

Структурная изменчивость белков

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Причиной развития конформационных заболеваний является нарушение процесса фолдинга белка [1]. На сегодняшний день известно много заболеваний из этой группы: болезнь Крейцфельда-Якоба, Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, Альцгеймера, Паркинсона и др. [2]. Структурным переходам белки различных классов подвержены в разной степени, при этом на структурные изменения оказывает влияние как аминокислотный, так и пентапептидный состав белка.

Цель – определение видов структурной нестабильности в белках четырёх структурных классов.

Материал и методы исследования. В данной работе использовались выборки, состоящие из 100 негомологичных белков класса «альфа/бета», «альфа + бета», «all alpha», «all beta». Для определения гомологичности белков использовался алгоритм Decrease Redundancy. В выборки включены лишь те белки, для которых существует хотя бы одна аминокислотная последовательность со 100% идентичностью к исследуемой. Элементы вторичной структуры определяли с помощью алгоритма DSSP. Пентапептидный состав рассчитывали с учётом того, что все аминокислоты были разделены на гидрофобные (O) и гидрофильные (W), сформировав 32 варианта. Разделение элементов вторичной структуры на пентапептиды проводилось скольжением с шагом в одну аминокислоту, при условии, что вариабельный аминокислотный остаток занимает третье положение в пентапептиде. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t-критерия для относительных величин.

Результаты. Рассчитан процентный состав аминокислотных остатков, входящих в структурно изменчивые области белков четырёх структурных классов: для альфа-спиральных белков он равен $10,64 \pm 0,20\%$,

для бета-структурных белков – $10,93 \pm 0,22\%$, для белков «альфа/бета» – $7,59 \pm 0,15\%$, для белков «альфа + бета» – $11,50 \pm 0,21\%$.

Таким образом, самыми нестабильными белками являются представители класса «альфа + бета», что также подтверждается термодинамическими расчётами. Во всех исследуемых классах выявлены области, в которых возможны переходы из альфа-спиралей в неструктурированное состояние (НС), из бета-тяжей в неструктурированное состояние (ЕС) и соответствующие им обратные переходы. В альфа-спиральных белках выявлено $6,37 \pm 0,16\%$ аминокислотных остатков в изменчивых областях типа НС и $0,45 \pm 0,044\%$ – в областях типа ЕС, в бета-структурных – $1,18 \pm 0,077\%$ в изменчивых областях типа НС и $5,64 \pm 0,16\%$ – в областях типа ЕС. В белках класса «альфа/бета» найдено $3,16 \pm 0,099\%$ аминокислотных остатков в изменчивых областях типа НС и $1,98 \pm 0,079\%$ в областях типа ЕС, а в белках класса «альфа + бета» – $3,77 \pm 0,12\%$ в областях типа НС и $3,34 \pm 0,12\%$ в областях типа ЕС. Структурно неустойчивых областей типа ЕС и НС статистически больше в классе «альфа + бета» по сравнению с классом «альфа/бета».

В мотивах типа ЕС всех классов белков, кроме бета-структурных, встречаемость аланина статистически меньше, чем в среднем в бета-тяжах и в койле (E+C), бета-тяжах (E), койле (C). Частота встречаемости лизина в мотивах НС всех классов белков, кроме бета-структурного, статистически выше, чем в альфа-спиралах и неструктурированном состоянии (H+C), койле (C), что связано со структурной изменчивостью С-концов альфа-спиралей. В структурно изменчивых регионах типа НС белков смешанных классов встречаемость абсолютно гидрофобного пентапептида OOOOO статически ниже, чем в альфа-спиралах и в койле, но частота абсолютно гидрофильного пентапептида WWWWW статистически выше только в белках класса «альфа + бета» по сравнению с частотами встречаемости в альфа-спиралах и в неструктурированном состоянии.

Выводы. Белками, которые в большей степени подвержены структурным переходам, являются белки класса «альфа + бета». Структурные переходы из альфа-спиралей в неструктурированное состояние или обратно происходят в областях белков с повышенной частотой встречаемости лизина, а из бета-тяжей в койл и обратно – в областях, обеднённых аланином.

Литература

1. Outeiro, T. F. Mechanisms of disease II: cellular protein quality control / T. F. Outeiro, J. Tetzlaff // *Semin Pediatr Neurol.* – 2007. – Vol. 14(1). – pp. 15-25.
2. Gao, X. Quality control of the proteins associated with neurodegenerative diseases / X. Gao, Hu H // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* – 2008. – Vol. 40(7). – pp. 612-8.