как ионы магния [5, 6].

Двухвалентные катионы необходимы для реализации функций интегрин – начиная от стабилизации его структуры и заканчивая его взаимодействием с лигандом и модуляцией их связывания. Удаление двухвалентных катионов полностью ингибирует связывание интегрин и лиганда. Физиологически большинство интегринов находятся в состоянии покоя в присутствии 1 ммоль

Ca^{2+} и 1 ммоль Mg^{2+} в жидкой среде организма. Данный уровень Ca^{2+} часто оказывает ингибирующее действие на связывание интегрина и лиганда. После удаления Ca^{2+} оставшийся Mg^{2+} сам по себе может способствовать связыванию лиганда с большинством интегринов [6].

Другая функция магния заключается в регуляции связывания интегрина и лиганда, которое происходит главным образом через αI домен MIDAS (Metal Ion-Dependent Adhesion Site, с англ. «металл-зависимый сайт адгезии») и βI домен металлического ионного кластера. В физиологических условиях MIDAS избирательно связывает Mg^{2+} и необходим для взаимодействия с лигандом (в частности, с коллагеном) [2].

Почти вся информация о металл-зависимых сайтах адгезии получена с использованием очищенных интегринов и клеточных линий путем исследования *in vitro*, и до сих пор в значительной степени неизвестно, могут ли двухвалентные катионы регулировать аффинность связывания лигандов интегрин *in vivo* или нет [6].

Уникальное пентакоординатное расположение Mg^{2+} , окружённого пятью лигандами, является движущей силой для повышения сродства αI -домен к коллагену. Помимо опосредования прямых взаимодействий αI -домена с коллагеном, структурные данные свидетельствуют о том, что эффекты Mg^{2+} могут распространяться за пределы сайта связывания металла, тем самым влияя на стабильность αI -домена и, возможно, гибкость белка [2, 6].

По данным ядерного магнитного резонанса, взаимодействия Mg^{2+} запускают сложные динамические процессы в αI , которые, вероятно, связаны с модуляцией пластичности интегрин и его способностью распознавать коллаген [4].

Магний повышает сродство интегринового рецептора к коллагену, обеспечивая взаимодействие клетки с матриксом, что крайне важно для пролиферации, дифференцировки и роста клеток. Поддержание интегринов в низкоадгезивном состоянии при физиологическом уровне магния позволяет избежать нежелательных сверхпороговых взаимодействий [2].

Дефицит магния создает условия для возникновения артропатий, в том числе хинолон-индуцированных, и влияет на их течение. Как показали исследования R. Stahlmann, C. Förster и M. Shakibaei магний-дефицитная диета способствовала негативным изменениям суставного аппарата у крыс, собак породы Бигль, а также усугубляла течение хинолон-индуцированных артропатий, вызванных дефицитом функционально доступного магния в хряще за счет образования стабильных хинолон-магниевых комплексов. Недостаток магния в суставном хряще может нарушать взаимодействие хондроцитов с матриксом, опосредованное интегриновыми рецепторами, описанными выше. Те же явления можно наблюдать в организме человека [1, 3, 4, 5].

Выводы:

1. Недостаток магния способствует дезорганизации соединительной ткани путем расстройств связывания коллагена с αI интегринными.

2. В клинической практике у пациентов с артропатией следует обращать внимание на концентрацию магния в плазме, а также по возможности исключать применение хинолонов и обеспечивать профилактику дефицита магния у пациентов детского и подросткового возраста.

Список литературы:

1. Förster C. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats / C. Förster, K. Kociok, M. Shakibaei [et al.] // Arch Toxicol. – 1996. – V.70. – №5. – P. 261-270.

2. Nunes A.M. Magnesium Activates Microsecond Dynamics to Regulate Integrin-Collagen Recognition / Ana Monica Nunes, Conceição A.S.A. Minetti, David P. Remeta [et al.] // Structure. – 2018. – V.26. – №8. – P. 1080-1090.

3. Shakibaei M. Effects of ofloxacin on integrin expression on epiphyseal mouse chondrocytes in vitro / M. Shakibaei, C. Förster, H.J. Merker [et al.] // Toxicol In Vitro. – 1995. – V.9. – №2. – P. 107-116.

4. Stahlmann R. Effects of magnesium deficiency on joint cartilage in immature beagle dogs: immunohistochemistry, electron microscopy, and mineral concentrations / R. Stahlmann, C. Förster, M. Shakibaei [et al.] // Arch Toxicol. – 2000. – V.73. – №10-11. – P.573-580.

5. Stahlmann R. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy / Stahlmann R., Förster C., Shakibaei M. [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 1995. – V.39. – №9. – P.2013-2018.

6. Zhang K. The regulation of integrin function by divalent cations / Kun Zhang, JianFeng Chen // Cell Adh Migr. – 2012. – V.6. – №1. – P. 20-29.

УДК 615.11+615.15

**Черных Е.В., Мельникова О.А.
ВОПРОСЫ УПАКОВКИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

Кафедра фармации и химии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Chernykh E.V., Melnikova O.A.
MEDICAL DEVICE PACKAGING ISSUES**

Department of Pharmacy and Chemistry
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: katya2451@gmail.com