

- Башарина, Г.А. Вашанов, М.А. Наквасина, О.В. Путинцева. – Воронеж : Изд-во ВГУ, 1997. – 264 с.
3. Атясов Н.И. Эндогенная интоксикация при АУФОК–терапии в эксперименте / Н.И. Атясов, Е.В. Рязанцев, А.Н. Беляев // Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции: Тез. докл. X Всерос. Пленума правления общества и федерации анестезиол. и реаниматол. – Нижний Новгород, 1995. – С. 124.
  4. Блюменфельд Л.А. Гемоглобин и обратимое присоединение кислорода / Л.А.Блюменфельд. – М. : Сов. наука, 1957.-140 с.
  5. Drabkin D. The chryystallographic and optical properties of the haemoglobin of man in comporison with those of other species // J. Biol. Chem. – 1946. – Vol. 164, № 2. – P. 703-723.

## **НОВАЯ ПАРАДИГМА СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВ. I. КАК ОРГАНИЗОВАНЫ БЕЛКОВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАШИНЫ**

**Некрасов А.Н., Анашкина А.А.**

*ИБХ РАН, Москва, Россия ИМБ РАН, Москва, Россия*

Белки являются ключевым элементов в любых биологических системах, без их участия не протекает ни один процесс регуляции, не проходит ни одно преобразование молекул. Понимание принципов организации белков является обязательным условием осмысленного влияния на их функционирование, открывая путь для «управления» функционированием биологических систем. Сложившиеся в середине XX века представления о структурной организации белков не позволили создать методологию, позволяющую определять, какие именно изменения необходимо внести в первичную структуру белков, чтобы получить необходимые изменения в их пространственной организации и функционировании. И хотя еще в работе [1] была высказана мысль о том, что все характеристики белковых молекулярных машин «записаны» в их первичной структуре, до сих пор не удавалось выявить какую-либо организацию белка, анализируя только аминокислотные последовательности полипептидных цепей [2, 3]. Причиной такого состояния дел является существующая парадигма структурной организации белков, основанная на чисто химиче-

ском взгляде на полимерную цепь формирующую первичную структуру «белковых молекулярных машин».

В рамках этой парадигмы естественным «элементарным звеном» является аминокислотный остаток. Однако, функциональными свойствами белка обладают не любые полипептиды, а только те, которые прошли через «сито» молекулярной эволюции. Чтобы понять принципы структурной организации белковых молекулярных машин, необходимо выявить, что внесла молекулярная эволюция в полимерные цепи первичных структур белков. Для того, чтобы выявить эти особенности, нами использовалась информационная энтропия [4]. В качестве объектов исследования были использованы первичные структуры белков из различных релизов базы данных NRDB.

На рис. 1 приведена схема использованного нами метода анализа первичных структур белков. Последовательно рассматривались все аминокислотные последовательности в исследуемом наборе первичных структур белков. В аминокислотной последовательности белка длиной  $L$  задавалась позиция «якорного остатка»  $n$  в позициях от 1 до  $L-1$ . Определялась частота  $F_{ij}^k$  встречаемости пары аминокислотных остатков типа  $i$  и типа  $j$ , разделенных в последовательности  $k$  позициями. Значения изменялись от 1 до 40. Таким образом, были сформированы матрицы (размером  $20 \times 20$ ) частот встречаемости пары аминокислотных остатков  $i$  и  $j$ , характеризующие расстояние между ними  $k$ .

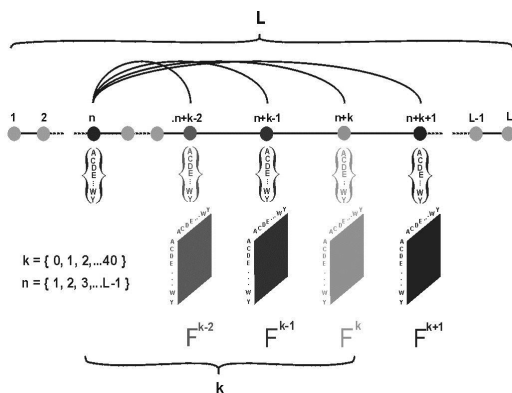


Рис.1. Схематическое представление метода анализа аминокислотных последовательностей белковых молекулярных машин.

Для определения того, как много структурной информации содержится в каждой такой матрице, использовалось уравнение (1) для расчета

информационной энтропии, предложенное в работе [4]. Для того, чтобы была возможность использовать уравнение (1) из матриц частот встречаемости аминокислотных остатков  $F_{ij}^k$  были получены матрицы вероятностей встречаемости пар аминокислотных остатков  $P_{ij}^k$ .

$$S^k = -\sum_{i=1}^{20} \sum_{j=1}^{20} P_{ij}^k \log_2 P_{ij}^k \quad (1)$$

На рис. 2А представлены значения нормированной информационной энтропии  $S^k/S^0$  как функции расстояния между аминокислотными остатками  $k$ , полученные для различных релизов (30, 60 и 90) базы NRDB. На рис. 2В из этой зависимости путем фильтрации убрана колебательная составляющая, имеющая периоды 3.6 и 2.9. Колебательная составляющая связана с наличием у белков спиралеобразных типов локальной пространственной организации.

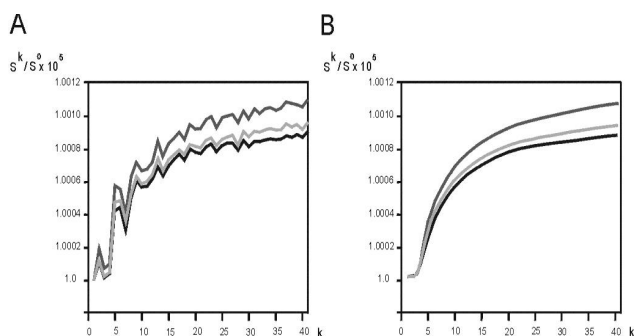


Рис.2. (А) Нормированная информационная энтропия  $S^k/S^0$  как функция расстояния между аминокислотными остатками  $k$ , полученная для релизов 30, 60 и 90 базы NRDB. (В) Нормированная информационная энтропия  $S^k/S^0$  после фильтрации колебательной составляющей.

Полученные результаты показали, что в первичных структурах белков для участков с характерной длиной в 5 остатков наблюдается постоянный и низкий уровень информационной энтропии. Этот результат позволил ввести понятие «информационной единицы». Такой подход позволил разработать метод анализа информационной структуры белка (АНИС метод), который в качестве «элементарных звеньев» белка использует «информационные единицы» и позволяет при анализе аминокислотных последовательностей белков выявлять иерархически органи-

зованные области с повышенным содержанием структурной информации (рис. 3).

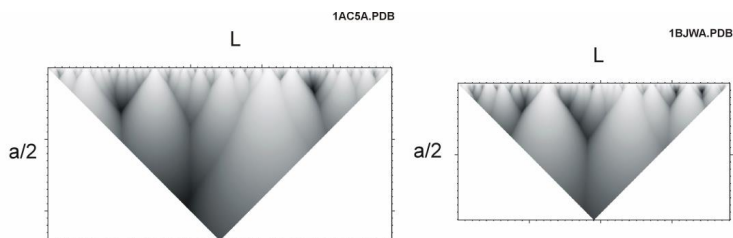


Рис. 3. Примеры расчетов информационных структур белков.  $L$  - номер остатка в последовательности.  $a/2$  - размер области, для которой оценивалось количество структурной информации.

Применение АНИС метода позволило выявить особенности структурной организации ряда ферментов и объяснить механизм их функционирования.

Работа выполнена при поддержке "Программы фундаментальных исследований Президиума РАН по стратегическим направлениям развития науки "Фундаментальные проблемы математического моделирования" по теме: Математическая модель пространственной организации природных полипептидных цепей на основе информационного контента первичной структуры" и гранта РФФИ 16-54-00219 Бел\_а.

#### Литература

1. Anfinsen, C.B. The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain / C.B. Anfinsen, E. Haber, M. Sela, F.H. White // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1961. – Vol. 47. – P. 1309-1314.
2. Ptitsyn, O.B. Protein structure and neutral theory of evolution / O.B. Ptitsyn, M.V. Volkenstein // J. Biomol. Struct. Dyn. – 1986. – Vol. 4. – P. 137-156.
3. Szoniec, G. Entropy of never born protein sequences / G. Szoniec, M.J. Ogorzalek // Springer-Plus - 2013.
4. Shannon, C.E. Mathematical Theory of Communication / C.E. Shannon, // A. Bell System Technical Journal – 1948. – Vol. 27. – P. 379-423.