

НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Л.В. ПУЧКОВА¹, И.И. ДОРОХОВА²¹Санкт-Петербург (Государственный политехнический университет)²Москва

Генетические факторы являются ведущими в нарушении метаболизма костной ткани, в результате чего развивается остеопороз, системное заболевание скелета, основные фенотипические проявления которого – снижение костной массы и нарушение ее микроархитектоники, повышающие риск переломов. В развитых странах с увеличением продолжительности жизни остеопороз становится, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, одной из главных причин потери здоровья и смерти. Центральная концепция наследственной природы остеопороза состоит в том, что мутации в структурных генах, связанные с потерей или приобретением функции, не имеют отношения к возникновению заболевания. На развитие остеопороза, согласно этой концепции, решающее влияние оказывают модификации в регуляторных последовательностях генов, вызывающие слабые нарушения экспрессии генов, которые могут компенсироваться или усиливаться под воздействием межгенных взаимодействий и/или экологических факторов. В соответствии с этими представлениями ведется поиск генов-кандидатов, изменение уровня экспрессии которых нарушает баланс процессов моделирования и ремоделирования костной ткани. В связи с этим изменения, выявляемые в популяциях в генах-кандидатах, сопоставляются с данными оценки состояния костной ткани и определения уровня биохимических маркеров костного метаболизма. В работе приводятся данные о новом семействе белков матрикса соединительной ткани – о маленьких богатых лейцином протеогликах, потенциальных маркерах остеопороза. Рассматриваются их структура, организация генов, классификация, регуляция тканеспецифической экспрессии, связь с экспериментальным остеопорозом.



Интенсивные эпидемиологические исследования в течение нескольких десятилетий, направленные на выявление факторов, ассоциированных с такими болезнями, как диабет, остеопороз, рак, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, которые относят к так называемым «комплексным» болезням пожилого возраста, выявили для этих заболеваний ряд факторов риска. Успешное завершение проекта «Геном человека», помимо установления полной структуры ДНК человека и идентификации многих генов, принесло также и не планируемый результат. Оказалось, что в популяциях существует множество полиморфных вариантов генов, некоторые из которых ассоциированы с общими болезнями. Это привело к выделению новой группы факторов риска для заболеваний этой категории – генетический полиморфизм. Точно установленные генетические факторы риска уже используют для раннего выявления группы риска, предсказания эффекта лекарственного лечения и научно обоснованного поиска новых путей лечения. Все сказанное справедливо и для остеопороза.

Остеопороз является системным заболеванием скелета, характеризующимся снижением массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что ведет к увеличению риска немотивированных переломов. От него страдают сотни миллионов людей, главным образом пожилого возраста, для многих из которых он становится причиной тяжелой инвалидности и смерти. Надежным фенотипическим признаком остеопороза является низкий показатель минеральной плотности кости [4]. Так как потеря плотности костной ткани часто происходит бессимптомно, ВОЗ рекомендует использовать этот показатель в скрининговых исследованиях и при его низких значениях назначать специфическое лечение без клинических проявлений. Снижению костной массы и нарушению метаболизма костной ткани способствует целый ряд экологических факторов: курение, алкоголизм, пищевой дефицит ионов кальция, магния, железа, меди, лечение гормональными препаратами и другие. Но, с другой стороны, убедительно показано, что минеральная плотность костной массы является наследственным признаком. Четко прослежена его наследуемость в поколениях мать–дочь, мать–бабушка, бабушка–мать–дочь [25]. На это же указывает высокая степень корреляции (0.80) минеральной плотности костной массы между гомозиготными близнецами, чьи геномы полностью идентичны. У дизиготных близнецов, чьи геномы теоретически могут быть сходны от 50 до 0%, корреляция (0.20–0.40) существенно ниже [36, 36]. Это позволяет обоснованно отнести остеопороз к генетически обусловленным заболеваниям. Очевидно, что при этом

заболевании 1) нет единственного гена, ответственного за развитие клинической картины; 2) нет полной утраты функции какого-либо жизненно важного гена; 3) для развития клинической картины достаточно изменения активности одного гена, участвующего в костном метаболизме или опосредованно связанного с этим метаболизмом; 4) ответственный ген может изменить свою активность вследствие полиморфизма (однонуклеотидной замены, инсерции или делеции), который может быть локализован как на участке ДНК, занимаемом данным геном, так и в областях других генов; 5) ген может изменить активность под влиянием внешних факторов и так далее.

Так как изменение активности многих генов может приводить к развитию остеопороза, основная задача состоит в выявлении полиморфизмов, ассоциированных с этим заболеванием. Перспективным подходом является использование методов обратной генетики – это поиск полиморфизмов в генах, ответственных за метаболизм костной ткани, и установление достоверности ассоциации данного полиморфизма с фенотипическими признаками остеопороза. Ген, отвечающий этому требованию, включают в группу генов-кандидатов остеопороза. Для того чтобы окончательно отнести ген в группу «кандидатов», требуются данные молекулярно-клеточных исследований, доказывающие, что ген экспрессируется в костной ткани, что его делеция (природная или с помощью «нокдаун-техники»), а также сверхактивность, спровоцированная удалением гена супрессора или повышением дозы гена (трансгенные животные), проявляются в фенотипе костной ткани. Важным является также существование природной мутации в гене-кандидате, ответственной за измененный костный фенотип и наследуемой по Менделю. При этом не обязательно, чтобы мутация приводила именно к снижению минеральной плотности кости или потере костной массы. К генам-кандидатам могут быть отнесены и те гены, мутации в которых ведут к повышению костной массы [21].

Гены, которые с большей или меньшей степенью доказательности относят к кандидатам остеопороза, можно разбить на 5 групп: 1) гены, контролирующие гомеостаз кальция; 2) гены, контролирующие гормональный статус в течение онтогенеза; 3) гены, ответственные за развитие и регуляцию метаболической активности остеобластов и остеокластов; 4) гены, кодирующие компоненты внеклеточного матрикса, и гены, участвующие в процессинге их белков; 5) гены метаболизма липопротеинов (табл. 1). Выявлена лишь небольшая часть генов-кандидатов остеопороза. На это указывает то, что лишь у незначительной части пациентов удается точно установленную клиническую картину остеопоро-

за связать с известным генетическим маркером [16, 27, 31]. К тому же очевидно, что и в этих генах установлены далеко не все полиморфизмы. Так, секвенирование 9.7 т.п.н. геномной ДНК, кодирующей часть гена липазы липопротеинов, у 77 индивидуумов выявило 88 вариантов отличий в последовательностях, то есть в популяции на 500 п.н. встречается 1 замена [26]. При этом даже один и тот же вариант не у всех индивидуумов будет одинаково проявляться в фенотипе. На его проявление будут оказывать влияние экологические факторы и трудно учитываемые межгенные взаимодействия. И, тем не менее, целый ряд генетических маркеров остеопороза уже применяется в практике для выявления группы риска и направленной коррекции метаболизма в досимптоматическом периоде заболевания [27]. Так, в лечении остеопороза применяются препараты витамина D и витамина K, гормонзаместительная терапия, лечение препаратами фосфора, кальция и гидролизата коллагена. Надежды, связанные с этим, индуцируют поиск новых генов-кандидатов остеопороза. Недавно как на потенциальные гены-кандидаты обратили внимание на группу низкомолекулярных протеогликанов матрикса соединительной ткани. Эти белки продуцируются клетками костной ткани, функционируют в матриксе, осуществляя контроль над фибрилlogenезом. В последние годы изучена структура этих белков, их тканеспецифическая экспрессия, потенциальная биологическая роль, получены линии мышей, дефицитные по одному из этих белков, или по их попарной комбинации. Данные, полученные в этих работах, позволяют считать, что гены этих протеогликанов участвуют в метаболизме костной ткани и могут быть отнесены в группу 4 генов-кандидатов для остеопороза (табл. 1). Описанию этого недавно открытого класса белков и их роли в формировании костной ткани посвящена эта статья.

Структура маленьких протеогликанов, обогащенных лейцином (МПБЛ)

Маленькие протеогликаны, обогащенные лейцином (МПБЛ), принадлежат к суперсемейству белков, молекулы которых содержат до 38 повторов, обогащенных лейцином [18]. Приблизительная молекулярная масса белковой части МПБЛ составляет примерно 40 кДа. За это, в отличие от известных протеогликанов с молекулярной массой больше чем 200 кДа, их называют «маленькими». Лейцин-богатый мотив (ЛБМ) этих белков содержит 20–29 аминокислотных остатков (ао) с консервативно расположенными остатками аспарагина (N) и лейцина (L). ЛБМ состоит из β -слоя, который образует последовательность $-LxxLxLxxNxL-$, и параллельной ему α -спирали $-xaxx+a++a++x-$, где а – алифатическая аминокислота, х – любая аминокислота, а ($\pm$) – часто встречающийся пропуск. ЛБМ является структурным доменом. Он участвует в различных процессах молекулярного узнавания, например, в клеточной адгезии, сигнальной трансдукции, репарации ДНК, в процессинге РНК [23].

В суперсемействе белков, содержащих лейцин-богатые повторы, МПБЛ образуют собственное семейство, уникальной чертой которого является наличие цистеин-богатых кластеров. Эти кластеры фланкируют лейцин-богатые повторы (см. рисунок). Цистеин-богатый кластер N-концевой локализации содержит 4 остатка цистеина, расположенные на одинаковом расстоянии, C-концевой цистеиновый кластер содержит 2 остатка цистеина. В семейство МПБЛ входит около полутора десятка экстрацеллюлярных белков. Исключение составляет единственный белок (никталопин), остающийся связанным с плазматической мембраной с помощью гликозилфосфатидилинозитолового якоря [30]. Только один член этого семейства (аспорин) не содержит ни O-, ни N-углеводных цепей, он отнесен к этому семейству только на основе структурной гомологии гена.

С помощью молекулярного моделирования и по данным электронной микроскопии создана трехмерная модель МПБЛ. Это неглобулярные соленоидоподобные молекулы, изогнутые в виде подковы [37]. Вогнутая поверхность «подковы» формируется β -слоем ЛБМ, а ее выпуклый домен образуют α -спираль ЛБМ и связанные с ней углеводные цепи (см. рисунок).

МПБЛ разделяют на четыре группы: МПБЛ класса I, II, III и группа «другие» МПБЛ (табл. 2). В основу классифика-

ции положены экзон/интронная организация гена, структура N-концевого цистеинового кластера, число ЛБМ и гомология аминокислотной последовательности [19, 24].

МПБЛ класса I кодируются восемью экзонами, содержат 10 ЛБМ и N-концевой цистеиновый кластер типа CX_2CXCH_2C (см. рисунок, А). Большинство членов этого класса – протеогликанов, содержат цепи хондроитин сульфата или дерматан сульфата, количество и соотношение которых тканеспецифично [18]. Протеогликанов класса I секретируются в форме про-белков, про-последовательности которых отщепляются тканеспецифично с помощью морфогенетического протеина-1 кости [34]. Аспорин, внесенный в этот же класс, не является протеогликаном.

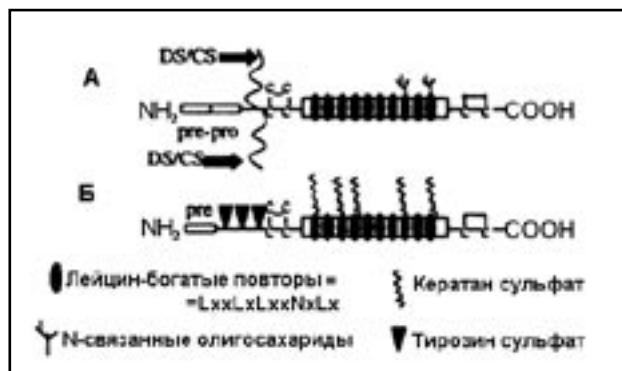
Члены семейства МПБЛ класса II кодируются тремя экзонами, самый большой, центральный кодирует все (десять), ЛБМ. Для класса II характерен N-концевой цистеиновый кластер вида (CX_2CXCH_2C) . Все члены этого класса, за исключением PRELP, содержат цепи полилактозамина и кератансульфата, а также сульфатированные остатки тирозина в N-концевой области (см. рисунок, Б).

Гены, кодирующие протеогликанов класса III, состоят из семи экзонов, из которых три, локализованных на 3'-конце, кодируют все ЛБМ. МПБЛ этого класса содержат наименьшее число ЛБМ, их всего шесть. В N-концевой области расположены характерный для этого класса МПБЛ цистеиновый кластер (CX_2CXCH_2C) и остатки сульфатированного тирозина. В группу «другие» входят МПБЛ, особенностью которых являются высокое структурное сходство внутри группы и низкая структурная гомология с членами других классов. В то же время они отличаются друг от друга строением цистеинового кластера $(CX_2CXCH_2C$ или $CX_2CXCH_2C)$.

К классу «другие» МПБЛ относятся два белка. По аминокислотной последовательности они высокородственны друг другу, но не родственны членам семейства МПБЛ других классов [3]. Они характеризуются сходной организацией генов, содержат по три экзона, а также одинаковое количество (по 11) ЛБМ. Однако их N-концевые цистеиновые мотивы различаются (табл. 2).

Гены МПБЛ организованы в кластеры, которые включают гены протеогликанов всех классов. Такие кластеры картированы на хромосомах 1q32, 9q32, 12q23 [13, 14, 17]. Только один ген этого семейства относится к уникальным, он кодирует бигликан, МПБЛ класса I, и картирован на X-хромосоме (Xq28) [10]. В каждом кластере гены МПБЛ класса I лежат в 5'-направлении по отношению к генам класса II, которые, в свою очередь, лежат в 5'-направлении по отношению к генам класса III [4, 17, 24]. Это позволяет считать, что в течение эволюции дупликация генов этого семейства происходила несколько раз. Профиль экспрессии у представителей классов I, II и III изменяется в порядке их перечисления от встречающейся во всех тканях до высокотканеспецифичной.

Многие МПБЛ связываются с коллагенами типа I, II, V, VI, XII и XIV [11, 12, 32, 33, 38], такое связывание *in vitro*



Схематические модели строения различных типов SLRPs [2]:

А – бигликан;

Б – фибромодулин;

DS/CS – цепи дерматан и хондроитин сульфата, соответственно

Таблица 1
Список основных генов-кандидатов остеопороза [27]

Название гена*	Обозначение гена	Локализация гена	Число найденных мутаций			
			1	2	3	4
Группа 1:						
Рецептор витамина D	VDR	12q12-q14	12	10	0	1
Кальцитонин	CALCA	11p15.2-p15.1	0	0	0	1
Рецептор кальцитонина	CALcR	7q21.3	1	0	0	0
Рецептор чувствительности к кальцию	CASR	3q21-24	26	0	0	2
Паратиреоидный гормон	PTH	11p15.3-p15.1	2	1	0	0
Группа 2:						
Рецептор эстрогена 1	ESR1	6q25.1	4	0	0	5
Рецептор андрогена	AR	Xq11-q12	112	5	0	25
Ароматаза (подсемейство IX цитохромов P450)	CYP19 (ARO)	15q21.1	3	3	0	1
Группа 3:						
Интерлейкин-6	IL-6	7p21	0	0	1	0
Антагонист рецептора интерлейкина-1	IL-1RN	2q14.2	0	0	0	1
Трансформирующий фактор роста бета 1	TGFβ1	19q13.1-13.3	6	0	0	0
Альфа2-HS-гликопротеин	AHSG	3q27	1	0	0	0
Инсулиноподобный фактор роста 1	IGF1	12q22-q24.1	0	0	0	2
Группа 4:						
Коллаген типа I альфа 1	COL1A1	17q21.31-q22.05	79	14	1	27
Коллаген типа I альфа 2	COL1A2	7q22.1	36	15	0	11
Коллаген типа II альфа 1	COL2A1	12q13.11-q13.2	25	5	0	10
Коллагеназа	MMP1	11q22-q23	0	0	3	0
Остеокальцин	BGLAP	1q25-q31	0	1	0	0
Катепсин	CTSK	1q21	10	0	0	0
Группа 5:						
Аполипопротеин E	APOE	19q13.2	18	1	2	3

* — данные можно найти на сайте <http://www.ncbi.gov/omim>

модулирует формирование коллагеновых фибрилл. Принято считать, что МПБЛ взаимодействуют с коллагеном внутренней поверхностью «подковы», которая приспособлена для взаимодействия с одной молекулой протоколлагена. Некоторые МПБЛ связываются с трансформирующим фактором роста (TGF-β), который участвует в апоптозе, пролиферации, дифференцировке, воспалении [29]. Это свойство протеогликанов используется для связывания избытка TGF-β и предотвращения фибронизации при гломерулонефрите [20]. В двух МПБЛ человека описаны мутации, которые ответственны за развитие двух глазных болезней. Это мутации в никталодине, ведущие к врожденному нарушению ночного видения [30], и в кератокане, вызывающие болезнь роговицы, характеризующуюся нарушением передней изогнутой поверхности роговицы и вследствие этого снижением рефракции [28].

Выяснение биологической функции МПБЛ

Мыши, у которых с помощью техники «нокаут» разрушен ген, кодирующий бигликан (БГК), МПБЛ класса I, имеют фенотип, сходный с остеопорозом [39]. У таких мышей существенно замедляется рост костей в постнатальный период и плотность костной массы не достигает пика. В экспериментах *in vitro* показано, что у животных с дефицитом БГК с возрастом количество стромальных клеток костного мозга снижается более стремительно [7]. В этих клетках отмечены и нарушения метаболической активности. Так, показано, что они теряют способность реа-

гировать на добавленный в среду TGF-β и характеризуются более высоким уровнем апоптоза. У мышей с дефицитом БГК нарушено формирование коллагена типа I, отмечены морфологические изменения контура коллагеновых волокон, заметно варьирует диаметр волокна [8]. Проявление дефицита БГК носит тканеспецифический характер. Так, средний диаметр фибрилл увеличивается в костях и коже, но снижается в сухожилиях. Это дополнительно указывает на участие БГК в фибрилlogenезе. Любой из перечисленных факторов ведет к развитию остеопороза. Данные, полученные на мышах с разрушенным геном БГК, хорошо согласуются с фактами медицинской генетики, демонстрирующими, что от дозы гена БГК зависит качество костной ткани. Известно, что ген БГК локализован на хромосоме X и пациенты с синдромом Тернера (женщины с генотипом XO) характеризуются низким ростом и снижением количества БГК. В то же время у женщин, имеющих больше двух X-хромосом, увеличена длина тела и заметно выше уровень БГК. Помимо очевидного влияния на формирование костной ткани, функции БГК, вероятно, связаны и с мышечными клетками. На это указывает то, что при генетическом дефиците БГК *in vivo* наблюдается мышечная дистрофия, которая может быть объяснена тем, что БГК взаимодействует с α-дистрогликаном, компонентом комплекса, ассоциированного с дистрофином [5].

«Нокаут» гена, кодирующего декорин (ДКН), МПБЛ этого же класса, вызывает у ДКН-дефицитных мышей морфологические нарушения в коллагене, сходные с таковыми при дефиците БГК [34]. Мутация затрагивает главным образом кожу, место самой интенсивной экспрессии гена ДКН, но не влияет на костную массу и не ведет к развитию изменений в кости на гистологическом и макроскопическом уровнях. Очевидно, что БГК и ДКН, несмотря на высокую гомологию структуры, выполняют разные функции. Возможно, это связано с отличиями в строении их углеводных цепей. Помимо того что ДКН модулирует сборку коллагеновых волокон, он также контролирует их ориентацию в матриксе. Так, при его дефиците волокна коллагена, вместо параллельной укладки, расположены случайным образом [15]. ДКН также контролирует деление клеток. На это указывает то, что у мышей, дефицитных по ДКН, число фибробластов в периодонтальной связке удваивается, а *in vitro* ДКН останавливает рост малигнизированных клеток [15]. Фенотип ДКН-дефицитных мышей сходен с синдромом Элерса-Данлоса, генетически и клинически гетерогенным заболеванием человека, характерными признаками которого являются гиперэластичность и хрупкость кожи, гиперподвижность суставов и кровоточивость. По-видимому, БГК и ДКН могут выполнять разные функции в зависимости от типа ткани, в которой они экспрессируются, и других условий. По этому признаку их можно отнести к белкам категории «moonlighting», то есть белкам, функции которых могут меняться в зависимости от их локализации, места экспрессии, периода онтогенетического развития и физиологического состояния организма [22].

Разрушение гена, кодирующего фибромодулин (ФМ), протеогликан класса II, у мышей приводит к оксификации сухожилий и развитию остеоартрита [2]. Средний диаметр волокон коллагена в сухожилиях значительно снижен, на электронных микрофотографиях видны нерегулярно уложенные волокна.

У мышей с разрушенным геном ЛЮМ, который является основным компонентом роговицы, постнатально развивается ее прогрессивное помутнение. При дефиците ЛЮМ коллагеновые волокна тоньше, рыхло упакованы, нерегулярные. Дефектный коллаген в основном расположен в задней части роговицы, где локализован зрелый коллаген, а экспрессия ЛЮМ у нормальных животных наивысшая [6]. У ЛЮМ-дефицитных мышей развиваются дефекты кожи, фенотипически сходные с изменениями, характерными для синдрома Элерса-Данлоса.

При двойном «нокауте» генов БГК/ДКН или БГК/ФМ наблюдали более тяжелые нарушения, чем «нокаут» одного из этих генов. Мыши с генотипом БГК/ДКН характеризовались очень низкой выживаемостью. В этих экспериментах сделаны важные наблюдения. Так, было обнаружено, что

Таблица 2

Классификация маленьких протеогликанов, обогащенных лейцином [2]

Маленькие протеогликаны, обогащенные лейцином (МПБЛ)		Количество экзонов, лейцин-богатых повторов, характеристика N-концевого цистеинового кластера
Класс	Название МПБЛ	
I	аспорин	8 экзонов
	бигликан	10 ЛБМ
	декорин	CX ₃ CXCX ₆ C
II	фибромодулин	3 экзона
	люмикан	10 ЛБМ
	кератокан	CX ₃ CXCX ₉ C
	PRELP	
	остеоадгерин/остеомодулин	
III	эпификан	7 экзонов
	мимикан/остеогликан	6 ЛБМ
	оптицин/окулогликан	CX ₃ CXCX ₆ C
Другие	хондрoadгерин	3 экзона
	никталопин	11 ЛБМ
		CX ₃ CXCX ₈ C или CX ₃ CXCX ₆ C

при нарушении одного гена экспрессия других генов этого же класса повышается и дефект, таким образом, частично компенсируется.

Вероятно, что коллекция мышей с нарушенными генами МПБЛ может стать хорошей моделью для изучения метаболизма костной ткани и молекулярных основ остеопороза. Вероятно, что поиск генов-кандидатов для остеопороза может быть активизирован применением биокомпьютерных методов. В частности, построение генных сетей [1] для системы гомеостаза кальция, а также внутриклеточного и внеклеточного процессинга белков матрикса соединительной ткани и изучение влияния мутаций на их функционирование представляются наиболее перспективными на этом пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ратушный А.В., Лихошвай В.А., Игнатъева Е.В., Матушкин Ю.Г., Колчанов Н.А. Компьютерное моделирование генных сетей: исследование влияния мутаций // Молекулярная генетика, биофизика и медицина сегодня. СПб. 2002. С. 169–184.
2. Amedy L., Aria D., Jepsen K. et al. Abnormal collagen fibrils in tendons of biglycan/fibromodulin deficient mice lead to gait impairment, ectopic ossification and osteoarthritis // FASEB J. 2002. V. 16. P. 673–680.
3. Bech-Hansen N.T., Naylor M.J., Maybaum T.A. et al. Mutation in NYX, encoding the leucine-rich proteoglycan nyctalopin, cause X-linked complete congenital stationary night blindness // Nature Genet. 2000. V. 26. P. 319–323.
4. Buxsein M.L., Courtney A.C., Hayes W.C. Ultrasonic and densitometric properties of the calcaneus correlate with the failure loads of cadaveric femur // Calcif. Tiss. Int. 1995. V. 56. P. 99–103.
5. Bowe M.A., Mendis D.B., Fallon J.R. The small leucine-rich repeat proteoglycan biglycan binds to alpha-dystroglycan and is upregulated in dystrophic muscle // J. Cell Biol. 2000. V. 148. P. 801–810.
6. Chakravarti S., Magnuson T., Lass J. et al. Lumican regulates collagen fibril assembly: skin fragility and corneal opacity in the absence of lumican // J. Cell Biol. 2000. V. 141. P. 1277–1286.
7. Chen X.-D., Shi S., Xu T. et al. Age-related osteoporosis in biglycan deficiency mice is related to defects in bone marrow stromal cells // J. Bone Min. Res. 2002. V. 17. P. 793–802.
8. Corsi A., Xu T., Chen X.-D. et al. Phenotypic effects of biglycan deficiency are linked to collagen fibril abnormalities, are synergized by decorin deficiency, a mimic Ehlers-Danlos-like changes in bone and other connective tissues // J. Bone Min. Res. 2003. V. 18. P. 171–179.
9. Danielson K.G., Siracusa L.D., Donovan P.J., Iozzo R.V. Decorin, epiphygan, and lumican genes are closely linked on murine chromosome 10 and are deleted in lethal steel mutants // Mamm. Gen. 1999. V. 10. P. 201–203.
10. Fisher L.W., Heegaard A.M., Vetter U. et al. Human biglycan gene. Putative promoter, intron-exon junctions, and chromosomal localization // J. Biol. Chem. 1991. V. 266. P. 14371–14377.

11. Font B., Aubert-Foucher E., Goldschmidt D. et al. Binding of collagen XIV with dermatan sulfate side chain of decorin // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. P. 25015–25018.
12. Font B., Eichenberger D., Rosenberg L.M., van der Rest M. Characterization of the interactions of type XII collagen with two small proteoglycans from fetal bovine tendon, decorin and fibromodulin // Matrix Biol. 1993. V. 15. P. 341–348.
13. Grover J., Chen X., Kornberg J.R., Roughley P. The human lumican gene: organization, chromosomal location and expression in articular cartilage // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 21942–21949.
14. Grover J., Chen X., Kornberg J.R. et al. The gene organization, chromosomal location and expression of a 55-kDa matrix protein (PRELP) of human articular cartilage // Genomics. 1996. V. 38. P. 109–117.
15. Hakkinen L., Strassburger S., Kahari V.M. et al. A role of decorin in the structural organization of periodontal ligament // Lab. Invest. 2000. V. 80. P. 1869–1880.
16. Harvey N., Cooper C. Determinants of fracture risk in osteoporosis // Curr. Rheumatol. Rep. 2003. V. 5. P. 75–81.
17. Henry S.P., Takanosu M., Boyd T.C. et al. Expression pattern and gene characterization of asporin, a newly discovered member of the leucine-rich repeat protein family // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 12212–12221.
18. Hocking A.M., Shinomura T., McQuillan D.J. Leucine-rich repeat glycoproteins of the extracellular matrix // Matrix Biol. 1998. P. 17: 1–19.
19. Iozzo R. The biology of the small leucine-rich proteoglycans // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 18843–18846.
20. Isaka Y., Brees D.K., Ikegaya K. et al. Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney // Nat. Med. 1996. V. 2. P. 418–423.
21. Janssens K., Van Hul W. Molecular genetics of too much bone // Hum. Mol. Genet. 2002. V. 11. P. 2385–2393.
22. Jeffery C.J. Moonlighting proteins // Trends Biochem. Sci. 1997. V. 24. P. 8–11.
23. Kobe B., Deisenhofer L. The leucine-rich repeat: a versatile binding motif // Trends Biochem. Sci. 1994. V. 19. P. 415–421.
24. Lorenzo P., Aspberg A., Onnerfjord P. et al. Identification and characterization of asporin, a novel member of the leucine-rich repeat protein family closely related to decorin and biglycan // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 12201–12211.
25. McKay H.A., Bailey D.A., Wilkinson A.A. et al. Familial comparison of bone mineral density at the proximal femur and lumbar spine // Bone mineral. 1994. V. 24. P. 95–107.
26. Nickerson D.A., Taylor S.L., Weiss K.M. et al. DNA sequence diversity in a 9.7-kb region of the human lipoprotein lipase gene // Nature Genet. 1998. V. 19. P. 233–240.
27. Niu T., Xu X. Candidate genes for osteoporosis // Am. J. Pharmacogenomics. 2001. V. 1. P. 11–19.
28. Pellegata N.S., Dieguez-Lucena L.L., Joensuu T. et al. Mutation in KERA, encoding keratocan, cause cornea plana // Nature Genet. 2000. V. 25. P. 91–95.
29. Piek E., Heldin C.H., Ten Dijke P. Specificity, diversity, and regulation in TGF-beta superfamily signaling // FASEB J. 1999. V. 13. P. 2105–2124.
30. Push C.M., Zeitz C., Brandau O. et al. The complete form of X-linked congenital stationary night blindness is caused by mutations in a gene encoding a leucine-rich repeat protein // Nature Genet. 2000. V. 26. P. 324–327.
31. Rizzoli R., Bonjour J.-P., Ferrari S.L. Osteoporosis, genetics and hormones // J. Mol. Endocrinology. 2001. V. 26. P. 79–94.
32. Schonherr E., Hausser H., Beavan L., Kresse H. Decorin-type I collagen interaction // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 8877–8883.
33. Schonherr E., Witsch-Prem P., Harrach B. et al. Interaction biglycan with type I collagen // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. P. 2776–2783.
34. Scott I.C., Imamura Y., Pappano W.N. et al. Bone morphogenetic protein-1 processes probiglycan // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. P. 30504–30511.
35. Slemenda C.W., Christian J.C., Williams C.J. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates // J. Bone Miner. Res. 1991. V. 6. P. 561–567.
36. Smith D.M., Nance W.E., Kang K.W. et al. Genetics factors in determining bone mass // J. Clin. Invest. 1973. V. 52. P. 2800–2808.
37. Weber I., Harrison R., Iozzo R. Model structure of decorin and implication for collagen fibrillogenesis // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 31767–31770.
38. Wiberg C., Hedbom E., Kharullina A. et al. Biglycan and decorin bind close to the N-terminal region of the collagen VI triple helix // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. P. 18947–18952.
39. Xu T., Bianco P., Fisher L. et al. Target disruption of the biglycan gene leads to an osteoporosis-like phenotype in mice // Nature Genet. 1998. V. 20. P. 78–82.

Работа поддержана грантом РФФИ № 03-04-49460.