

## ОСОБЕННОСТИ КОЙЛА, СПОСОБНОГО К СТРУКТУРНОМУ ПЕРЕХОДУ В ПОЛНОСТЬЮ НЕУПОРЯДОЧЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

**Побойнев В.В.**

*ассистент кафедры общей химии учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь  
dremozzew@mail.ru;*

**Хрусталёв В.В.**

*к. б. н., доцент, заведующий кафедрой общей химии учреждения  
образования «Белорусский государственный медицинский университет», г.  
Минск, Республика Беларусь  
vkhrustalev@mail.ru;*

*В данной статье рассмотрены особенности аминокислотного и пентапептидного состава стабильного койла, койла, способного к переходу в полностью неупорядоченное состояние и полностью неупорядоченного состояния белка. Показано, что данные элементы вторичной структуры имеют ряд достоверных отличий. Внутренне неупорядоченные фрагменты белков обогащены глицином, аланином, аспарагиновой кислотой и лизином по сравнению со стабильным койлом и койлом, способным к структурному переходу во внутренне неупорядоченное состояние. Также выявлены конкретные пентапептиды, детерминирующие внутренне неупорядоченное состояние белка: WOOWW, WWOOW, WWOWW, WOOWO, OWOOW.*

**Ключевые слова:** койл; внутренне неупорядоченные белки; аминокислотные остатки; пентапептиды; структурные переходы

## THE FEATURES OF A RANDOM COIL CAPABLE TO STRUCTURAL TRANSITION TO COMPLETELY DISORDERED STATE

**Poboinev V.V.**

*assistant professor of the Department of General chemistry of  
the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,  
Minsk, Belarus,  
dremozzew@mail.ru;*

**Khrustalev V.V.**

*PhD, associate professor, Head of the Department of General chemistry of  
the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,  
Minsk, Belarus,  
vkhrustalev@mail.ru;*

*In this article the features of the amino acid and pentapeptide content of stable random coil, random coil capable to structural transition to a completely disordered state and a completely disordered state of protein are described. It is shown that these elements of the secondary structure have a number of significant differences. Disordered protein fragments are enriched with glycine, alanine, aspartic acid and lysine compared to stable random coil and random coil capable to structural transition*

*to a completely disordered state. Specific pentapeptides determining the completely disordered state of the protein have also been identified: WOOWW, WWOOW, WWOWW, WOOWO, OWOOW.*

**Keywords:** *random coil; intrinsically disordered proteins; amino acid residues; pentapeptides; structural transition*

Участки белков, не формирующих ни спирали, ни бета-тяжи относятся к койлу (от англ. random coil) или петлям. Данные участки белков не имеют повторяющихся паттернов водородных связей, как в случае образования спиралей или бета-тяжей. Данный элемент вторичной структуры присутствует в белках различных структурных классов: альфа-спиральных, бета-структурных, альфа+бета и альфа/бета. Кроме регулярных элементов вторичной структуры во многих белках встречаются области с отсутствующими сведениями о вторичной структуре, т.е. с так называемыми «разрывами» электронной плотности, которые наблюдаются как во вторичной, так и в третичной структуре белка. Данные белки составляют отдельный тип внутренне неупорядоченных белков (от англ. intrinsically disordered proteins или intrinsically disordered protein regions – IDP/IDPRs) [1, 2]. При этом, к данному типу белков не относятся белки с отсутствием регулярных элементов вторичной структуры. Это, так называемые, *loop* белки, у которых отсутствуют элементы регулярной вторичной структуры (спирали и бета-тяжи), но характерна третичная структура [3]. Данные белки содержат фрагменты (NORS – no regular secondary structure) длиной от 70 аминокислотных остатков, которые не формируют ни спирали, ни бета-тяжи, но при этом имеют чёткую дифракционную картину [3]. «Разрывы» же электронной плотности обусловлены равновесием между различными элементами вторичной структуры, которые формируются одними и теми же аминокислотными остатками, т.е., например, часть молекул имеет альфа-спиральный участок, а часть – койл. Но, при взаимодействии с лигандами, как участки белков с «разрывами» электронной плотности, так и фрагменты NORS белка могут приобрести определённую конформацию или подвергнуться структурному переходу, и при проведении анализа трёхмерной структуры она будет видна, хотя, на самом деле, данный участок белка должен классифицироваться как IDPRs или NORS. Несмотря на отсутствие стабильной вторичной и третичной структуры такие внутренне неупорядоченные белки выполняют важнейшие биологические функции [4]: сигналинг, молекулярное распознавание и регуляцию [5-6]. Белки данного типа также ассоциированы с большим набором заболеваний человека [7]. С каждым годом увеличивается количество известных заболеваний, в патогенез которых вовлечены неструктурированные белки или белки, которые могут совершать структурные переходы.

Огромная практическая значимость особенностей структуры белка подчеркивается и тем фактом, что с каждым годом увеличивается количество публикаций, посвященных фундаментальным аспектом данного вопроса. При этом до сих пор нет ответа на один из наиболее фундаментальных вопросов: есть

ли различия между полностью неструктурированным состоянием белка («0») и койлом, который способен переходить в неструктурированное состояние («0С»).

**Цель работы** заключается в установлении особенностей аминокислотного и пентапептидного состава койла, способного к структурному переходу в полностью неструктурированное состояние.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для выявления данных отличий послужили белки эукариот четырёх структурных классов: 378 альфа-спиральных структур белков, 355 бета-структурных структур белков, 387 структур белков класса «альфа + бета», 386 структур белков класса «альфа/бета» и 610 бактериальных структур белка. Для оценки границ структурной изменчивости и нестабильности был применен оригинальный подход: сравнивались границы элементов вторичной структуры 2-5 3D структур одного и того же белка и, если на всех 3D структурах аминокислотный остаток принадлежит койлу – мы обозначали его символом «С». Если же на всех 3D структурах аминокислотный остаток входит в состав неструктурированной области – мы обозначали его как «0», если же на одной структуре аминокислотный остаток входит в состав койла, а на другой – в состав неструктурированной области, то он классифицировался как «0С». Таким образом, было проанализировано 59023 случая «С», 1596 – «0С» и 1260 – «0». Все полученные данные подвергались статистической обработке с помощью программ Past 3.0 и MS Excel. Тесты на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка (W). Во всех случаях распределение аминокислотных остатков и пентапептидов в различных элементах вторичной структуры белков было нормальным. Достоверность различий в аминокислотном и пентапептидном составе между группами аминокислотных остатков в выборках определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Достоверные различия между «0» и «0С» были выявлены для глицина, аланина, лейцина, валина, триптофана, пролина, аспарагиновой кислоты и лизина. Разница же между стабильным койлом («С») и «0С» заключается в том, частоты встречаемости некоторых гидрофобных аминокислотных остатков (лейцина, изолейцина, валина, фенилаланина, тирозина, триптофана, цистеина, пролина) и трёх гидрофильных остатков (аспарагина, аспарагиновой кислоты и гистидина) достоверно выше в «С» (Рисунок 1). Также выявлен ряд достоверных отличий между «С» и «0»: в «С» выше частоты встречаемости метионина, лейцина, изолейцина, валина, фенилаланина, тирозина, триптофана, цистеина, пролина, треонина, аспарагина, глутамина и гистидина. Остальные аминокислотные остатки имеют большие частоты встречаемости в «0».

Таким образом, можно выделить четыре аминокислотных остатка, которые достоверно чаще встречаются в «0» по сравнению с «0С» и «С» (глицин, аланин, аспарагиновая кислота и лизин) и десять аминокислот, которые чаще



**Рисунок 2** – Частоты встречаемости пентапептидов в стабильном койле («С»), койле, способном к структурному переходу в неструктурированное состояние («0С») и в полностью неструктурированном состоянии белка («0»)

**Заключение.** Полностью неструктурированное состояние и койл, который способен к переходу в полностью неструктурированное состояние схожи между собой по аминокислотному составу и в значительной мере отличаются от стабильного койла. Однако, между «0» и «0С» обнаружен ряд значительных отличий в пентапептидном составе: пять пентапептидов (WOOWW; WWOOW; WWOWW; WOOWO; OWOOW) характерны именно для полностью неупорядоченных фрагментов белков.

### Список литературы

1. Wright, P. E. Intrinsically unstructured proteins: re-assessing the protein structure-function paradigm / P. E. Wright, H. J. Dyson // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 293. – P. 321-331.
2. Dunker, A. K. Intrinsically disordered protein / A. K. Dunker et al. // *J. Mol. Graph. Model.* – 2001. – Vol. 19. – P. 26-59.
3. Liu, J. Loopy proteins appear conserved in evolution / J. Liu, H. Tan, B. Rost // *J. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 322. – P. 53-64.
4. Cortese, M. S. Intrinsic disorder in scaffold proteins: Getting more from less / M. S. Cortese, V. N. Uversky, A. K. Dunker // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 98. – P. 85-106.
5. Dunker, A. K. Identification and functions of usefully disordered proteins / A. K. Dunker, C. J. Brown, Z. Obradovic // *Adv. Protein Chem.* – 2002. – Vol. 62. – P. 25-49.
6. Dunker, A. K. Intrinsic disorder and protein function / A. K. Dunker et al. // *Biochemistry.* – 2002. – Vol. 41. – P. 6573-6582.
7. Uversky, V. N. Intrinsically disordered proteins in human diseases: introducing the D2 concept / V. N. Uversky, C. J. Oldfield, A. K. Dunker // *Annu. Rev. Biophys.* – 2008. – Vol. 37. – P. 215-246.