

А. Г. ПАСЫНСКИЙ

О ЗНАЧЕНИИ НЕРАВНОЦЕННОСТИ ПЕПТИДНЫХ СВЯЗЕЙ В МОЛЕКУЛЕ БЕЛКА

(Представлено академиком А. И. Опариным 15 II 1951)

В теории строения глобулярных белков Д. Талмуда и С. Бреслера (¹) было выдвинуто представление, что полипептидная цепь представляет собой просто статистически распределенный набор различных аминокислотных остатков, последовательность которых в цепи непосредственно определяется соотношением концентраций компонентов полипептидной цепи.

В основе этих представлений лежало предположение, что все компоненты рассматриваемой системы являются статистически равноценными, или, другими словами, что свободная энергия образования пептидной связи между двумя последовательными аминокислотными остатками в полипептидной цепи является одинаковой, так как только при этом условии порядок присоединения аминокислот к полипептидной цепи будет определяться лишь соотношением их концентраций. За последние годы, однако, было экспериментально показано, что энергия образования пептидной связи в действительности не является постоянной величиной и что соответствующие значения свободных энергий могут колебаться от 1000 до 4000 кал/моль (^{2, 3}).

Неравноценность пептидных связей в молекуле белка была также показана в работах по кислотному и ферментативному гидролизу белков (⁴). Хотя число данных этого рода еще невелико и количество их должно быть в дальнейшем увеличено, самый факт энергетической неравноценности пептидных связей в молекуле белка, повидимому, является несомненным, и поэтому целесообразно рассмотреть следствия, вытекающие из этого обстоятельства в отношении теории строения основной белковой глобулы.

Прежде всего следует заметить, что для системы однотипных реакций, какими в данном случае являются реакции образования пептидной связи, между тепловыми эффектами реакций и энергиями их активации существует, как известно, симбатная и примерно пропорциональная зависимость (⁵). Поэтому присоединение различных аминокислот к полипептидной цепи будет происходить не только с различной энергией, но и с различной скоростью. Образование полипептидной цепи (включая образование некоторых циклических структур) является процессом совместной поликонденсации большого числа различных аминокислот. Процессы совместной поликонденсации изучены еще весьма слабо, но изучение процессов совместной полимеризации получило за последние годы значительное развитие, и для этого случая было показано, что скорости присоединения различных мономеров к растущей цепи могут различаться в 20 — 50 раз даже для структурно родственных веществ (⁶). Следует учесть, что в условиях биосинтеза белка в клетке участие в этом

процессе ряда ферментов, различным образом изменяющих кинетику взаимодействия реагирующих компонентов, создает еще более сложное распределение энергий активаций и скоростей реакций присоединения различных аминокислот к растущей полипептидной цепи, количественный учет которого в настоящее время еще невозможен. Достаточно ясно, однако, что при процессах как совместной полимеризации, так и совместной поликонденсации и вообще во всех случаях роста цепей из статистически неравноценных элементов на статистическое распределение, обусловливаемое концентрациями компонентов, должно накладываться распределение скоростей реакций присоединения различных мономеров к растущей цепи.

Теория показывает, что именно эти два фактора и определяют, главным образом, состав получающегося продукта (7), и в ряде сравнительно простых случаев (для 3—4-компонентных систем) удалось в количественном согласии с опытом рассчитать состав полимеров из концентраций и кинетических параметров мономеров (8). Наиболее существенно при этом, что состав полимера, как оказалось, может значительно отличаться от состава смеси мономеров («неацеотропность» полимера) и внутримолекулярное распределение мономеров в цепи — значительно отличается от равномерного чередования; например, даже в простейшем случае бинарной совместной полимеризации было найдено до 30% структур с неравномерным чередованием мономеров (7). В случае белка это означает, что в полипептидной цепи в общем случае должно иметь место неравномерное чередование полярных и неполярных аминокислотных остатков.

Действительно, в продуктах неполного гидролиза инсулина, который представляет в данном случае особый интерес как глобулярный белок с близким содержанием полярных (P) и неполярных (N) боковых цепей, для которого вопрос о порядке чередования аминокислот был изучен сравнительно наиболее детально (9), были обнаружены полипептиды с разным типом чередования аминокислотных остатков. Так например, были найдены: фенилаланилвалил-аспарагилглутаминовая кислота (тип чередования — N—N—P—P), треонилпролиллизаланин (—P—N—P—N) глицилизолейцилвалил-глутамилглутаминовая кислота (—N—N—N—P—P) и др.

Порядок чередования аминокислот в полипептидной цепи, очевидно, имеет весьма существенное значение для формы белковых глобул в растворе. С. Бреслер (10) произвел анализ различных сил: вандервальсовых, электростатических сил и водородных связей, действующих между различными группировками белковой молекулы и между ними и растворителем, и показал, что форма белковой глобулы в растворе представляет собой фигуру равновесия всех этих сил взаимодействия. Минимуму энергии во всех случаях будет соответствовать такая фигура свертывания полипептидной цепи, когда гидрофобные группировки будут возможно полнее закрыты от воды гидрофильными группами боковых цепей и самими пептидными группами. При заданных условиях внешней среды (температура, pH, наличие солей, неэлектролитов и др.) и соблюдении принципа плотной упаковки равновесная фигура свертывания белковой молекулы будет, очевидно, определяться только ее аминокислотным составом и порядком чередования аминокислот в полипептидной цепи.

Даже при одном и том же аминокислотном составе белок вообще может иметь весьма различное чередование аминокислот в цепи и поэтому, при прочих равных условиях, принимать различные фигуры свертывания. Но для каждого индивидуального белка при заданных аминокислотном составе, порядке чередования аминокислот и условиях внешней среды равновесная фигура свертывания будет однозначной и вполне определенной величиной.

Из сказанного выше следует, что аминокислотный состав и последовательность чередования аминокислот в полипептидной цепи определяются совокупностью кинетических условий, существующих при биосинтезе белковой молекулы: природой и концентрацией участвующих в биосинтезе аминокислот, ферментов, сопутствующих веществ — витаминов, нуклеиновых кислот, гормонов, солей и др., их пространственным распределением в клетке и т. д., короче говоря, «типом обмена веществ» (Т. Лысенко), свойственным данному организму. В той мере, в какой сохраняется данный «тип обмена веществ», сохраняется и воспроизводство полипептидной цепи с определенным аминокислотным составом и определенной последовательностью чередования аминокислот в цепи. Таким образом, в отличие от формальной вейсмановско-моргановской генетики, предполагавшей необходимость наличия каких-то матриц для воспроизводства специфического белка, открывается возможность кинетического понимания путей воспроизводства такого белка как продукта определенного соотношения скоростей процессов поликонденсации аминокислот в организме при заданном типе обмена веществ. Эти специфические условия биосинтеза обуславливают, повидимому, и отбор определенных конфигураций полипептидной цепи из бесчисленного количества возможных конфигураций. Понимание процесса биосинтеза белка как кинетической проблемы должно учитываться наряду с существовавшим до сих пор чисто термодинамическим подходом к этому основному вопросу.

Наконец, следует заметить, что хотя фигура свертывания белковой глобулы соответствует, при данных внешних условиях, состоянию минимума энергии, этот уровень энергии не является абсолютным минимумом для цепи данного аминокислотного состава. Среди многих возможных расположений аминокислот в цепи некоторое расположение должно быть энергетически наиболее выгодным. Это создает возможность обмена аминокислот в нативной белковой молекуле с внешней средой и делает акт обмена энергетически выгодным, если на место данной аминокислоты встает другая, с большей энергией связи. В этом отношении неравноценность пептидных связей может быть одним из главных условий того процесса «самообновления» белка, в котором Ф. Энгельс видел самую характерную черту функционирования белка в процессе жизнедеятельности.

Институт биохимии
им. А. Н. Баха
Академии наук СССР

Поступило
30 I 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. Бреслер и Д. Талмуд, ДАН, 43, 326, 367 (1944). ² M. Levy and E. Slobodiansky, Cold Spring Harb. Symp., 14, 116 (1949). ³ H. Hüffman, Journ. Phys. Chem., 46, 885 (1942). ⁴ Л. Соловьев, Тезисы докладов на конфер. по белку АМН, Л., 1949; P. Desnuelle and A. Casal, Biochim. et Biophys. Acta, 2, 64 (1948). ⁵ С. Глесстон, К. Лейдлер и Г. Эйринг, Теория абсолютных скоростей реакций, 1948; M. G. Evans and M. Polanyi, Trans. Farad. Soc., 34, 11 (1938). ⁶ В. Коршак, Химия высокомолекулярных соединений, изд. АН СССР, 1950; K. Doak, Journ. Am. Chem. Soc., 72, 4681 (1950); E. Charin, E. Ham and Ch. Mills, Journ. Pol. Sci., 4, 597 (1949). ⁷ А. Абкин и С. Медведев, ЖФХ, 21, 1269 (1947). ⁸ Ch. Walling and E. Briggs, Journ. Am. Chem. Soc., 67, 1774 (1945). ⁹ F. Sanger, Cold Spring Harb. Symp., 14, 153 (1949). ¹⁰ С. Бреслер, Биохимия, 14, 180 (1949).