БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
том 4 * №11 * 1978

УДК 547.962.

РАСЧЕТ СИСТЕМЫ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСТАТОК-ОСТАТОЧНЫХ КОНТАКТОВ В ГЛОБУЛЕ НЕЙРОТОКСИНА I ИЗ ЯДА СРЕДНЕАЗИАТСКОЙ КОБРЫ

Галактионов С. Г., Родионов М. А.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига;
Институт биоорганической химии Академии наук БССР, Минск

В работах [1, 2] нами была предложена идея метода пр ближенного предсказания пространственной укладки полипептидной цепи глобулярных белков с помощью расчета наиболее вероятной матрицы остаток-остаточных контактов. Преимущество этого подхода перед моделями, водящими и которую м ру взаимного сродства двух остатков в традиционные кинематические схемы (например, [3, 4]), заключается в том, что на ранних этапах поиска решения — оптимальной системы внутримолекулярных контактов — отсутствуют жесткие пространственные ограничения и оказывается возможным построение алгоритма, осуществляющего достаточно быстрый выход в область близких к глобальному минимуму значений экстремальной функции (принятого крит рия оптимальнос и организ ции глобулы).

Матри а остаток-остаточных контактов рассматривается при этом как алгебраический объект, наделенный внутренней структурой; никакие пространственные представления явно не используются. Пусть $\{a_{ij}\}$ — матрица, соответствующая некоторой пространственной структуре белковой молекулы таким образом, что

$$a_{ij} = \begin{cases} 0, \text{ если расстояние } l_{ij} \text{ между } i\text{-м и } j\text{-м остатками больше некоторой заданной величины } R, \\ 1, \text{ если } l_{ij} \leqslant R \end{cases}$$

Очевидно, такая матрица симметрична

$$a_{ij} = a_{ji}, \tag{1}$$

а число ненулевых элементов в строках ограниченно:

$$\sum_j a_{ij} \leqslant c_i, \tag{2}$$

причем константа c_i — максимальное координационное число i-го остатка. Условие компактности глобулы и пространственной состоятельности системы контактов определенным образом связывает матрицу $\{a_{ij}\}$ с ее квадратом:

$$\sum_k a_{ik}a_{kj} \geqslant \gamma a_{ij}, \tag{3}$$

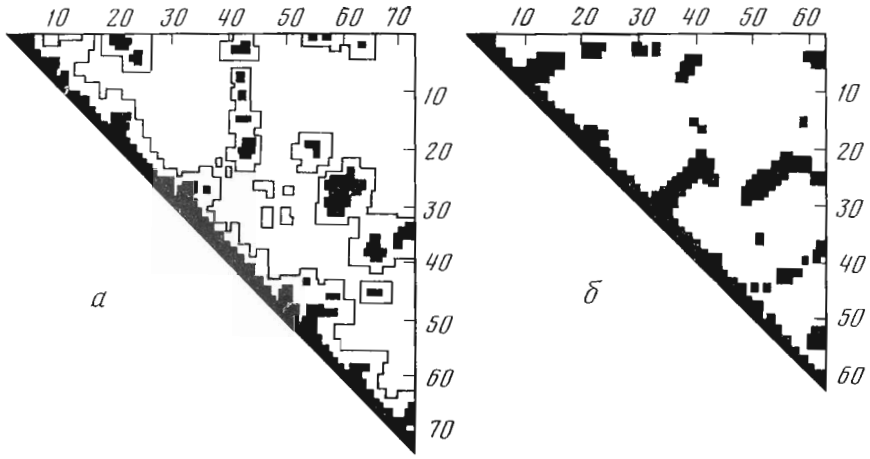

Рис. 1. Матрица остаток-остаточных контактов в глобулах нейротоксинов. *а* — нейротоксин I из яда среднеазиатской кобры (расчет). Черным цветом обозначена область $l_{ij} \leqslant 6$ Å, линией — область $l_{ij} \leqslant 9$ Å. *б* — «короткий» нейротоксин из яда морской змеи *Laticauda semifasciata*, $l_{ij} \leqslant 8$ Å. Рентгеноструктурные данные [7]; приближенные значения координат восстановлены по двум проекциям

где γ — параметр. Условие (3), как показал расчет, строго выполняется для матриц, полученных на основе данных рентгеноструктурных исследований глобулярных белков. Анализ матриц, относящихся к экспериментально найденным структурам, позволил установить величины параметров γ и c_i (последние — для всех 20 типов аминокислотных остатков), а также относительные частоты контактов p^{kl} остатков различных типов. На этой основе оказалось возможным реализовать следующий алгоритм поиска наиболее вероятной матрицы остаток-остаточных контактов. Согласно принципу наибольшего правдоподобия, искомая матрица должна определяться условием

$$\prod_{a_{ij} \neq 0} p_{ij}^{kl} \to \max_{a_{ij}}$$

при ограничениях (1) — (3), а также

$$\{a_{ij}\} \subset \{q_{ij}\} = \text{const}, \tag{4}$$

где $\{q_{ij}\}$ — постоянная часть матрицы $\{a_{ij}\}$, соответствующая заданной валентной структуре. Это эквивалентно задаче

$$\sum_{i,j} a_{ij} \ln p_{ij} \to \max_{a_{ij}}$$

при тех же ограничениях.

Применявшийся алгоритм содержит элементы теории графов и некоторые эвристические приемы дискретной оптимизации [5]; его подробное описание предполагается привес и в одной из последующих публикаций. Матрицы $\{a_{ij}\}$, рассчитанные с его помощью, использовались для приближенного расчета координат C^{α}-атомов; решалась задача

$$\sum_i \alpha [(\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_{i+1})^2 - t]^2 + \sum_{i,j} \beta a_{ij} [(\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j)^2 - s]^2 + \\ + \sum_{i,j} \varepsilon (1 - a_{ij}) [(\boldsymbol{r}_i - \boldsymbol{r}_j)^2 - u]^2 \to \max_{\bar{r}_k},$$

где $\boldsymbol{r}_k$ — координаты k-го C^{α}-атома, α, β, ε, t, u — параметры.

В настоящем сообщении приводятся предварительные результаты расчета этим способом структуры молекулы нейротоксина I из яда средне-

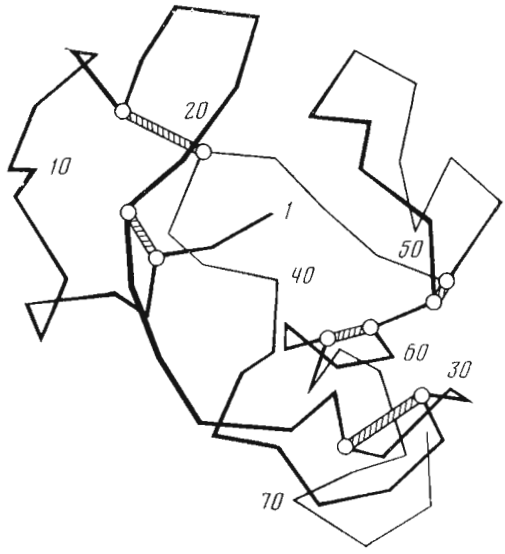

Рис. 2. Расчетная структура нейротоксина I из яда среднеазиатской кобры

азиатской кобры; аминокислотная последовательность этого белка установлена в работе [6]. На рис. 1 представлена расчетная матрица остаток-остаточных контактов в глобуле нейротоксина I; она сопоставляется с аналогичной матрицей, относящейся к экспериментально найденной кристаллической структуре «короткого» токсина из яда морской змеи *Laticauda semifasciata* [7]. Можно отметить, что расчет предсказывает сохранение в молекуле нейротоксина I многих элементов этой структуры. Так, на обеих матрицах присутствует полоса контактов, соответствующая вытянутой β-подобной шпильке (остатки 19—45 и 22—41 соответственно); в обоих случаях ее основание приведено в контакт с N-концевой частью молекулы. На рис. 2 приведен общий вид расчетной структуры.

«Длинные» нейротоксины исследованы в настоящее время несколько хуже, чем «короткие», в частности гораздо беднее данные об их конформации в растворе. Можно, однако, отметить, что расчетная система остаток-остаточных контактов удовлетворяет предположению о близости остатков триптофана (27 и 33) и нескольких последних остатков С-конца; на это обстоятельство указывают данные люминесцентных исследований [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Перельман Т. Л. (1974) Диффузия в сложных молекулярных структурах, с. 221—227, «Наука и техника», Минск.
2. Родионов М. А., Галактионов С. Г. (1977) Изв. АН БССР. Сер. биол., 78—80.
3. Kuntz I. D., Crippen G. M., Kollman P. A., Kimelman D. (1976) J. Mol. Biol., 106, 983—994.
4. Lewitt M., Warshell A. (1975) Nature, 253, 694—698.
5. Ковалев М. М. (1977) Дискретная оптимизация, Изд. БГУ, Минск.
6. Grishin E. V., Sukhikh A. P., Slobodyan L. N., Ovchinnikov Yu. A., Sorokin V. M. (1974) FEBS Lett., 45, 118—121.
7. Tsernoglu D., Petsko G. A. (1976) FEBS Lett., 68, 1—4.
8. Bukolova-Orlova T. G., Permyakov E. A., Burshtein E. A., Yukelson L. Ya. (1976) Biochim. et biophys. acta, 439, 426—431.

Поступило в редакцию
26.IV.1978

CALCULATION OF INTRAMOLECULAR RESIDUE-RESIDUE CONTACT SYSTEM FOR THE GLOBULE OF NEUROTOXIN I FROM THE MIDDLE-ASIAN COBRA VENOM

GALAKTIONOV S. G., RODIONOV M. A.

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga; Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Minsk

The computation technique has been developed which permits the calculation of the most probable residue-residue contact matrix for any given primary sequence and disulfide arrangement. The tertiary structure of neurotoxin I has been predicted.