

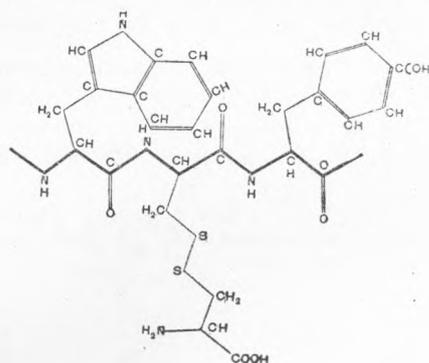
Д. Л. ТАЛМУД, член-корреспондент Академии Наук СССР

**МОДЕЛИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ**

При установлении строения белковых молекул, каждая из которых содержит много тысяч атомов, химия столкнулась с непреодолимыми до сих пор трудностями. Естественно поэтому, что возникали попытки построения моделей белковых молекул, гипотетически объясняющих лишь наиболее характерные свойства белков. Первой и, пожалуй, наиболее удач-

ной была модель фиброина шелка, предложенная Мейером и Марком<sup>(1)</sup>. Эта модель удовлетворительно интерпретировала рентгенограммы фиброина шелка. Но даже в этом простейшем случае Мейер и Марк делают произвольное и во всяком случае химически необоснованное допущение о том, что молекулы фиброина шелка состоят из полипептидных цепей, в которых чередуются только две аминокислоты: гликоколл и аланин. Остальные аминокислоты, наличие которых в фиброине шелка доказано аналитически в количестве около 35%<sup>(2)</sup>, по мнению Мейера и Марка, содержатся в аморфном белке, инкрустирующем кристаллиты. Отсутствие боковых цепей у гликоколла и аланина не осложняет формы полипептидного каркаса, и наблюдающиеся в рентгенограмме периоды идентичности хорошо согласуются с размерами образующих цепь аминокислот.

Белковые волокна кератина, коллагена, миозина и др. значительно сложнее по составу, чем фиброин шелка. Построенные Астбери<sup>(3)</sup> модели этих молекул для объяснения, главным образом, их физико-механических свойств покоятся на еще более гипотетических предположениях. Все модели Астбери предполагают возможность закономерного скручивания полипептидных цепей, превращающего молекулярную линию в двухмерную плоскость. Хотя таким образом удачно интерпретируются рентгенограммы растянутого кератина, эти модели вызывают ряд возражений. Образующиеся при скручивании полипептидной цепи шестиугольники, состоящие из двух аминокислот, оставляют очень мало места для боковых цепей. Даже в максимально растянутой полипептидной цепи боковым цепям сколько-нибудь сложных аминокислот становится очень «тесно». Изобразим, например, часть полипептидной цепи, состоящей из триптофана, цистина и тирозина (фиг. 1).



Фиг. 1.

Еще более существенное возражение вызывает предположение Астберга о водородной связи при переходе лактам-формы в лактим-форму элементов скрученной цепи.

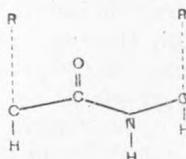
В некоторых отношениях очень близкими являются модели глобулярных белков, предложенные Ринч<sup>4)</sup>. Покоясь на «циклольной» гипотезе Франка<sup>5)</sup> о водородной связи между карбонильной и иминной группами в полипептидной связи, возникают представления Ринч о разветвлении аминокислотных связей в плоскости и о замыкании плоскости в пространстве с образованием многогранников определенной формы. Циклольная гипотеза вызвала ряд серьезных, может быть, сокрушающих возражений<sup>6)</sup>. В отличие от моделей волокнистых белков модели Ринч пытаются объяснить основные свойства глобулярных белков: дискретность молекулярных весов и близость к сферической форме. Всякая попытка создания единой модели волокнистых и глобулярных белков должна считаться с этими важнейшими свойствами глобулярных белков. Поэтому нельзя согласиться с Паулингом<sup>6)</sup>, пытающимся «объяснить» дискретность молекулярных весов глобулярных белков «естественным отбором» полипептидных цепей определенной длины в процессе эволюции организмов.

Общий недостаток всех без исключения предложенных моделей белковых молекул—это фактическое игнорирование роли боковых цепей в аминокислотных остатках. Раздельное рассмотрение строения полипептидного каркаса и строения сети боковых цепей, может быть, имеет дидактический смысл, но не подлежит никакому сомнению, что строение полипептидного каркаса в известной мере обусловлено строением сети боковых цепей, и наоборот. Результаты глубоких исследований Бергмана и его сотрудников<sup>7)</sup> над энзиматическим расщеплением и синтезом искусственных субстратов очень убедительно доказывают выдающуюся роль определенного строения боковых цепей, их конфигурации и взаиморасположения. Между тем биохимические свойства белков не входят вовсе в круг тех свойств, на объяснение которых претендуют существующие модели.

Из числа биохимических свойств белков, которые непременно должны объясняться моделями по крайней мере глобулярных белков, особенно важны следующие: а) все выделенные из белков  $\alpha$ -аминокислоты имеют одну и ту же (левую) оптическую конфигурацию; б) искусственные субстраты Бергмана, расщепляемые протеиназами, могут быть построены только из *l*-аминокислот, субстраты же, расщепляемые пептидазами, — иногда из *d*- и *l*-аминокислот; в) энзиматический синтез так называемого пластеина<sup>8)</sup> показывает, что первичные единицы, из которых, повидному, строится глобулярная молекула и которые обладают свойствами протеоз, имеют молекулярный вес меньше 1 000<sup>9)</sup>.

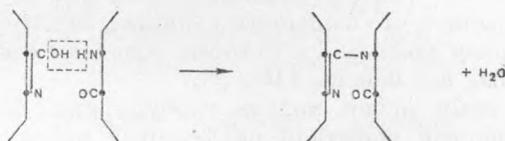
Предлагаемая нами новая модель глобулярных белковых молекул является только первой попыткой надлежащей оценки полипептидного каркаса и сети боковых цепей для строения белка. Основная черта новой модели заключается в учете последствий, вызываемых взаимодействием боковых цепей. Это взаимодействие равно около 2 килокалорий/моль  $\text{C-N}_2$  или около 600 килокалорий/моль белка с молекулярным весом около 35 000. Только в случае фибрина шелка можно, повидному, пренебречь этим взаимодействием. Если принять во внимание, что естественный синтез белковых молекул протекает в водных растворах, то взаимодействие боковых цепей конденсирующихся аминокислот неизбежно приводит к накоплению боковых цепей в одной плоскости по отношению к полипептидному каркасу. Это равносильно свертыванию полипептидной цепи в кольцо, но такое кольцо, боковые цепи всех звеньев которого находятся по одну сторону от плоскости кольца. По чисто геометрическим причинам образование такого кольца возможно только в том случае, если все образующие

кольцо аминокислотные остатки имеют одну и ту же оптическую конфигурацию. Из смеси левых и правых аминокислотных остатков невозможно построить замкнутую в кольцо полипептидную цепь, все боковые цепи которой находились бы по одну сторону от плоскости кольца. Минимальное число аминокислот, могущих образовать свернутую в кольцо полипептидную цепь, равно шести. Такую цепь мы будем называть в дальнейшем кольчатой цепью. Такая шестиугольная кольчатая цепь расположена в пространстве, и диаметр ее проекции на плоскость равен около  $6.3 \text{ \AA}$  при длине стороны в  $3.82 \text{ \AA}$  [расстояние  $C-C=1.54 \text{ \AA}$ ,  $C-N=1.40 \text{ \AA}$  <sup>(10)</sup>]. Вместе с боковыми цепями кольчатая цепь должна напоминать шестигранную призму, высота которой равна средней длине боковой цепи, а сечение имеет следующую форму:



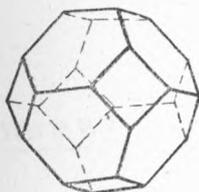
Кольчатые цепи могут рассматриваться, как первичные единицы, из которых строится глобулярная белковая молекула. Молекулярный вес кольчатой цепи, принимая средний молекулярный вес аминокислотного остатка равным от 115.5 (гемоглобин) до 124 (яичный альбумин) <sup>(11)</sup>, будет колебаться от 693 до 744. По порядку величины—это молекулярный вес пластеина.

Кольчатые цепи могут соединяться, образуя сложную молекулу, с помощью связей трех родов: а) электростатического взаимодействия между слабо полярными пептидными связями, б) взаимодействия боковых цепей и в) реакции дополнительной конденсации. Но связи а) и б) приходится отбросить, так как ионная связь в водном растворе очень ослабляется, а взаимодействие боковых цепей не могло бы привести к гомодисперсному раствору молекул. Остается лишь дополнительная конденсация. Две кольчатые цепи, обращенные друг к другу противоположными сторонами, могут участвовать в реакции конденсации, если одна из пептидных связей находится в изомерной форме:



Угол между плоскостями связанных кольчатых цепей должен быть тетраэдрическим углом. Благодаря реакции дополнительной конденсации кольчатые цепи могут соединяться друг с другом, образуя длинные цепи (которые в свою очередь могут замыкаться в кольцо) и плоскости. Но в результате дополнительной конденсации из кольчатых цепей могут быть построены и многогранники. Простейший многогранник, состоящий из равносторонних шестиугольных граней, пересекающихся под тетраэдрическим углом,— это комбинация куба с октаэдром, состоящая из 8 шестиугольных граней и 6 четырехугольных [в данном случае отверстий (фиг. 2)]. Такой многогранник состоит из 48 аминокислотных остатков, и молекулярный вес его равен около 5500—6000. Соединением таких первичных многогранников легко получить молекулы с молекулярными весами по Сведбергу.

Предлагаемая модель отвечает всем предъявляемым ей требованиям. Образование кольчатой цепи, в которой все боковые цепи находятся по одну сторону от плоскости кольца, дает удовлетворительное объяснение тому, что все аминокислоты естественного происхождения принадлежат только к одной оптической конфигурации. Причина того, что эта конфигурация — именно левая, повидимому, связана с генезисом аминокислот, образовавшихся из сахаров или близких к ним продуктов. «Вальденовское обращение» в определенных условиях могло привести к тому, что и левые и правые сахара дали в конце концов только левые аминокислоты.



Фиг. 2.

Различие между протеиназами и пептидазами, обнаруженное Бергманом при ферментативном расщеплении искусственных субстратов, также поддается простому объяснению. Не подлежит сомнению, что ферментативский гидролиз аналогичен гидролизу при каталитическом действии кислот и оснований, но осложнен наличием цвиттерионов и определенными стерическими условиями во взаиморасположении боковых цепей энзима и боковых цепей субстрата. Если боковые цепи энзима, содержащие свободные карбоксильные и аминные группы, дающие промежуточное соединение с субстратом, находятся в разных частях кольчатой цепи, то субстрат должен состоять лишь из *l*-аминокислотных остатков. Если же способствующие гидролизу группы энзима связаны лишь с одной боковой цепью, то искусственный субстрат может состоять из *d*- и *l*-аминокислотных остатков.

Наконец, сущность денатурации, единственного в своем роде явления, получает простое объяснение. Денатурация во всяком случае состоит также в том, что, требуя незначительной энергии активации (около 1 кал/моль аминокислоты), «нативный» белок переходит в новое состояние, наличие в котором полипептидных цепей можно считать достоверным<sup>(12)</sup>. Сущность денатурации, по нашему мнению, может быть связана с легко идущей (более или менее далеко) рацемизацией. Образование аминокислотных остатков другой оптической конфигурации делает принципиально невозможным существование кольчатой цепи.

Возможность образования глобулярных молекул из первичных многогранников не исключает гипотезу об интраглобулярных реакциях<sup>(13)</sup>. Эта гипотеза лишь упрощается, так как достаточно предположить интраглобулярное образование одной кольчатой цепи (а не целой белковой молекулы), чтобы дать приемлемую схему химизма воспроизведения белка.

Поступило  
13 X 1939

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> K. H. Meyer a. H. Mark, Ber., **61**, 1932 (1928). <sup>2</sup> Abderhalden, Z. physiol. Chem., **120**, 207 (1922); Vickery a. Block, J. Biol. Chem., **93**, 105 (1931). <sup>3</sup> W. T. Astbury, J. Soc. Chem. Ind., **49**, 441 (1930); Trans. Far. Soc. (1938). <sup>4</sup> D. M. Wrinch, Nature, **137**, 411 (1936); Proc. Roy. Soc. A, **160**, 59 (1937); A, **161**, 505 (1937). <sup>5</sup> F. C. Frank, Nature, **138**, 242 (1936). <sup>6</sup> L. Pauling a. C. Niemann, J. Am. Chem. Soc., **61**, 1860 (1939); Bernal, Nature, **143**, 74, 663 (1939); M. L. Huggins, J. Am. Chem. Soc., **61**, 755 (1939); H. Neurath a. H. Bull, Chem. Rev., **23**, 427 (1938); T. Haurowitz a. T. Astbury, Nature, **143**, 118 (1939). <sup>7</sup> M. Bergmann, Chem. Rev., **82**, 423 (1938); J. S. Fruton a. Max Bergmann, J. Biol. Chem., **127**, 627 (1939). <sup>8</sup> Sawjalow, Pflügers Arch., **75**, 171 (1901); Borsook, Mac Fadyen a. Wasteneys, J. Gen. Phys., **13**, 295 (1930); Cuthlerston a. Tompsett, Biochem. J., **25**, 2004 (1931). <sup>9</sup> Folley, Biochem. J., **26**, 99 (1932). <sup>10</sup> G. A. Albrecht a. R. B. Corey, J. Chem. Soc., **61**, 1087 (1939). <sup>11</sup> M. Bergmann a. C. Niemann, J. Biol. Chem., **118**, 301 (1937). <sup>12</sup> W. T. Astbury, S. Dickinson a. R. Railey, Biochem. J., **29**, 2351 (1935). <sup>13</sup> Д. Л. Талмуд, ДАН, XX, 153 (1938); Acta Physicochimica USSR, **10**, 751 (1939); Nature (1939)