

Побойнев В.В.¹, Хрусталёв В.В.¹, Хрусталёва Т.А.²

Воспроизведение вторичной структуры белками различных структурных классов после «перемешивания» их аминокислотных последовательностей

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

²ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Молекула белка начинает формироваться во время трансляции мРНК в виде линейной последовательности аминокислот. У синтезирующегося полипептида на данном этапе ещё нет устойчивой трёхмерной структуры, а элементы вторичной структуры уже начинают формироваться. По нашей гипотезе вторичная структура некоторых фрагментов полипептидной цепи довольно жёстко детерминирована их аминокислотной последовательностью. Такие «активные» элементы вторичной структуры способны индуцировать образование альфа-спиралей или бета-тяжей из тех фрагментов цепи, которые не отличаются характерными особенностями аминокислотного состава и чередований аминокислотных остатков. Особенно высоким должен быть вклад описанного выше процесса в формирование чисто альфа-спиральных и чисто бета-структурных белков.

Цель данного исследования заключается в том, чтобы оценить вклад аминокислотного состава и специфических комбинаций аминокислотных остатков в детерминацию структурного класса белка.

Материалы и методы. Выборки белков альфа-спирального, бета-структурного классов, класса альфа+бета и альфа/бета формировали из банка данных PDB. В выборку вошли белки с максимальным процентом сходства аминокислотных последовательностей внутри каждого класса равным 25%. Вторичную структуру белков определяли с помощью алгоритма DSSP (Dictionary of Secondary Structure of Proteins). Используя аминокислотные последовательности белков каждого структурного класса, с помощью метода рандомизации сформированы белки со средним количеством аминокислотных остатков, рассчитанным для каждого класса. Для предсказания вторичной структуры белков, как природных, так и рандомных, использовали алгоритмы NPS@CONSENSUS, основанные исключительно на вероятностных шкалах. В данной работе мы не учитывали аминокислотные остатки, входящие в состав структурно-неустойчивых областей белков. Достоверность отличий оценивали с помощью t-критерия для относительных величин.

Результаты. При сравнении результатов определения вторичной структуры по DSSP и результатов предсказания её по NPS@CONSENSUS получены следующие результаты. В белках бета-структурного класса процент остатков в бета-структуре достоверно выше, чем по результатам предсказаний ($38,25 \pm 0,35\%$ против $26,72 \pm 0,32\%$). В белках смешанных классов достоверно увеличился процент альфа-спиралей и койла, а содержание бета-тяжей достоверно снизилось. В белках альфа-спирального класса процент остатков в альфа-спиралях остался на прежнем уровне ($57,87 \pm 0,32\%$ против $58,70 \pm 0,32\%$), при этом вырос процент бета-тяжей ($1,97 \pm 0,091\%$ против $5,70 \pm 0,15\%$) и уменьшился процент койла ($34,71 \pm 0,31\%$ против $33,32 \pm 0,31\%$). При сравнении содержания элементов вторичной структуры естественных и сгенерированных белков по результатам предсказаний получены следующие данные: в белках альфа-спирального класса процент аминокислотных остатков в альфа-спиралях, бета-тяжах и койле составил соответственно: $58,70 \pm 0,32\%$, $5,70 \pm 0,15\%$ и $33,32 \pm 0,31\%$. Для сгенерированных на базе аминокислотной последовательности этого же структурного класса белков процент элементов вторичной структуры равен: $45,68 \pm 0,33\%$, $11,69 \pm 0,21\%$ и $39,93 \pm 0,32\%$, соответственно. Для белков бета-структурного класса получены следующие значения: $15,99 \pm 0,26\%$, $26,72 \pm 0,32\%$ и $54,38 \pm 0,35\%$ против $21,45 \pm 0,29\%$, $21,51 \pm 0,29\%$ и $54,07 \pm 0,36\%$. Для белков смешанных классов характерны одинаковые тренды: уменьшение количества альфа-спиралей за счёт увеличения бета-тяжей и койла ($34,54 \pm 0,31\%$, $16,01 \pm 0,24\%$, $46,64 \pm 0,32\%$ против $30,61 \pm 0,30\%$, $17,27 \pm 0,25\%$, $49,34 \pm 0,33\%$ – класс альфа+бета и $36,80 \pm 0,27\%$, $15,78 \pm 0,21\%$, $44,81 \pm 0,28\%$ против $31,51 \pm 0,26\%$, $17,35 \pm 0,21\%$, $48,38 \pm 0,28\%$ – класс альфа/бета).

Выводы. Принадлежность белка к структурному классу во многом предопределена его аминокислотным составом. Однако при сравнении реальной вторичной структуры с предсказанной заметны различия: некоторые альфа-спирали являются индуцированными в альфа-спиральных белках, так же как некоторые бета-тяжи – в бета-структурных. Роль комбинаций аминокислотных остатков, стабилизирующих элементы вторичной структуры, становится очевидной при изучении предсказаний NPS@CONSENSUS для “перемешанных” белков: альфа-спиральные белки становятся менее альфа-спиральными, бета-структурные – менее бета-структурными, в смешанных классах – альфа-спиралей становится меньше, бета-структуры – больше. При этом исчезает характерная для белков альфа+бета доменная организация.