

А. В. ФИНКЕЛЬШТЕИН

ОДНОМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ИЗИНГА ДЛЯ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ, ОБРАЗУЮЩЕЙ ЛОКАЛЬНЫЕ ВТОРИЧНЫЕ СТРУКТУРЫ НЕСКОЛЬКИХ ТИПОВ

(Представлено академиком И. М. Лифшицем 28 II 1975)

В последнее время модель Изинга, широко используемая в статистической механике гомополимеров (¹⁻³), неоднократно применялась для расчетов перехода спираль — клубок в биологических гетерополимерах: ДНК (⁴) и полипептидах (⁵⁻⁷).

Известно, однако, что полипептидная цепь способна образовывать, кроме α -спиралей, ряд нерегулярных вторичных структур: изгибы, фрагменты спиралей 3_{10} , а также β -структуру. Во всех этих структурах взаимодействуют не соседние, а более отдаленные остатки цепи. Взаимодействия зависят, таким образом, от конформации нескольких остатков (при образовании α -спирали четырех-пяти, при образовании складчатой β -структуры до 10 и более). В то же время для применения матричного аппарата модели Изинга (который может использоваться для описания структуры как гомо-, так и гетерополимера) необходимо, чтобы кооперативные члены формально зависели бы от состояния только соседних остатков. Обычно это обстоятельство учитывают, вводя векторы — «состояния» $\Omega_i = (\mu_{i-p}, \dots, \mu_i)$, где компонентами μ являются конформации i -го и нескольких предыдущих остатков, необходимых для обеспечения кооперативного взаимодействия остатка i (ср. (¹⁻³)). Прямое обобщение этого формализма при рассмотрении нерегулярных структур, когда число подлежащих рассмотрению конформаций отдельных остатков весьма велико ($\sim 10-20$ в случае полипептидной цепи), привело бы к рассмотрению огромного числа ($\sim 10^3-10^4$ и более) «состояний», из которых только немногие ($\sim 10^2$) имеют физический смысл. Фактически, данная работа посвящена именно методу выделения этих физически возможных состояний во вторичной структуре полипептидной цепи.

Модель описывает гипотетическую первую стадию самоорганизации молекулы белка (⁸⁻¹⁰), когда дальние взаимодействия еще не включались, а ближние взаимодействия формируют в развернутой полипептидной цепи флуктуирующую вторичную структуру. Разработанный нами подход применим для описания регулярных (спиральных) и нерегулярных вторичных структур, а также складчатой β -структуры (отметим, что в развернутой цепи, до образования глобулы, практически может образоваться только β -структура складчатого типа).

Полипептидная цепь белка представляет собой гетерополимер вида $(-\text{NH}-\text{CHR}-\text{C}'\text{O})_m$, в котором к регулярному остову прикреплены в определенном порядке различные боковые радикалы. Плоские пептидные группы $-\text{C}'\text{O}-\text{NH}-$ способны завязывать водородные связи между собой и с некоторыми типами боковых групп. При построении модели мы предполагаем, что взаимодействие между остатками существенно только в рамках кооперативных структур, очерченных сетью водородных связей, стягивающих участок цепи. Учитываются только взаимодействия в главной цепи и взаимодействия между боковыми группами и главной цепью; взаимодействия между боковыми группами не учитываются.

Построение модели. Согласно сказанному выше, все взаимодействия остатка, а следовательно, и его энергия однозначно определяются кооперативной структурой, в которую он входит, и его местом в ней. Различным положениям в кооперативных структурах мы сопоставляем «состояния» $\Omega^{(1)}, \Omega^{(2)}, \dots, \Omega^{(m)}$ в одномерной модели Изинга. Особое («бесструктурное») «состояние» $\Omega^{(0)}$ сопоставляется остатку, не входящему ни в

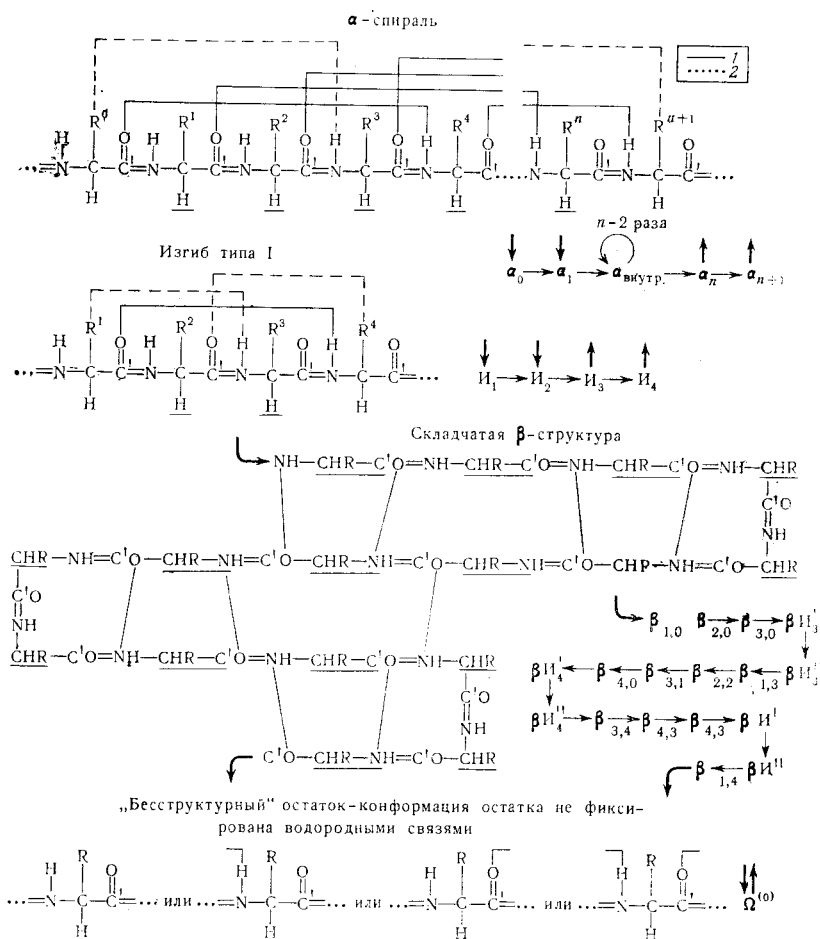


Рис. 1. Схема водородных связей в кооперативных структурах различного типа. 1 — связи в главной цепи; подчеркнуты остатки, фиксированные этими связями. 2 — связи боковых групп с главной цепью. Справа — «состояния», соответствующие рассматриваемым структурам, и разрешенные переходы между ними

какую кооперативную структуру. Приведенные ниже примеры иллюстрируют наш метод выделения набора «состояния» $\{\Omega\}$, необходимого для описания полипептидной цепи моделью Изинга.

На рис. 1 дана схема водородных связей в α-спирали и в одной из нерегулярных структур — изгибе типа I ^(11, 12). Остаткам, фиксированным водородными связями в главной цепи, однозначно сопоставляются «состояния» в модели Изинга, причем всем внутренним остаткам спирали сопоставляется одно и то же состояние» $\alpha_{\text{внутр.}}$. Остатки, расположенные на краях структур (остатки 0 и n+1 в α-спирали, 1 и 4 в изгибе) не фиксированы этими водородными связями, но их боковые группы могут образовать дополнительные водородные связи, вовлекающие эти остатки в кооперативную си-

стему. (Связи такого типа могут завязать короткие полярные боковые группы Asn, Asp, His, Ser, Thr.) Если остаток 0 на конце α -спирали завязывает такую связь, мы сопоставляем ему «состояние» α_0 . В противном случае этот остаток либо «бесструктурен», либо входит в какую-то другую кооперативную систему. Также учитываются дополнительные водородные связи боковых групп остатков $n+1$ в α -спирали, 1 и 4 в изгибе и остатков, расположенных на краях других кооперативных структур.

Для применения матричного аппарата к модели Изинга свободная энергия цепи, остатки которой находятся в «состояниях» $\Omega_1, \Omega_2, \dots, \Omega_M$, причем все $\Omega_k \in \{\Omega\}$, должна записываться в виде

$$U(\Omega_1, \Omega_2, \dots, \Omega_M) = \sum_{k=1}^M U(\Omega_k) + \sum_{k=1}^{M-1} U(\Omega_k, \Omega_{k+1}). \quad (1)$$

Эффектами, связанными с концами цепи, мы здесь пренебрегаем.

Члены $U(\Omega_k)$, описывающие вклад отдельных остатков в свободную энергию цепи, учитывают: 1) взаимодействия, зависящие только от собственной конформации остатка; 2) взаимодействия боковой группы этого остатка в кооперативной структуре, в которую он входит; 3) водородные связи главной цепи, фиксирующие этот остаток. (Удобно приписывать энергию этой связи последнему из фиксируемых ею остатков; так, энергию водородной связи между остатками 1 и 4 изгиба удобно приписывать только третьему остатку изгиба, и т. д.). Все эффекты, связанные с вхождением остатков в торцевые витки спирали, также удобно формально приписывать крайним остаткам спирали, изменяя соответственно $U(\alpha_1)$ и $U(\alpha_n)$ (ср. (7)). Таким образом, сумма членов $U(\Omega_k)$ описывает всю свободную энергию цепи в конформации, соответствующей «состоянию» $\Omega_1, \Omega_2, \dots, \Omega_M$. Роль членов $U(\Omega_k, \Omega_{k+1})$ сводится к отбраковке «состояний», не отвечающих физически возможным конформациям цепи (так, последовательности состояний $\dots \alpha_1 \alpha_1 \alpha_1 \alpha_1 \dots$ или $\dots \alpha_1 I_3 I_2 \alpha_{\text{внутр}} \dots$ не имеют никакого реального эквивалента). На рис. 1 возможным переходам между «состояниями» соответствуют стрелки. Тонкие стрелки — переходы между «состояниями» внутри структуры. Жирные стрелки — переходы между «состояниями», принадлежащими различным кооперативным структурам (указаны «входы» в структуру и «выходы» из нее). Любой переход по ходу этих стрелок разрешен (невозможен только переход из α_n в α_1 , так как в результате образуется единая спиральная структура).

Аналогичный метод можно применить для описания складчатой β -структуры (рис. 1). Изгибы цепи на краях β -структурного листа могут иметь различную конфигурацию. В рассматриваемом примере изгибы стянуты водородной связью 1—4 (ср. (11)). «Состояниями», необходимыми для описания складчатой β -структуры, являются: 1) $\beta_{i,k}$, соответствующие остаткам вытянутых участков; индекс i есть номер остатка в этом участке, индекс k «помнит», сколько еще β -структурных водородных связей можно завязать с предшествующим вытянутым участком*; 2) состояния $\beta I_i'$, $\beta I_i''$, соответствующие изгибу; индекс i «запоминает» число остатков в предшествующем вытянутом участке. Схема переходов между этими состояниями ясна из рис. 1. «Войти» в β -структурный лист можно только через «состояние» $\beta_{1,0}$, «выйти» — после любого β -структурного остатка (в том числе после «состояния» вида $\beta_{n,0}$ и после конца изгиба). Внутренние слои β -структурного листа должны состоять из четного числа остатков

* Очевидно, что состояния $\beta_{n,0}$ соответствуют первому вытянутому участку, к которому прилипают все остальные слои β -структуры. Чтобы сделать описание β -структуры и нефиксированных, но вытянутых участков однозначным, удобно считать, что «нефиксированное состояние» $\Omega^{(0)}$ не включает в себя вытянутой конформации; учет же этой конформации осуществляется «состояниями» $\beta_{n,0}$.

(ср. рис. 1). Модель такого рода описывает отдельный лист складчатой β -структуры любой формы. Для реализации модели на ЭВМ необходимо еще задаться максимальным физически разумным значением $i_{\max} \equiv k_{\max}$. Следует отметить, что крупные β -структурные листы взаимодействуют своими обширными плоскими поверхностями и приближение «развернутой цепи», используемое вами, в этом случае неприменимо.

Институт белка
Академии наук СССР
Пушкино-на-Оке

Поступило
28 II 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Т. М. Бирштейн, О. Б. Птицын, Конформации макромолекул, М., «Наука», (1964).
- ² П. Флори, Статистическая механика цепных молекул, М., «Мир» (1971). ³ В. Н. Zimm, J. K. Bragg, J. Chem. Phys., v. 31, 526 (1959). ⁴ А. А. Веденов, А. М. Дыхне *et al.*, Молекул. биология, т. 1, 313 (1967). ⁵ P. N. Lewis, N. Gō, M. Gō *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., v. 65, 810 (1970). ⁶ N. Gō, P. N. Lewis *et al.*, Macromolecules, v. 4, 692 (1971). ⁷ А. И. Денесюк, О. Б. Птицын, А. В. Финкельштейн, Биофизика, т. 19, 549 (1974). ⁸ O. B. Ptitsyn, V. I. Lim, A. V. Finkelstein, Proc. VIII FEBS Meeting, v. 25, Analysis and Simulation of Biochemical Systems, ed. B. Hess, H. C. Hemker. North-Holland Publ. Comp., 421 (1972). ⁹ C. B. Anfinsen, Biochem. J., v. 128, 737 (1972). ¹⁰ О. Б. Птицын, ДАН, т. 240, 1243 (1973). ¹¹ С. Н. Venkatachalam, Biopolymers, v. 6, 1425 (1968). ¹² А. В. Финкельштейн, Препринт ОНТИ Научного центра биологических исследований АН СССР в Пушкине (1974).