

УДК: 519

Структура петлевых участков в β - α - и α - β - дугах abCd-единиц в глобулярных белках

©2016 Бражников Е.В., Каргатов А.М., Ефимов А.В.

Институт белка РАН, Пуцино, Московская область, ул. Институтская, д.4.

Аннотация. Проведен анализ конформаций около 600 петлевых участков (перетяжек) в β - α - и α - β -дугах, принадлежащих одному из структурных мотивов, часто встречающемуся в белках, abCd-единице. Всего в негомологичных белках отобрано 258 abCd-единиц с «обратным» ходом полипептидной цепи (236 PDB-файлов) и 69 abCd-единиц с «прямым» ходом (65 PDB-файлов). Исследованы четыре типа дуг: β - α - и α - β -дуги при «прямом» ходе цепи; β - α - и α - β -дуги при «обратном» ходе цепи. Для каждого типа дуг определены частоты встречаемости перетяжек разной длины и построены соответствующие гистограммы. Установлено, что наибольшую встречаемость имеют дуги длиной до трех аминокислотных остатков (57 %). β - α -Дуги из abCd-единиц с «прямым» ходом цепи чаще других состоят из двух аминокислотных остатков (44 %), которые в 86 % случаев имеют конформацию $\beta_m\alpha\beta_n$. В них нет глицинов и пролинов, а в позиции β часто встречается аспарагин. В этом типе дуг в перетяжках из одного остатка с конформациями $\beta_m\epsilon\alpha_n$ или $\beta_m\alpha_L\alpha_n$ чаще других встречаются глицины. В α - β -дугах с «прямым» ходом цепи чаще других (18 %) встречаются перетяжки из четырех аминокислотных остатков. Здесь нет преимущественной конформации перетяжек. В β - α -дугах с «обратным» ходом цепи чаще других (17 %) встречаются перетяжки из семи аминокислотных остатков, и большинство из них (88 %) имеют конформацию $\beta_m\alpha_L\beta\beta\alpha\beta\beta\alpha_n$. В α - β -дугах с «обратным» ходом цепи чаще других (32 %) встречаются перетяжки из одного аминокислотного остатка (все глицины) с конформацией дуг $\alpha_m\epsilon\beta_n$ или $\alpha_m\alpha_L\beta_n$. Проведенный в данной работе структурный анализ abCd-единицы содержит полезную информацию для предсказания пространственной структуры белков, а также для молекулярного моделирования белковых структур *de novo*.

Ключевые слова: структура белков, конформационный анализ, α - β -дуги, β - α -дуги, abCd-единица, глицин, пролин.

ВВЕДЕНИЕ

Понимание связи между аминокислотной последовательностью белка и его пространственной структурой имеет ключевое значение для развития методов предсказания этой структуры и моделирования каждого этапа ее сворачивания. Молекулы многих глобулярных белков содержат участки полипептидной цепи, имеющие сходную упаковку элементов вторичной структуры. Такие повторяющиеся участки принято называть структурными мотивами. Они могут выступать как в качестве зародышей, так и в качестве готовых блоков при сворачивании белков в уникальные структуры [1–5], что позволяет использовать их для создания системы структурной классификации белков [6].

В настоящей работе мы провели систематический анализ структуры перетяжек в abCd-единицах и показали, что несколько их типов, имеющих относительно

небольшую длину (до семи остатков), встречаются существенно чаще других. Также были установлены особенности аминокислотных последовательностей перетяжек, наиболее часто встречающихся в белках.

Структурный мотив, известный как $\alpha\beta\text{Cd}$ -единица [7], представляет собой компактную двухслойную замкнутую структуру, образованную непрерывным участком полипептидной цепи. Он состоит из трех антипараллельно упакованных β -тяжей и α -спирали, соединяющей крайние β -тяжи и упакованной в другом слое. Этот мотив может иметь как «прямой», так и «обратный» ход полипептидной цепи: при «прямом» ходе средний тяж β -листа оказывается первым в цепи, а при «обратном» – последним. Сама $\beta\alpha\beta$ -единица включает в себя две дуги: β - α -дугу и α - β -дугу (рис. 1).

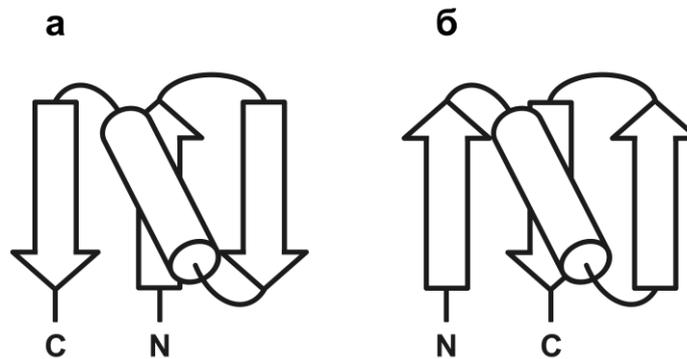


Рис. 1. Схематическое представление $\alpha\beta\text{Cd}$ -единицы с прямым (а) и обратным (б) ходом полипептидной цепи. Стрелками показаны β -тяжи, цилиндрами – α -спирали.

Ранее мы провели ряд исследований, направленных на поиск связи между аминокислотной последовательностью и пространственной структурой некоторых структурных мотивов. Была определена структура α -спиральных шпилек с короткими перетяжками (до четырех аминокислотных остатков): показано существование только пяти типов таких перетяжек, а также выявлено различие в распределении гидрофобных и гидрофильных остатков между правыми и левыми $\alpha\alpha$ -шпильками [8, 9]. При исследовании α - α -уголков было установлено, что гидрофобные остатки располагаются в них практически одинаково независимо от степени гомологии содержащих их белков [10]. В сильно скрученных и изогнутых β -шпильках обнаружено существенное различие во встречаемости некоторых аминокислотных остатков на вогнутой и выпуклой поверхностях шпильки. Показано, что внутренние позиции аномально часто содержат остатки глицина и аланина, особенно в местах наибольшей скрученности тяжей, и при этом никогда не содержат остатков пролина, тогда как во внешних позициях в области скручивания их встречается относительно много [11, 12]. Наконец, изучение 3 - β -уголков показало аномально высокую встречаемость во внутренних позициях остатков глицина, аланина, валина и полное отсутствие остатков пролина [4].

В нашей работе мы провели анализ более сложного структурного мотива – $\alpha\beta\text{Cd}$ -единицы - с использованием большой базы данных. Ранее проводились структурные исследования только $\beta\alpha\beta$ -единицы в работе [13] на примере 17 α/β -белков; β - α - и α - β -переходы (дуги) полипептидной цепи из одного слоя в другой изучались в работах [14–16], однако исследования проводились на малом количестве белков без привязки к определенным структурным мотивам по причине их недостаточного количества в банке белковых данных (Protein Data Bank, PDB) в то время.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для работы использовалась база данных по структурной классификации белков PCVOST, созданная нами ранее на основе банка белковых данных (PDB) и доступная по адресу <http://strees.protres.ru/>. Всего в этой базе данных имеется 926 abCd-единиц [6, 17], из которых 23 % имеют «прямой» ход полипептидной цепи, а 77 % – «обратный». Анализ проводили только на негомологичных белках, отобранных с помощью программы bl2seq (Blast 2 Sequences) методом попарного выравнивания (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) [18]. Выделение abCd-единиц из полной структуры белка и анализ их структуры осуществляли визуально при помощи программы молекулярной графики RasMol [19]. Углы внутреннего вращения ϕ и ψ вычисляли программой MOLMOL [20], а также с помощью нашей собственной программы, которая дополнительно позволяет определить все области конформаций аминокислотных остатков на карте Рамачандрана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительный визуальный анализ пространственной структуры abCd-единиц в белках показал, что перетяжки в β - α - и α - β -дугах в этом структурном мотиве могут сильно отличаться по длине и конформации в зависимости от хода полипептидной цепи. Количественный анализ распределения перетяжек, принадлежащих β - α - и α - β -дугам, по длинам в негомологичных белках представлен в таблице 1 и на рисунке 2.

Таблица 1. Встречаемость перетяжек разной длины в β - α - и α - β -дугах с «прямым» и «обратным» ходом полипептидной цепи

Прямой ход	β - α -дуги													
Число остатков в перетяжке	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	>12
Количество перетяжек	10	3	28	7	4	2	3	0	1	2	1	0	1	1
Всего перетяжек	63													
Прямой ход	α - β -дуги													
Число остатков в перетяжке	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	>12
Количество перетяжек	3	6	7	8	10	3	3	2	2	3	1	0	2	5
Всего перетяжек	55													
Обратный ход	β - α -дуги													
Число остатков в перетяжке	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	>12
Количество перетяжек	29	14	32	28	15	17	10	39	9	6	9	6	3	8
Всего перетяжек	225													
Обратный ход	α - β -дуги													
Число остатков в перетяжке	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	>12
Количество перетяжек	17	71	26	39	26	18	6	5	6	5	4	0	0	2
Всего перетяжек	225													

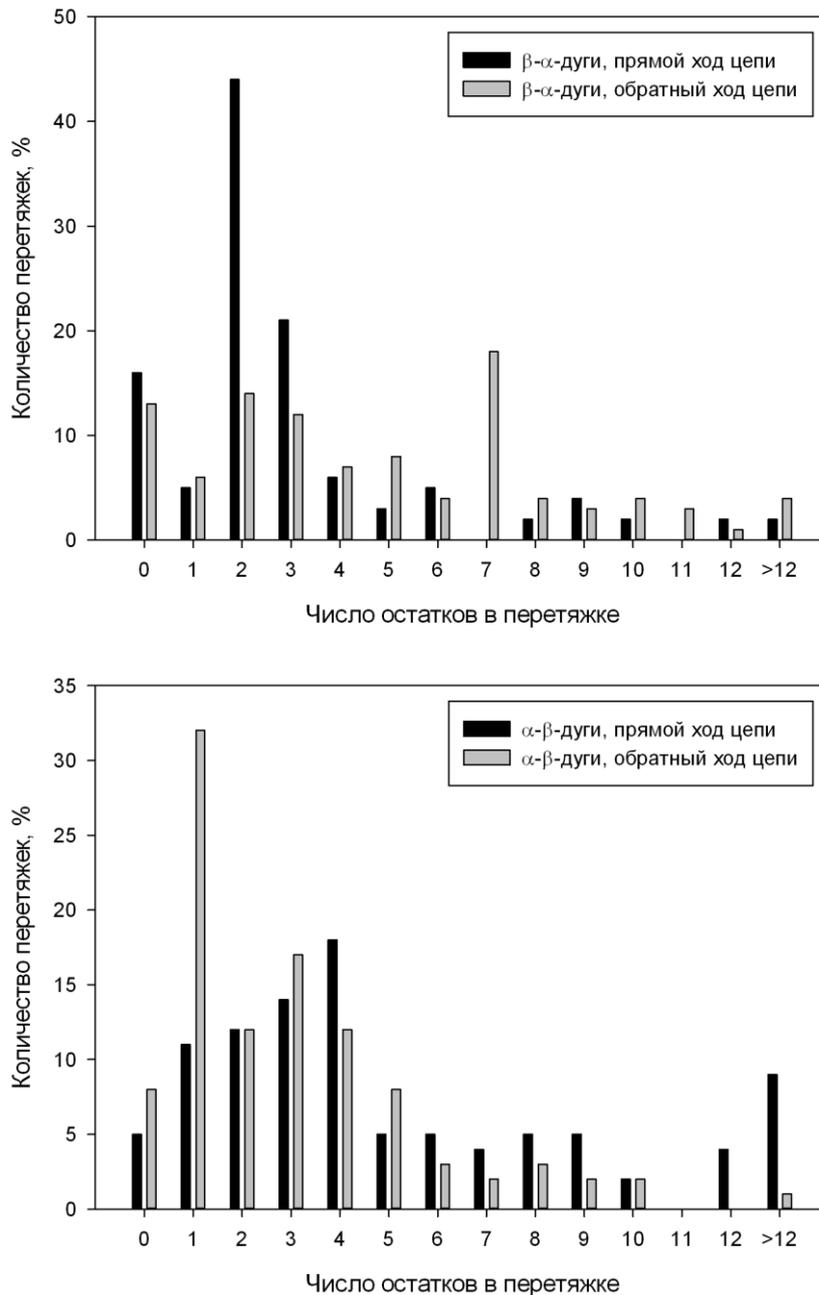


Рис. 2. Зависимость количества перетяжек от их длины в abCd-единицах с «прямым» и «обратным» ходом полипептидной цепи. Вверху – β - α -дуги, внизу – α - β -дуги. Темные линии – «прямой» ход, серые линии – «обратный» ход.

Установлено, что во всех типах дуг наибольшую распространённость имеют перетяжки длиной до трёх аминокислотных остатков (57%). В β - α -дугах из abCd-единиц с «прямым» ходом цепи чаще других (44%) встречаются перетяжки из двух остатков, а в β - α -дугах из abCd-единиц с «обратным» ходом цепи – перетяжки из семи остатков (17%). В другом типе дуг - в α - β -дугах из abCd-единиц с «прямым» ходом цепи чаще других (18%) встречаются перетяжки из четырех остатков, а в α - β -дугах из abCd-единиц с «обратным» ходом цепи – перетяжки из одного остатка (32%). Таким образом, частота встречаемости перетяжек одинаковой длины во всех четырех случаях различна. Особенно заметно повышенное содержание перетяжек из двух остатков в β - α -дугах с «прямым» ходом цепи (44%) и в α - β -дугах с одним остатком в перетяжке (32%) в случае «обратного» хода полипептидной цепи.

Таблица 2. Основные конформации перетяжек в β - α - и α - β -дугах

Количество остатков в перетяжке	Конформация перетяжки	
	β - α -дуга	α - β -дуга
0	–	–
1	α_L, ε	α_L, ε^*
2	$\alpha\beta$	$\beta\alpha, \alpha_L\alpha$
3	$\alpha_L\beta\beta, \alpha\alpha\beta$	$\beta\alpha\alpha, \alpha_L\beta\alpha$

*При «прямом» ходе цепи ε -конформация не встречается.

Примечания: конформации основных перетяжек при «прямом» и «обратном» ходе полипептидной цепи одинаковы, различается их количество. Дуги с перетяжками длиной два или три остатка с другими конформациями встречаются редко (по 1–2 раза).

Если перетяжка состоит только из одного остатка, то во всех случаях (как при «прямом», так и «обратном» ходе полипептидной цепи в β - α - и α - β -дугах) он имеет конформацию α_L или ε (табл. 2). Причем, большинство остатков (78 %) имеют конформацию α_L . Также наблюдается ограниченное число конформаций для перетяжек из двух и трех остатков. Перетяжки из двух остатков в β - α -дугах имеют, как правило, $\alpha\beta$ -конформацию, а в α - β -дугах – $\beta\alpha$ - или $\alpha_L\alpha$ -конформацию. В этом случае перетяжки с другими конформациями встречаются редко. В перетяжках из трех остатков в β - α -дугах преимущественно встречается $\alpha_L\beta\beta$ - и $\alpha\alpha\beta$ -конформации, а в α - β -дугах – $\beta\alpha\alpha$ - и $\alpha_L\beta\alpha$ -конформации. Встречаются также перетяжки с другими конформациями, но редко.

На рисунке 3 показано сопоставление аминокислотных последовательностей для $\alpha_m\alpha_L\beta_n$ -дуг с перетяжкой из одного аминокислотного остатка (здесь m и n – число остатков в α -спирали и β -тяже соответственно). Из 62 дуг с конформацией перетяжки α_L глицин присутствует в 44-х случаях, что составляет 71 %. В остальных перетяжках содержатся, в основном, остатки с гибкими боковыми цепями (лизин, глутаминовая кислота, аспарагин, аспарагиновая кислота). Отметим, что последний аминокислотный остаток α -спирали в этих дугах в большинстве случаев находится в γ -конформации.

Перетяжка с ε -конформацией (сопоставление аминокислотных последовательностей не показано) встречается реже – 15 дуг с «обратным» ходом полипептидной цепи (все – остатки глицина), а в дугах с «прямым» ходом ε -конформация не встречается.

В β - α -дугах перетяжек с одним остатком меньше (табл. 1), и они находятся также в ε - и α_L -конформациях. Дуги с «прямым» ходом встречаются три раза, а с «обратным» – четырнадцать. Глицин встречается в 12 перетяжках, остальные остатки – серин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, глутамин.

Перетяжки из двух остатков часто встречаются во всех четырех случаях, но их больше всего (44 %) в β - α -дугах с «прямым» ходом цепи. В α - β -дугах с «прямым» ходом цепи таких перетяжек только 13 %. Перетяжки в β - α -дугах имеют преимущественно $\alpha\beta$ -конформацию, а в α - β -дугах $\beta\alpha$ -конформацию. На рисунках 4 и 5 в качестве примера приведено сопоставление (выравнивание) аминокислотных последовательностей таких дуг при «прямом» и «обратном» ходе полипептидной цепи, соответственно.

PDB код	αααααααααααααα	α _L	ββββββββββββββ
	«Прямой ход» полипептидной цепи		
1.	1B33 (N)	YENWFREQQRIQKM	GKIVKVEL
2.	1DT0 (A)	PLTI	DTPLLTCD
3.	1E8X (A)	QWVRQCLKN	EEIHLVLD
4.	1LDT (L)	SCIARCN	VSIKSE
5.	1PCE (A)	ECKLCLARIEN	QDIQIVKD
6.	1WI0 (A)	AMLSYYYSTVMEQQVN	QLIEPLQIFP
	«Обратный» ход полипептидной цепи		
1.	1AUV (A)	QHDFQDIASVVALT	TYATTEP
2.	1AKO (A)	LEEVAKL	YNVIFYHGQ
3.	1B24 (A)	KALLEIVSRWLNNL	VRNTIHL
4.	1CJW (A)	DALVPFYQRF	FHPAGPC
5.	1DD5 (A)	LSLIEKAINASDL	LNPIN
6.	1DQ3 (A)	IETFEIINDYLEKTF	RKYSIQKD
7.	1DQ3 (A)	IEDVTHYLNAL	IKARIREK
8.	1EWQ (A)	EDAERLARAL	LVLTHKT
9.	1FJC (A)	EDELKEVF	DALEIRLVSQ
10.	1G6S (A)	IRFADVLEKM	ATICWG
11.	1G6S (A)	YIDITLNLMKTF	VEIENQ
12.	1GKZ (A)	GLPTSRAYAEYL	GSLQLQSLQIGTDVY
13.	1GMU (A)	PFMLAKACYALGNNR	VPLQIMPGLRYH
14.	1GXT (A)	FRPFVWQLAQQ	LHGDVCNDGDGVEVRL
15.	1IQ4 (A)	PKALDSAVEELTLIA	QRPVVTR
16.	1JG5 (A)	PELMQQ	ASKRRVLGNNFYEYVV
17.	1JJ2 (R)	KGEVADAVEEQY	VTV
18.	1J00 (A)	RETKQLIINAIVRET	AAQVQTIGHILVLY
19.	1JRM (A)	KANREI I KEFSETF	RDVEIVSGQKSRQKTI
20.	1JVA (A)	TSLMERVTEYAEKL	LCAEYKDRKEPQVAKT
21.	1JVA (A)	TSVRDGLVSLARSL	LVVSVNAE
22.	1K3E (A)	ALEILNANLWFAENG	PYLCYEAGAQSLLALR
23.	1KAF (A)	EHHIQKFTDI	MSCKIAKNGNVYLDIK
24.	1KN6 (A)	PGGQEAASATAEEL	YDLLGQIGSLENHYLFK
25.	1LFW (A)	EAVKLAYESFLADK	LDGSFEINDESADIVLI
26.	1NTF (A)	GPACVKNFQSLTSTK	YTKLKNITITETMGLTVYCL
27.	1O8B (A)	RSAVARQLVVKL	GRPEYRQGVVTDN
28.	1PAV (A)	KKDAPAWIQKS	QELVGVFDRNGYIEIVMKK
29.	1QMI (A)	HLTAVKAATEIC	ATVEGAELGSQRLLFR
30.	1QMI (A)	FIRRVLEPLLAKI	IHQOTTL
31.	1R3N (A)	KMIVAASEIAQRH	GLFTCGIIDAK
32.	1R62 (A)	GLSIARNLIDQH	GKIEFTSWPGHTEFSVYL
33.	1SEI (A)	KIKREIAEILKRE	FIRDYEYIED
34.	1SPB (P)	AAKKKDVISEK	GKVQKQF
35.	1U8S (A)	ICNEVRLVTOA	CNIIDSRIAMF
36.	1U8S (A)	LTEKFTQFFAQR	IGMASLSAQTI
37.	1UAE (A)	KDVDTSMKLLSQL	AKVERNGSVHID
38.	1UAE (A)	VDLHISGLEQL	ATIKLEEGYVKAS
39.	1UAE (A)	PEIVDTANFLITL	AKISGQGTDRIVIE
40.	1UAE (A)	DAVLAKLRDA	ADIEVGEDWISLD
41.	1UAE (A)	MHVPELSRM	AHAETESNTVICH
42.	1URR (A)	FRKHTSHEAKRL	VRGWCMNTRD
43.	1uv7 (A)	LVSWIAYLQERQ	VSVDAIDID
44.	1vi7 (A)	LTGIEALLGQC	GKIINSDYQAFVL
45.	1yre (A)	LRAQGAIDKL	AQREGVL
46.	1zo0 (A)	DRAALLRTFSFL	FEIVRPGH
47.	1zvp (A)	LTAAFATKLAEH	ISANVI
48.	2a6o (A)	MRLKEIIQEVAKEL	VEIIEMQT
49.	2bun (A)	LDIVETSQAHNARA	LTGALFYS
50.	2cxa (A)	YQR	IFPWFSPGDPILWW
51.	2cy2 (A)	KGRGFYEH	GVLLGEREIEL
52.	2fgc (A)	KQEIFQLVEIF	GKIIDVSREGAI
53.	2fiu (A)	YVSTAKPAFERF	ANFLAR
54.	2fkl (A)	HTVAKETCSEK	TNL
55.	2i6c (A)	AAGLLLYTQL	YQPRAIAERHD
56.	2if1 (A)	VKAFKKKF	CNGTVIE

Рис. 3. Структурное выравнивание аминокислотных последовательностей α-β-дуг с конформацией перетяжки α_L. Конформации остатков в столбцах показаны греческими буквами в верхней строке. Слева приведены PDB-коды соответствующих белков. Подчеркнуты остатки в перетяжках.

№	PDB код	$\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta$	$\alpha\beta$	$\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha$
1	1A9X (A)	IIRPSFTMGSGGGIA	<u>YN</u>	REEFEEICARGLDL
2	1AUV (A)	VVK_GHAHSG_GKVKV	<u>DN</u>	QHDFQDIASVVA
3	1D4B (A)	LVLEEDGTAV	<u>DS</u>	EDFFQL
4	1EHI (A)	VVKAANQGSSVGISRV	<u>TN</u>	AEEYTEALSDS
5	1EN2 (A)	CSIWGWCG	<u>DS</u>	EPYC
6	1GSO (A)	IKA_____KGVIVA	<u>MT</u>	LEEAEAAV
7	1HPT (A)	CGTDGDTY	<u>PN</u>	ECVLCFENRK
8	1HQZ (A)	IISPNAKKEYEPESTG	<u>SS</u>	FHDFL
9	1LDT (L)	VCGSDGRTY	<u>AN</u>	SCIARCN
10	1LR7 (A)	VCGLDGKTY	<u>RN</u>	ECALLKARCKE
11	1M4J (A)	ISIENEQLVVGSCSPP	<u>SD</u>	SWEQDYDSFVLP
12	1OEY (J)	NYRDAEGDLVRL	<u>LS</u>	DEIVAL_VRQA
13	1PCE (A)	CGTDGVT	<u>ES</u>	ECKLCLARIEN
14	1R0R (I)	CGSDNKTY	<u>GN</u>	KCNFCNAVVE
15	1SPH (A)	VNLEYNGKTVNL	<u>KD</u>	IMGVMSL
16	1TBR (R)	CGSDGETY	<u>SN</u>	PCTLNCAK
16	1TBR (R)	CGSDDITY	<u>DN</u>	NCRLECAS
17	1W96 (A)	ASEGGGGKIRQV	<u>ER</u>	EEDFIALYHQAAN
18	1WI0 (A)	EYEDEDGRITV	<u>RS</u>	DEEMKAMLSYYYS
19	1WMH (B)	GYTDAHGDLLPL	<u>TN</u>	DDSLHRA
20	1YB3 (A)	LFIYG	<u>AE</u>	NFL
21	2C60 (A)	NELSILL	<u>KN</u>	QDDLDKAIDILD
22	2BBH (A)	YSIEEFREFKT	<u>TD</u>	VESVLPFR
23	2SCU (B)	VKVV	<u>NS</u>	KEDIRAFANW

Рис.4. Структурное выравнивание аминокислотных последовательностей β - α -дуг с конформацией перетяжки $\alpha\beta$ («прямой» ход). Конформации остатков в столбцах показаны греческими буквами в верхней строке. Слева приведены PDB-коды соответствующих белков. Подчеркнуты остатки в перетяжках.

	PDB код	$\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta$	$\alpha\beta$	$\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha$
1	1AUV (A)	HAHSG_GKVKV	<u>DN</u>	QHDFQDIASVVA
2	1A79 (A)	VIV	<u>FD</u>	KNGISKLSA
3	1B24 (A)	EYRVVITQ	<u>KS</u>	ENLIQHIAP
4	1B24 (A)	IWN	<u>KN</u>	KALLEIVSRWLNN
5	1B64 (A)	SILLDVKP	<u>WD</u>	DETDMAKLEECV
6	1BHT (A)	TKKV	<u>NT</u>	ADQCANRCTR
7	1CC8 (A)	HYQFNVM	<u>TC</u>	SGCSGAVNKVLT
8	1DD5 (A)	LVIKP	<u>WD</u>	KSVLSLIEKAINA
9	1DQ3 (A)	RIYD	<u>YR</u>	IETFEIINDYLEK
10	1DQ3 (A)	IELGM	<u>VN</u>	KRLIEDVTHYLNA
11	1FTR (A)	MARVLITA	<u>AS</u>	HKWAMIAVKEAT
12	1FTR (A)	AGGNFYIMA	<u>ES</u>	QPAGLQAEAAVD
13	1GMU (A)	SVVRC	<u>DD</u>	PFMLAKACYALGN
14	1HKY (A)	EAKA	<u>AS</u>	SQACQELCEKD
15	1I8N (A)	TKTEF	<u>TS</u>	VDECRKMCEE
16	1J3E (A)	A	<u>AD</u>	EQTLNKN
17	1JVA (A)	ATIKT	<u>IH</u>	TSVRDGLVSLARS
18	1K8K (D)	TVVFSTVF	<u>KD</u>	DDDVVIGKVMQE
19	1KR4 (A)	LVYSTF	<u>PN</u>	EEKALEIGRKLLE
20	1N0U (A)	QVAVEV	<u>KN</u>	ANDLPKLVGLKR
21	1NSA (A)	VFRVNV	<u>ED</u>	ENDISELHELAST
22	1PVZ (A)	KC	<u>AT</u>	DADCSRKCP
23	1SIS (A)	PCFT	<u>TD</u>	PNMAKKCRDC
24	1UTA (A)	CGSF	<u>RG</u>	AEQAETVRAQLAF
25	1zpw (A)	LYAVAYDI	<u>PD</u>	DTRRVKLANLLKS
26	2atz (A)	VFDYNG	<u>RN</u>	PERFYHKAQLLLR

Рис. 5. Структурное выравнивание аминокислотных последовательностей β - α -дуг с конформацией перетяжки $\alpha\beta$ («обратный» ход). Конформации остатков в столбцах показаны греческими буквами в верхней строке. Слева приведены PDB-коды соответствующих белков. Подчеркнуты остатки в перетяжках.

Видно, что при прямом ходе имеется только одна перетяжка, в которой присутствует глицин. Первый остаток перетяжки (α -конформация) содержит маленькие остатки или остатки с гибкими боковыми цепями (четыре аспарагиновые кислоты, три серина, три треонина, два лизина, два аланина, две глутаминовые кислоты, один метионин, один пролин, один лейцин, один аспарагин), а во втором остатке (β -конформация) присутствуют одиннадцать аспарагинов, семь серинов, три аспарагиновые кислоты, один аргинин, одна глутаминовая кислота.

Аналогичное распределение аминокислотных остатков и в случае «обратного» хода цепи (26 перетяжек). Только в β -конформации наблюдается большее содержание глутаминовой кислоты (девять остатков). В случае прямого хода таких остатков только три. Мы не рассматриваем здесь перетяжки из двух остатков с другими конформациями, поскольку они встречаются редко.

	PDB код	$\beta\beta\beta\beta\beta$	$\alpha L\beta\beta\alpha\alpha\beta\beta$	$\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha$
1.	1B7F (A)	LIVN	<u>YLPQDMT</u>	DRELYALFRAI
2.	1B7F (A)	LYVT	<u>NLPRTIT</u>	DDQLDTIFGKY
3.	1FJC (A)	LLAK	<u>NLSFNIT</u>	EDELKEVF
4.	1H6K (X)	LYVG	<u>NLSFYTT</u>	EEQIYELFSK
5.	1HD1 (A)	MFIG	<u>GLSWDTT</u>	KKDLKDY
6.	1O00 (B)	ILFVT	<u>SIHEEAQ</u>	EDEIQEKFCF
7.	1S79 (A)	YIK	<u>GFPTDAT</u>	LDDIKEWLE
8.	1SJR (A)	LRIIVE	<u>NLFYPVT</u>	LDVLHQIF
9.	1uw4 (A)	VVIR	<u>RLPPTLT</u>	KEQLQEHL
10.	1we1 (A)	VYLK	<u>GLPFEAE</u>	NKHVIDF
11.	1wg1 (A)	LVK	<u>NLPQDSN</u>	CQEVHDLKLD
12.	1wg4 (A)	VLVS	<u>GLPPSGS</u>	WQDLKDHMRE
13.	1whw (A)	RLFVR	<u>NLSYTSS</u>	EEDLEKLFSAY
14.	1why (A)	WVG	<u>GLGPNTS</u>	LAALAREFDR
15.	1wi8 (A)	TAFLG	<u>NLPYDVT</u>	EESIKEF
16.	1x4a (A)	IYVG	<u>NLPDIR</u>	TKDIEDVFIK
17.	1x4e (A)	LYIR	<u>GLQPGTT</u>	DQDLVKL
18.	1x4g (A)	VYCG	<u>GIASGLT</u>	DQLMRQTFSPF
19.	1x4h (A)	FIR	<u>NLSFDSE</u>	EEALGEV
20.	1x5o (A)	LYIS	<u>NLPLSMD</u>	EQELENMLK
21.	1x5t (A)	IFIG	<u>NLDPEID</u>	EKLLYDTFSA
22.	2cpd (A)	LYVR	<u>NLMLSTS</u>	EEMIEKEFNFI
23.	2cpe (A)	IYVQ	<u>GLNDSVT</u>	LDDLADFFKQY
24.	2cpj (A)	LFVG	<u>NLPPDIT</u>	EEEMRKL
25.	2cq0 (A)	TIRVT	<u>NLSEDTR</u>	ETDLQEL
26.	2cq1 (A)	LHIR	<u>KLPGEVT</u>	ETEVIALLGLPF
27.	2cq3 (A)	LHVS	<u>NIPFRFR</u>	DPDLRQMFQO
28.	2cq4 (A)	VFCM	<u>QLAARIR</u>	PRDLEDF
29.	2cq6 (A)	YVG	<u>GLAEEVD</u>	DKVLHAAFIFP
30.	2cq4 (A)	IFVG	<u>GLPYHTT</u>	DASLRKYFEGF
31.	2cqh (A)	YIG	<u>NLSPAVT</u>	ADDLRQLFGD
32.	2d9x (A)	DVQVS	<u>NIDYRLS</u>	RKELQLLQEA
33.	2dis (A)	RLFVG	<u>GIPKMKK</u>	REEILEEIAKV
34.	2f9d (A)	LYIR	<u>NLPYKIT</u>	AEEMYDIF
35.	2if1 (A)	TTVQ	<u>GIADDYD</u>	KKKLVKAF

Рис. 6. Структурное выравнивание аминокислотных последовательностей β - α -дуг с конформацией перетяжки $\alpha L\beta\beta\alpha\alpha\beta\beta$ («обратный» ход). Конформации остатков в столбцах показаны греческими буквами в верхней строке. Слева приведены PDB-коды соответствующих белков. Подчеркнуты остатки в перетяжках.

Перетяжки из трех остатков встречаются во всех типах дуг (не показаны). В β - α -дугах найдено семь перетяжек при «прямом» ходе цепи и 28 перетяжек при «обратном». Почти половина всех перетяжек имеет конформацию $\alpha L\beta\beta$. Чаще всего в первой позиции присутствуют глицины, встречаются также аспарагины, аспарагиновая кислота, лизины, но по одному - двум остаткам каждой аминокислоты. Есть несколько дуг с перетяжкой $\alpha\alpha\beta/\delta$. В α - β -дугах нет какой-либо преимущественной конформации перетяжек, а третий остаток перетяжки может быть в α -, αL - или ϵ -конформации.

Из дуг с более длинными перетяжками при «прямом» ходе чаще других встречаются α - β -дуги с перетяжкой из четырех остатков (18 %), а при «обратном» ходе - β - α -дуги с перетяжками из семи остатков (17 %). В перетяжках из четырех остатков нет преимущественной конформации перетяжки. Первый остаток может быть в α -, γ -, α_L -, ε - или β_P -конформации, а последний остаток чаще всего находится в β -конформации. Из 39 β - α -дуг с перетяжкой из семи остатков 35 дуг имеют первый остаток в конформации α_L (рис. 6). Преимущественно это остатки аспарагина (18 случаев) и глицина (12 случаев). Большинство таких дуг имеет конформацию $\beta_m\alpha_L\beta\beta\alpha\alpha\beta\beta\alpha_n$.

	PDB код	$\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta\beta$	$\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha\alpha$
		«Прямой» ход полипептидной цепи	
1	1B33 (N)	YFTKLVP	YENWFREQQRIQK
2	1B6R (A)	QWRLR	ANETEQLPAEC
3	1DCQ (A)	ILTC	IECSGIHREL
4	1F0Z (A)	QIVP	REQWA
5	1G25 (A)	HTLC	ESCVDLLFVR
6	1I35 (A)	RIKLITE	EEFKQICFNS
7	1ODH (A)	YLRPAIC	DKARQKQQR
8	1RM6 (B)	KRTVP	VAQLFRESG
9	1SEI (A)	VLT	DKEARQKGTGGEII
10	1T1H (A)	QTYE	RSSIQKWLDA
		«Обратный» ход полипептидной цепи	
1	1CC8 (A)	HYQFNVM	TCSGCSGAVNKVLT
2	1CJW (A)	AVLMCE	DALVPFYQR
3	1CKV (A)	VLVLKKS	DEINTFIEEILLTD
4	1EWQ (A)	YYLEVT	RPYYER
5	1G9Z (A)	QVTQK	TQRRWFLDKLVDEI
6	1GNK (A)	LVTVIK	PFKLEDVREALSSI
7	1I1G (A)	VTITGVDTK	PEKLFVEAEKLKE
8	1IUJ (A)	VTMNRIPVR	PEYAEQFEEAFRQR
9	1KN6 (A)	AAEI	PGGQEAASATAEEL
10	1N0U (A)	VFLVEIQCP	EQAVGGIYSVLNK
11	1P8K (Z)	GIELS	IKDVQLIYKIKKIL
12	1R89 (A)	VFAVKFRKPDIV	DDNLYPQLERASRK
13	1RY9 (A)	VMLWANFDAPS	DVKLQSSAYNILNL
14	1S7H (A)	GFRFSLYPMT	DDFISVIKSALKK
15	1SEI (A)	LEVPAS	KIKREIAEILKR
16	1T8H (A)	VD	DRVVDSL RPT
17	1T95 (A)	KIP	PEHTGRAISALYNF
18	1uv7 (A)	VWIQPLP	FSQLVSWIAYLQER
19	1vi7 (A)	EYTLQCE	YHQLTGIEALLGQ
20	1vk8 (A)	TVSIKVVPAVE	DGRLHEVIDRAIEK
21	1whr (A)	KKFPQMT	SYHRMLLHRVAAYF
22	1xrs (B)	QLSFTLPLKNN	ERSAEAAKQIAL
23	2a1v (A)	LSLKVD	PERGEELRQA
24	2bop (A)	FALISGT	ANQVKCYRFRVKKN
25	2cy2 (A)	VWVL	KENPKGRGFYEH
26	2fb5 (A)	TLNAHLT	APLLESI
27	2ibo (A)	SIALQVLPVQ	GIDRIAVIDQVIAYL
28	2p8i (A)	WHANVYFD	ASSRDAAWTLREQIE
29	2tbd (A)	FAIYTT	KEKAALLYKKIMEKY

Рис. 7. Структурное выравнивание аминокислотных последовательностей β - α -дуг с нулевой перетяжкой. Конформации остатков в столбцах показаны греческими буквами в верхней строке. Слева приведены PDB-коды соответствующих белков.

Нулевые перетяжки также встречаются во всех четырех типах дуг. На рисунке 7 представлена укладка таких дуг в abCd-единице с «прямым» и «обратным» ходом полипептидной цепи.

Последний остаток β -тяжа в β - α -дугах из abCd-единиц с «обратным» ходом цепи является преимущественно гидрофильным (76 %). Также здесь могут встречаться пролины (3 случая). Отсутствие массивных гидрофобных остатков объясняется их

свойством вызывать дегидратацию свободных NH-групп. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае «прямого» хода цепи, где эта β -позиция также занята преимущественно гидрофильными остатками и пролинами. Заметим, что в перетяжках этого типа совсем не встречаются глицины, хотя в перетяжках из одного остатка они присутствуют почти всегда (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ структуры перетяжек в α - β - и β - α -дугах, содержащихся в abCd-единицах, показал, что перетяжки могут существенно отличаться по длине и конформации, а также иметь разный аминокислотный состав. Главный результат состоит в том, что большинство дуг в структуре abCd-единиц содержат короткие перетяжки (до трех аминокислотных остатков), и эти остатки имеют ограниченное число конформаций. Как правило, в перетяжках присутствуют глицины (за исключением перетяжек из двух аминокислотных остатков). В определенных ϵ - и α_L -позициях коротких перетяжек должны находиться глицины или остатки с гибкими боковыми цепями, а в первых позициях α -спиралей – небольшие или гидрофобные остатки. Как известно, α -спиральные и β -структурные участки также должны иметь определенное чередование гидрофобных и гидрофильных остатков. Все это определяет необходимые условия образования abCd-единиц. Полученные результаты имеют большое теоретическое значение и могут быть использованы как при моделировании белковых структур, содержащих abCd-единицы, так и для предсказания пространственной структуры белков.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 13-04-00150.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Phillips D.C. The hen egg-white lysozyme molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1967. V. 57. P. 483–495.
2. Птицын О.Б. Стадийный механизм самоорганизации белковых молекул. *Докл. АН СССР*. 1973. Т. 210. С. 1213–1215.
3. Wetlaufer D.B. Nucleation, rapid folding, and globular intrachain regions in proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973. V. 70. P. 697–701.
4. Ефимов А.В., Бошкова Е.А. Два механизма сворачивания белков. Теоретический анализ. *Биоорг. хим.* 2014. Т. 40. С. 665–672.
5. Руднев В.П., Панкратов А.Н., Куликова Л.И., Дедус Ф.Ф., Тихонов Д.А., Ефимов А.В. Конформационный анализ структурных мотивов типа α - α -уголок в вычислительном эксперименте молекулярной динамики. *Математическая биология и биоинформатика*. 2014. Т. 9, № 2. С. 575–584.
6. Gordeev A.V., Kargatov A.M., Efimov A.V. PCBOST: Protein classification based on structural trees. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. V. 397. P. 470–471.
7. Ефимов А.В. Супервторичная структура β -белков. *Молекулярная биология*. 1982. Т. 16. С. 799–806.
8. Efimov A.V. Structure of α - α -hairpins with short connections. *Protein Engineering*. 1991. V. 4. P. 245–250.
9. Бражников Е.В., Ефимов А.В. Структура α -спиральных шпилек с короткими перетяжками в глобулярных белках. *Молекулярная биология*. 2001. Т. 35. С. 100–108.
10. Ефимов А.В. Новая супервторичная структура белков: α - α -уголок. *Молекулярная биология*. 1984. Т. 18. С. 1524–1537.

11. Efimov A.V. Structure of coiled β - β -hairpins and β - β -corners. *FEBS Lett.* 1991. V. 284. P. 288–292.
12. Бошкова Е.А., Бражников Е.В., Ефимов А.В. Взаимосвязь между структурой и аминокислотной последовательностью сильно скрученных и изогнутых β -шпилек в глобулярных белках. *Молекулярная биология.* 2016. Т. 50. № 5.
13. Edwards M.S., Sternberg J.E., Thornton J.M. Structural and sequence patterns in the loops of $\beta\alpha\beta$ units. *Protein Engineering.* 1987. V. 1. P. 173–181.
14. Ефимов А.В. Стандартные структуры в белковых молекулах. I. α - β -Шпильки. *Молекулярная биология.* 1986. Т. 20 С. 329–339.
15. Ефимов А.В. Стандартные структуры в белковых молекулах. II. β - α -Шпильки. *Молекулярная биология.* 1986. Т. 20 С. 340–345.
16. Efimov A.V. Standard structures in proteins. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 1997. V. 60. P. 201–239.
17. Гордеев А.Б., Ефимов А.В. Новое структурное древо ($\alpha+\beta$)-белков, содержащих abCd-единицы. *Молекулярная биология.* 2009. Т. 43. С. 521–526.
18. Tatusova T.A., Madden T.L. Blast 2 sequences – a new tool for comparing protein and nucleotide sequences. *FEMS Microbiol. Lett.* 1999. V. 174 P. 247–250.
19. Sayle R., Milner-White J. RasMol: biomolecular graphics for all. *Trends Biochem. Sci.* 1995. V. 20. P. 374–376.
20. Koradi R., Billeter M., Wuthrich K. MOLMOL: a program for display and analysis of macromolecular structures. *J. Mol. Graph.* 1996. V. 14. P. 51–55.

Рукопись поступила в редакцию 06.06.2016.

Дата опубликования 18.07.2016.