

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

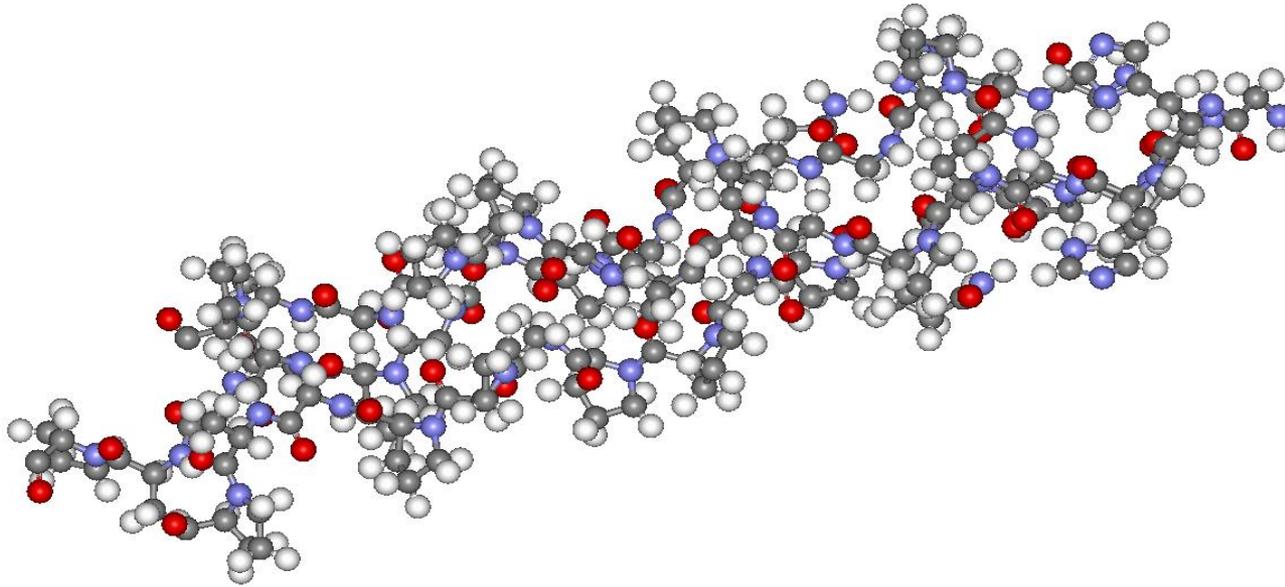
КАРНАУХОВ А.А., ФИЛАТОВ И.В., МОЛДАВЕР М.В., КОТОВСКАЯ Е.С.,
НАМИОТ В.А., МИЛЬЧЕВСКИЙ Ю.В., ЕСИПОВА Н.Г., ТУМАНЯН В.Г.
ИМБ РАН, МФТИ, ФГУ ГБМСЭ, НИИЯФ МГУ, Москва

КОЛЛАГЕН И КОЛЛАГЕНОПОДОБНЫЕ БЕЛКИ. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ И СТРУКТУРЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПАТОЛОГИЙ

XXII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование
лекарств»

XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



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

Xaa и Yaa – часто иминокислоты, причем в Xaa-положении Pro, а в Yaa-положении – Нур.

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

Биологическое значение белка может быть определено по тому, какие болезни и расстройства ассоциированы с аминокислотными заменами или вставками-делециями в этом белке.

Мутации в коллагенах лежат в основе этиопатогенеза многих социально-значимых заболеваний.

Знаменательным образом эти заболевания носят системный характер.

Синдром	Симптомы, проявления
Синдром Элерса-Данло	гипермягкие суставы, повышенная эластичность кожи, подверженные повреждениям кровеносные сосуды, аномальный рост рубцовой ткани и синяки
Буллезный эпидермолиз	хрупкая кожа, не выдерживающая прикосновения пищеварительный тракт, мочевого пузырь
Синдром Марфана	поражение сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, органов зрения и дыхания, расширение аорты
Несовершенный остеогенез	хрупкость костей, тонкая кожа, снижение слуха, проблемы с дыханием

Table 1- Molecular classification of the different types of Ehlers-Danlos syndromes.

Classification of Villefranche (1997)	Former classification Berlin (1988)	OMIM #	Inheritance pattern	Biochemical defect (gene involved)
Classic	I	130000	AD	COL5A1
	II	130010		COL5A2
Hypermobility	III	606408 130020	AD	UKN
Vascular	IV	130050	AD	COL3A1
Kyphoscoliosis	VI	225400	AR	PLOD1 Deficiency of Lysyl hydroxylase
Arthrochalasia	VIIA, VIIB	130060	AD	COL1A1, COL1A2
Dermatosporaxis	VIIC	225410	AR	ADAMTS2
Others: Periodontitis	VIII*	130080	AD	UKN
Progeroid		130070	AD	UKN

AD - Autosomal Dominant, AR – Autosomal Recessive, XL – X-linked, UKN - unknown

COL25 A1 включает и промотирует патологию типа болезни Альцгеймера *in vivo*.

Этот трансмембранный белок (подобный коллагену типа II) экспрессируется в нейронах, выделяется из синильных бляшек.

Аллели, ассоциированные с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера выделены в шведской популяции.

Мутации в коллагенах *Caenorhabditis elegans* и модифицирующих их ферментов

Polypeptide	Gene	Typical phenotypea
Cuticle collagen	dpy-2, dpy-3, dpy-5, dpy-7, dpy-8, dpy-10, dpy-13	Dumpy
	bli-1, bli-2	Blister
	rol-6	Roller or dumpyb
	sqt-1, sqt-3	Roller or dumpyb
	lon-3	Long
Collagen IV:a1(IV)	a2(IV) emb-9; let-2	Embryonically lethal
Collagen XVIII	cle-1	Defects in cell and axon migration and neuromuscular synapse function
P4Hc, PHY-1	phy-1(also known as dpy-18)	Dumpy
P4Hc, PHY-2	phy-2	Wild-type
P4Hc, PHY-1	phy-1 and phy-2	Severe dumpy
P4Hc, PHY-3	phy-3	Wild-type
PDI-2c	pdi-2	Severe dumpy
LH	let-268	Embryonically lethal
Subtilisin-like protease	bli-4	Embryonically lethal or blister
Thioredoxin	dpy-11	Dumpy
ERp60	pdi-3	Mild disruption of cuticle collagen localization
Duox 1; duox 2	F56C11.1; F53G12.3	Dumpy and blister

Ацетихолинэстераза (AChE) в гетеромерной форме состоит из тетрамеров присоединенных к коллагеновому хвосту (ColQ), заякоренному в базальной мембране. При миастеническом синдроме нормальные ассимметрические виды AChE в мускуле отсутствуют.

Болезнь возникает из-за дефекта, который препятствует вхождению ColQ в базальную мембрану.

В литературе описаны мутанты, когда AChE состоит из одно- AChE-тетрамера и укороченного ColQ тяжа. У этих мутантов отсутствует часть коллагенового домена и полностью С-концевой домен ColQ или отсутствует только С-концевой домен, который требуется для формирования тройной коллагеновой спирали что и препятствует вхождению в базальную мембрану.

**Артриты Артросы [Arthron (греч) – сустав]
Воспаления, дегенеративные изменения
соответственно**

Страдают 10-15% населения Земли

В возрасте 60-70 лет – 60-70%

GPOGPOGFOGERGPOGPOGPO
GPOGPOGFOGERGPOGPOGPO
GPOGPOGFOGERGPOGPOGPO



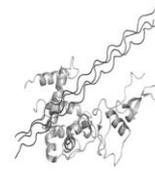
(A)

GPOGPOGPOGPOGPRGRTGPOGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPOGPRGRTGPOGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPOGPRGRTGPOGPOGPOGPO



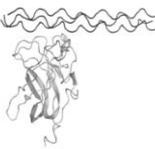
(B)

GPOGPOGPOGSPGRGQOGVMGFOPKGPAGAO
GPOGPOGPOGSPGRGQOGVMGFOPKGPAGAO
GPOGPOGPOGSPGRGQOGVMGFOPKGPAGAO



(C)

GPOGPOGPOGPRGQOGVNLEFGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPRGQOGVNLEFGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPRGQOGVNLEFGPOGPOGPO



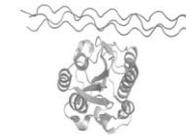
(D)

GPOGPOGPOGPOGKLGPOGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPOGKLGPOGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPOGKLGPOGPOGPOGPO



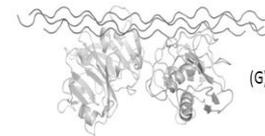
(E)

GPOGPOGPOGPRGQOGVMGFOPGPOGPO
GPOGPOGPOGPRGQOGVMGFOPGPOGPO
GPOGPOGPOGPRGQOGVMGFOPGPOGPO



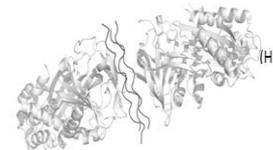
(F)

GPOGPOGPOGPQGLAGQRGIVGLOGQRGERGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPQGLAGQRGIVGLOGQRGERGPOGPOGPO
GPOGPOGPOGPQGLAGQRGIVGLOGQRGERGPOGPOGPO

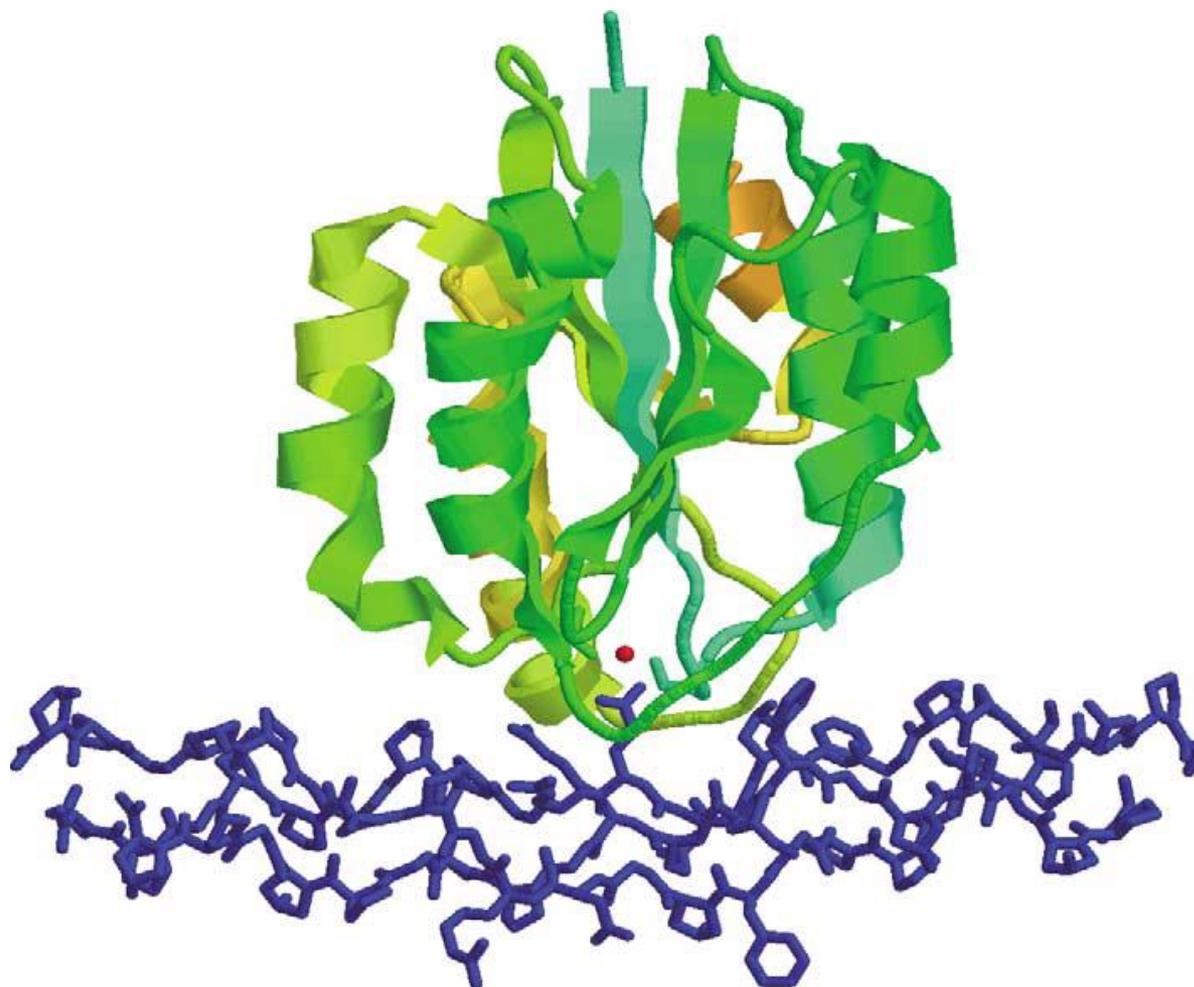


(G)

PPGPPGPTGPRGPPGPPG
PPGPPGPTGPRGPPGPPG
PPGPPGPTGPRGPPGPPG

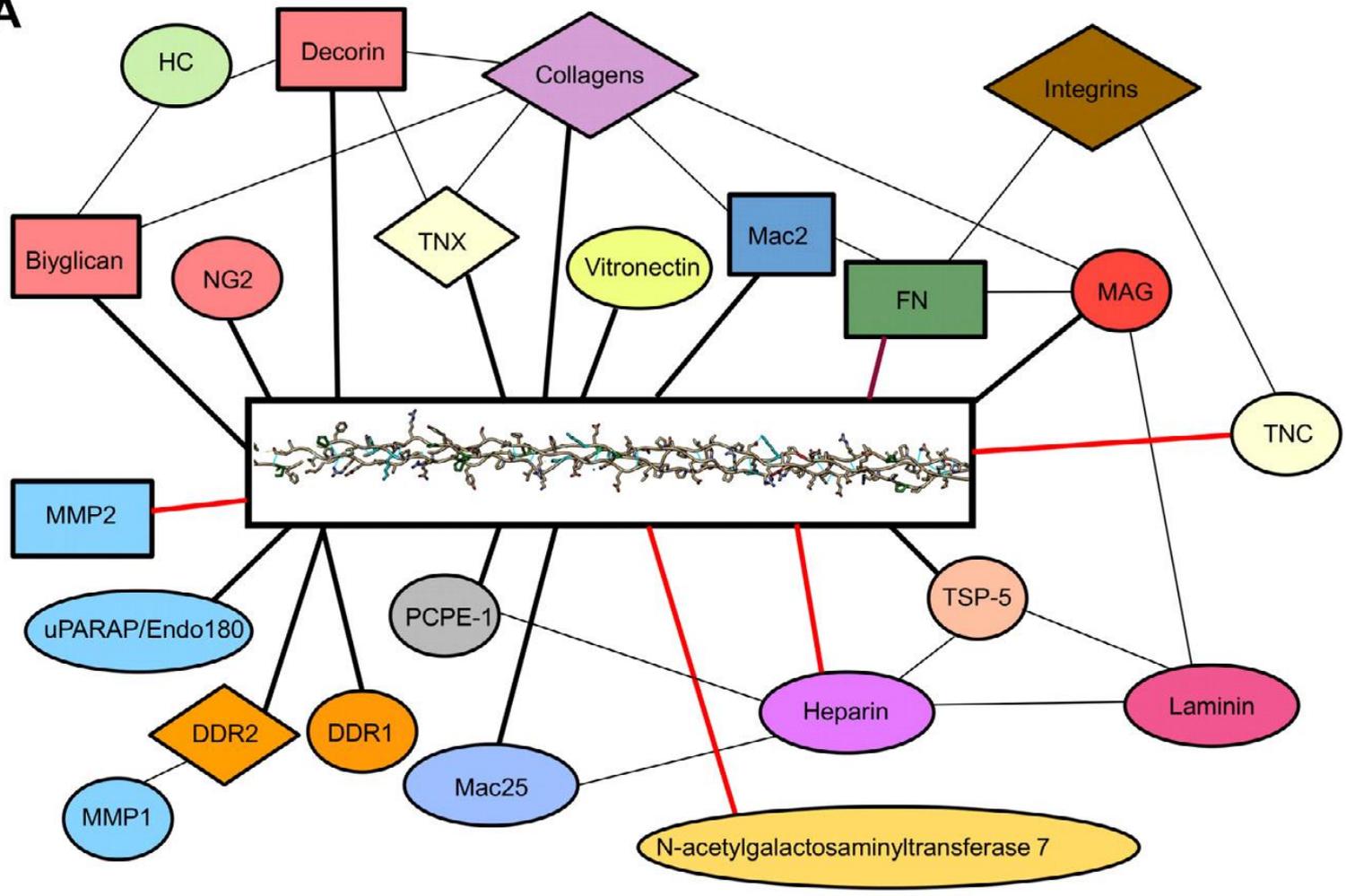


(H)

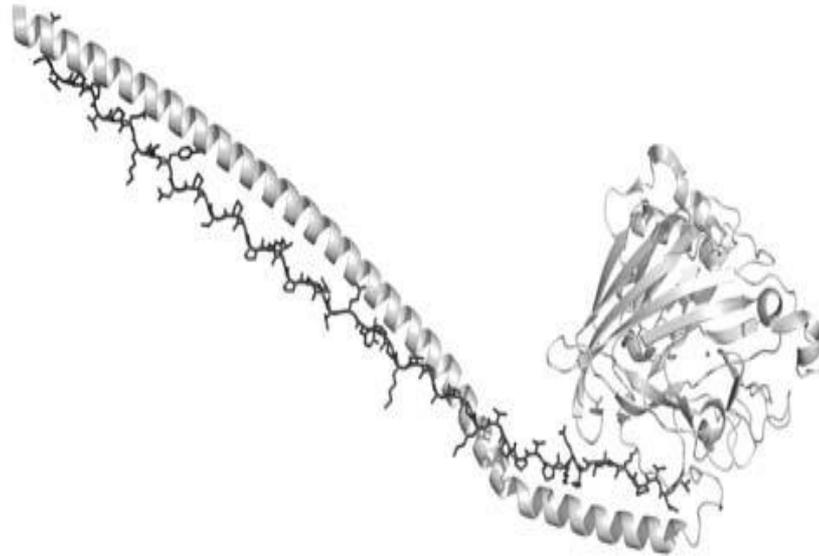


Структура домена I интегрина, связанного с IVP три-спиральным пептидом

A



Сеть взаимодействий коллагена V



Представление взаимодействия между альфа-спиралью (светло-серый) и спиралью PPII (темно-серый) в структуре \square iAgI/II (PDB код 3iox).

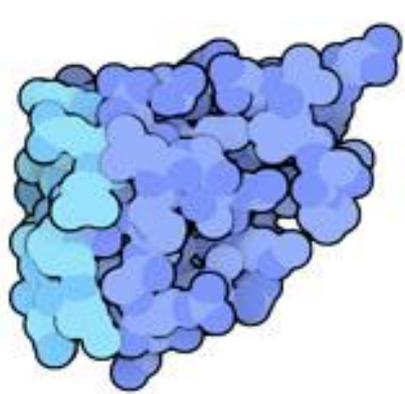
Структурный мотив коллагенового типа (глицин-Х-У повтор) найден во многих и многих белках.

Недавно продемонстрировано, что такие мотивы встречаются в бактериях и вирусах. Образуются тройные комплексы несмотря на отсутствие оксипролина.

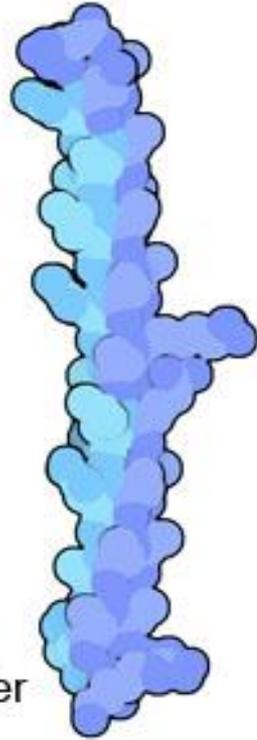
Бактериальные и вирусные коллагены имеют пониженное содержание пролина и преимущественное вхождение пролина в положение Х. Обнаруживается много треонина, особенно в положении У.

Бактериальные белки, содержащие коллагеновый мотив аннотируются либо как поверхностная структура, либо как компоненты споры. Вирусные – как компоненты вирусной частицы.

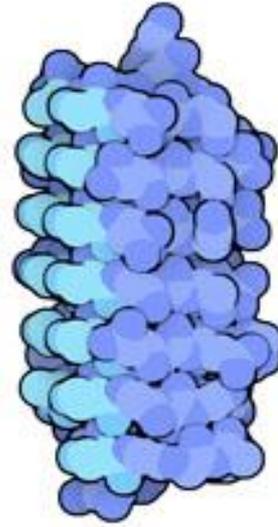
Отсутствие коллагеновых мотивов в археобактериях наводит на мысль о горизонтальном переносе.



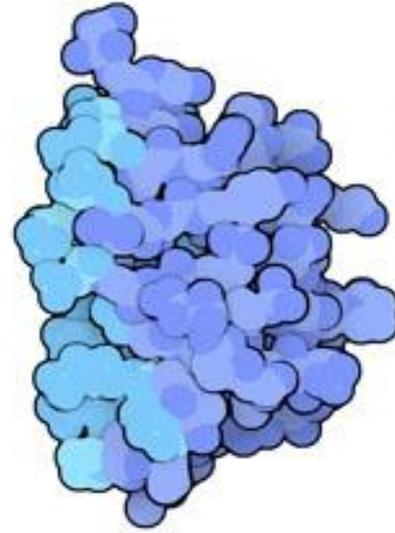
ocean pout



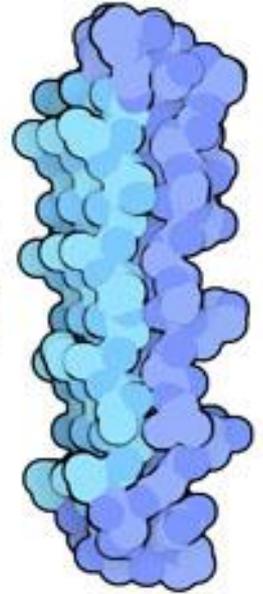
winter flounder



yellow
mealworm
beetle



spruce
budworm
moth



snow
flea

Ароматические аминокислоты имеют малую склонность к конформации PPII.

Между тем наши расчеты свидетельствуют о том, что даже поли-ароматические фрагменты нисколько не мешают реализации структуры коллагенового типа.

Причина в цис-транс-изомеризме пептидной связи, вероятность которого резко повышается, когда пептиды с большим содержанием пролина содержат еще ароматические аминокислоты (45–60% цис-амидных связей).

Pro-цис-Pro-ароматика и ароматика-цис-Pro амидные связи.

