

СТРУКТУРНЫЕ ДЕРЕВЬЯ ГЛОБУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ

© 2004 г.

А. В. ЕФИМОВ

Институт белка РАН, Пушкино, Московская область

I. Введение. II. Построение и анализ структурных деревьев.
III. Применение структурных деревьев в исследованиях белков.
IV. Заключение

I. ВВЕДЕНИЕ

Пространственная структура белков определяет их биологическую функцию, а также высокую эффективность и строгую избирательность большинства биологических процессов, в которых они участвуют. В связи с этим решение многих биохимических задач самым тесным образом связано с изучением пространственной структуры белковых молекул. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в этой области в последние десятилетия, определить пространственные структуры многих белков пока не удается. Таким образом, установление взаимосвязи между аминокислотной последовательностью белка и его трехмерной структурой и разработка методов предсказания третичной структуры белка на этой основе являются важнейшими фундаментальными проблемами биохимии и молекулярной биологии.

В настоящее время вторичная структура белка может быть предсказана, однако, несмотря на то, что достигнут определенный прогресс в повышении точности предсказания, получить 100% результат не удается и, по-видимому, невозможно без знания информации о третичной структуре. Более или менее надежное предсказание третичной структуры белка возможно только методом моделирования на основе гомологии, то есть только в том случае, когда известна пространственная структура какого-либо гомологичного белка. Таким образом, несмотря на отдельные успехи, в целом проблема взаимосвязи между первичной и третичной структурами остается пока нерешенной. Одним из возможных подходов к решению этой проблемы является моделирование структуры белков и путей их сворачивания с помощью построения и анализа структурных деревьев.

Адрес для корреспонденции: efimov@protres.ru

II. ПОСТРОЕНИЕ И АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ДЕРЕВЬЕВ

Структурное древо белков – это совокупность всех разрешенных промежуточных и конечных пространственных структур, которые могут быть получены из одной корневой (стартовой) структуры путем последовательного добавления к ней других элементов вторичной структуры; возможные пути роста структур показываются линиями, которые в итоге объединяют все структуры в одно древо. Присоединение элементов вторичной структуры к растущим структурам происходит в соответствии с набором правил, которые выведены из известных принципов структурной организации белков. В качестве корневой структуры древа берется соответствующий структурный мотив, имеющий уникальную укладку цепи в пространстве.

Гипотеза о том, что сворачивание белка начинается с образования зародыша и происходит путем пристраивания к нему остальной части полипептидной цепи, не нова и высказывалась в разных вариантах многими авторами. Например, она использовалась Птицыным и соавт. при разработке схем сворачивания β -белков [23] и α/β -белков [22]; эти схемы можно считать прообразами структурных деревьев. Новизна нашего подхода состоит в том, что в качестве корневых структур деревьев (т.е. стартовых или «зародышевых» структур при моделировании) берутся структурные мотивы с уникальными трехмерными укладками цепей (большинство таких мотивов было обнаружено в белках после упомянутых выше публикаций), а также в использовании нового набора правил и запретов в соответствии с современным уровнем знаний о структуре белков.

КОРНЕВЫЕ СТРУКТУРЫ ДЕРЕВЬЕВ

В последнее время в литературе структурными мотивами принято считать супервторичные структуры, образованные двумя и более α -спиралями и/или β -тяжами, которые многократно повторяются в молекуле одного белка или часто встречаются в молекулах разных негомологичных белков. Структурные мотивы одного типа характеризуются определенным количеством α -спиралей и/или β -тяжей, их взаимным расположением вдоль цепи и в пространстве, а также общим ходом полипептидной цепи. И хотя число различных структурных мотивов довольно велико, только некоторые из них имеют уникальные пространственные укладки цепей и определенную хиральность. Часть таких структурных мотивов представлена на рис. 1. Более подробное описание этих и других структурных мотивов можно найти в соответствующих оригинальных работах или в миниобзоре [12].

Тот факт, что одинаковые структурные мотивы часто встречаются в негомологичных белках, указывает на то, что их образование определяется общими физико-химическими принципами, а не гомологией аминокислотных последовательностей. Многие небольшие белки и домены состоят только из структурных мотивов с уникальными

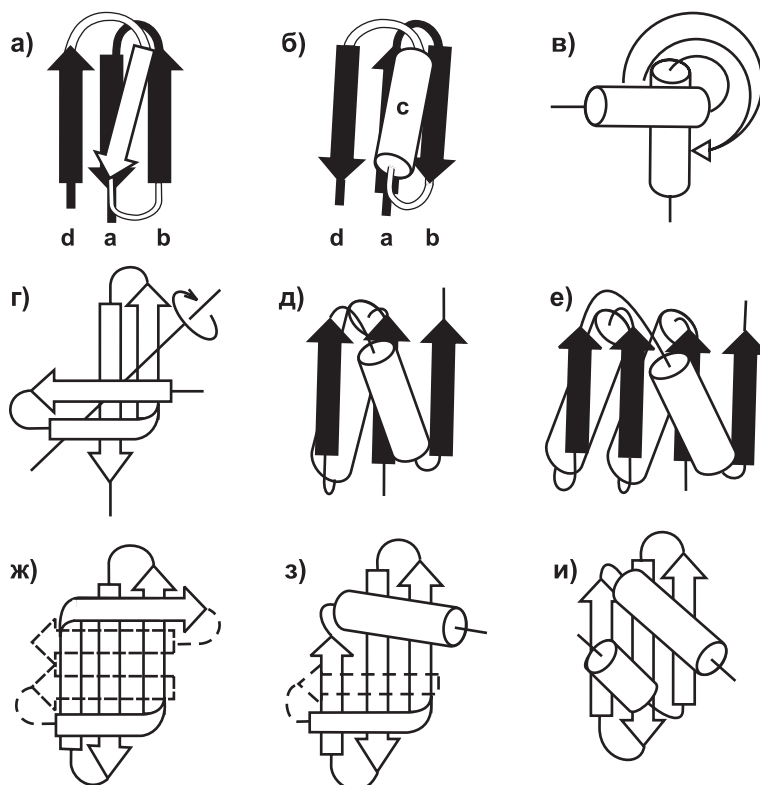


Рис. 1. Структурные мотивы, которые брались в качестве корневых структур при построении структурных деревьев. Стрелками показаны β -тяжи. α -Спирали представлены в виде цилиндров.

а) abcd-единица [2]; б) abCd-единица [13]; в) α - α -уголок [8]; г) 3β -уголок [9, 15]; д) пятиsegmentный α/β -мотив [12, 14]; е) семиsegmentный α/β -мотив [12, 14]; ж, з, и) суперспирали, включающие в себя S-образные β -листы [12, 16].

укладками цепей [11]. Это означает, что такие структурные мотивы достаточно устойчивы и могут свернуться в свои уникальные структуры сами по себе. С другой стороны, рассматриваемые структурные мотивы образованы соседними по цепи элементами вторичной структуры, что дает им возможность сворачиваться достаточно быстро. Все это вместе позволяет предположить, что структурные мотивы с уникальными укладками цепей могут быть зародышами в процессе сворачивания белков. Однако, независимо от того, действительно ли такие структурные мотивы являются зародышами при сворачивании белков, они являются очень удобными стартовыми структурами при моделировании путей сворачивания и корневыми структурами при построении структурных деревьев белков.

ПРАВИЛА ПОСТРОЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ ДЕРЕВЬЕВ

1. Структуры белков представляются и рассматриваются в упрощенном виде, а детали (например, конформация перетяжек или точная взаимная ориентация элементов вторичной структуры) во внимание не принимаются. Если направление полипептидной цепи на структурах не указывается, то они могут иметь прямое и обратное направление цепи, но изображаются на древе по одному разу для экономии места. Также из-за экономии места на древе показываются, в основном, такие пути роста структур, которые ведут к известным белковым структурам.

2. В качестве корневой (или стартовой) структуры древа берется тот или иной структурный мотив, имеющий уникальную пространственную укладку цепи.

3. Рост структур осуществляется путем последовательного, шаг за шагом, присоединения α -спиралей и/или β -тяжей; при этом структура, полученная на предыдущем этапе, сохраняется (она может слегка модифицироваться). На каждом этапе α -спираль или β -тяж, которые расположены ближе других к растущей структуре по цепи, пристраиваются первыми [2, 14].

4. В соответствии с принципом плотной упаковки все полученные структуры должны быть компактными; α -спирали и β -тяжи должны упаковываться в соответствии с известными правилами их упаковки [1, 4–7].

5. α -Спирали и β -тяжи не могут быть упакованы в одном слое, так как это приводит к дегидратации свободных полярных групп основной цепи β -тяжей, что запрещено [1, 13]; отсюда следует, что α -спирали должны упаковываться в α -спиральные слои, а β -тяжи — в β -слои растущей структуры.

6. Пересечение перетяжек [3] и образование узлов [25] запрещено.

7. Все структурные мотивы (т.е. не только корневые мотивы) должны иметь свойственную им хиральность и пространственную укладку цепи. Например, все β - α - β -единицы должны находиться в форме правых суперспиралей [24, 26].

К этому следует добавить, что возможные пути роста структур показываются с помощью линий, которые соединяют между собой корневую, все промежуточные и конечные структуры, образуя разветвленное структурное древо.

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО ДЛЯ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ α - α -УГОЛКИ

α - α -Уголок — это структурный мотив, образованный двумя соседними по цепи α -спиралями, упакованными приблизительно крестообразно (рис. 1в). В белках α - α -уголок практически всегда встречается в одной форме, в которой общий ход цепи образует в пространстве почти виток левой суперспирали [8, 14]. Структурное древо на рис. 2 показывает, что в результате последовательной прист-

ройки α -спиралей к α - α -уголку можно получить структуры целого класса белков и доменов с ортогональной упаковкой α -спиралей.

В случаях коротких и средних по длине перетяжек добавленная α -спираль может образовать с соседней α -спиралью растущей структуры α - α -шпильку, α - α -уголок, L-образную или V-образную структуру. Таким образом, рост каждой структуры может происходить ограниченным числом возможных путей. Так, присоединение разными способами первой α -спирали к корневому α - α -уголку приводит к образованию трехспиральных структур, показанных в нижнем ряду структурного дерева. Присоединение следующей спирали к трехспиральным структурам также может происходить разными способами, в результате чего образуется ряд разрешенных четырехспиральных структур и т.д. К трехспиральным структурам можно присоединять и β -тяжи, как это показано в левой части структурного дерева. Многие структуры способны расти и дальше — в пятиспиральные и более сложные структуры. Это зависит от многих факторов, в том числе от структурного контекста, наличия в цепи «непристроенных» α -спиралей и/или β -тяжей и др. (см. правила пристраивания элементов), и определяется в конечном счете аминокислотной последовательностью белка.

Таким образом, в структурном дереве можно выделить несколько уровней или рядов. В каждом уровне (ряду) находятся структуры, состоящие из одинакового количества α -спиралей — ряд трехспиральных, ряд четырехспиральных структур и т.д. С другой стороны, структурное дерево имеет несколько ветвей. В составе одной ветви структура, находящаяся на более высоком уровне, содержит в себе структуры, расположенные ниже. Структуры из разных ветвей содержат в себе одну и ту же структуру, находящуюся в месте разветвления. Чем выше в структурном дереве находится точка разветвления, тем выше уровень структурного сходства между белками и доменами соответствующих ветвей. Отметим, что структурное сходство белков не всегда означает, что они имеют также схожие функции. Так, например, большинство структур, находящихся во второй слева ветви дерева, являются ДНК-связывающими белками и доменами (т.е. имеют схожие функции). Однако в других ветвях дерева находятся белки и домены как со сходными, так и с различными функциями.

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО ДЛЯ β -БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ abcd-ЕДИНИЦЫ

abcd-Единица — это структурный мотив, который встречается в большинстве двухслойных β -белков и β -доменов с продольной упаковкой β -тяжей [2]. Простейший вариант abcd-единицы состоит из четырех следующих друг за другом вдоль цепи β -тяжей a, b, c и d, три из которых (a, b и d) лежат в одном слое, образуя антипараллельный β -лист, а четвертый (c) расположен в другом слое. Тяжи b и d в β -листе параллельны друг другу и вместе с тяжем c образуют правую супер-

спираль bcd , которая аналогична суперспирали, образуемой β - α - β -единицами [24, 26]. Между тяжами b и d всегда расположен тяж a в антипараллельном к ним направлении (рис. 1а). В β -белках $abcd$ -единица всегда располагается на краю двойного слоя так, что тяжи b и c являются крайними тяжами соответствующих β -слоев, а остальные β -тяжи молекулы располагаются с одной стороны относительно $abcd$ -единицы, с той стороны, где находится d -тяж.

Присоединение тяжа a_1 , который непосредственно связан с тяжем a , к корневой $abcd$ -единице приводит к образованию a_1abcd -структуры (она расположена в центре нижнего ряда структурного древа, см. рис. 3). Тяж a_1 не может быть упакован с другой стороны от тяжа c в верхнем слое, так как тогда бы пересеклись петли aa_1 и bc (правило 6). Тяж a_1 не может быть упакован и в нижнем слое рядом с тяжем d , поскольку это привело бы к пересечению петель aa_1 и dd_1 (d_1 — это тяж, присоединенный к тяжу d). Таким образом, во всех белках, в которых имеется тяж a_1 , он располагается именно так, как в a_1abcd -структуре.

Присоединение к корневой $abcd$ -единице тяжа d_1 приводит к образованию структуры, показанной в нижнем ряду слева. Тяж d_1 не может быть упакован рядом с тяжем c в верхнем слое (запрещенный путь на древе, показанный пунктирной линией): если в белке имеется тяж a_1 , то могут пересечься петли aa_1 и dd_1 ; если тяжа a_1 нет, то тяжи c и d_1 должны образовать параллельную β -структуру в составе суперспирали cdd_1 , что запрещено (правило 7). Дело в том, что три подряд идущие по цепи β -тяжа не могут образовать β - β - β -суперспираль, в которой первый и третий β -тяжи непосредственно взаимодействуют с образованием параллельной β -структуры [2, 13]. Образование суперспирали тремя подряд идущими β -тяжами разрешено, если в слое между первым и третьим тяжами находится, по крайней мере, еще один тяж (например, суперспираль bcd и тяж a в $abcd$ -единице). В этой связи тяж d_1 может быть упакован в верхний слой, но только в тех структурах, в которых между ним и тяжем c будет располагаться, по крайней мере, еще один тяж (например тяж a_1 , как это показано в структуре, находящейся справа на краю второго ряда древа). Аналогичным образом проводится анализ и присоединение других β -тяжей, что приводит к образованию структур более высокого порядка.

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО ДЛЯ $(\alpha + \beta)$ -БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ $abCd$ -ЕДИНИЦЫ

$abCd$ -Единица представляет собой вариант $abcd$ -единицы, в котором вместо β -тяжа c находится α -спираль C (рис. 1б); ход цепи в пространстве и взаимное расположение элементов в обеих структурах одинаковы. Однако структурное сходство $(\alpha + \beta)$ -белков этого класса и β -белков, содержащих $abcd$ -единицы, этим не ограничивается. Так же как в β -белках, в $(\alpha + \beta)$ -белках $abCd$ -единицы располагаются на

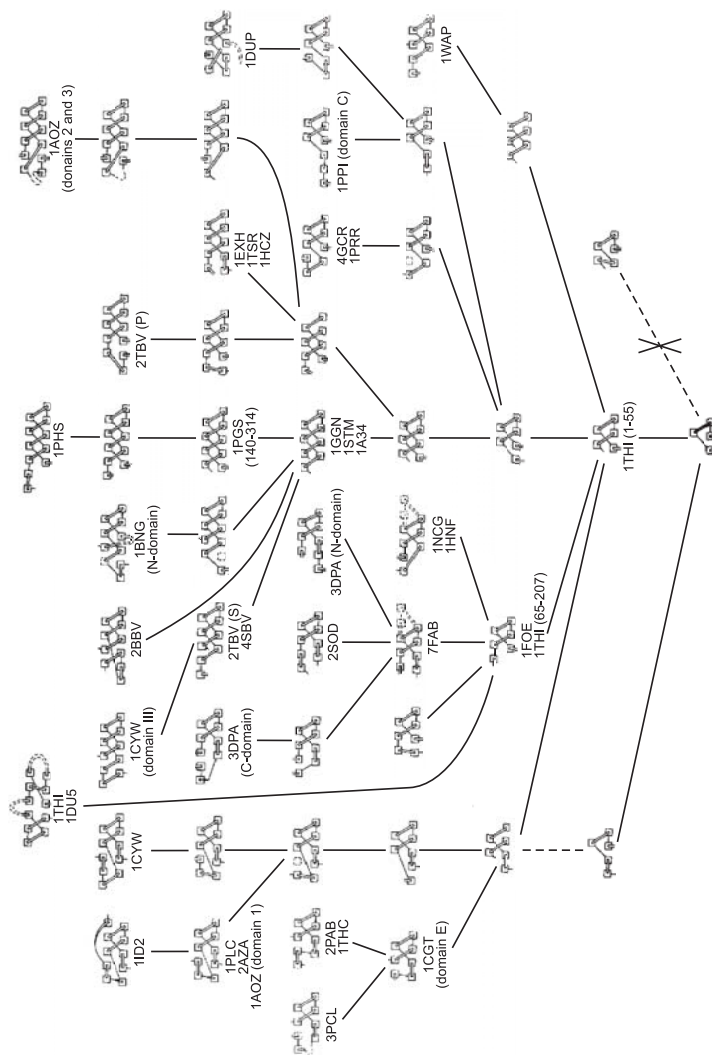


Рис. 3. Структурное древо β -белков, содержащих α -единицы. Все структуры показаны так, как они выглядят, если смотреть вдоль β -тяжей, и ориентированы одинаковым образом — так, что α -единицы находятся в правых частях двойных слоев. β -Тяжи показаны в виде квадратиков; перетяжки, расположенные ближе к наблюдателю, показаны двойными линиями, а дальние перетяжки — одиночными линиями. PDB-кодами отмечены конечные структуры соответствующих белков или доменов.

краях слоевых структур. Многие белки и домены этих двух классов имеют по существу одинаковую укладку цепей в пространстве, если не принимать во внимание конформации структурных элементов [13].

Возможные пути роста корневой $abCd$ -единицы можно проследить на структурном древе, представленном на рис. 4. Если в белке или домене есть спираль A_1 , связанная с тяжем a , она может быть упакована или в α -слое рядом со спиралью C (правило 5) или с нижней стороны β -листа, давая начало новому α -слою. Спираль A_1 не может быть упакована с другой стороны от спирали C в α -спиральном слое, поскольку это приведет к пересечению перетяжек aA_1 и bC (правило б); она также не может быть упакована в β -слой (правило 5). Если в молекуле отсутствует спираль A_1 , но имеется спираль D_1 , связанная с тяжем d , она также упаковывается рядом со спиралью C в α -слое или с нижней стороны β -листа. Если вместо спирали D_1 в молекуле находится тяж d_1 , он упаковывается в β -слое или на краю рядом с тяжем d , или в середине между тяжами a и d . Тяж a_1 , связанный с тяжем a , может быть упакован снизу от β -листа, давая начало новому β -слою. Следующие этапы роста структур можно легко проследить на рис. 4. Отметим, что в соответствии с правилом 7 все β - α - β -единицы образуют правые суперспирали.

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО α/β -БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЕМИСЕКМЕНТНЫЕ α/β -МОТИВЫ

В соответствии со структурной классификацией белков, предложенной Левиттом и Чотиа [18], к классу α/β -белков относятся белки, в которых наблюдается чередование вдоль цепи α -спиральных и β -структурных участков. α/β -Белки могут быть разделены на три подкласса — это так называемые α/β -бочонки, двухслойные α/β -белки и трехслойные α/β -белки. В свою очередь, трехслойные α/β -белки также можно разделить на две группы — это белки, содержащие семисекментные α/β -мотивы, и белки, содержащие пятисекментные α/β -мотивы.

Семисекментный α/β -мотив — это структурный мотив, образованный четырьмя β -тяжами и тремя α -спиралями, которые чередуются вдоль цепи ($\beta\alpha\beta\alpha\beta\alpha\beta$) и упакованы в трехслойную структуру, как это показано на рис. 1е. Все β - α - β -единицы, как в составе этого структурного мотива, так и в других частях молекул белков этого класса, образуют правые суперспирали. Другими словами, структуры белков данного класса имеют укладку цепей по Россманну [24]. Во всех белках семисекментный α/β -мотив располагается на краю трехслойных структур, и остальная часть полипептидной цепи пристраивается к нему с одной стороны (всегда слева от мотива, как это показано на структурном древе на рис. 5). Там же можно проследить возможные пути роста структур при последовательном добавлении α -спиралей и β -тяжей к корневому α/β -мотиву.

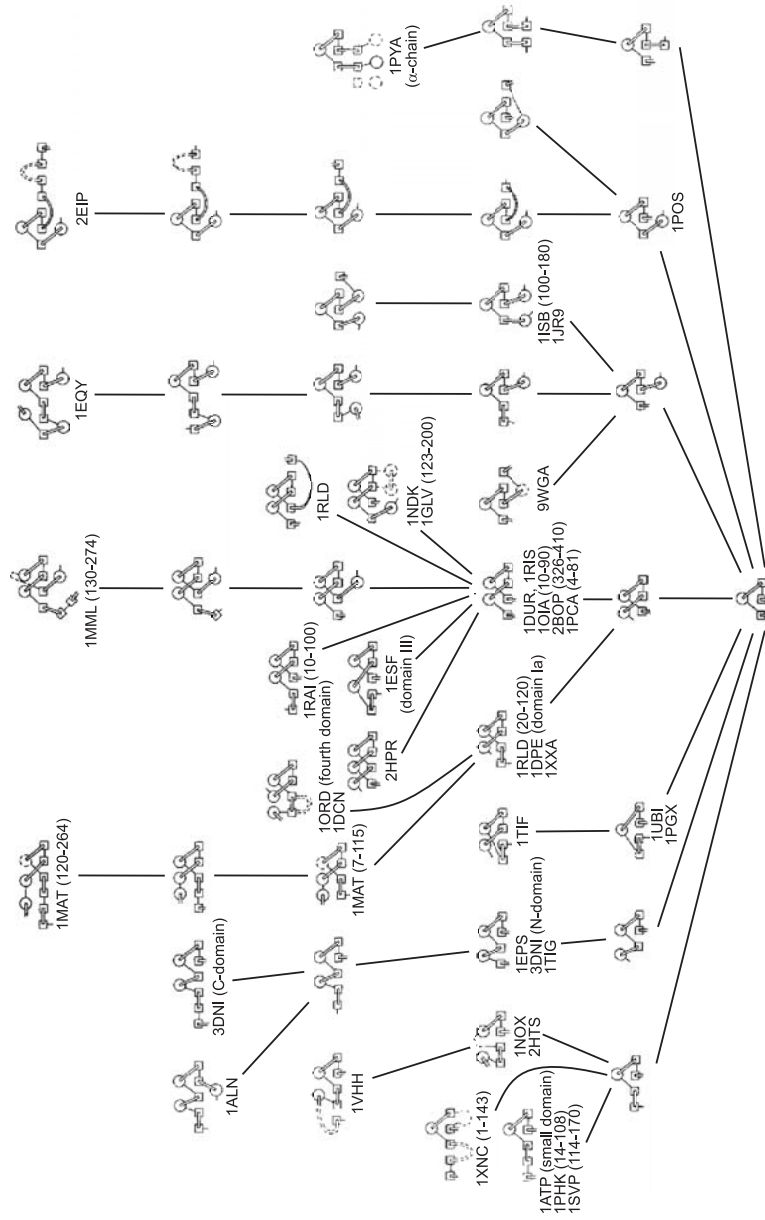


Рис. 4. Структурное древо ($\alpha + \beta$)-белков, содержащих αSc -единицы. Способ изображения и ориентация структур, а также обозначения — такие же, как на рис. 3. α -Спирали показаны кружочками.

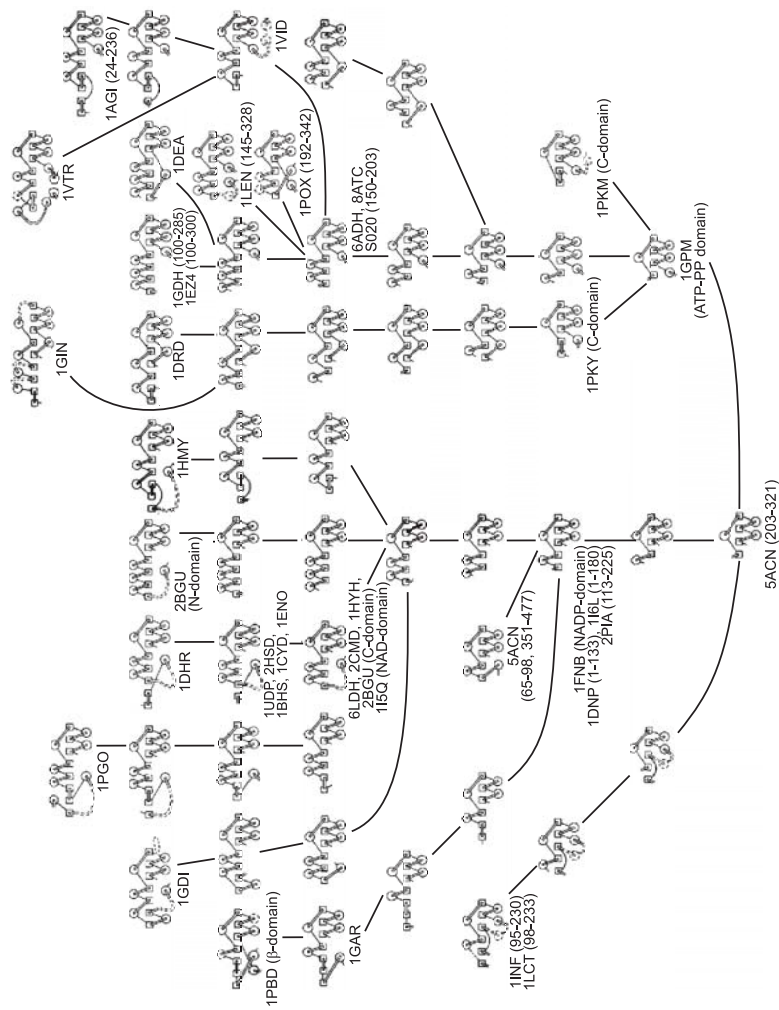


Рис. 5. Структурное древо α/β -белков, содержащих семисегментные α/β -мотивы. Все структуры ориентированы одинаковым образом и изображены так, как они выглядят, если смотреть вдоль α -спиралей (кружочки) и β -тяжей (квадратики). Остальные обозначения такие же, как на рис. 3 и 4.

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО α/β -БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПЯТИСЕКМЕНТНЫЕ α/β -МОТИВЫ

Пятисекментный α/β -мотив состоит из трех β -тяжей и двух α -спиралей, уложенных в две β - α - β -единицы, которые располагаются в пространстве так, что образуют трехслойную структуру (рис. 1д). Подобно другим структурным мотивам, рассмотренным выше, этот мотив также располагается на краю слоевых структур в большинстве белков данного класса. Возможные пути роста корневого пятисекментного α/β -мотива в результате последовательного присоединения α -спиралей и β -тяжей и получаемые при этом промежуточные и конечные структуры можно видеть на рис. 6 (см. стр. 122–123).

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ 3β -УГОЛКИ

Класс β -структурных белков можно разделить на два подкласса — β -белки с продольной упаковкой β -слоев и β -белки с ортогональной упаковкой β -слоев. В свою очередь, эти подклассы также можно разделить на группы или семейства в зависимости от типа структурного мотива, который встречается в белках данного семейства. Как показывает анализ, большая группа β -белков с ортогональной упаковкой β -слоев содержит так называемый 3β -уголок [9, 15]. Структура 3β -уголка представляет собой антипараллельный трехтяжевый β -лист, сложенный сам на себя таким образом, что две составляющие его β - β -шпильки располагаются приблизительно ортогонально в разных слоях (рис. 1г). Центральный тяж 3β -уголка при переходе из одного слоя в другой изгибается на $\sim 90^\circ$ и образует при этом полвитка правой суперспирали.

Анализ известных белков показал, что 3β -уголки всегда располагаются на краях молекул или доменов, а остальные β -тяжи или α -спирали упаковываются со стороны вогнутой поверхности. На рис. 7 (см. стр. 124–125) показано структурное дерево для белков, содержащих 3β -уголки, построенное в соответствии с правилами 1–7. Все структуры на рис. 7 ориентированы одинаковым образом, так что 3β -уголки находятся в правом нижнем углу каждой структуры; β -тяжи ближних к наблюдателю β -слоев расположены горизонтально, а β -тяжи дальних слоев — вертикально. Как видим, корневой 3β -уголок имеет два β -слоя, упакованных ортогонально. Это во многом определяет взаимное расположение пристраиваемых к нему элементов вторичной структуры и возможные пути роста структур.

СТРУКТУРНОЕ ДРЕВО БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ S-ОБРАЗНЫЕ β -ЛИСТЫ

Трехтяжевые β -листы, образованные тремя следующими друг за другом вдоль цепи β -тяжами, могут быть двух типов — S-образные

или Z-образные β -листы, если смотреть на них с одной стороны. Если рассматривать их в виде изолированных плоских структур, то довольно трудно отдать предпочтение одной из них. Существенные различия между ними появляются на уровне структур более высокого порядка, которые включают в себя либо S-образные, либо Z-образные β -листы. Например, 3β -уголок, рассмотренный в предыдущем разделе, может быть представлен как Z-образный β -лист, сложенный сам на себя, если смотреть со стороны вогнутой поверхности. S-Образный β -лист в такую структуру свернуться не может, однако он может входить в состав других более сложных структур, в которые не может быть включен Z-образный β -лист [10].

К N- или C-концу, или к обоим концам S-образного β -листа могут быть присоединены α -спирали, β -тяжи или нерегулярные участки (будем обозначать их α , β и C). Особый интерес представляют структуры, в которых эти элементы располагаются в другом слое относительно S-листа. Они могут располагаться ортогонально к тяжам S-листа или продольно (такие перетяжки будем обозначать знаками «+» или «-», соответственно). Анализ показывает, что структуры $\alpha+S+\alpha$, $\beta+S+\alpha$, $\beta+S+\beta$, $\beta+S+C$, $C+S+C$ в белках всегда встречаются в форме правых суперспиралей (если мысленно заменить S-лист одним тяжем, идущим по диагонали листа) и, следовательно, представляют собой структурные мотивы с уникальными укладками цепей (см. рис. 1ж, з, и).

Правая суперспираль, которую образует β -тяж при переходе из одного β -слоя в другой, изгибаясь при этом на $\sim 90^\circ$, была описана ранее и названа β -изгибом [5]. Именно такие суперспирали наблюдаются при переходах цепи из одного слоя в другой в $\beta+S-$, $S+\beta-$ и $\beta+S+\beta$ -структурах. Впоследствии было показано, что аналогичные правые суперспирали образуются в местах переходов цепи из одного слоя в другой в $\alpha+S-$, $S+\alpha-$, $S+c-$, $c+S-$, $l+S-$ и $S+l$ -структурах, где α , c и l — α -спиральные, нерегулярные и линкерные участки, соответственно [16]. Кроме того, S-образные β -листы могут быть включены в правые суперспирали, образуемые β - α - β -единицами, в виде S- α - β - и β - α -S-структур, а также в состав abSd-единиц вместо тяжа c .

Все перечисленные структуры имеют уникальные укладки цепей и свойственную им хиральность и могут быть использованы как корневые структуры при построении соответствующих структурных деревьев. Однако в целях удобства представления и анализа полученных результатов все белковые структуры, содержащие S-образные β -листы, были объединены в одно большое структурное древо. Построенное структурное древо включает в себя более ста пространственных структур и является самым большим из построенных к настоящему времени структурных деревьев (рис. 8, см. стр. 126–128).

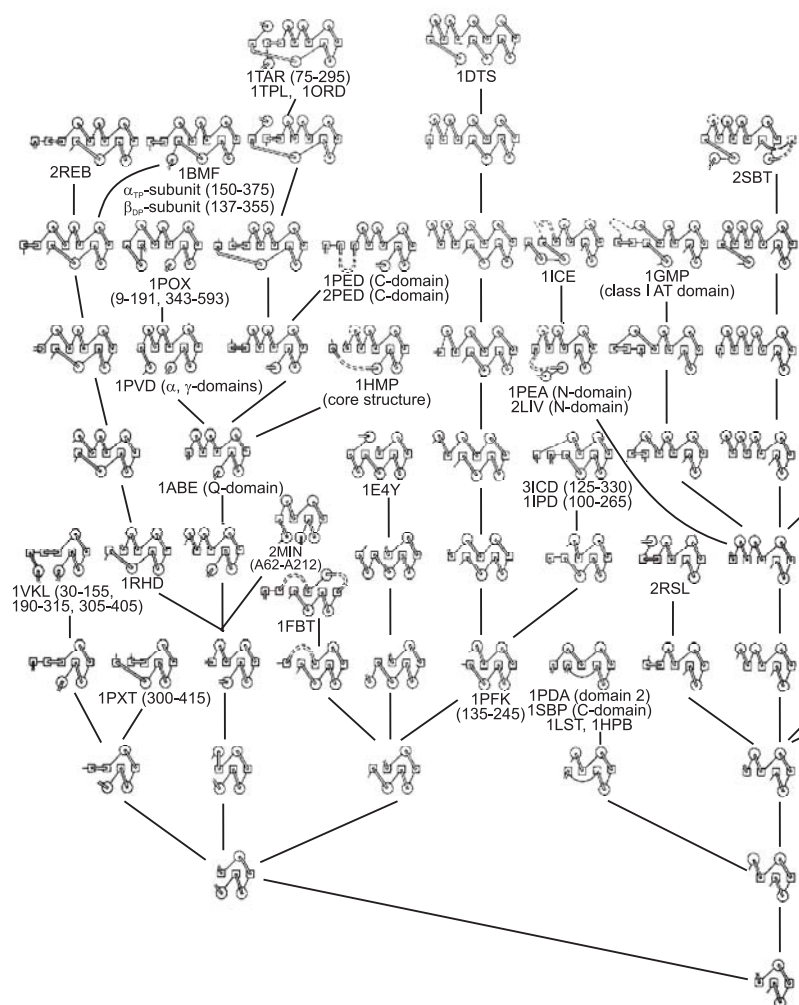
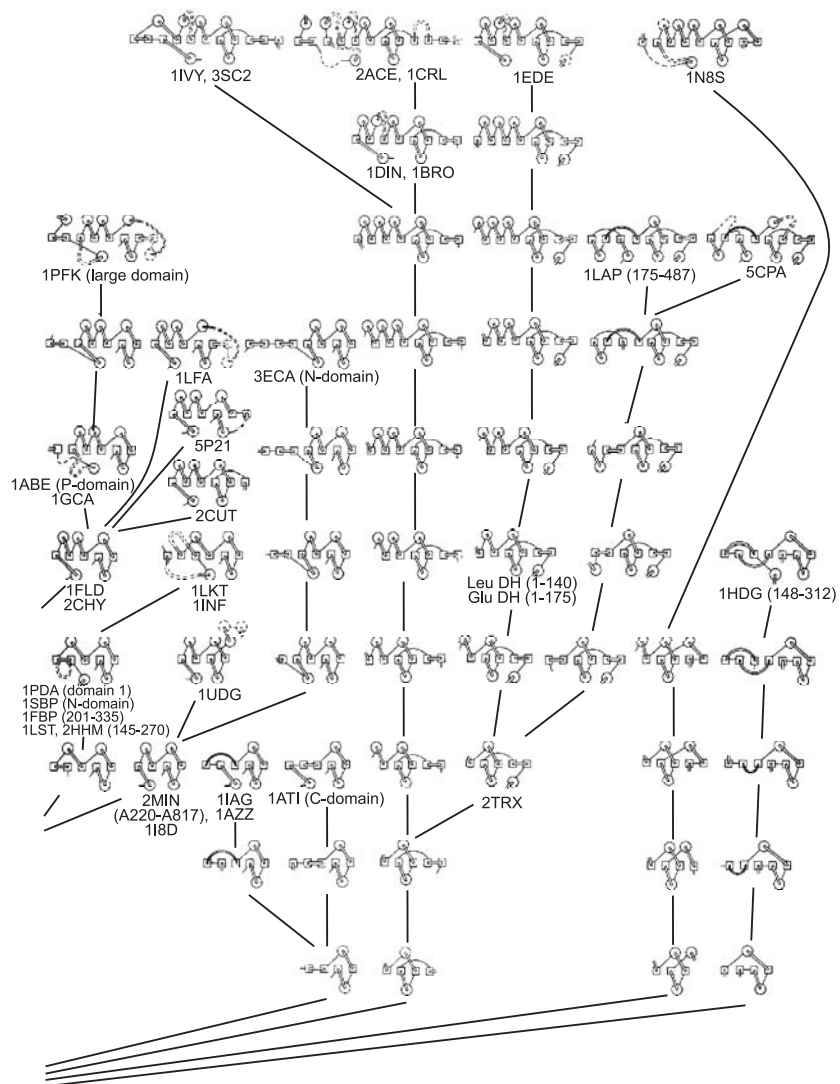


Рис. 6. Структурное древо α/β -белков, содержащих пятизвенные α/β -мотивы. Структуры изображены так же, как на рис. 5.



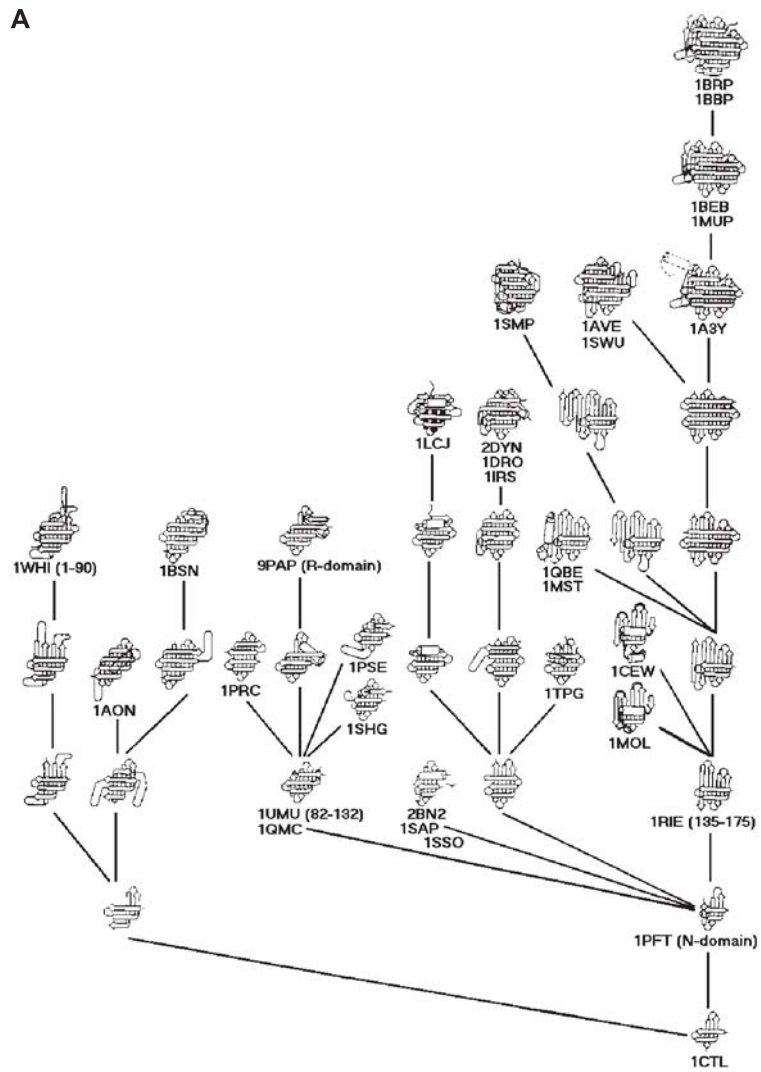
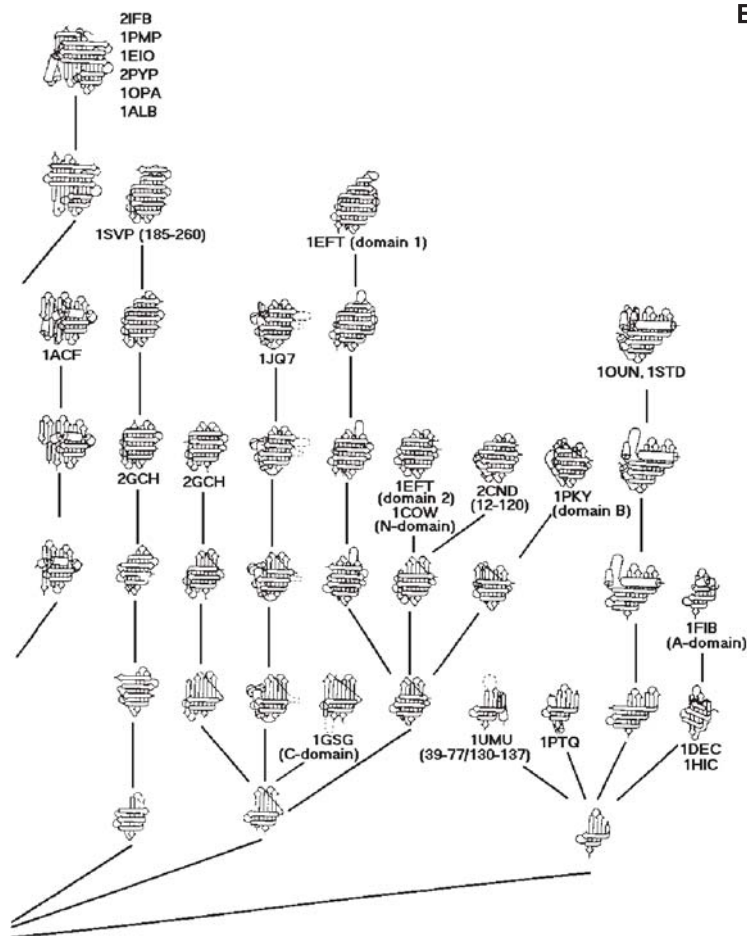


Рис. 7. Структурное древо белков, содержащих 3β -уголки. β -Тяжи показаны в виде стрелок, направленных от N- к C-концам; α -спирали представлены в виде цилиндров. См. также текст.

Б



A

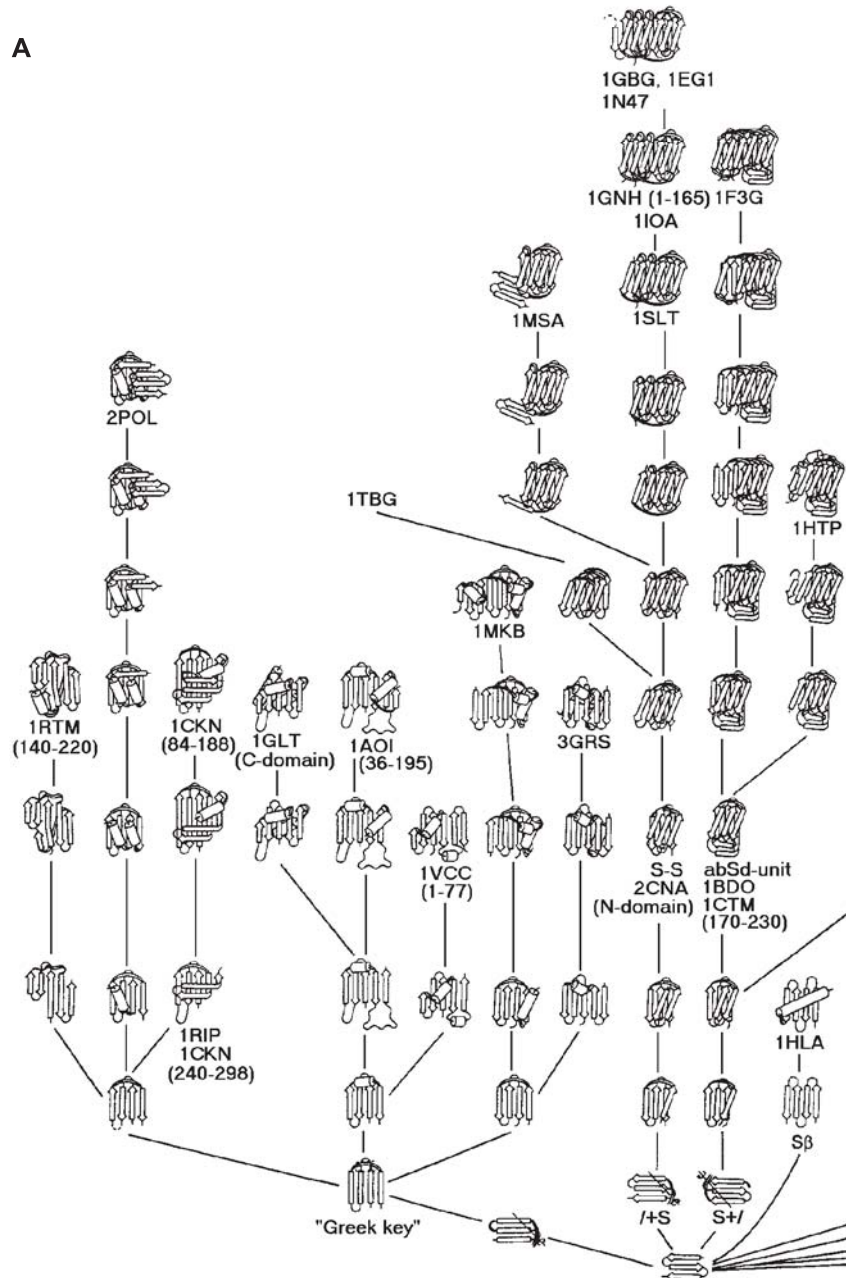


Рис. 8а. Структурное древо белков, содержащих S-образные β -листы. Обозначения такие же, как на рис. 7. См. также текст.

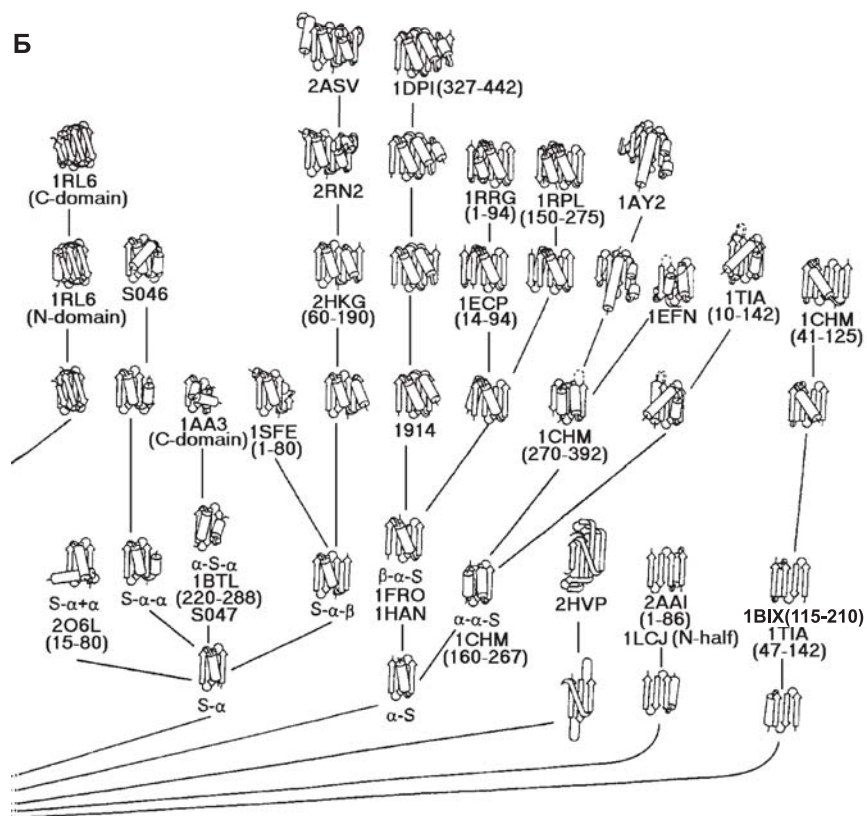


Рис. 86.

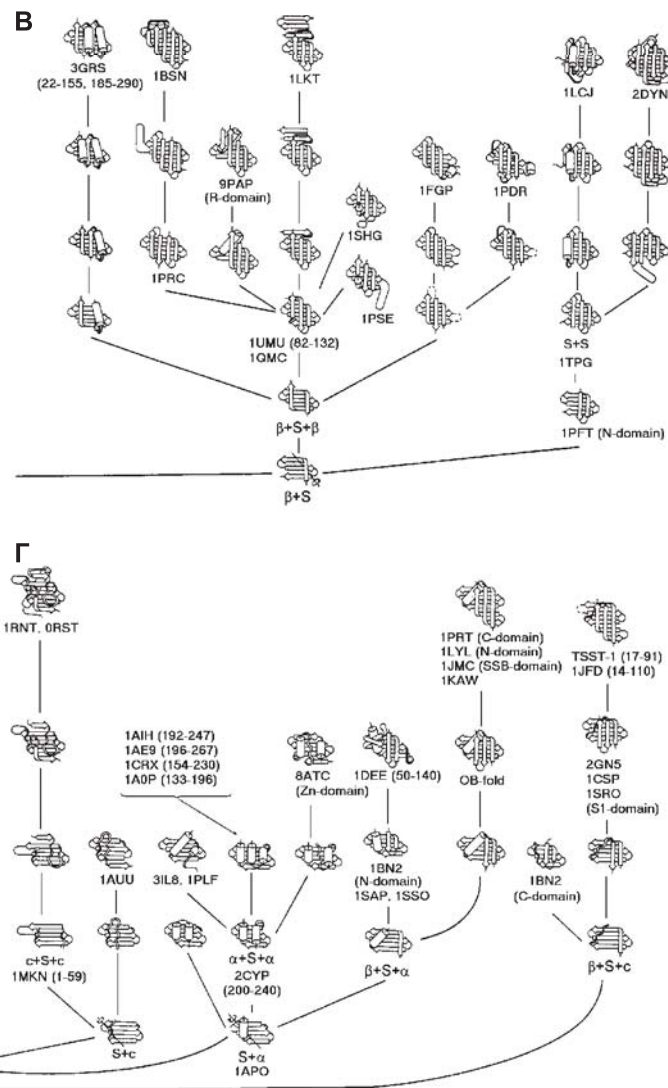


Рис. 8в, г.

III. ПРИМЕНЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ДЕРЕВЬЕВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ БЕЛКОВ

Структурные деревья являются удобным и перспективным инструментом, с помощью которого можно решать целый ряд задач:

1. *Изучение структурного сходства белковых молекул.*

Степень структурного сходства белков может быть легко установлена путем визуального анализа структурных деревьев. Все белки, входящие в состав структурного дерева, содержат, по крайней мере, один и тот же корневой структурный мотив. Белковые структуры, находящиеся выше в какой-либо ветви дерева, содержат в себе структуры, находящиеся в этой ветви ниже. Структуры, расположенные в разных ветвях дерева, имеют в качестве общей структуру, находящуюся в точке разветвления и т.д.

2. *Структурная классификация белков.*

В соответствии со структурной классификацией белков, основанной на структурных деревьях, белки и домены, входящие в состав одного структурного дерева, относятся к одному структурному классу или суперсемейству. Белки и домены, принадлежащие ветвям структурного дерева, образуют подклассы или подсемейства. Такая классификация базируется только на сходстве пространственных структур и на общности смоделированных путей сворачивания белков. В ней вовсе не учитывается информация, заложенная в аминокислотных последовательностях, а также информация о функциях и эволюционном родстве белков, что в той или иной степени учитывается в других известных классификациях [17, 20, 21].

3. *Исследование механизма сворачивания белков.*

Анализ всех данных по структурным мотивам и структурным деревьям позволил высказать гипотезу о том, что корневые структурные мотивы деревьев могут сворачиваться в свои уникальные структуры сами по себе и могут быть зародышами в процессе сворачивания белков. Возможно также, что пути роста структур, представленных в структурных деревьях, отражают в той или иной степени реальные пути сворачивания белков. В любом случае, с помощью структурных деревьев можно проводить теоретическое моделирование сворачивания белков, что представляет собой не только самостоятельный научный интерес, но может быть полезным и при проведении экспериментальных работ по этой теме.

4. *Поиск всех разрешенных пространственных структур белковых молекул* как известных, так и пока неизвестных.

Эта информация необходима для исследования взаимосвязи между аминокислотной последовательностью и пространственной структурой белков.

5. *Моделирование белковых структур.*

Построение модели пространственной структуры белка может проводиться поэтапно, так же как это делается при построении структурных деревьев, но с использованием предсказанных элементов вторичной структуры. Понятно, что можно использовать «готовые структурные блоки» в виде предсказанных структурных мотивов (не только корневых).

6. *Изучение взаимосвязи между структурой и функцией белков.*

В постгеномную эру наряду с проблемой предсказания пространственной структуры белка все актуальнее становится задача предсказания функции белка. И хотя понятно, что функция белка определяется не только общей укладкой полипептидной цепи (что, собственно, принимается во внимание при построении структурных деревьев), но в значительной степени зависит от тонкой структуры белка, тем не менее, определенная взаимосвязь между структурой и функцией белков может быть установлена с использованием структурных деревьев. Например, ДНК-связывающие белки группируются в левой ветви структурного дерева, представленного на рис. 2 (что отмечалось выше), а в правой ветви этого дерева находятся Ca^{2+} -связывающие белки. На рис. 4 в центральной ветви дерева группируются РНК-связывающие белки. На рис. 8 в отдельной ветви дерева находятся белки, содержащие ОВ-фолд [19], — они имеют строгую тенденцию связывать олигонуклеотиды и олигосахариды и т.д.

7. *Исследование роли структурного контекста в сворачивании белков.*

Чем лучше известны структурное окружение участка полипептидной цепи и взаимодействия, в которых он участвует, тем точнее можно определить (или предсказать) его конформацию, а также его расположение относительно других элементов пространственной структуры. В решении таких задач роль структурных деревьев незаменима, поскольку с их помощью можно моделировать все промежуточные и конечные структуры белка и, соответственно, структурное окружение для пристраиваемого участка цепи на любом этапе сворачивания.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Один из наиболее примечательных результатов, описанных выше, состоит в том, что структуры почти всех известных белков из рассмотренных классов могут быть получены последовательным добавлением элементов вторичной структуры к корневым структурным мотивам в соответствии с одним и тем же набором правил. Во многих случаях поэтапный рост структур выглядит так, будто структуры растут в одном направлении, например, от одного края двойного или тройного слоя к другому или от одного уголка молекулы к другому. При этом можно проследить зависимость упаковки элементов вторичной структуры в одной части молекулы (например, сформированной на «поздних» стадиях роста структур) от взаимного расположения элементов в других частях молекулы (образованных «раньше»). Таким образом, эти и другие закономерности, рассмотренные в настоящей работе, свидетельствуют в пользу того, что корневые структурные мотивы, действительно, могут быть зародышами в процессе сворачивания белков, а остальные части белковых молекул пристраиваются к ним шаг за шагом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ефимов А.В.* (1977) Докл. АН СССР, **235**, 699–702.
2. *Ефимов А.В.* (1982) Молекуляр. биология, **16**, 799–806.
3. *Лим В.И., Мазанов А.Л., Ефимов А.В.* (1978) Молекуляр. биология, **12**, 206–213.
4. *Crick, F.H.C.* (1953) Acta Crystallogr., **6**, 689–697.
5. *Chothia, C., Janin, J.* (1982) Biochemistry, **21**, 3955–3965.
6. *Chothia, C., Levitt, M., Richardson, D.* (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **74**, 4130–4134.
7. *Efimov, A.V.* (1979) J. Mol. Biol., **134**, 23–40.
8. *Efimov, A.V.* (1984) FEBS Lett., **166**, 33–38.
9. *Efimov, A.V.* (1992) FEBS Lett., **298**, 261–265.
10. *Efimov, A.V.* (1993) FEBS Lett., **334**, 253–256.
11. *Efimov, A.V.* (1994) FEBS Lett., **355**, 213–219.
12. *Efimov, A.V.* (1994) Structure, **2**, 999–1002.
13. *Efimov, A.V.* (1995) J. Mol. Biol., **245**, 402–415.
14. *Efimov, A.V.* (1997) Proteins, **28**, 241–260.
15. *Efimov, A.V.* (1997) FEBS Lett., **407**, 37–41.
16. *Efimov, A.V.* (1998) FEBS Lett., **437**, 246–250.
17. *Holm, L., Sander, C.* (1996) Science, **273**, 595–602.
18. *Levitt, M., Chothia, C.* (1976) Nature, **261**, 552–558.
19. *Murzin, A.G.* (1993) EMBO J., **12**, 861–867.

-
20. *Murzin, A.G., Brenner, S.E., Hubbard, T., Chothia, C.* (1995) *J. Mol. Biol.*, **247**, 536–540.
 21. *Orengo, C.A., Michie, A.D., Jones, S., Jones, D.T., Swindells, M.B., Thornton, J.M.* (1997) *Structure*, **5**, 1093–1108.
 22. *Ptitsyn, O.B., Finkelstein, A.V.* (1980) *Q. Rev. Biophys.*, **13**, 339–386.
 23. *Ptitsyn, O.B., Finkelstein, A.V., Falk (Bendzko), P.* (1979) *FEBS Lett.*, **101**, 1–5.
 24. *Rao, S.T., Rossmann, M.G.* (1973) *J. Mol. Biol.*, **76**, 241–256.
 25. *Richardson, J.S.* (1977) *Nature*, **268**, 495–500.
 26. *Sternberg, M.J.E., Thornton, J.M.* (1976) *J. Mol. Biol.*, **105**, 367–382.