

*ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
БИОЛОГИИ им. В.А. ЭНГЕЛЬГАРДТА РАН*

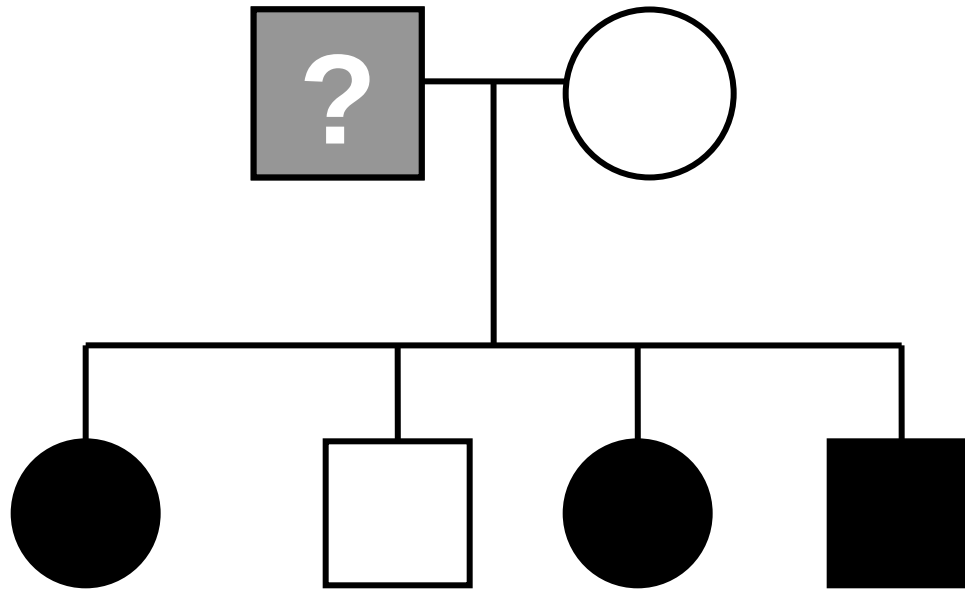
ЕСИПОВА Н.Г., МОЛДАВЕР М.В., КОТОВСКАЯ Е.С., ФИЛАТОВ И.В.,  
УКРАИНСКИЙ Д.Л., РОГУЛИНА Л.Е., НАМИОТ В.А., МИЛЬЧЕВСКИЙ Ю.В.,  
ЧЕХОВ В.О., ТУМАНЯН В.Г.

## **КОЛЛАГЕНОВЫЙ СЛЕД В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

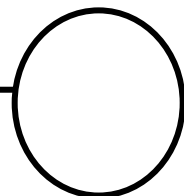
У членов семьи, страдающих различными сердечнососудистыми заболеваниями, произведен забор крови, выделена ДНК и проанализированы 52 экзона гена коллагена III типа COL3A1.



Семейное древо больных семьи К. Квадратами обозначены мужчины, кругами – женщины. Члены семьи, у которых обнаружен полиморфизм, обозначены черным цветом.

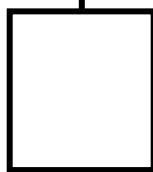
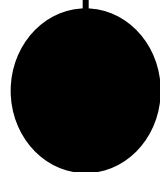
Об отце данных нет, поэтому на его квадрате стоит знак вопроса.

ИБС Острый повторный  
«Q»-инфаркт миокарда  
от 2005 г. Артериальная  
гипертензия II ст  
(NYHA)

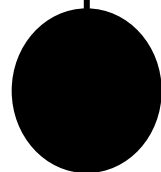


Гипертоническая болезнь  
II ст. ИБС,  
прогрессирующая  
стенокардия

Вегето-  
сосудистая  
дистония  
Артралгия



Близнецы

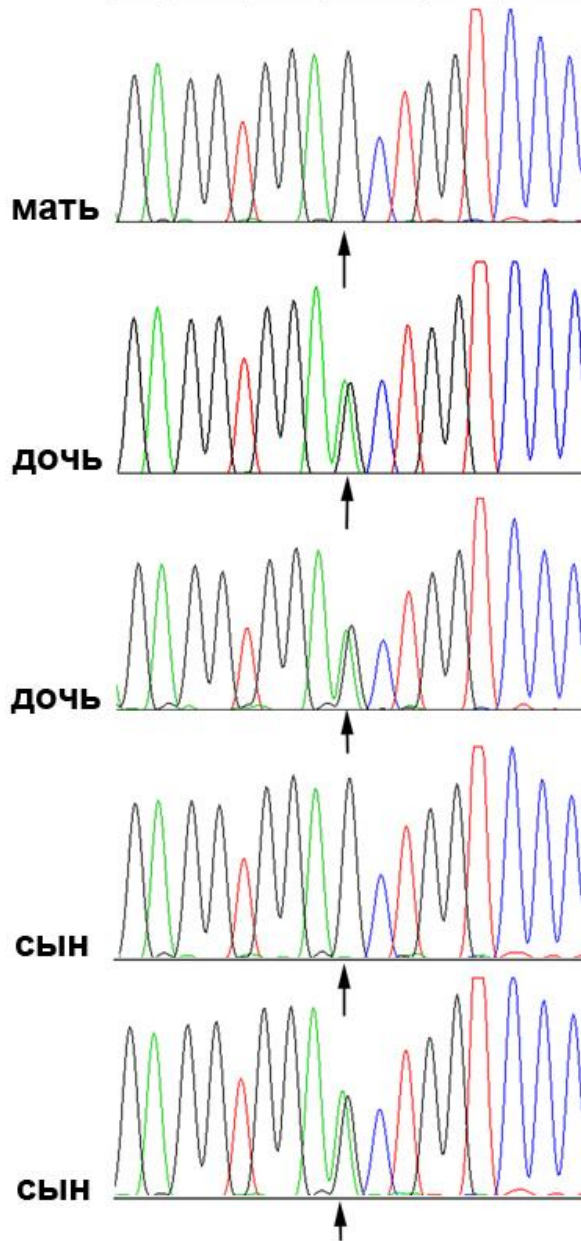


Синдром Элерса-  
Данлоса. Синдром  
ССУ. Врожденный  
порок сердца:  
функционально-узкая  
аорта, дилатация  
выводного тракта  
правого желудочка.  
Синкопальные  
состояния.  
Дистрофические  
изменения и  
дислокация тел  
позвонков.

Синдром  
Элерса-  
Данлоса  
Спондило-  
артропатия.  
Синкопаль-  
ные  
состояния.

Синдром  
Элерса-  
Данлоса  
Синдром  
ССУ  
I – вариант.  
Синкопаль-  
ные  
состояния.

| Arg   | Gly   | Gly   | Ala/Thr | Gly   | Pro   |
|-------|-------|-------|---------|-------|-------|
| G A G | G T G | G A G | A C T   | G G T | C C C |



У трех членов семьи К (трое детей) обнаружена гетерозиготная замена в 30 экзоне, соответствующая замене Ala698Thr.

Ряд авторов связывают этот полиморфизм с риском опущения органов малого таза. Также обнаружена корреляция с возникновением внутричерепной аневризмы. Кроме того, ряд авторов предполагает, что замена аланина на треонин повышает риск пролапса митрального клапана.

## Первичная структура фрагментов коллагена III

1\_gdagapgapggkgdagapgergppglagapglrggAgppgpeggkgaagppgppgaagtpglqgmp

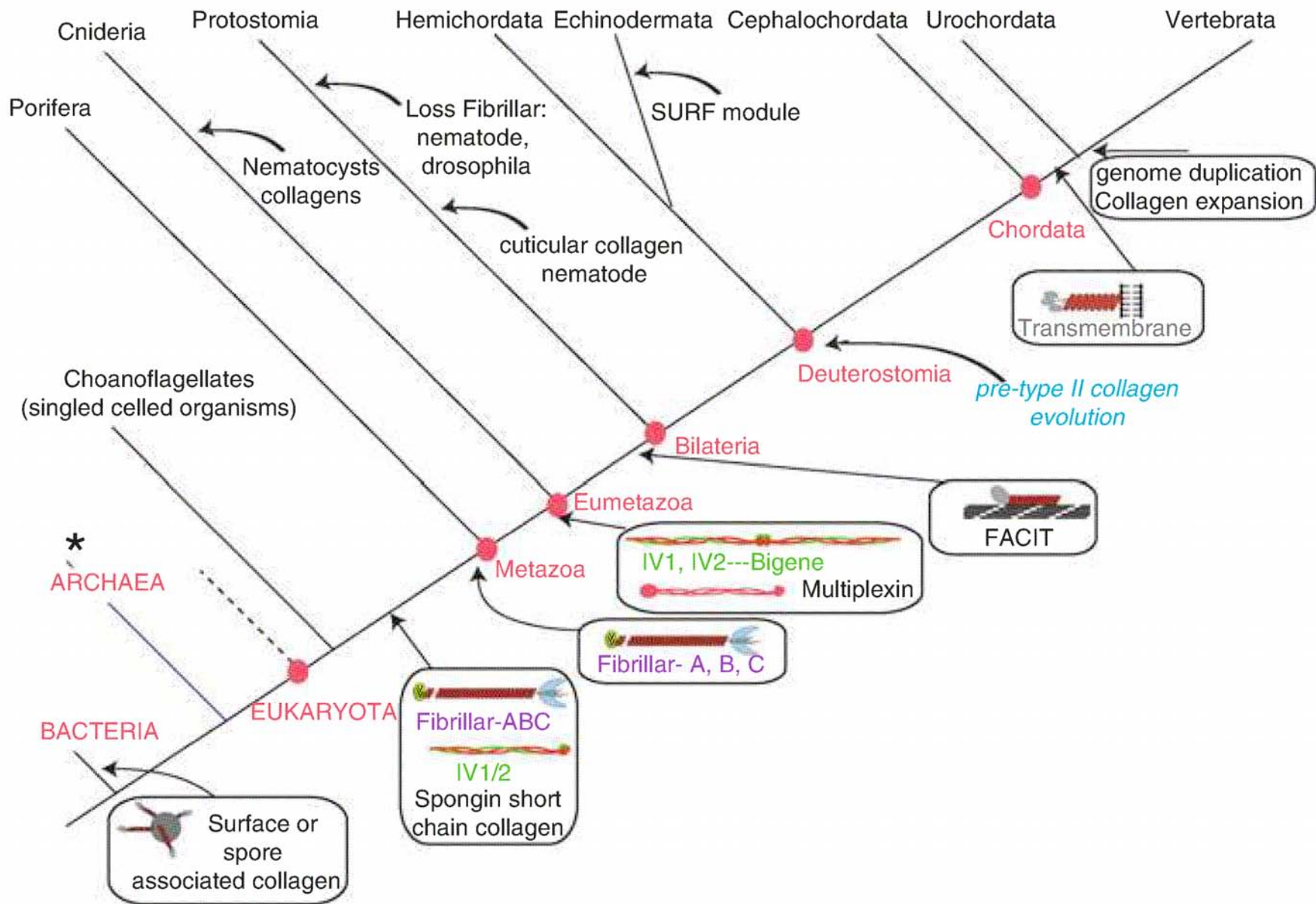
2\_gdagapgapggkgdagapgergppglagapglrggTgppgpeggkgaagppgppgaagtpglqgmp

Компоненты энергии нативной третичной структуры  
фрагмента коллагена III и фрагмента с мутацией (ккал/моль)

| Sequence    | Van der Waals | Hydrogen bonds | Electro-static | Torsion | Total   |
|-------------|---------------|----------------|----------------|---------|---------|
| 1 ..ggAgp.. | -1148.16      | -66.67         | 165.71         | 325,92  | -723.19 |
| 2 ..ggTgp.. | -1149.11      | -65.98         | 152.46         | 320.35  | -742.28 |

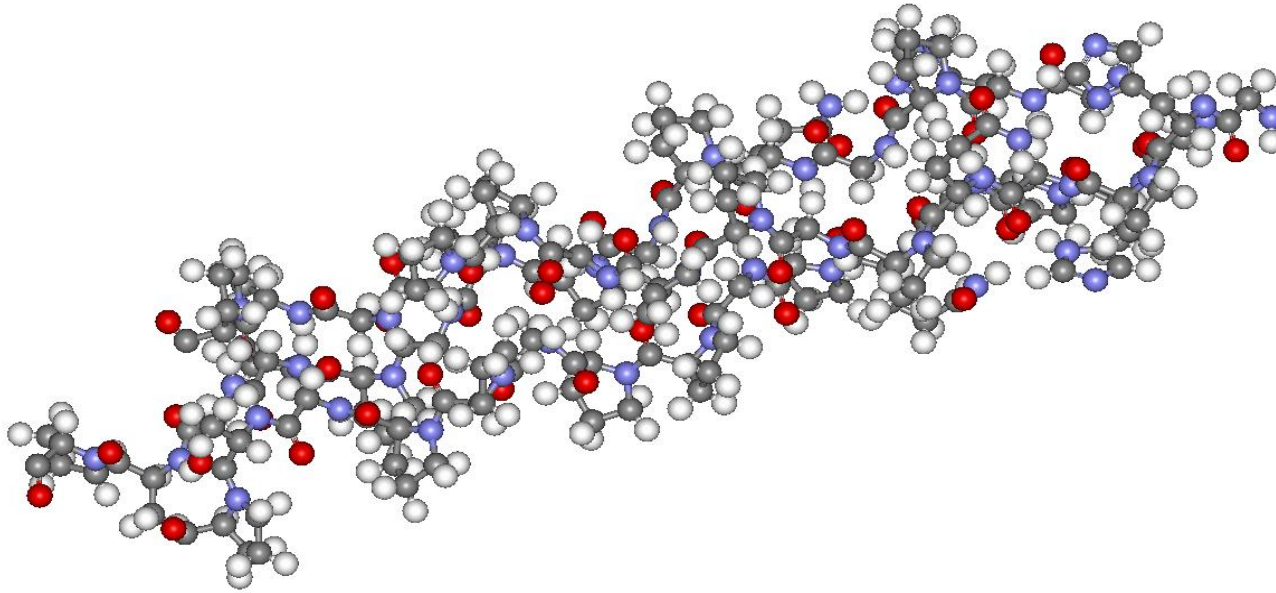
Свободная энергия нативной третичной структуры  
фрагмента коллагена III и фрагмента с мутацией  
(ккал/моль)                      Сервер dDFIRE

| Sequence |           | F       |
|----------|-----------|---------|
| 1        | ..ggAgp.. | -110.20 |
| 2        | ..ggTgp.. | -111.63 |



Коллаген – фибриллярный трехцепной белок, для которого гидратная вода является элементом структуры макромолекулы в связи с экспонированностью его незавязанных в межпептидные водородные связи карбоксильных групп на воду.

Анализ гидратации проводили с использованием метода Монте Карло. Вводили спиральные периодические граничные условия и геометрический критерий водородной связи. Вычисляли частоты встречаемости водных мостиков и молекул воды, вовлеченных в водородные связи в ансамбле, а также средние координаты и энергии взаимодействия с водой и с полипептидом вовлеченных в мостик молекул и их дисперсии. Рассчитана гидратация (энергия гидратации структур на асимметричную единицу и мостиков воды) для шести вариантов структуры коллагена.

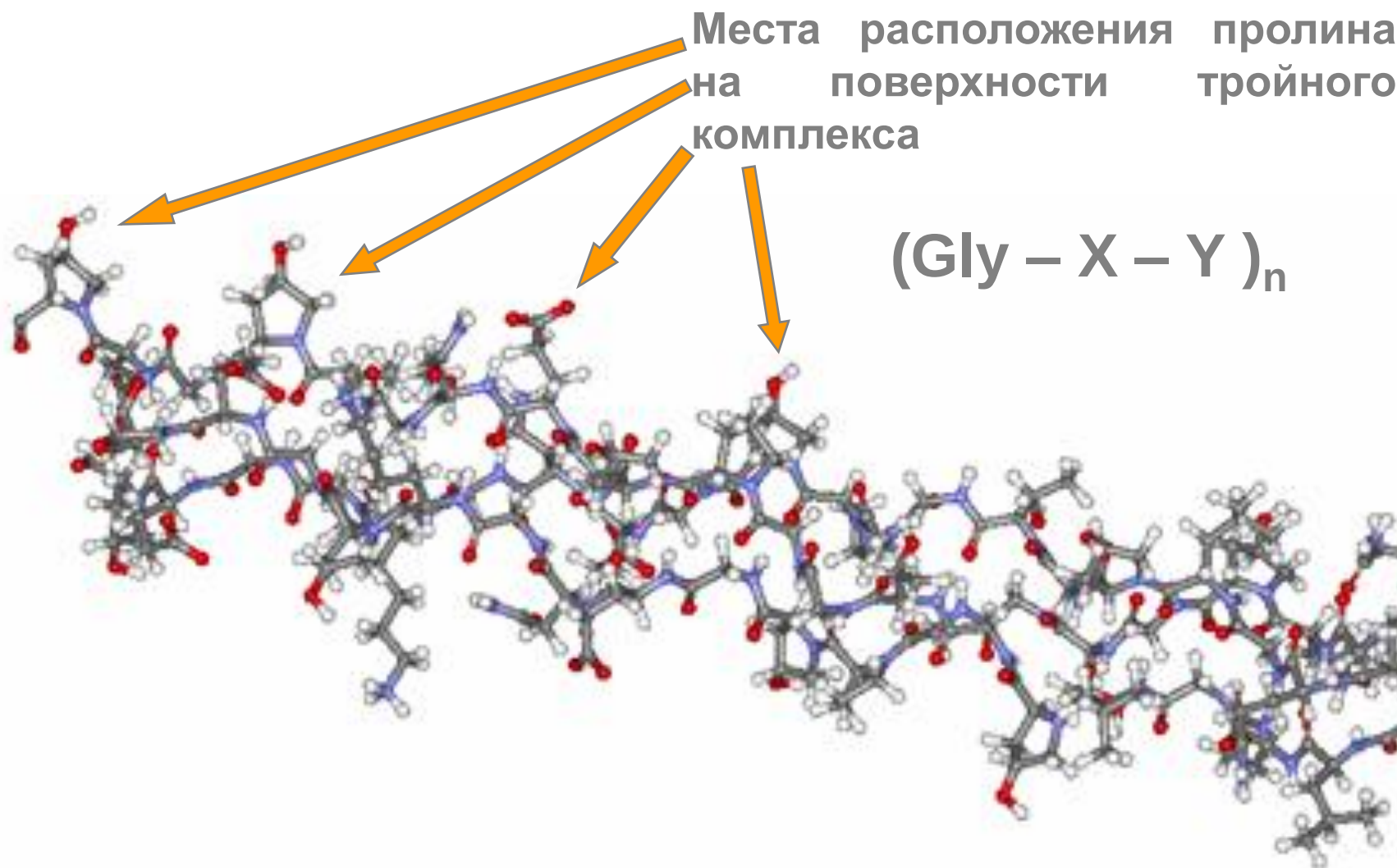


$(\text{Xaa-Yaa-Gly})_n$ ;

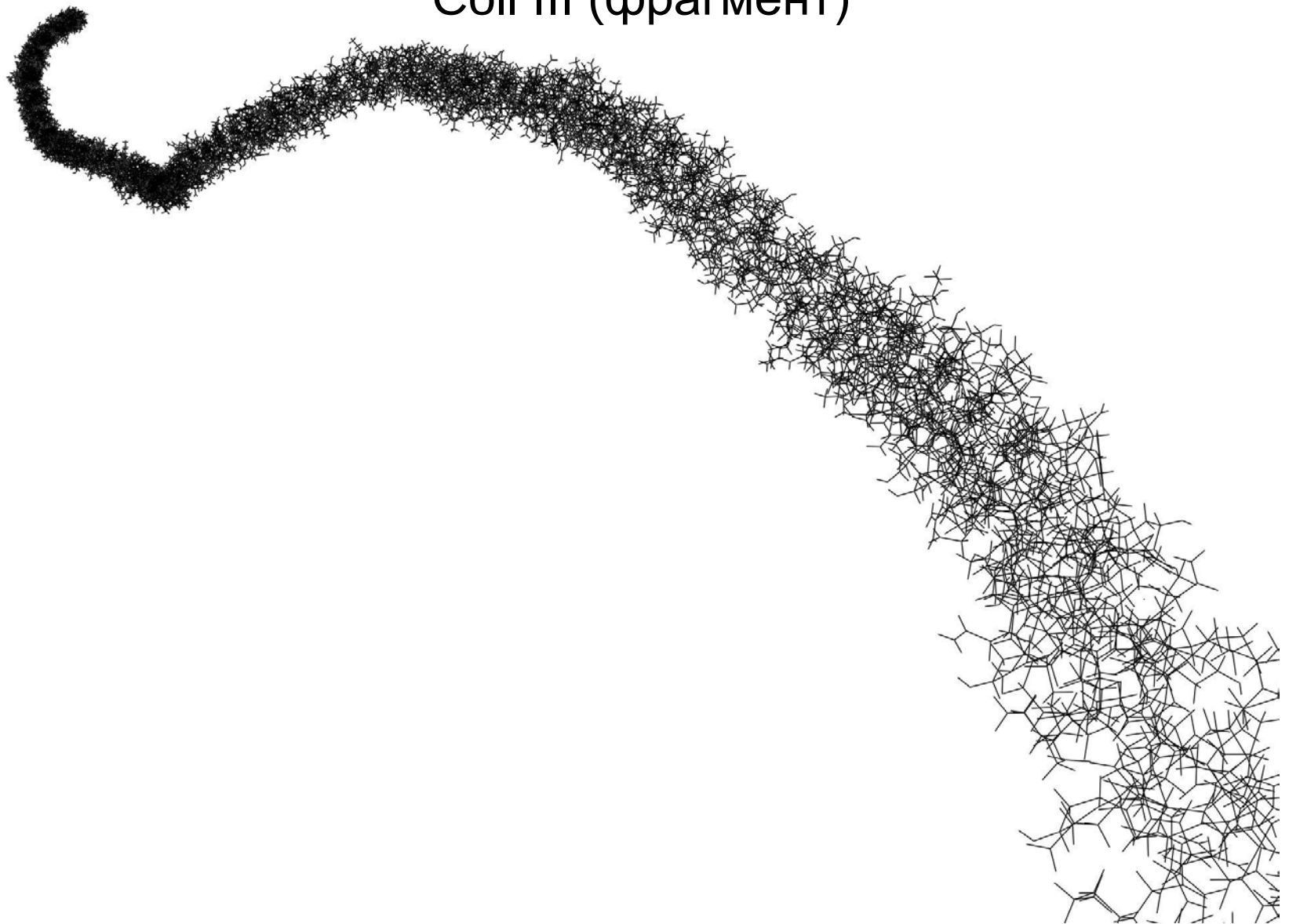
Хаа и Yaа – часто иминокислоты, причем в Хаа-положении Pro, а в Yaа-положении – Нур.

Структура коллагена – тройная суперспираль – установлена в конце 50-х гг.

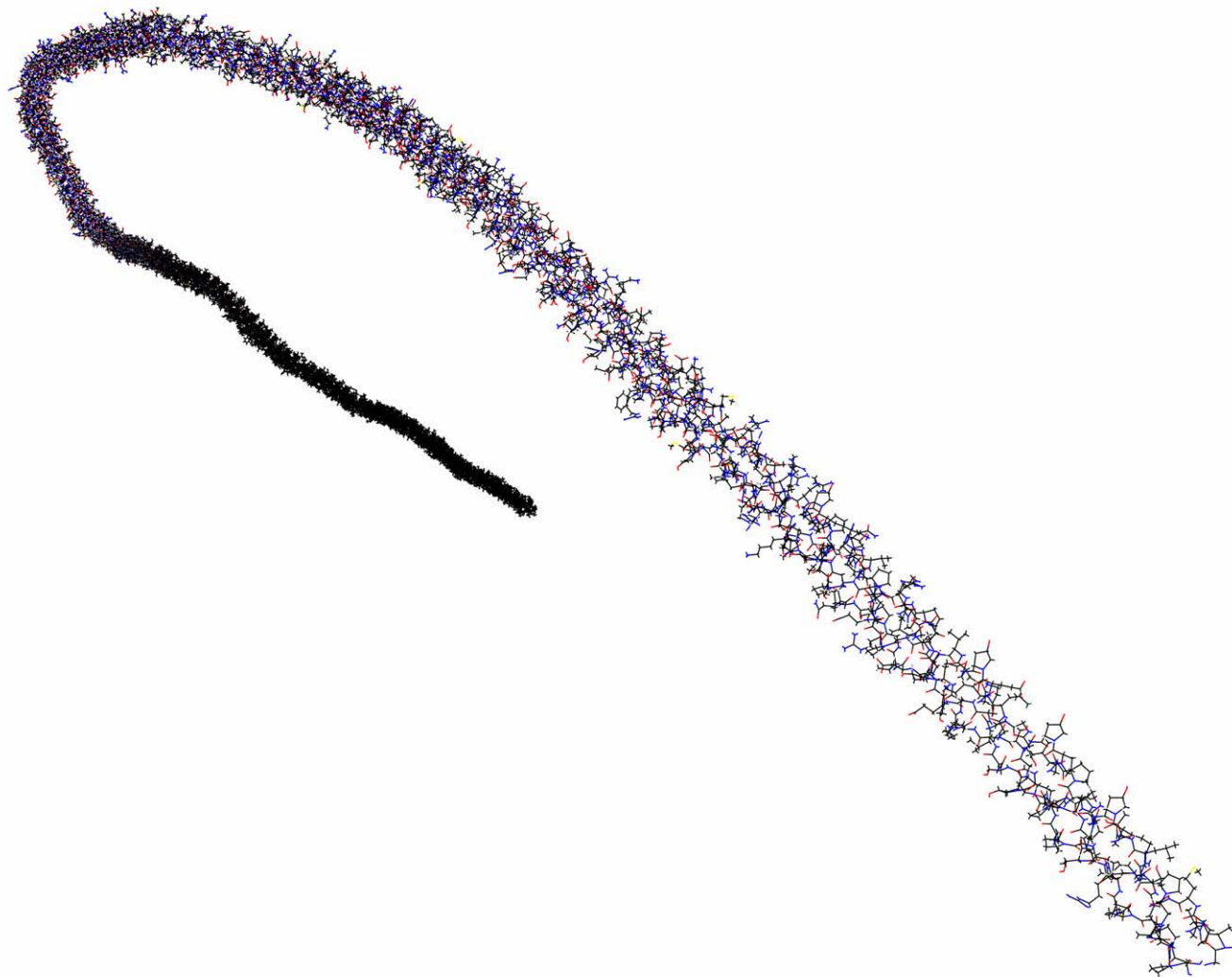
## Тройная спираль коллагенового типа



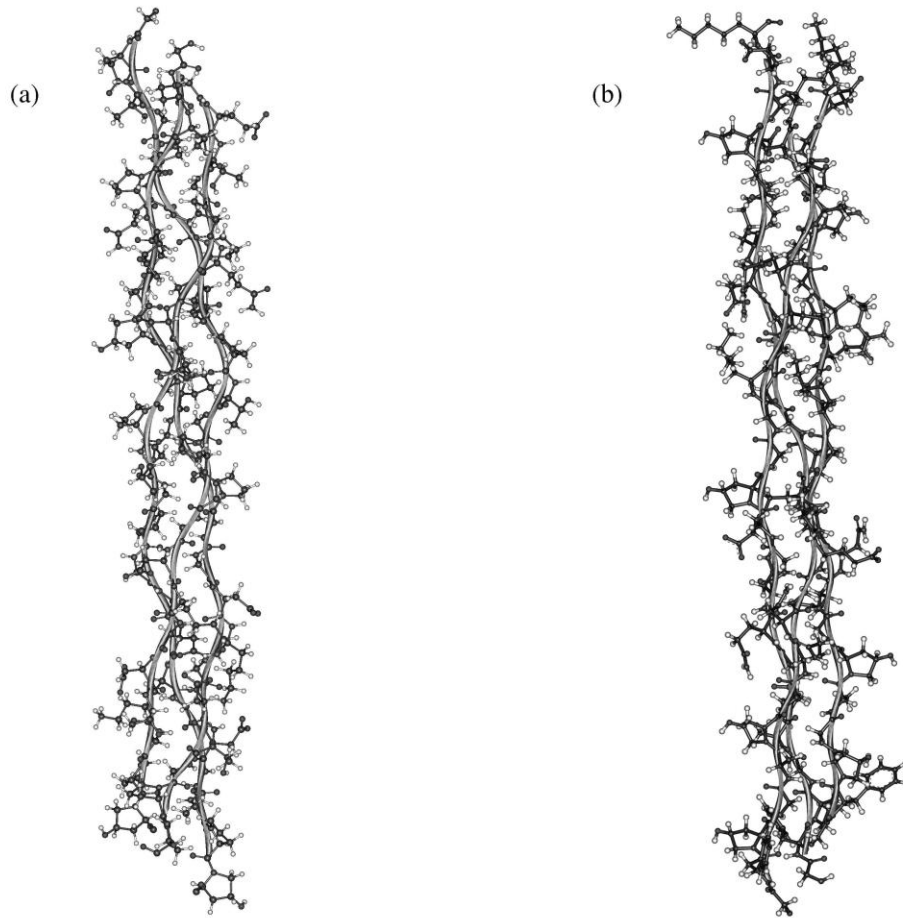
# Coll III (фрагмент)



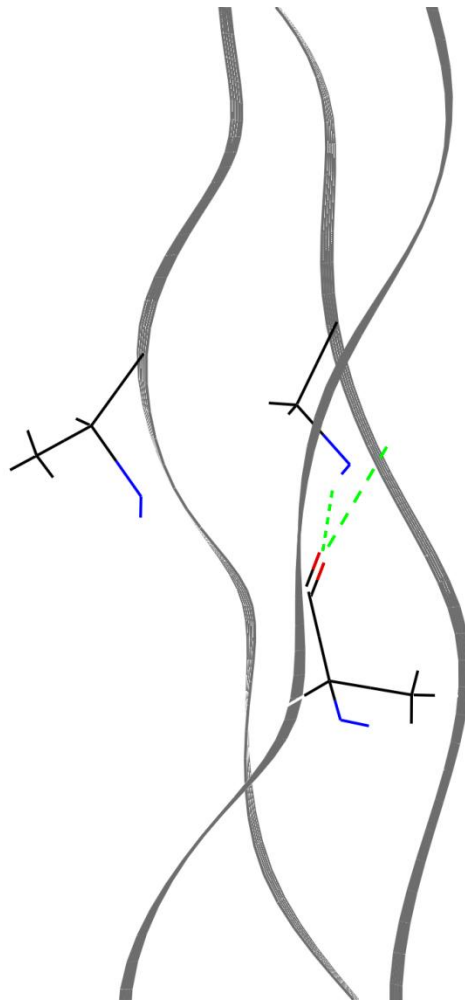
# Рассчитанная структура коллагена V человека.



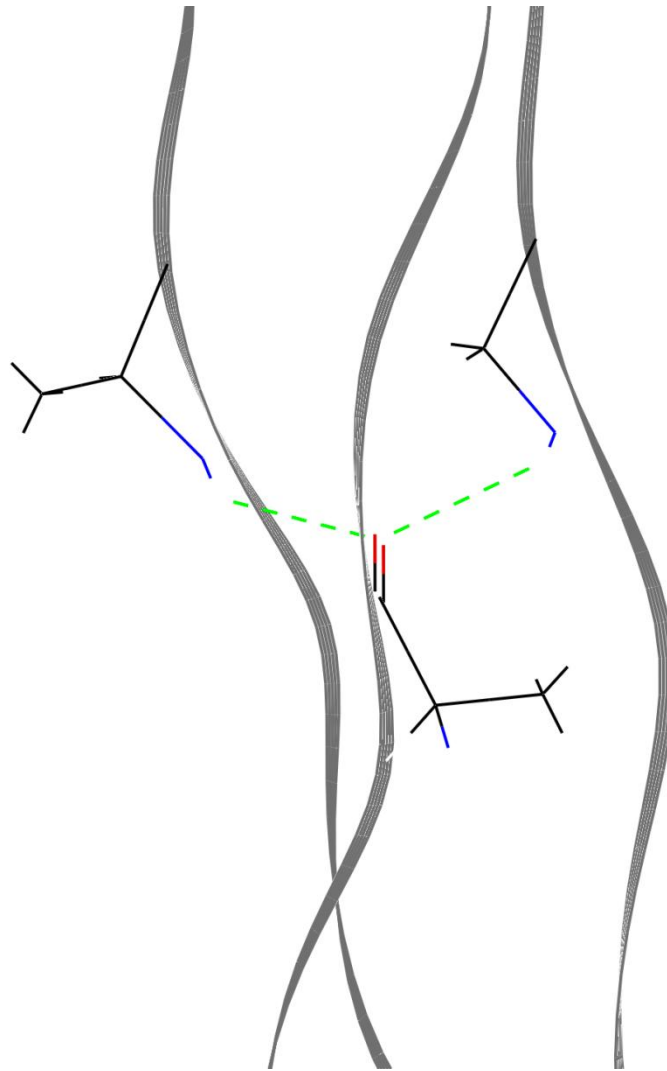
# SPATIAL STRUCTURE OF COLLAGEN SEGMENTS



Computed structures of human collagen III segments (a) (GETGPQGPOGPTGPGGDKGDTGPO)<sub>3</sub> and (b) (GFOGAOGQNGEOGGKGERGAOGEK)<sub>3</sub>



Межцепочечные водородные связи, скрепляющие две цепи по Ричу и Крику, для (Pro-Hyp-Gly) $_n$  и (Pro-Aaa-Hyp) $_n$ .



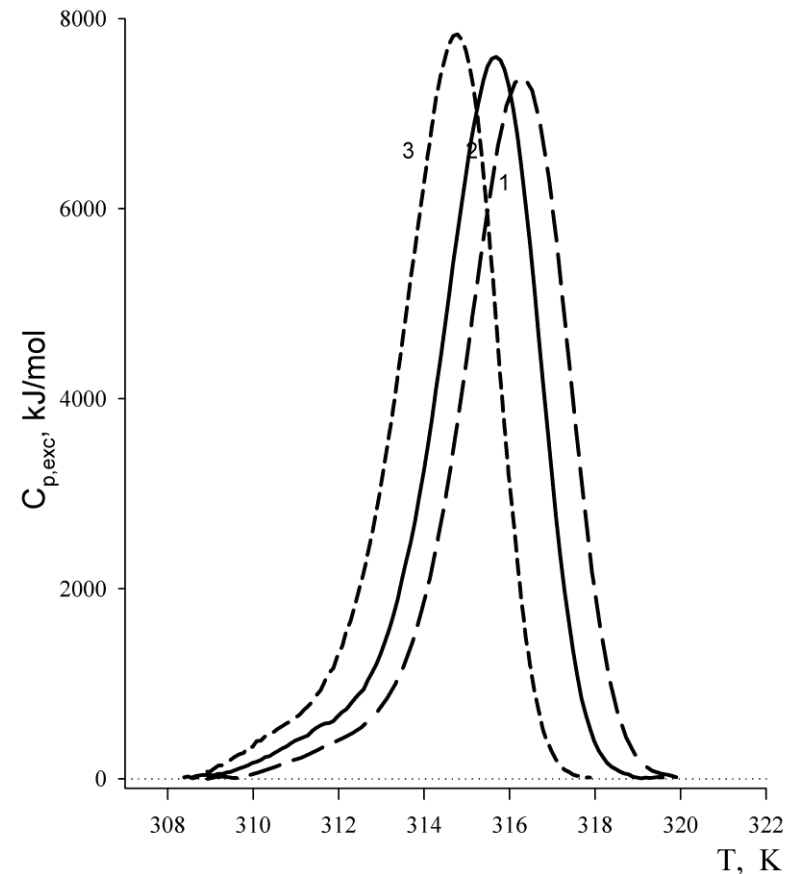
Две водородные связи, скрепляющие три цепочки на одном уровне, для (Aaa-Aaa-Gly) $_n$  и (Aaa-Hyp-Gly) $_n$

## Кривая поглощение тепла коллагеном

- Представлена кривая поглощения тепла проколлагеном из кожи порсенка;
- Малая полуширина температурного перехода характерна для всех коллагенов и отражает высокую кооперативность переходов

$$\Delta H_{\text{eff}} = \frac{4KT_d^2}{\Delta T} \quad \Delta S = \frac{\Delta H}{T_d}$$

$$N = \frac{\Delta H}{\Delta H_{\text{eff}}}$$



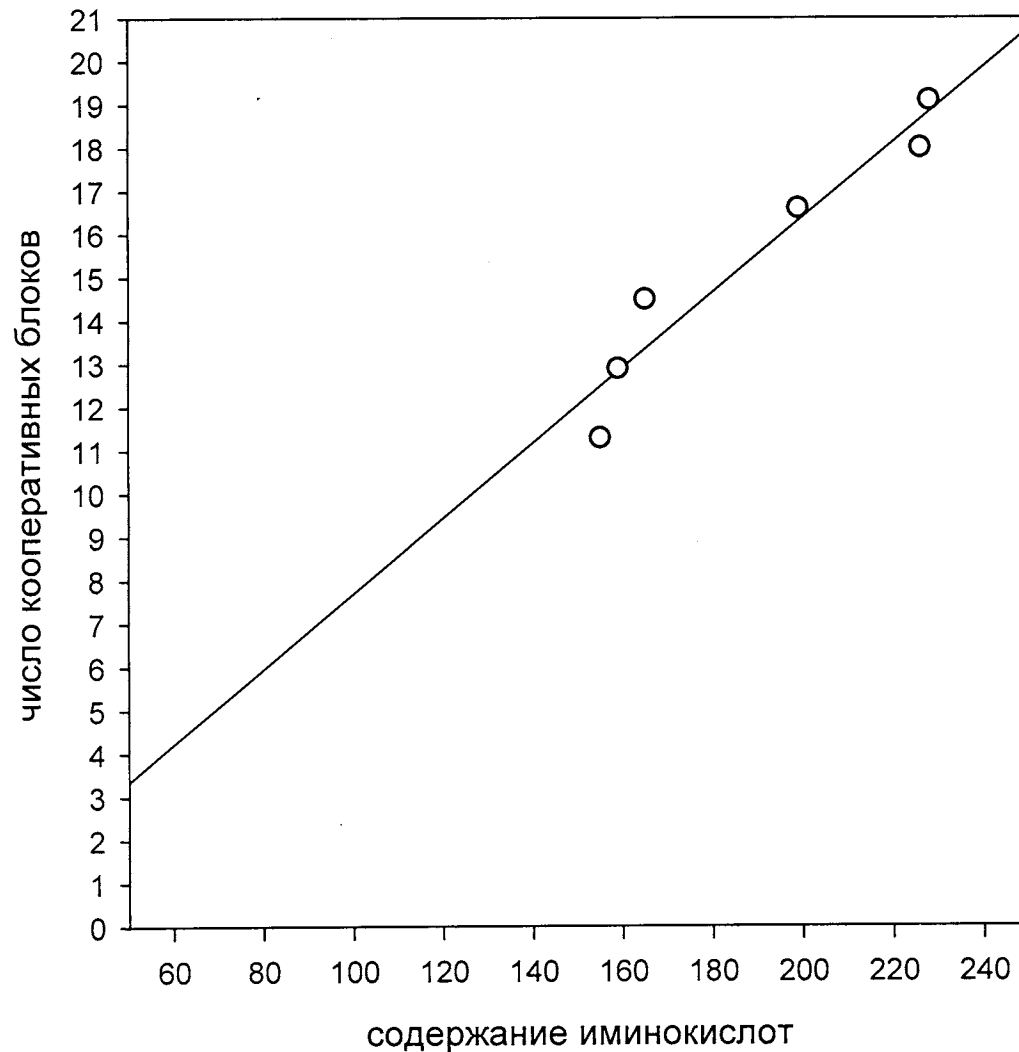
Коллаген, pH 3.5, 13.02-08

- 1 -  $V=1.0^\circ/\text{min}^\circ/\text{min}$ ,  $c=0.74$  мг\мл
- 2 -  $V=0.5^\circ/\text{min}^\circ/\text{min}$ ,  $c=0.74$  мг\мл
- 3 -  $V=0.125^\circ/\text{min}^\circ/\text{min}$ ,  $c=1.52$  мг\мл

## Термодинамические характеристики различных коллагенов

| Источник коллагена, из кожи | Число иминокислот /1000 а.к. | Q, кал/г<br>$\Delta H$ , ккал/моль белка | $\Delta T$ , полуширина перехода | $T_d$ , К | $\Delta H_{eff}$ , ккал/моль | Кол-во кооперативных участков, $N = \Delta H / \Delta H_{eff}$ | Энтропия, ккал/моль, К<br>$\Delta S = \Delta H / T_d$ |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|-----------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Треска                      | 155                          | $\frac{10,7}{3840}$                      | 2,0                              | 292,3     | 341                          | 11,3                                                           | 13,1                                                  |
| Мерланга                    | ~ 160                        | $\frac{10,0}{3600}$                      | 2,5                              | 294,6     | 278                          | 12,9                                                           | 12,2                                                  |
| R. temp.                    | 165                          | $\frac{12,0}{4320}$                      | 2,5                              | 304,4     | 297                          | 14,5                                                           | 14,2                                                  |
| R. ridib.                   | ~ 171                        | $\frac{13,4}{4824}$                      | 3,0                              | 310,5     | 257                          | 18,8                                                           | 15,5                                                  |
| Щука                        | 199                          | $\frac{13,6}{4896}$                      | 2,5                              | 303,2     | 294                          | 16,6                                                           | 16,2                                                  |
| Крыса                       | 226                          | $\frac{17,0}{6120}$                      | 2,3                              | 312,9     | 341                          | 18,0                                                           | 19,6                                                  |
| Курица                      | 228                          | $\frac{17,2}{6192}$                      | 2,5                              | 318,1     | 324                          | 19,1                                                           | 19,5                                                  |

# Зависимость числа кооперативных единиц в коллагенах различного происхождения от содержания иминокислот

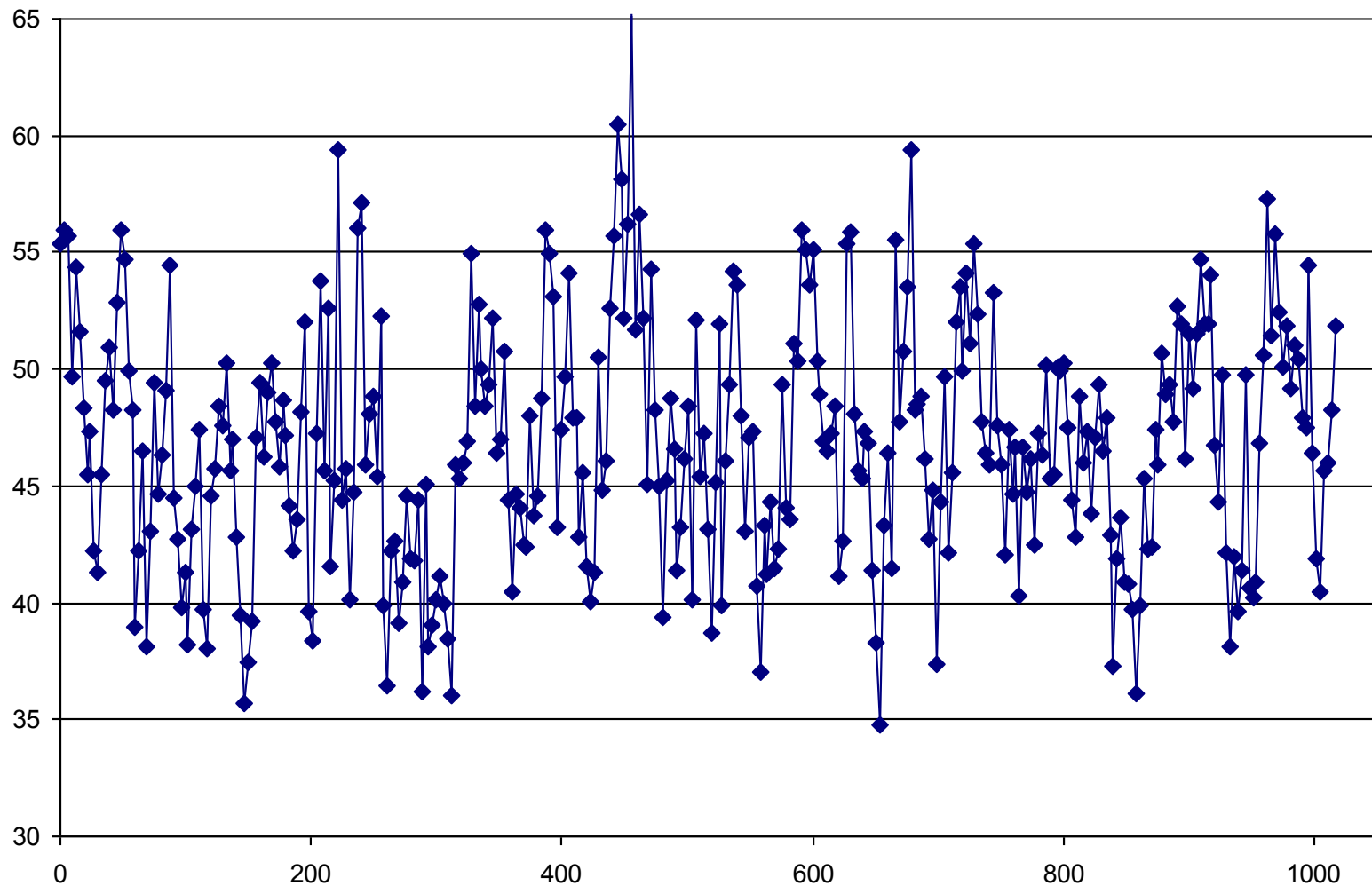


**Мутации в коллагене III при синдроме Элерса-Данлоса  
(тип IV, васкулярный):**

|                                                            |                         |                                                   |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|
| glagypgpagppGppgppgtsghpqspgspgyqgppger<br>D<br>S<br>C     | G183D<br>G183S<br>G183C | Артериальные пр.<br>Арт.и ж.-к.<br>Арт.и ж.-к. пр |
| glagypgpagppgppgppgtsghpGspgspgyqgppgepgqagpsgppgpp<br>V   | G192V                   | Арт.и ж.-к.                                       |
| gppgtsghpqspgspgyqGppgepgqagpsgppgppgai<br>R               | G201R                   | A, жк                                             |
| gppgtsghpqspgspgyqgppGepgqagpsgppgppgaigpsgpagkd<br>S      | G204S                   | жк                                                |
| gppgepgqagpsgppgppGaigpsgpagkdgesgrpgrpge<br>C             | G219C                   | A                                                 |
| gppgepgqagpsgppgppgaigpsGpagkdgesgrpgrpgerglpgpp<br>V      | G225V                   | жк                                                |
| gepgqagpsgppgppgaigpsgpaGkdgesgrpgrpgerglpgppgik<br>E      | G228E                   | A, жк                                             |
| gaigpsgpagkdgesgrpgrpGerglpgppgikgpagipgfpgmkghrbfd<br>R   | G240R                   | Жк                                                |
| gaigpsgpagkdgesgrpgrpgerGlpgppgikgpagipgfpgmkghrbfd<br>V   | G243V                   | A                                                 |
| gpagkdgesgrpgrpgerglpgppGikgpagipgfpgmkghrbfdgrn<br>V<br>D | G249V<br>G249D          | A<br>A                                            |

|            |                                                 |        |   |
|------------|-------------------------------------------------|--------|---|
| pgapgpl    | gppgpagntgapgspgvsgpkGdagqpgekgspgaqgp<br>C     | G924C  | a |
| argla      | gspgvsgpkgdagqpgekgspGaqqppgapgplgiagitg<br>R   | G936R  | a |
| pgmp       | gpkgdagqpgekgspgaqgppGapgplgiagitgarglagp<br>E  | G942E  | a |
| glS        | gplgiagitgarglagppgmpGprgspgpqgvkgesgkpgan<br>V | G966V  | a |
| gpp        | gitgarglagppgmpgprgspGpqgvkgesgkpganglsger<br>A | G972A  | a |
| glagta     | gmpgprgspgpqgvkgesgkpGanglsgergppgpqglp<br>T    | G984T  | a |
| gsd        | gvkgesgkpganglsgergppGpqglpglagtagepgrdgnp<br>E | G996E  | a |
| dgnpgsdglp | gvkgesgkpganglsgergppgpqGlpglagtagepgr<br>R     | G999R  | a |
| gdr        | gergppgpqglpglagtagepGrdgnpgsdglpgrdgspggk<br>E | G1011E | a |
| ppgpv      | grdgnpgsdglpgrdgspggkGdrhengspgapgapghpg<br>V   | G1032V | a |

# Угол перехода между ассиметричными единицами для коллагена человека III типа



Работа выполнена при финансовой  
поддержке Программ Президиума РАН

Фундаментальные науки – Медицине и  
Молекулярная и клеточная биология