



¹ Новосибирский
государственный
педагогический
университет

² ООО «Медицинские
Системы»,
Санкт-Петербург

³ Институт
экспериментальной
медицины,
Санкт-Петербург

Молекулярные аспекты механотрансдукции хондроцитов

М.О. Черепанова¹, Д.С. Дергачев², М.А. Суботялов, д.м.н.¹, В.Д. Дергачев³

Адрес для переписки: Михаил Альбертович Суботялов, subotyalov@yandex.ru

Для цитирования: Черепанова М.О., Дергачев Д.С., Суботялов М.А., Дергачев В.Д. Молекулярные аспекты механотрансдукции хондроцитов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 21. С. 30–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-21-30-33

Остеоартрит (ОА) – группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости. Одним из важнейших факторов развития ОА признана механическая нагрузка, однако основы ее пагубного влияния на хрящ были раскрыты не так давно и только частично. Установлено, что суставные хондроциты находятся в динамической механической среде. Это сложная комбинация сжатия, сдвига, растяжения, гидростатического давления и осмотического напряжения. Физические стимулы воспринимаются расположенными в клеточной мембране хондроцитов механосенсорами. К таковым, в частности, относят рецепторы факторов роста, Ca²⁺-каналы (коннексин 43 и TRPV4), первичные реснички. Механосенсоры преобразуют внешние сигналы в биохимические, которые затем регулируют экспрессию многих генов, участвующих в патогенезе ОА.

Ключевые слова: *остеоартрит, хрящ, хондроциты, механотрансдукция, матрикс*

Введение

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом. В основе их развития лежит поражение хряща, синовиальной оболочки и субхондральной кости [1]. Широкое распространение в популяции, а также инвалидизация в исходе болезни делают ОА важной медико-социальной проблемой. Недостаточная эффективность болезнью-модифицирующих препаратов обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза и этиологии ОА для разработки новых методов лечения. В настоящее время особое внимание уделяется молекулярным аспектам развития патологии. Так, большое число работ было направлено на выявление способов передачи механических сигналов, поступающих из матрикса на рецепторы хондроцитов и запускающих

множественные внутриклеточные биохимические каскады. Последние вносят весомый вклад в регулирование экспрессии генов, обуславливающих развитие ОА.

Роль механической нагрузки

Повреждение суставного хряща вследствие избыточной механической нагрузки издавна рассматривалось в качестве очевидного и основного механизма развития ОА [1–4]. В связи с этим ОА долгое время считался болезнью изнашивания, которую невозможно предотвратить. Низкая способность к регенерации объяснялась особенностями ткани гиалинового хряща – скудный клеточный состав, отсутствие собственных сосудов и нервов [5].

Среди факторов механозащиты указываются неповрежденный связочно-сухожильный аппарат и мениски, здоровый толстый хрящ, адаптированный



к текущим нагрузкам, сильная мышечная поддержка и неповрежденные походочные рефлексы [3].

Патологические изменения в суставном хряще могут возникать [6]:

- при чрезмерной нагрузке в условиях нормальной физиологии (травма, ожирение, нарушение оси, нестабильность);
- при нормальной нагрузке в случае аномальной физиологии (воспаление, возраст, генетические факторы, иммунный ответ).

Известно, что суставные хондроциты находятся в динамической механической среде. Это сложная комбинация сжатия, сдвига, растяжения, гидростатического давления и осмотического напряжения. Сжатие происходит в результате прямого контакта суставных поверхностей. Напряжение сдвига возникает при давлении синовиальной жидкости вдоль поверхности хряща во время движения. Гидростатическое давление оказывает жидкость, удерживаемая заряженными протеогликанами в хрящевом матриксе. Осмотическое напряжение обусловлено концентрацией растворенных веществ матрикса вокруг хондроцитов. Оно регулируется притоком и оттоком жидкости внутри матрикса во время работы сустава. Растяжение обычно не считается физиологически значимым. Оно возникает при некоторых видах физической активности, таких как гимнастика и йога.

При ОА ответ хондроцитов может изменяться в зависимости от вида нагрузки. Известно, что динамическое сжатие и низкое гидростатическое давление улучшают биосинтез агрекана и коллагена 2-го типа. Однако приложение напряжения сдвига и высокое гидростатическое давление (24 МПа) снижают биосинтез белков матрикса [7].

Перицеллюлярный матрикс

Суставной хрящ представляет собой сложную ткань, в которой относительно небольшое количество клеток (примерно 5% от объема) встроено в высокоструктурированный внеклеточный матрикс. Матрица разделена на два основных компонента – наиболее удаленный от клеток матрикс, включающий территориальный и внеклеточный (межтерриториальный) матриксы, а также перицеллюлярный матрикс. Внеклеточный матрикс богат фибриллярным коллагеном 2-го типа, хондроитинсульфатом, агреканом и организован таким образом, чтобы защищать ткань от механической нагрузки [8].

Непосредственно окружающий клетки перицеллюлярный матрикс отличается от внеклеточного матрикса наличием коллагена 6-го типа, фибронектина 1 и протеогликанов перлекана и бигликана. Несмотря на то что перицеллюлярный матрикс был открыт почти сто лет назад, его роль все еще исследуется. В подтверждение ранних гипотез его функции появляется все больше данных. Установлено, что перицеллюлярный матрикс преобразует биохимические и биомеханические

сигналы, воспринимаемые хондроцитами [9–10]. Вероятно, эта область может служить датчиком, или фильтром, как для биомеханических, так и для биохимических сигналов, направленных на хондроциты [10].

Транскрипционные изменения

Механотрансдукция хондроцитов проявляется в способности преобразовывать биофизические сигналы из окружающего матрикса во внутриклеточные. В ответ на механическое напряжение, приложенное к хрящу, происходит деформация перицеллюлярного матрикса. Ряд молекул, расположенных в перицеллюлярном матриксе (белки матрикса, факторы роста и т.д.), высвобождаются и устремляются к рецепторам хондроцитов. На последующих стадиях сенсоры и рецепторы на мембранах клеток способствуют преобразованию физического стимула в биохимические сигналы. Речь, в частности, идет о метаболических изменениях, воспалительных реакциях и фосфорилировании белков.

Активированные молекулы (транскрипционные факторы) перемещаются в ядро и влияют на процессы транскрипции. Транслируемые в результате белки (протеазы) могут выступать в роли эффекторов и нацеливаться на матрикс, повреждая или разрушая его. В то же время секретлируемые молекулы (факторы роста, интерлейкины и др.) способны влиять на рецепторы хондроцитов, образуя петли положительной обратной связи и поддерживая персистирующее воспаление [11].

Механические силы управляют многими клеточными процессами, включая пролиферацию, дифференцировку и экспрессию генов во взрослых дифференцированных клетках и в стволовых клетках [12].

НТРА1 – секреторный фермент, относящийся к семейству сериновых протеаз. Он разрушает такие элементы матрикса, как агрекан, декорин, бигликан, фибромодулин и фибронектин. Экспрессия НТРА1 в суставных хрящах оказалась повышенной у мышей с хирургически индуцированным ОА. Это позволило предположить, что механическое напряжение, вызванное либо нормальной нагрузкой на дефектный матрикс, либо аномальным механическим воздействием на нормальный сустав, увеличивает синтез НТРА1 в хондроцитах, который затем разрушает перицеллюлярный матрикс [13].

Лиганд-рецепторное взаимодействие

Одним из возможных путей механотрансдукции хондроцитов является нарушение взаимодействия биологически активных молекул с рецепторами хондроцитов в перицеллюлярном матриксе. Это происходит вследствие механической нагрузки через изменение объема перицеллюлярного матрикса, его структуры и химического состава, осмотической среды и потоков жидкости. Помимо этого перицел-



люлярный матрикс может регулировать связывание лигандов клеточного матрикса, секвестрацию факторов роста и ферментов, их транспорт, сборку и активацию, управляя таким образом обновлением матрикса в хряще [10].

Так, фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) реализует в матрице динамическую транслокацию за счет взаимодействия с гепаринсульфатом. Биодоступность лиганда в этом случае может контролироваться не только общим количеством в пуле, но и концентрацией свободного лиганда, определяемой изменением объема внеклеточного матрикса [8, 14].

Уменьшение объема перичеллюлярного матрикса может происходить за счет прямого сжатия ткани при нагрузке или изменений объема клетки, происходящих в результате осмотического потока [8].

Считается, что в состоянии покоя FGF-2 удерживается от поверхности клетки, что не позволяет ему передавать сигналы через свой рецептор. Однако при стрессовой нагрузке деформация матрикса представляет HS-связанный FGF-2 с его рецептором на клеточной мембране, что приводит к передаче сигнала за счет активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) [11].

Хондроциты также могут отвечать на механические стимулы изменением экспрессии различных рецепторов на своей поверхности. Многие из этих рецепторов расположены на специальной механочувствительной органелле – первичной ресничке.

Изменение экспрессии рецепторов хондроцитов

Первичная ресничка – органелла цитоскелета, которая выступает с поверхности клетки во внеклеточную среду. Она является важным механотрансдуктором в нескольких типах клеток [10].

В настоящее время первичная ресничка признана потенциальным механотрансдуктором хондроцитов из-за способности взаимодействовать с матриксными белками, такими как коллаген 2-го и 6-го типов, через рецепторы интегринов и хондроитинсульфат протеогликанов.

Наличие первичных ресничек в хондроцитах ростовой пластинки крайне важно для нормального остеогенеза. Как у животных, так и у людей с мутациями в цилиарных генах часто отмечаются дефекты и аномалии развития скелета. Однако хондроциты в зрелом суставном хряще отличаются от таковых в ростовых пластинках. Так, они не подвергаются терминальной дифференцировке и остаются в постмитотическом состоянии [15].

Через первичную ресничку механический сигнал преобразуется в биохимические сигналы, включая такие пути, как Akt, PKA, FAK, ERK и MAPK [12].

Недавно были исследованы первичные реснички на хондроцитах суставов крупного рогатого скота при прогрессировании ОА [15]. Они присутствовали на всех стадиях ОА. Однако доля реснитчатых клеток

по мере прогрессирования заболевания увеличивалась почти вдвое.

На первичных ресничках экспрессируются несколько предполагаемых механосенсоров, включая коннексин 43 и ванилоидный рецептор (TRPV4).

Полуканалы коннексина 43 функционируют как механочувствительные каналы высвобождения аденозинтрифосфата во внеклеточную среду. Внеклеточный аденозинтрифосфат и его производные могут связываться с пуриновыми рецепторами хондроцитов, инициируя запуск биохимических каскадов с участием внутриклеточного Ca^{2+} . Он является наиболее универсальным внутриклеточным мессенджером, контролирующим широкий спектр клеточных реакций и адаптивных ответов.

Таким образом, первичная ресничка хондроцитов может участвовать в механочувствительной пуринергической передаче сигналов Ca^{2+} посредством селективной экспрессии коннексина [16].

TRPV4 представляет собой мембранный неселективный катионный канал, способный регулировать приток Ca^{2+} , преобразуя температурные, механические, химические и другие стимулы во внутриклеточные сигналы. После открытия TRPV4 в костях, хрящах и синовиальной оболочке была подтверждена его роль в качестве рецептора, связанного с механическим стрессом при ОА. В недавно проведенном исследовании обнаружено, что чрезмерный механический стресс увеличивал экспрессию TRPV4 на мембранах хондроцитов, что способствовало чрезмерному притоку Ca^{2+} и инициированию апоптоза [17]. Снижение уровня TRPV4 или ингибирование его активности защищает хрящ от дегенерации.

Заключение

Механические нагрузки оказывают влияние на состояние и целостность хряща. В зависимости от характера и силы воздействия эффект может быть как хондропротективный, так и патогенный. В ответ на физические стимулы происходят активация синтеза эффекторных молекул (протеаз), изменение биодоступности лигандов перичеллюлярного матрикса для рецепторов и уровня экспрессии ионных каналов.

Внутриклеточные биохимические сигналы, активируемые различными путями механотрансдукции, образуют сложную сеть, что затрудняет поиск инициирующего события или критического фактора, определяющего потерю механозащитных свойств хряща.

Исследование биофизических основ патогенеза ОА, которые требуют глубокого понимания механотрансдукции суставного хряща на клеточном уровне, продолжается.

Открытие новых мишеней может помочь в профилактике, ранней диагностике и лечении ОА. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Сертакова А.В., Зверева К.П., Зоткин В.В. и др. Проблема остеоартроза (ОА) коленного сустава у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: вопросы этиологии и патогенеза (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2020. Т. 26. № 1. С. 129–136.
2. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения // Травма. 2017. Т. 18. № 5. С. 87–93.
3. Vincent T.L. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis // Semin. Arthritis Rheum. 2019. Vol. 49. № 3S. P. S36–S38.
4. Дедух Н.В. Артроз // Боль. Суставы. Позвоночник. 2012. № 6 (2). С. 37–41.
5. Гладкова Е.В., Ромакина Н.А., Бабушкина И.В. и др. Роль нарушений ремоделирования гиалинового хряща в патогенезе ранних стадий остеоартроза коленных суставов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 46–49.
6. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания // Травма. 2016. Т. 17. № 1. С. 99–105.
7. Chen C., Tambe D.T., Deng L., Yang L. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2013. Vol. 305. № 12. P. C1202–1208.
8. Vincent T.L. Targeting mechanotransduction pathways in osteoarthritis: a focus on the pericellular matrix // Curr. Opin. Pharmacol. 2013. Vol. 13. № 3. P. 449–454.
9. Wilusz R.E., Sanchez-Adams J., Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage // Matrix Biol. 2014. Vol. 39. P. 25–32.
10. Guilak F., Nims R.J., Dicks A. et al. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix // Matrix Biol. 2018. Vol. 71–72. P. 40–50.
11. Zhao Z., Li Y., Wang M. et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homeostasis // J. Cell. Mol. Med. 2020. Vol. 24. № 10. P. 5408–5419.
12. Muhammad H., Rais Y., Miosge N., Ornan E.M. The primary cilium as a dual sensor of mechanochemical signals in chondrocytes // Cell. Mol. Life Sci. 2012. Vol. 69. № 13. P. 2101–2107.
13. Polur I., Lee P.L., Servais J.M. et al. Role of HTRA1, a serine protease, in the progression of articular cartilage degeneration // Histol. Histopathol. 2010. Vol. 25. № 5. P. 599–608.
14. Duchesne L., Oteau V., Bearon R.N. et al. Transport of fibroblast growth factor 2 in the pericellular matrix is controlled by the spatial distribution of its binding sites in heparan sulfate // PLoS Biol. 2012. Vol. 10. № 7. P. e1001361.
15. McGlashan S.R., Cluett E.C., Jensen C.G., Poole C.A. Primary cilia in osteoarthritic chondrocytes: from chondrons to clusters // Dev. Dyn. 2008. Vol. 237. № 8. P. 2013–2020.
16. Knight M.M., McGlashan S.R., Garcia M. et al. Articular chondrocytes express connexin 43 hemichannels and P2 receptors – a putative mechanoreceptor complex involving the primary cilium? // J. Anat. 2009. Vol. 214. № 2. P. 275–283.
17. Xu B., Xing R., Huang Z. et al. Excessive mechanical stress induces chondrocyte apoptosis through TRPV4 in an anterior cruciate ligament-transected rat osteoarthritis model // Life Sci. 2019. Vol. 228. P. 158–166.

Molecular Aspects of Chondrocyte Mechanotransduction

M.O. Cherepanova¹, D.S. Dergachev², M.A. Subotyalov, MD, PhD¹, V.D. Dergachev³

¹ Novosibirsk State Pedagogical University

² GM Meditsinskie Sistemy Ltd., St. Petersburg

³ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

Contact person: Mikhail A. Subotyalov, subotyalov@yandex.ru

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous group of diseases of various etiologies, which are based on damage to the cartilage, synovial membrane and subchondral bone. To date, there is no effective long-term treatment for OA. Mechanical load has always been an important factor in the development of OA, but the materialistic foundations of the harmful effects of abnormal loads on cartilage were revealed not so long ago. Articular chondrocytes are located in a dynamic mechanical environment, which is a complex combination of compression, shear, stretching, hydrostatic pressure, and osmotic stress. Physical stimuli are perceived by mechanosensors located in the cell membrane of chondrocytes, including growth factor receptors, Ca²⁺ channels (connexin 43 and TRPV4), primary cilia, and others. Mechanosensors convert external signals into biochemical signals, which then regulate the expression of many genes in response to mechanical loads.

Key words: osteoarthritis, cartilage, chondrocytes, mechanotransduction, matrix