

В. И. ЛИМ

ДАЛЬНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ИХ СВЯЗЬ
СО ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРОЙ В ГЛОБУЛЯРНЫХ БЕЛКАХ

(Представлено академиком А. С. Спириным 24 V 1971)

Все глобулярные белки с расшифрованной пространственной структурой: 1) имеют компактную форму, 2) содержат плотноупакованное гидрофобное ядро и полярную оболочку. Покажем, что из этих принципов можно вывести локализацию спиральных участков в глобулярных белках.

Целиком гидрофильные участки не могут образовать более одного витка спирали, так как такая спираль из-за стремления окружить себя водой будет отрываться от основной части глобулы, нарушая ее компактность. Разумно предположить, что спирализоваться могут только те гидрофильные участки, которые примыкают к спиралям, «прикрепленным» к гидрофобному ядру. Образование длинных спиралей возможно только из участков, содержащих гидрофобные боковые группы, которые могут входить в гидрофобное ядро. Целиком гидрофобные участки могут быть спиральными, если они находятся внутри молекулы, что возможно, если «гидрофобная» поверхность спирали не будет иметь значительных выступов и впадин, затрудняющих плотную упаковку ядра. Участки цепи, имеющие гидрофобные и гидрофильные остатки, могут быть спиральными, если гидрофильные группы располагаются на поверхности молекулы, а гидрофобные участвуют в формировании гидрофобного ядра. Наилучшим образом такому условию удовлетворяют участки, содержащие в пространственно сближенных в спирали позициях $i, i + 4$ «скобы» из гидрофобных аминокислот. При этом спирализация участков цепи, обогащенных малыми гидрофильными группами, затруднена из-за слабой экранировки гидрофобных групп от молекул воды. В частности, образование целиком гидрофильного витка спирали рядом с целиком гидрофобным недопустимо, если образуются пространственно сближенные пары $(i, i + 4)$ из гидрофобных и малых гидрофильных групп.

Введем следующую классификацию аминокислот (А) по объему их боковых групп: малые (S) — гли, ала; гидрофобные (H): средние (M) — цис*, цисН, вал, мет, лей, илей, про; большие (L) — фен, тир, три; гидрофильные (G): малые (G_s) — асп, аспNH₂, глу, глуNH₂, сер, тре; большие (G_L) — лиз, арг, гис. Аминокислота S_i считается гидрофобной (S_H)_i, если A_{i-1} и (или) A_{i+1} есть H, а также если справа или слева от S_i идут подряд четыре H и S_H ; в остальных случаях S считаются гидрофильными (S_G). Скоба $(i, i + 4)$ называется гидрофильной, если $i + 1$ и $i + 3$ заняты S и (или) G_s , а $i + 2$ — S или G; гидрофобной, если $i + 1, i + 2, i + 3$ заняты H или H и S, и нейтральной в остальных случаях. Скоба, содержащая в $i + 1, i + 2, i + 3$ только S, считается нейтральной.

Из изложенных выше физических соображений вытекают следующие правила:

1. Отрезок $(l, \dots, m)$ считается спиральным, если он состоит из одной или нескольких перекрывающихся хотя бы в одной точке скоб с H или S_H в позициях $i, i + 4$.

* Под цис подразумевается цистеин с различными химическими модификациями (—SH)-группы.

Сравнение предлагаемого метода с опытом

№№ п. п.	Белок	Спиральные участки *	Длина цепи	Правильно определен- ные остатки, %	Правильно определен- ные спи- ральные остатки, %	Спираль- ность (опыт), %	Спираль- ность (теорети- ческая), %
1	Миоглобин кашалота	3—48 (3—15); 20—35 (24—33); 36—42; 51—57; 58—77 (57—80); 86—95 (86—94); 100—118 (103—119); 124—149 (126—150)	153	78	78	80	64
2	α -Цепь гемоглобина лошади	3—48 (6—17); 20—36 (20—36); 37—42; 52—71 (58—73); 80—87 (76—83); 94—112 (100—113); 118—138 (117—140)	141	74	75	77	65
3	β -Цепь гемоглобина лошади	4—48 (5—22); 19—34 (23—35); 35—41 (37—46); 50—56; 57—76 (63—78); 85—93; 99—117 (103—117); 123—143 (126—137) (138—145)	146	73	73	78	63
4	Карбоксипептидаза	14—28 (15—26); 72—80; 82—88 (75—86); 94—103 (96—110); 112—122; 173—187 (172—187); (188—195); 215—231 (215—234); (239—252); 254—262 (259—275); 285—306 (289—305)	307	74	73	38	43
5	Субтилизин	5—40 (4—11); 14—20; (22—39); 64—73 (64—73); (89—99); 103—117 (102—108); 132—145 (130—146); 223—238 (227—235); 242—252 (242—254); 269—275 (263—274)	275	76	72	31	36
6	Лизоцим белка куриного яйца	5—45 (8—20); 25—36 (22—29) (30—38); (54—62); 80—85 (80—92); 88—99 (94—103)	129	78	91	32	48
7	Рибонуклеаза А быка	5—42; 28—35 (26—34); (43—51); 51—58 (52—58); (102—110)	124	77	62	19	27
8	α -Химотрипсин быка **	(42—51); (65—71) (85—93); (114—122); 164—170 (172—180); 237—245 (234—242)	241	78	51	7	22
9	Эластаза **	(42—51); (97—112); (114—122); 164—170; (172—180); (203—219); 237—245 (237—242)	240	71	40	7	27
10	Папаин ***	50—56; 69—78 (72—80); (87—95); 116—126; (116—126); (142—150)	198	86	70	14	19
11	Цитохром С лошади	(32—40); 61—70 (60—68); 91—102 (90—102)	104	87	91	21	30
12	Инсулин свиньи	2—6; 13—19; (12—20); 28—40 (28—40)	51	76	50	49	43
13	Нуклеаза ****	(57—65); (87—93); (94—115)	149	—	—	15	25
14	Staphylococcus aureus V8						
	Рубредоксин *****	(28—36)	53	—	—	—	17
	Micrococcus aerogenes						
	Всего по 12 первым белкам		—	77	75	—	—

* В скобках — теоретически определенные спиральные участки.

** Нумерация аминокислотных остатков соответствует химотрипсиногену.

*** Аминокислотная последовательность на участке 29—41 неизвестна, общее число известных остатков равно 198. Участок 26—41 не рассматривался.

**** Экспериментальных данных о локализации спиральных участков нет.

***** О пространственной структуре Micrococcus aerogenes судили по Clostridium pasteurianum, у которого спиральные участки не обнаружены.

2. В позициях $i, i+4$ запрещены про, любые комбинации тир, три и дис, а также комбинации дис и три с S_H и тир с фен * Скобу не образуют N- и C-концевые остатки белка.

3. В позициях $i+1, i+2, i+3$ и $i+3, i+2, i+1$ не могут располагаться комбинации GHG, SHS, SLG, LSS, за исключением случаев, когда i и $i+4$ заняты S_H .

4. Две спирали не могут объединяться только скобой $(S_H)_i, (S_H)_{i+4}$, и такая скоба не может быть гидрофобной.

5. Спираль $(l, \dots, m)$ удлиняется за счет примыкающих к ней участков $(l, \dots, l-4)$ или $(m+1, \dots, m+4)$ из G и S, если эти участки примыкают к нейтральной скобе спирали или содержат G_L , образующие хотя бы одну скобу с H. Остатки, попадающие при этом в две разных спирали, считаются неспиральными.

6. Цистин может находиться только на N- или на C-концах спирали, а про — только в первых трех позициях с N-конца.

7. Спирали разрушаются также в скобах, не удовлетворяющих правилам 2, 3, и в «антиспиральных» скобах, состоящих только из G или G и S в позициях $i+1, i+2, i+3$ и перекрывающихся в одной точке H с гидрофобной скобой. Получающиеся при этом, а также из-за про и дис неспиральные участки спирализуются, если они содержат H или S_H , образующие скобы с H и S_H соседних спиралей. При наличии двух соседних спиралей скобы реализуются так, чтобы суммарное число водородных связей и скоб было наибольшим. (Если это число одинаково при реализации скоб, идущих вправо и влево, то такие скобы не учитываются.) При этом учитываются скобы, образованные G_L -аминокислотами антиспиральной скобы ** с H гидрофобной скобы, и не учитываются скобы, образованные S_H антиспиральной скобы с S_H или H гидрофобной скобы.

8. Внутренние позиции двух или более смежных антиспиральных скоб не спирализуются.

9. Не учитываются спирали из ≤ 6 остатков (если они не содержат двух скоб H_i, H_{i+4}), а также спирали, содержащие только гидрофильные скобы и приращения — правило 5.

Предложенный метод локализации спиралей дает хорошее согласие с опытом для всех 12 белков с известной структурой (табл. 1). Согласие предлагаемого метода, учитывающего только дальние взаимодействия, с методом Птицына и Финкельштейна (^{2, 3}), основанным на учете только локальных взаимодействий, подтверждает высказанную ими гипотезу о том, что дальние взаимодействия в большинстве случаев стабилизируют ту же вторичную структуру, что и локальные.

В заключение можно выразить надежду, что стереохимическое рассмотрение подобного типа, основанное на сформулированных выше двух простых принципах, позволит выяснить закономерности кодирования не только вторичной, но и третичной структуры белка.

Автор благодарит О. Б. Птицына и А. С. Спирина за ряд ценных замечаний.

Институт белка
Академии наук СССР
Пушкино-на-Оке

Поступило
13 V 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ В. И. Лим, О. Б. Птицын, Биофизика, 17, в. 1 (1971). ² О. Б. Птицын, А. В. Финкельштейн, ДАН, 195, № 1, 221 (1970). ³ О. Б. Птицын, А. В. Финкельштейн, Биофизика, 15, в. 5, 757 (1970).

* Из работы (¹) следует, что указанные пары не могут быть плотно упакованы с другими гидрофобными группами.

** Здесь имеются в виду только антиспиральные скобы, содержащие в $i+1, i+2, i+3$ G или G и S.