

ХИРАЛЬНОСТЬ И ПСЕВДО-ХИРАЛЬНОСТЬ БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР

©2018 г.

А. В. ЕФИМОВ

Институт белка РАН, Пущино, Московская область

I. Введение. II. Правые и левые формы элементов вторичной структуры. III. Два вида псевдо-хиральности супервторичных структур. IV. Спиральная псевдо-хиральность β -шпилек и β -листов. V. Структурные мотивы, содержащие $\beta\alpha\beta$ - и $\beta\beta\beta$ -суперспирали. VI. Комбинации П-образных модулей с $\beta\alpha\beta$ -единицами, β -шпильками, S- и Z-образными β -листами. VII. Псевдо-хиральность α -спиральных структур. VIII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

В химии хиральность – это свойство молекул или их фрагментов существовать в двух формах (правой и левой), которые являются зеркальными отображениями друг друга и не совместимы при наложении. Переход молекулы (или её фрагмента) из одной формы в другую может быть осуществлён только путём разрыва и образования вновь ковалентных связей, то есть эти формы представляют собой две конфигурации молекулы [1] и являются стереоизомерами. Наряду с этим молекулы полимеров, в том числе полипептиды, белки и нуклеиновые кислоты, могут образовывать различные правые и левые спирали [2, 3] и суперспирали [4], которые не совместимы при наложении, но не являются истинными зеркальными отображениями друг друга, так как переходы между правыми и левыми формами таких спиралей являются конформационными, и L-мономеры не превращаются в D-мономеры, и наоборот. Кроме этого в белках широко распространены α - и β -шпильки [5, 6], ϕ - и ψ -мотивы [7–9], S- и Z-образные β -листы [10], которые так же могут существовать в правых и левых формах, однако не являются истинными зеркальными отображениями друг друга. Таким образом, будет правильно, если в дальнейшем мы будем использовать термин псевдо-хиральность белковых структур, а не хиральность.

Адрес для корреспонденции: efimov@protres.ru

Работа выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (13-04-00150 и 17-04-00242).

В настоящей работе будут рассмотрены правые и левые формы спиралей, суперспиралей, структурных мотивов и других белковых структур, которые на самом деле являются различными конформационными состояниями полипептидной цепи. Особое внимание будет уделено структурам, которые в белках существуют преимущественно в одной – правой или левой – форме. Будет проведён анализ накопленных к настоящему времени данных о псевдо-хиральности белковых структур, сделано их обобщение, и рассмотрена роль псевдо-хиральности в сворачивании белков.

II. ПРАВЫЕ И ЛЕВЫЕ ФОРМЫ ЭЛЕМЕНТОВ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ

На уровне вторичной структуры энергетически самой выгодной и самой распространённой в белках спиральной структурой является правая α -спираль [2]. В идеальном случае каждый остаток α -спирали имеет углы $\varphi = -57$, $\psi = -47$, а на каждый виток приходится 3,6 остатка, то есть α -спираль является нецелочисленной. По этой причине остов α -спирали представляет собой правоскрученный параллелепипед с квадратным сечением, на каждом ребре которого находятся S_{α} -атомы остатков i , $i \pm 4$, $i \pm 8$ и т.д., а на гранях располагаются пептидные группы. Теоретически возможная левая α -спираль имеет углы $\varphi = 57$, $\psi = 47$ для каждого остатка и представляет собой левоскрученный параллелепипед с квадратным сечением. Левая α -спираль, образованная любыми аминокислотными остатками, кроме глицинов, представляет собой стерически напряжённую структуру [11] и в белках встречается относительно редко; как правило, это короткие фрагменты длиной около одного витка. Однако одиночные остатки, имеющие α_L -конформацию, в нерегулярных участках белков встречаются достаточно часто, и, как показывает анализ [12], это – глицины (~ 80%) или остатки с гибкими боковыми цепями. Правые спирали 3_{10} и π -спирали имеют значения углов φ , ψ на границах разрешённых областей на карте Рамачандрана и встречаются в белках относительно редко, как правило, так же в виде одного витка или чуть более.

Вопрос о правых и левых формах β -структуры намного сложнее. Впервые на эту проблему обратил внимание Чотиа в статье 1973 года [13], где он показал, что в белках β -листы скручены преимущественно вправо таким образом, что образуется правопропеллерная β -структура, если смотреть вдоль β -тяжей. Кроме того, сильно скрученные и изогнутые (coiled) β -шпильки могут образовывать более сложные структуры в виде правых суперспиралей [6], а умеренно скрученные

или плоские β -шпильки и трёхтяжевые β -листы могут образовывать правые и левые формы в зависимости от взаимного расположения β -тяжей [6, 10] (см. следующий раздел).

III. ДВА ВИДА ПСЕВДО-ХИРАЛЬНОСТИ СУПЕРВТОРИЧНЫХ СТРУКТУР

В глобулярных белках полипептидная цепь многократно складывается сама на себя, и элементы вторичной структуры, которые расположены рядом по цепи, имеют сильную тенденцию быть рядом и в пространственной структуре. Во многих случаях соседние по цепи α -спирали и/или β -тяжи образуют так называемые супервторичные структуры, или структурные мотивы, которые часто встречаются как в гомологичных, так и в негомологичных белках или многократно повторяются в одной и той же молекуле. Псевдо-хиральность таких структур может быть двух видов – это спиральная псевдо-хиральность трёхмерных (3D) структур (рис. 1а), которыми являются различные спирали (α -спирали, π -спирали, спирали 3_{10}) и суперспирали (прежде всего, это укладки по Россманну, $\beta\alpha\beta$ - и $\beta\alpha\beta\beta$ -единицы [4]), и псевдо-хиральность двухмерных (2D), или условно плоских структур, которыми являются, например, β -шпильки (рис. 1б), а также S- и Z-образные β -листы (рис. 1в). В правой β -шпильке ход цепи от N- к

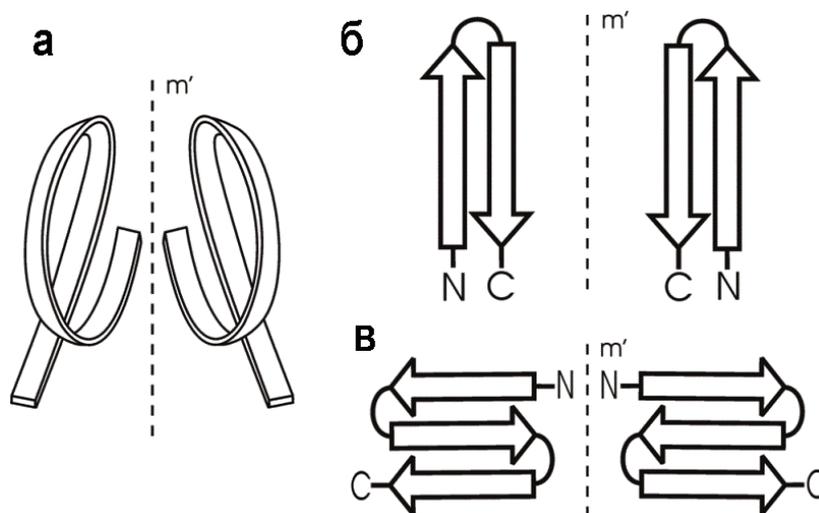


Рис. 1. Два вида псевдо-хиральности супервторичных структур.

Полипептидная цепь показана в виде ленты в спиральных структурах (а) или в виде стрелок, направленных от N- к C-концам, в β -шпильках (б) и β -листах (в).

C-концу идёт по часовой стрелке, и второй β -тяж располагается справа относительно первого, а в левой β -шпильке ход цепи идёт против часовой стрелки, и второй β -тяж располагается слева относительно первого. В S-образных β -листах первая β -шпилька – левая, а вторая – правая. В Z-образных β -листах, наоборот, первая β -шпилька – правая, а вторая – левая. Таким образом, псевдо-хиральность плоских структур определяется взаимным расположением образующих элементов (на рис. 1 б, в – это β -тяги). Отметим, что пары связанных α -спиралей так же могут образовывать правые и левые α -шпильки. Таким образом, в белках наблюдаются спиральная псевдо-хиральность и псевдо-хиральность, которую можно определить как псевдо-хиральность положения, поскольку она непосредственно связана с взаимным расположением β -тяжей и/или α -спиралей в условно плоских шпильках и β -листах.

IV. СПИРАЛЬНАЯ ПСЕВДО-ХИРАЛЬНОСТЬ В-ШПИЛЕК И В-ЛИСТОВ

В белках плоские β -шпильки и β -листы встречаются относительно редко, и, как правило, они имеют скрученную, правопропеллерную структуру, если смотреть вдоль β -тяжей [13]. Степень скрученности β -листов в белках различна, но, в среднем, двугранный угол между соседними β -тяжами близок к -20° [13, 14]. В сильно скрученных β -листах β -тяги должны быть не только скручены, но и изогнуты (coiled), чтобы образовать большую контактную поверхность без разрушения системы водородных связей [14, 15]. Многие β -шпильки в белках имеют настолько сильно скрученную и изогнутую структуру, что она представляет собой своеобразную правую двойную спираль, которая имеет вогнутую и выпуклую поверхности (рис. 2 а, б). Отличительная особенность таких правых двойных спиралей состоит в том, что они всегда образуются только правыми β -шпильками, если смотреть со стороны вогнутой поверхности [6]. Левые β -шпильки такие двойные спирали (рис. 2г) не образуют и в белках в такой форме не обнаружены. Однако необходимо иметь в виду, что сильно скрученные и изогнутые β -шпильки не всегда обращены в сторону гидрофобного ядра вогнутыми поверхностями. В таких случаях они являются левыми, если смотреть на них со стороны гидрофобного ядра (или с выпуклой стороны), но остаются правыми, если смотреть с вогнутой поверхности. Следует также отметить, что в белках широко распространены как правые, так и левые β -шпильки, которые скручены слабо или умеренно. Как показывает анализ, для того, чтобы образовалась сильно скрученная и изогнутая правая β -шпилька (рис. 2

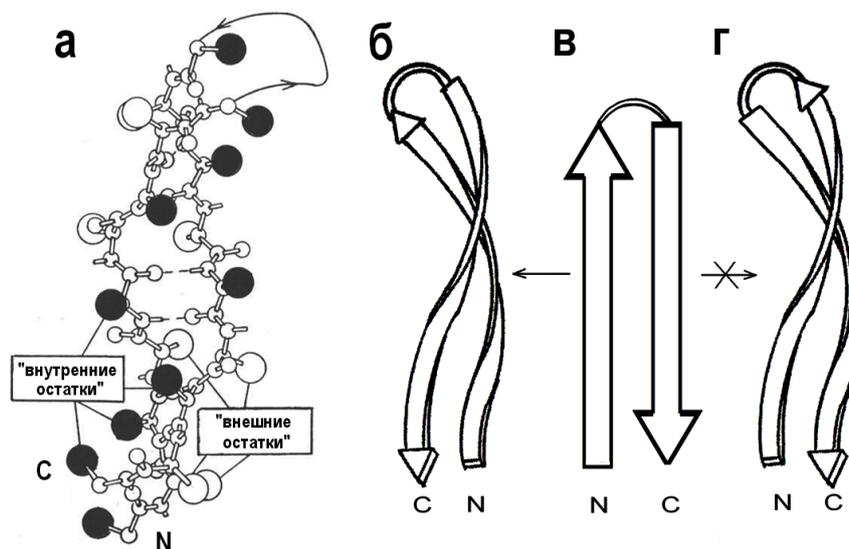


Рис. 2. Шаро-стержневая модель (а) и схематическое изображение (б) сильно скрученной и изогнутой правой β -шпильки. Боковые цепи, расположенные на вогнутой поверхности двойной спирали показаны большими чёрными шарами, а расположенные на выпуклой поверхности – белыми. Схематические изображения б, в и г показывают, что правая β -шпилька может свернуться в правую двойную спираль (б), а левая (г) – нет.

а, б), в её последовательности должны быть выполнены определённые условия, а именно, необходимо не только чередование гидрофобных и гидрофильных остатков вдоль цепи, но и наличие одного-двух остатков глицина в петле, избыток глицинов и аланинов на вогнутой поверхности, а также наличие пролинов на выпуклой поверхности [6, 16]. Отметим также, что в формировании и отборе правых и левых β -шпилек в белках важную роль играют S–S-мостики [17].

В принципе, всё, что сказано выше о β -шпильках, в равной степени относится и к парам β -тяжей, которые расположены антипараллельно, образуют между собой насыщенную систему водородных связей, но не связаны перетяжками (петлями) или находятся на большом расстоянии вдоль цепи, но рядом в пространственной структуре. Будем называть их $\beta\beta$ -парами. Так же как и β -шпильки, $\beta\beta$ -пары могут быть правыми и левыми, если смотреть с одной определённой стороны, например, со стороны гидрофобного ядра. Они могут быть сильно скручены и изогнуты, так же как β -шпильки на рис. 2 а, б, и такие правые суперспирали могут быть образованы только правыми $\beta\beta$ -парами, если смотреть с вогнутой стороны.

В изолированном виде слабо или умеренно скрученные S- и Z-образные β -листы не обладают каким-либо преимуществом друг относительно друга. Однако на уровне структур более высокого порядка, в которые они включаются или в которые они сами сворачиваются, происходит определённый отбор, и одни структуры включают в себя только S-образные, другие – только Z-образные β -листы.

На рис. 3 показан ряд промежуточных и несколько примеров завершённых белковых структур, которые включают в себя S-образные β -листы. $\beta\alpha$ S- и $S\alpha\beta$ -единицы представляют собой комбинации S-образных β -листов и расщеплённых $\beta\alpha\beta$ -единиц и достаточно широко распространены в белках [10, 18]. Важно отметить, что расщеплённые $\beta\alpha\beta$ -единицы в этих структурных мотивах образуют правые суперспирали, так же как и подавляющее большинство $\beta\alpha\beta$ -единиц в α/β -белках [4, 19, 20]. В β S β -суперспирали крайние β -тяжи S-листа связаны с двумя дополнительными β -тяжами с помощью так называемых правых β -изгибов (β -bends) [21]. Каждый β -изгиб обеспечивает переход цепи из одного β -слоя в другой и изгибает её на $\sim 90^\circ$, образуя полвитка правой суперспирали. В целом, полипептидная цепь образует правую β S β -суперспираль, что легче проследить, если мысленно заменить S-образный β -лист одним тяжем, идущим по диагонали. Аналогичную правую β S α -суперспираль образует S-образный β -лист, на одном фланге которого присоединён β -тяж, а на другом – α -спираль. Некоторые примеры белков, содержащих такие суперспирали, показаны на рис. 3, а более полный перечень можно найти в работах [10, 22].

Главное отличие Z-листа от S-листа состоит в том, что Z-образный β -лист способен сложиться сам на себя с образованием компактной структуры. 3β -Уголок – это структурный мотив, представляющий собой Z-образный β -лист, сложенный сам на себя так, что две составляющие его β -шпильки упакованы ортогонально в разных слоях, а центральный β -тяж изгибается приблизительно на 90° при переходе из одного слоя в другой, образуя при этом полвитка правой суперспирали (рис. 4 а, б) [23], так же как и в β S β - и β S α -суперспиралях и в правых β -изгибах [21]. S-образный β -лист сложиться сам на себя в аналогичную структуру с образованием правой суперспирали при переходе центрального β -тяжа из слоя в слой не может. Он может сложиться сам на себя, образуя левую суперспираль в переходе, но такая структура, так же как и левый β -изгиб, стерически запрещена и в белках не встречается [10]. С другой стороны, Z-образный β -лист не может быть включён в структуры, аналогичные тем, в которые включается S-образный β -лист. β Z β -Суперспираль (рис. 4д) содержит стерически

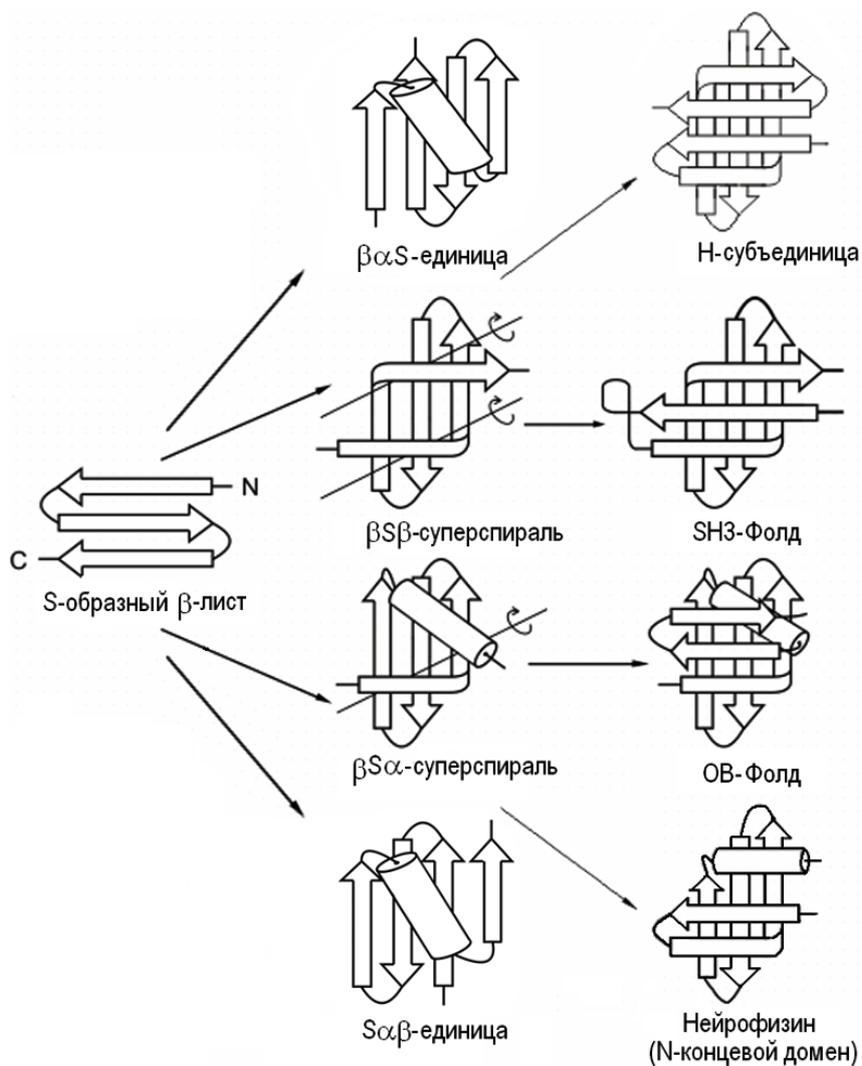


Рис. 3. Схематическое изображение промежуточных и завершённых белковых структур, которые включают в себя S-образные β -листы.

β -Тяжи показаны стрелками, α -спирали – цилиндрами. В $\beta S\beta$ - и $\beta S\alpha$ -суперспиралях показаны условные оси, вокруг которых вращается полипептидная цепь при переходе из одного β -слоя в другой.

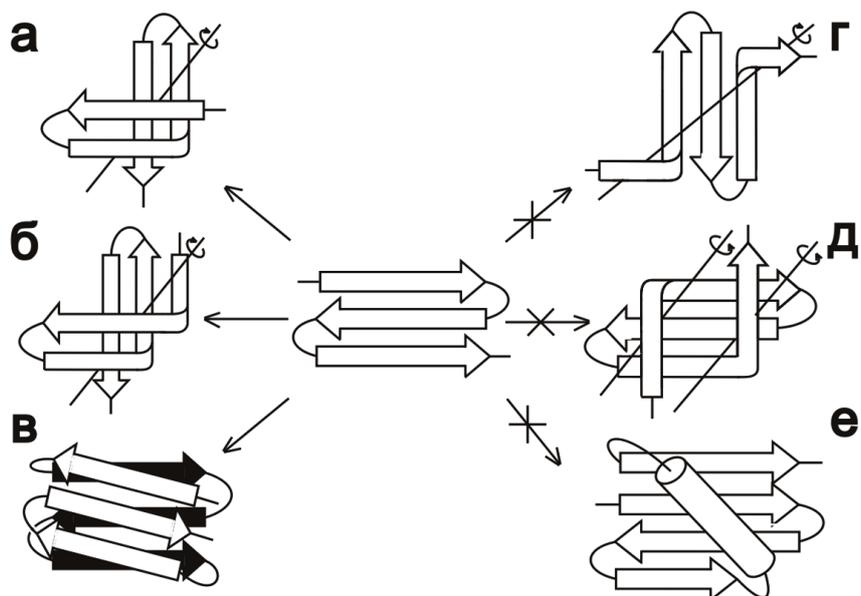


Рис. 4. Разрешённые (а, б, в) и запрещённые (г, д, е) структуры, включающие в себя Z-образные β -листы.

Обозначения такие же, как на рис. 3.

запрещённые левые β -изгибы, в целом является левой суперспиралью и в белках не встречается [10]. Если к Z-образному β -листу присоединить на флангах β -тяжи с помощью правых β -изгибов, то получится некомпактная и нестабильная структура, показанная на рис. 4г. $\beta\alpha\beta$ -единица (рис. 4е) содержит расщеплённую левую $\beta\alpha\beta$ -единицу и в белках не обнаружена, однако аналогичная $S\alpha\beta$ -единица, содержащая расщеплённую правую $\beta\alpha\beta$ -единицу, встречается в белках достаточно часто [10, 18]. Таким образом, отбор разрешённых структур, которые включают в себя S- или Z-образные β -листы, зависит от псевдо-хиральности полученных структур более высокого порядка.

V. СТРУКТУРНЫЕ МОТИВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ВАВ- И ВВВ-СУПЕРСПИРАЛИ

$\beta\alpha\beta$ -Суперспираль или $\beta\alpha\beta$ -единица – это двухслойная структура, в одном слое которой расположены два параллельно упакованных β -тяжа, а в другом располагается α -спираль так, что, в целом, полипептидная цепь образует виток суперспирали (рис. 5а). Впервые эту, а также ряд родственных структур, впоследствии названных

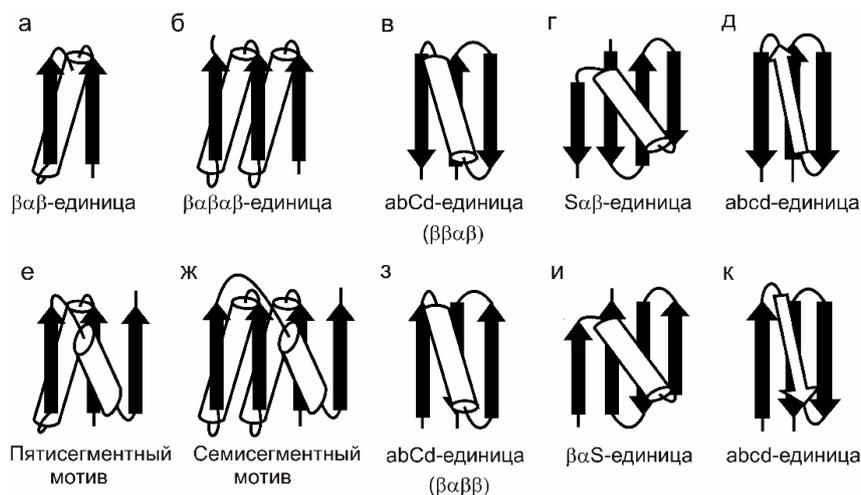


Рис. 5. Структурные мотивы с правыми суперспиралями типа $\beta\alpha\beta$ и $\beta\beta\beta$. См. также текст.

укладками по Россманну, обнаружили и охарактеризовали Рао и Россманн в 1973 году [4]. Как правило, в белках $\beta\alpha\beta$ -единицы существуют в форме правых суперспиралей [4, 19, 20], однако встречаются и левые $\beta\alpha\beta$ -суперспирали, но относительно редко. В $\beta\alpha\beta\alpha\beta$ -единице (рис. 5б), которая так же часто встречается в α/β -белках, имеется два витка правой суперспирали, а в белках семейства α/β -бочонков можно выделить семь $\beta\alpha\beta$ -единиц и, соответственно семь витков правой суперспирали, которые замыкаются в так называемый $(\alpha/\beta)_8$ -цилиндр.

В трёхслойных α/β -белках широко распространены пятиsegmentные (рис. 5е) и семисegmentные (рис. 5ж) мотивы [24]. По существу, все α/β -белки и домены, в которых α -спирали и β -тяжи строго чередуются вдоль цепи, представляют собой различные комбинации $\beta\alpha\beta$ -единиц, которые отличаются друг от друга их количеством и взаимным расположением в пространстве.

В некоторых структурных подклассах $(\alpha + \beta)$ - и α/β -белков $\beta\alpha\beta$ -единицы образуют комбинации и с другими элементами вторичной структуры. Так, например, при добавлении к $\beta\alpha\beta$ -единице ещё одного β -тяжа образуется широко распространённая в белках abCd-единица (рис. 5 в, з) [24, 25], которую иногда называют расщеплённой $\beta\alpha\beta$ -единицей, а при добавлении β -шпилек, S- или Z-образных β -листов образуются аналоги abCd-единиц (см., например, рис. 5 г, и), которые так же достаточно часто встречаются в белках [18, 25]. $\beta\alpha\beta$ -Единицы

образуют также комбинации с ψ -мотивами [26]. Отличительная особенность этих комбинаций состоит в том, что в них аномально часто встречаются левые $\beta\alpha\beta$ -единицы (около 11%), что значительно выше, чем в целом в α/β -белках (подробнее об этих комбинациях см. ниже).

В двухслойных β -белках с продольной упаковкой β -слоёв широко распространена $abCd$ -единица [24, 25, 27]. В этих структурных мотивах β -шпильки, образуемые тяжами a и b , замыкаются в компактную структуру суперспиралью bcd (рис. 5 д, к). Суперспираль bcd в белках всегда встречается в правой форме и является аналогом $\beta\alpha\beta$ -суперспирали в $abCd$ -единицах (рис. 5 в, з). $abcd$ - и $abCd$ -единицы имеют одинаковую общую укладку цепи и различаются только конформациями c - и C -участков [25]. $abcd$ - и $abCd$ -единицы с прямым ходом цепи (рис. 5 в, д) включают в себя правые β -шпильки, а с обратным ходом цепи (рис. 5 з, к) – левые. Сложный вариант $abcd$ -единицы может включать в себя Z -образный β -лист вместо тяжа c (рис. 4в).

По-видимому, самыми большими суперспиралями, которые образуются β -тяжами, являются так называемые параллельные β -спирали [28–30]. Они бывают левыми ($L\beta H$) и правыми ($R\beta H$). Каждый виток канонической левой β -спирали состоит из трёх β -тяжей, связанных стандартными β -поворотами или относительно длинными петлями. β -Тяжи соседних витков образуют плоские слои параллельной β -структуры так, что в целом β -спираль выглядит как треугольная призма. В правых β -спиралях ($R\beta H$) витки могут состоять из 2–4 β -тяжей, которые так же образуют слои параллельной β -структуры, и общий вид этих суперспиралей зависит от количества β -слоёв. Определённый интерес представляет белок NfrA (PDB ID 2BM4), который сворачивается в так называемую четырёхстороннюю β -спираль, которая по размеру, форме и распределению зарядов очень похожа на B -форму ДНК [31].

VI. КОМБИНАЦИИ П-ОБРАЗНЫХ МОДУЛЕЙ С ВАВ-ЕДИНИЦАМИ, В-ШПИЛЬКАМИ, S- И Z-ОБРАЗНЫМИ В-ЛИСТАМИ

В общем виде структура П-модуля может быть представлена как β -тяж – переходная петля – β -тяж, элементы которого образуют в пространстве укладку цепи, напоминающую букву «П» или скобу. В отличие от β -шпильки, β -тяжи П-модуля водородных связей между собой не образуют, но образуют их с дополнительными β -тяжами, которые располагаются между β -тяжами П-модуля в общем β -слое. Таким образом, П-модуль можно рассматривать как β -шпильку, расщеплённую одним, двумя или большим количеством β -тяжей.

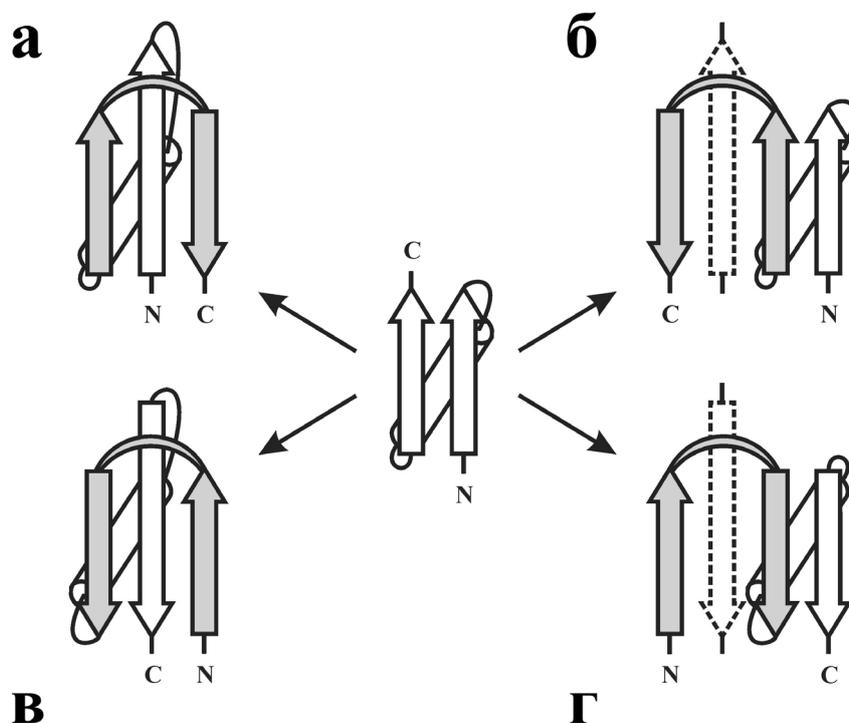


Рис. 6. Схема образования возможных комбинаций между правой $\beta\beta$ -единицей и правым (а, г) и левым (б, в) П-модулем. П-модули выделены серым цветом.

Переходная петля, которая соединяет два β -тяжа П-модуля, проходит над одним или более β -тяжами, расположенными в центре слоя и обеспечивает поворот цепи на $\sim 180^\circ$. П-модули могут быть правыми и левыми. Если смотреть на П-модули со стороны переходных петель, которые проходят над центральными β -тяжами β -слоёв, то в правых П-модулях ход цепи от N- к C-концу осуществляется по часовой стрелке (рис. 6а), а в левых – против часовой стрелки (рис. 6в).

Анализ показывает, что в ϕ -мотивах П-модули преимущественно правые ($> 95\%$) [7], в комбинациях П-модулей с S- и Z-образными β -листами (в так называемых СП- и ПZ-мотивах) П-модули также правые [32], однако в комбинациях П-модулей и $\beta\beta$ -единиц 34% П-модулей – левые, и только 66% – правые [26]. Более детальное исследование этой проблемы показало, что отбор правой или левой формы П-модуля определяется прежде всего взаимным расположением в цепи П-модуля и $\beta\beta$ -единицы, компактностью и стабильностью полученных комбинаций. Если П-модуль располагается в C-концевой

части правой $\beta\alpha\beta$ -единицы и пристраивается к ней с образованием компактной замкнутой структуры, как на рис. 6а, то отбирается правый П-модуль. Будем называть такую комбинацию $\beta\alpha\beta$ П-мотивом. Если П-модуль располагается в N-концевой части правой $\beta\alpha\beta$ -единицы с образованием компактной замкнутой структуры, то отбирается левый П-модуль (рис. 6в). Обозначим эту комбинацию как П $\beta\alpha\beta$ -мотив. Отметим, что в $\beta\alpha\beta$ П- и П $\beta\alpha\beta$ -мотивах П-модули как бы охватывают $\beta\alpha\beta$ -единицы с обеих сторон, что приводит к образованию замкнутых высококооперативных структур с повышенной устойчивостью, так же как и в других структурных мотивах с уникальными укладками цепи. Пристраивание к С-концевой части правой $\beta\alpha\beta$ -единицы левого П-модуля приводит к образованию некомпактной структуры, в которой второй β -тяж П-модуля, по существу, не взаимодействует с $\beta\alpha\beta$ -единицей (рис. 6б). Аналогичная ситуация наблюдается при пристраивании к N-концевой части правой $\beta\alpha\beta$ -единицы правого П-модуля (рис. 6г). Для стабилизации полученных структур необходимо добавить β -тяги, показанные пунктиром. Другая возможность получить компактные и стабильные структуры заключается в том, чтобы превратить П-модули, показанные на рис. 6 б, г, в β -шпильки, но это уже другая история. Данные по белкам подтверждают вышесказанное.

Таким образом, прослеживается довольно чёткая взаимосвязь между взаимным расположением в цепи П-модулей и $\beta\alpha\beta$ -единиц и их хиральностью в полученных комбинациях.

Правые и левые П-модули имеют значительные различия в структурах переходных петель. Как показывает анализ, 73% правых П-модулей содержат α -спиральные участки (от одного до 2-3 витков) в переходных петлях, а в левых П-модулях α -спиральные участки достаточно редки (7%). Как правило, между α -спиралью и вторым β -тяжом П-модуля имеется небольшая стандартная структура в виде дуги. Таким образом, структура большинства правых П-модулей может быть представлена как β -тяж – α -спираль – дуга – β -тяж. П-модули с такой структурой широко распространены и в других структурных мотивах, например, в комбинациях П-модулей с β -шпильками, с S- и Z-образными β -листами (рис. 7) [7, 22, 26, 32, 33]. Структурное выравнивание и сравнительный анализ аминокислотных последовательностей П-модулей позволили определить позиции, в которых должны находиться ключевые гидрофобные, гидрофильные остатки, а также глицины и пролины [32, 34]. По-видимому, П-модули сами по себе нестабильны, поскольку не являются компактными структурами, да и в белках в обособленном виде не встречаются.

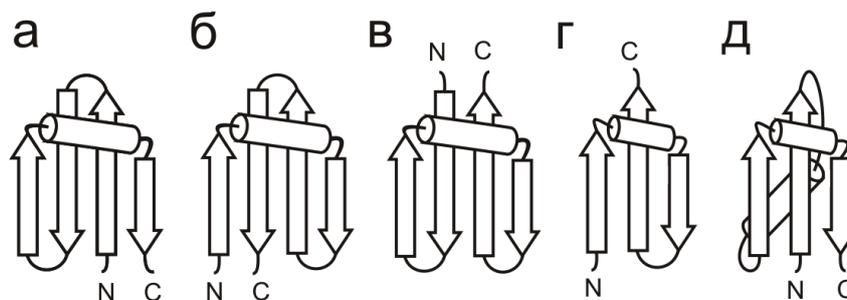


Рис. 7. Схематическое изображение комбинаций П-модуля с S-образным β -листом (а), с Z-образным β -листом (б), с двумя β -шпильками в составе расщеплённого ϕ -мотива (в), с β -шпилькой в составе ϕ -мотива (г) и с правой $\beta\alpha\beta$ -единицей (д).

Однако в комбинациях с другими структурными единицами образуют компактные, высококооперативные и стабильные структурные мотивы, которые могут быть как зародышами, так и готовыми структурными блоками при сворачивании белков.

VII. ПСЕВДО-ХИРАЛЬНОСТЬ α -СПИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР

Взаимное расположение α -спиралей, или их упаковка, определяется, главным образом, принципом плотной упаковки и химической природой боковых цепей. Как правило, в белках α -спирали – амфифильные и упаковываются так, что их гидрофобные боковые цепи образуют гидрофобное ядро и утоплены в него, а гидрофильные боковые цепи доступны молекулам воды или образуют водородные связи и солевые мостики между собой и/или с кофакторами.

Впервые модель плотной упаковки α -спиралей была разработана Криком в 1953 году [35]. Согласно этой модели каждая боковая цепь одной α -спирали (knob) упаковывается в углубление между четырьмя боковыми цепями на другой α -спирали (hole) и наоборот. Наиболее плотная упаковка достигается при углах $\Omega = 20^\circ$ и $\Omega = -70^\circ$ между осями α -спиралей. Если α -спирали достаточно длинные, то при $\Omega = 20^\circ$ α -спирали закручиваются влево друг относительно друга и образуют левую суперспираль с периодом около 140 Å. Такие структуры наблюдаются в фибриллярных белках, например, в α -кератине и тропомиозине. Заметим, что в этих структурах правые α -спирали образуют левые суперспирали.

Впоследствии было установлено, что в аминокислотных последовательностях фибриллярных белков такого типа имеются так назы-

ваемые семичленные (heptad) повторы a–b–c–d–e–f–g, в которых a- и d-позиции, как правило, заняты гидрофобными остатками, а e- и g-позиции – гидрофильными и заряженными [36] (см. также обзоры [37, 38]). На поверхности α -спирали с такими повторами образуется непрерывная гидрофобная полоса (гидрофобный кластер), которая закручена влево относительно оси спирали. Объединение таких гидрофобных полос от двух или более α -спиралей с образованием плотноупакованного гидрофобного ядра происходит при углах $\Omega = 20^\circ$, что приводит к образованию плотноупакованных левых суперспиралей из двух или более α -спиралей. Другой распространённый в α -спиралях вид повторов – это так называемый одиннадцатичленный повтор (undecadate repeat), остатки которого обозначаются буквами от a до k. В таких повторах позиции a, d и h заняты, как правило, гидрофобными остатками, которые образуют непрерывную гидрофобную полосу, слабозакрученную вправо относительно оси α -спирали. Комплексы α -спиралей с такими повторами образуют правые суперспирали (см., например, [39, 40]).

В глобулярных белках наблюдаются оба вида псевдо-хиральности в структурах, образованных α -спиралями. Так в α -спиральных шпильках наблюдается псевдо-хиральность положения, то есть α -шпильки могут быть правыми и левыми, если смотреть на них с одной стороны, например, со стороны гидрофобного ядра. Однако две связанные α -спирали могут упаковаться крестообразно так, что образуют в пространстве виток левой суперспирали [41]. Первоначально варианты такой структуры были найдены в двух гомологичных семействах – это так называемые «EF-hands» в кальций-связывающих белках [42], и НТН-мотивы в ДНК-связывающих белках [43]. Впоследствии систематический анализ всей базы данных по известным белкам показал, что такие двухспиральные структуры, названные $\alpha\alpha$ -уголками, широко распространены в десятках белковых семейств и встречаются практически всегда в форме левой суперспирали [24, 41]. При добавлении к $\alpha\alpha$ -уголкам других α -спиралей образуется целый ряд структур более высокого порядка, в том числе и суперспиралей, с определённой псевдо-хиральностью (подробно они описаны в [24, 41, 44]).

Пучки из трёх α -спиралей встречаются в белках в двух формах – в виде левой и правой суперспирали. Если обозначить α -спирали буквами A, B и C, ближние к наблюдателю перетяжки – двойными линиями, а дальние – одинарными, то вид с торца правой и левой суперспирали будет выглядеть так:



Четырёхспиральные супервторичные структуры встречаются в белках в двух вариантах – тип I и II [45], которые «зеркально-симметричны» друг другу. Если смотреть с N-конца спирали A, то взаимное расположение четырёх спиралей в этих пучках выглядит так:



Кроме того, четыре α -спирали, следующие по цепи друг за другом, могут образовать суперспираль. Она может быть получена, например, при добавлении четвёртой α -спирали к трёхспиральной суперспирали (см. выше). Такие двухслойные α/α -суперспирали, которые также называются α -соленоидами, образуются в белках и большим количеством α -спиралей – от 3–4 до 17–18, как, например, в липовителлине [46]. Схематически взаимное расположение α -спиралей в α/α -суперспиралях можно представить так:



К настоящему времени такие α/α -суперспирали найдены в нескольких десятках белков, и во всех случаях они – правые, однако однозначного ответа на вопрос, почему только правые, пока нет. Также до конца не решён и вопрос о том, каким образом в белках происходит отбор правых и левых α -шпилек, правых и левых трёхспиральных суперспиралей, четырёхспиральных пучков типа I и II. Следует отметить, однако, что в некоторых случаях, например, когда α -спирали связаны короткими перетяжками, эти проблемы могут быть решены (см., например, [5, 41]).

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо различать истинную хиральность молекул или их фрагментов и свойство белковых структур существовать в правой и/или левой форме, которое было определено здесь как псевдо-хиральность. Как было показано выше, в белках наблюдается два вида псевдо-хиральности – спиральная псевдо-хиральность и

псевдо-хиральность положения. Во многих белковых структурах они как бы сосуществуют вместе. Псевдо-хиральность прослеживается на всех уровнях структурной организации белков, начиная с α -спиралей, β -тяжей, шпилек и до сложных структурных мотивов и надмолекулярных суперспиралей, таких как в фибриллярных белках (например, в тропомиозине и кератине), а также в полимерных белках типа актина, флагеллина и белка оболочки ВТМ. Некоторые супервторичные структуры, такие, например, как β -шпильки, П-модули и трёхтяжевые β -листы, могут быть и правыми и левыми, однако в белках на уровне структур более высокого порядка и в комбинациях с другими элементами отбирается только одна определённая форма. Особый интерес представляют структуры, которые в белках существуют преимущественно в одной форме, например, α -спираль, $\alpha\alpha$ -уголок, $\beta\alpha\beta$ -единица, $abcd$ -единица и др. Это свойство имеет важнейшее значение как для сворачивания белков *in vivo* и *in vitro*, так и для теоретического моделирования белковых структур, поскольку существенно сокращает число разрешённых структур полипептидной цепи и тем самым упрощает поиск и отбор уникальных белковых структур.

Автор благодарит Е.А. Бошкову и А.М. Каргатова за помощь в изготовлении рисунков и оформлении рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. (1970) *J. Mol. Biol.*, **52**, 1–17.
2. Pauling, L., Corey, R.B. (1951) Atomic coordinates and structure factors for two helical configurations of polypeptide chains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **37**, 235–240.
3. Watson, J.D., Crick, F.H.C. (1953) Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, **171**, 737–738.
4. Rao, S.T., Rossmann, M.G. (1973) Comparison of super-secondary structures in proteins. *J. Mol. Biol.*, **76**, 241–256.
5. Efimov A.V. (1991) Structure of $\alpha\alpha$ -hairpins with short connections. *Protein Eng.*, **4**, 245–250.
6. Efimov A.V. (1991) Structure of coiled $\beta\beta$ -hairpins and $\beta\beta$ -corners. *FEBS Lett.*, **284**, 288–292.
7. Ефимов А.В. (2008) Структурные деревья белков, содержащих ϕ -мотивы. *Биохимия*, **73**, 29–35.
8. Suguna, K., Bott, R.R., Padlan, E.A., Subramanian, E., Sheriff, S., Cohen, G.H., Davies, D.R. (1987) Structure and refinement at 1.8 Å resolution of the aspartic proteinase from *Rhizopus chinensis*. *J. Mol. Biol.*, **196**, 877–900.
9. Castillo, R.M., Mizuguchi, K., Dhana-raj, V., Albert, A., Blundell, T.L., Murzin, A.G. (1999) A six-stranded double-psi beta barrel is shared by several protein superfamilies. *Structure*, **7**, 227–236.

10. Efimov A.V. (1993) Super-secondary structures involving triple-strand β -sheets. *FEBS Lett.*, **334**, 253–256.
11. Ramachandran, G.N., Sasisekharan, V. (1968) Conformation of polypeptides and proteins. *Adv. Protein Chem.*, **7**, 283–438.
12. Ефимов А.В. (1986) Стандартные конформации полипептидной цепи в нерегулярных участках белков. *Молекуляр. Биол.*, **20**, 250–260.
13. Chothia, C. (1973) Conformation of twisted β -pleated sheets in proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 295–302.
14. Chothia, C. (1983) Coiling of β -pleated sheets. *J. Mol. Biol.*, **163**, 107–117.
15. Nishikawa, K., Scheraga, H.A. (1976) Geometrical criteria for formation of coiled-coil structure of polypeptide chains. *Macromolecules*, **9**, 395–407.
16. Бошкова, Е.А., Бражников, Е.В., Ефимов, А.В. (2016) Взаимосвязь между структурой и аминокислотной последовательностью сильно скрученных и изогнутых β -шпилек в глобулярных белках. *Молекуляр. Биол.*, **50**, 880–886.
17. Бражников, Е.В., Ефимов, А.В. (2010) Структура β -шпилек, замкнутых в циклы S-S-мостиками. *Молекуляр. Биол.*, **44**, 529–534.
18. Gordeev, A.V., Efimov, A.V. (2013) Modeling of folds and folding pathways for some protein families of ($\alpha+\beta$)- and (α/β)-classes. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **31**, 4–16.
19. Sternberg, M.J.E., Thornton, J.M. (1976) On the conformation of proteins: the handedness of the β -strand- α -helix- β -strand unit. *J. Mol. Biol.*, **105**, 367–382.
20. Richardson J.S. (1976) Handedness of crossover connections in β -sheets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2619–2623.
21. Chothia, C., Janin, J. (1982) Orthogonal packing of β -pleated sheets in proteins. *Biochemistry*, **21**, 3955–3965.
22. Efimov A.V. (1998) A structural tree for proteins containing S-like β -sheets. *FEBS Lett.*, **437**, 246–250.
23. Efimov A.V. (1992) A novel super-secondary structure of β -proteins: A triple-strand corner. *FEBS Lett.*, **298**, 261–265.
24. Efimov A.V. (1997) Structural trees for protein superfamilies. *PROTEINS: Structure, Function and Genetics*, **28**, 241–260.
25. Efimov A.V. (1995) Structural similarity between two-layer α/β and β -proteins. *J. Mol. Biol.*, **245**, 402–415.
26. Каргатов, А.М., Ефимов, А.В. (2010) Новый структурный мотив и структурные деревья содержащих его белков. *Биохимия*, **75**, 305–312.
27. Ефимов А.В. (1982) Супервторичная структура β -белков. *Молекуляр. биол.*, **16**, 799–806.
28. Jenkins, J., Pickersgill, R. (2001) The architecture of parallel β -helices and related folds. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **77**, 111–175.
29. Jenger, P., Joshi, N.V., Balaram, P. (2006) Conformational and sequence signatures in β -helix proteins. *Structure*, **14**, 529–542.
30. Kajava, A.V., Steven, A.C. (2006) Beta-rolls, beta-helices, and other beta-solenoid proteins. *Adv. Protein Chem.*, **73**, 55–96.
31. Hegde, S.S., Vetting, M.W., Roderick, S.L., Mitchenall, L.A., Maxwell, A., Takiff, H.E., Blanchard, J.S. (2005) A fluoroquinolone resistance protein from *Mycobacterium tuberculosis* that mimics DNA. *Science*, **308**, 1480–1483.
32. Efimov A.V. (2017) Structural motifs in which β -strands are clipped together with the Π -like module. *PROTEINS: Structure, Function and Bioinformatics* (in press).
33. Murzin, A.G. (1993) OB(oligonucleotide/oligosaccharide binding)-fold: common structural and functional solution for non-homologous sequences. *EMBO J.*, **12**, 861–867.

34. Каргатов, А.М., Ефимов, А.В. (2018) Уникальные комбинации $\beta\alpha\beta$ -единиц и П-образных модулей в белках и особенности их аминокислотных последовательностей. *Молекуляр. биол.*, **52**, № 1.
35. Crick, F.H.C. (1953) The packing of α -helices: simple coiled-coils. *Acta Cryst.*, **6**, 689–697.
36. McLachlan, A.D., Stewart, M. (1975) Tropomyosin coiled-coil interactions: Evidence for an unstaggered structure. *J. Mol. Biol.*, **98**, 293–304.
37. Lupas, A., Gruber, M. (2005) The structure of α -helical coiled coils. *Adv. Protein Chem.*, **70**, 37–78.
38. Efimov A.V. (1999) Complementary packing of α -helices in proteins. *FEBS Lett.*, **463**, 3–6.
39. Plecs, J.J., Harbury, P.B., Kim, P.S., Alber, T. (2004) Structural test of the parameterized-backbone method for protein design. *J. Mol. Biol.*, **342**, 289–297.
40. Stetefeld, J., Jenny, M., Schulthess, T., Landwehr, R., Engel, J., Kammerer, R.A. (2000) Crystal structure of a naturally occurring parallel right-handed coiled coil tetramer. *Nature Struct. Biol.*, **7**, 772–776.
41. Efimov A.V. (1984) A novel supersecondary structure of proteins and the relation between the structure and the amino acid sequence. *FEBS Lett.*, **166**, 33–38.
42. Kretsinger, R.H., Nockolds, C.E. (1973) Carp muscle calcium-binding protein. II. Structure determination and general description. *J. Biol. Chem.*, **248**, 3313–3326.
43. Pabo, C.O., Sauer, R.T. (1984) Protein-DNA recognition. *Annu. Rev. Biochem.*, **53**, 293–321.
44. Ефимов А.В. (1997) Новые структурные мотивы в α -спиральных белках. *Биоорганич. Химия*, **23**, 243–250.
45. Argos, P., Rossmann, M.G., Johnson, J.E. (1977) A four-helical supersecondary structure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **75**, 83–86.
46. Anderson, T.A., Levitt, D.G., Banaszak, L.J. (1998) The structural basis of lipid interactions in lipovitellin, a soluble lipoprotein. *Structure*, **6**, 895–909.