

β-эргэлтийн хеликсийн параметр

Д.Батхшиг

Физик Арга-Зүйн Тэнхим
МУБИС, Физик Технологийн Сургууль,
Улаанбаатар, Монгол улс
d.batkhishig@msue.edu.mn

П.Энхбаяр

МУИС, Мэдээлэл, Компьютерын ухааны Тэнхим
Улаанбаатар, Монгол улс
enkhbayar@biology.num.edu.mn

Хураангуй-β-эргэлт 4 аминхүчлээс тогтох ба (i+1) болон (i+2)-р аминхүчлийн φ, ψ өнцөг, C_α(i), C_α(i+3) атомуудын хоорондох зайгаар нь 9 ангилдаг. Бид уургийн 3-хэмжээст бүтцийн уургийн өгөгдлийн сан (PDB)-аас дарааллууд нь 75%-иас их ялгаатай, ≤1.6Å нарийвчлалтай, R-утга ≤0.25 байх 5461 уургийн өгөгдлийг авлаа, DSSP программаар уургийн хоёрдогч бүтцийн оноолтыг гүйцэтгэн I ба II төрлийн нийт 452 β-эргэлтийг тодорхойлов. HELFIT программаар β-эргэлтийн хеликсийн тэнхлэг дагуух нэг эргэлтэд оногдох шилжилт буюу алхам P, нэг эргэлтэд оногдох аминхүчлийн тоо n, хеликсийн радиус r, хеликсийн $p = r \cdot \text{rmsd} / \sqrt{N-1}$, нэг аминхүчлэд ноогдох шилжилт $\Delta z = P/N$ параметруудийг тодорхойлов.

I, II төрлийн β-эргэлтүүдийн хеликсийн параметрууд нь статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц ялгаатай байгаа бөгөөд эдгээр параметруудийн ялгааг β-эргэлтийг ангилахад хэрэглэж болох юм.

Түлхүүр үгс—уургийн хоёрдогч бүтэц, β-эргэлт, устөрөгчийн холбоо, полипептид, тетрапептид

I. УДИРТГАЛ

Уурагт α-, 3₁₀-, π-, ω-хеликс, β-странд төрлийн хоёрдогч бүтцүүд байхаас гадна эдгээрийг холбох эргэлт, хуйв төрлийн бүтцүүд байна [1-3]. Хуйв нь өргөн угтатой нэр томьёо бөгөөд тодорхойлолт өгөхөд хэцүү юм. Уургийн ерөнхий хэлбэр тогтвортой оршиход болон нугалралтад чухал үүрэгтэй хоёрдогч бүтэц бол эргэлт юм [4-6].

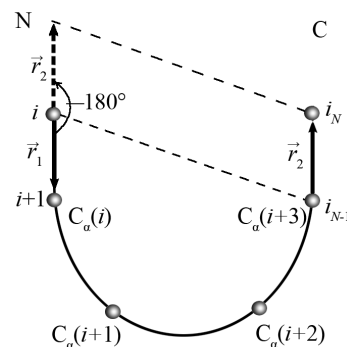
Уургийн бүтэц дэх эргэлтийг дараах байдлаар тодорхойлдог. 1) полипептидын хэлхээ нугаларч, N ба C терминаль тус бүр дэх дараалсан 2 амин хүчлийн альфа-карбоньг холбосон \vec{r}_1 ба \vec{r}_2 векторын чиглэл нь ойролцоогоор 180° эргэнэ (Зураг. 1) [4, 7, 8], 2) эргэлтэнд зургаагаас илүүгүй аминхүчил оролцоно [9, 10].

Эргэлтэнд ноогдох аминхүчлийн тоог үндэслэн таван ангид хуваадаг. δ-, γ-, β-, α- ба π-эргэлт тус бүр 2, 3, 4, 5, ба 6 аминхүчлийн дарааллаас тогтдог [7, 11]. Эдгээрээс уурагт хамгийн элбэг тохиолддог эргэлт бол дөрвөн амин хүчлийн дарааллаас тогтсон тетрапептид хэлхээ буюу

β-эргэлт юм [5, 12]. Түүний үндсэн хэлхээний CO(i) ба NH(i+3) атомын хоорондох устөрөгчийн холбоосоор β-эргэлтийн структур тогтворждог [7, 13]. Нийт β-эргэлтийн орчим 25%-д нь (i) ба (i+3) аминхүчил хооронд устөрөгчийн холбоос үүсдэггүй. Иймд эдгээр β-эргэлтүүдийг (i+1), (i+2) аминхүчлийн φ, ψ өнцөг, C_α(i), C_α(i+3) атомуудын хоорондох зайгаар (7Å-аас бага) ангилдаг [5, 7, 10, 14].

Уургийн хоёрдогч бүтцийн элементүүдийг нэгэн угтатойгаар тодорхойлох нь уургийн ангилал, уургийн домений бүтэц-үүргийг тодорхойлох, гуравдагч бүтцийн тооцоо хийх, уураг-лигандийн харилцан үйлчлэлийг тодорхойлох, уургийн дизайн хийхэд чухал шаардлагатай эхний алхам юм.

Бид энэ ажлаараа уургийн β-эргэлтийн хеликсийн параметрийг HELFIT программ ашиглан тодорхойлов. I, II төрлийн β-эргэлтийн хеликсийн параметрууд хоорондоо статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц ялгаатай байгааг t-тестийн аргаар тогтоолоо.



Зураг. I Эргэлт төрлийн хоёрдогч бүтэц.

II. ӨГӨГДӨЛ

2010 оны 2 сарын 17-нд CullPDB серверийг ашиглан уургийн өгөгдлийн сангаас (PDB) дараах шалгуураар уургийн 3-хэмжээст бүтцийн өгөгдлийг татаж авсан [15]. 1) дарааллууд нь 75%-иас их ялгаатай, 2) уургийн 3-хэмжээст

бүтцийг тодорхойлсон аргын нарийвчлал $\leq 1.6\text{\AA}$, 3) R-факторын утга ≤ 0.25 байна. Эдгээр шалгуурыг хангах 5461 уургийн гурав-хэмжээст бүтцийн өгөгдөлд DSSP программ ашиглан хоёрдогч бүтцийн оноолтыг гүйцэтгэв. Үүний дараа хоёрдогч бүтцийн оноолт хийсэн өгөгдлүүдээс Matlab программ дээр бичсэн алгоритмаар 452 β -эргэлтийг илрүүлсэн.

Ю-донг Кай, Гарни Ю, Коу-Чен Чоу нар зохиомол нервийн сүлжээ (Artificial neural network) алгоритмаар аминхүчлийн дараалалд таамаглал хийж 20 уургийн гурав-хэмжээст бүтцийн өгөгдлөөс нийт 110 тетрапептид хэлхээ илэрүүлж, 90 β -эргэлтийг тогтоосон байна [4, 8]. Бид эдгээр 90 β -эргэлтээс $(i+1)$ ба $(i+2)$ аминхүчлийн ϕ , ψ өнцөг болон $C_{\alpha}(i)$ ба $C_{\alpha}(i+3)$ атомуудын хоорондох зай 7\AA -аас бага гэсэн шалгуурыг хангасан 71 β -эргэлт байгааг тогтоосон.

АРГА ЗҮЙ

A. Уургийн хоёрдогч бүтцийн оноолт

Уургийн хоёрдогч бүтцийн оноолтыг гүйцэтгэхэд өргөн хэрэглэдэг DSSP программыг ашигласан. DSSP програм нь уургийн хоёрдогч бүтцийн оноолт хийхдээ устөрөгчийн холбоосын энерги $E < -0.5$ ккал/моль байвал устөрөгчийн холбоос үүсээнд тооцдог. Хамгийн тохиромжтой буюу уургийн хувьд тогтвортой төлөвийн устөрөгчийн холбоосын энерги $E_m < -3.0$ ккал/моль байна [6]. Устөрөгчийн холбоосын энерги NH...O атомуудын цахилгаан шинж чанар болон атомуудын хооронд үүсэх өнцгөөс хамаардаг [1].

Устөрөгчийн холбоосыг функциональ бүлэг атомуудын цахилгаан шинж чанарыг ашиглан тогтоох бөгөөд энергийн функцийг дараах хэлбэрээр илэрхийлдэг.

$$E = q_1 q_2 \left(\frac{1}{r} (\text{ON}) + \frac{1}{r} (\text{CH}) - \frac{1}{r} (\text{OH}) + \frac{1}{r} (\text{CN}) \right) \cdot f \quad (1)$$

Энд, $q_1 = -0.42e$ (C=O), $q_2 = 0.20e$ (N-H), $f = 322\text{\AA}^2 \cdot \text{ккал}/e^2 \cdot \text{моль}$, E -харилцан үйлчлэлийн потенциал энерги, r -харицан үйлчлэлд орсон хоёр атомын хоорондох зай, e -электроны цэнэг, f -хэмжээсийн коэффициент болно [6].

B. Хеликсийн параметр

Бид β -эргэлтийн хеликсийн параметрийг тодорхойлохдоо HELFIT программыг хэрэглэсэн. HELFIT программ хамгийн багадаа гурав-хэмжээст огторгуй дахь 4 цэгийн координатыг үндэслэн тооцооллыг гүйцэтгэдэг ба эдгээр цэгүүд полипептид дахь хеликс төрлийн хоёрдогч бүтцэд оролцож буй аминхүчлүүдийн C_{α} атомын координат болно. Уг програм хеликсийн 5 параметрийг хамгийн бага квадратын аргаар өндөр нарийвчлалтай тодорхойлдог. Үүнд: нэг эргэлтэд харгалзах хеликсийн тэнхлэг дагуух шилжилт буюу алхам (P), нэг эргэлтэд

ноогдох аминхүчлийн тоо (n), хеликсийн радиус (r), идеал хеликсээс хазайх гажилт $p = \text{RMSD}/\sqrt{N-1}$, нэг аминхүчлд ноогдох шилжилт $\Delta z = P/N$ бодогдоно [16].

C. t -тест

Ижил угтатой хэмжигдэхүүн агуулсан, тэнцүү биш тооны элементтэй 2 бүлэг хоорондоо статистикийн хувьд ялгаатай эсхэд үнэлгээ өгөхөд хэрэглэдэг [17]. Эхний 452 β -эргэлтийн I, II төрөлд тус бүр 234 ба 218 өгөгдөлд хеликсийн 5 параметрууд статистикийн хувьд хоорондоо илэрхий ялгаатай хоёр төрөл болохыг тогтоосон. Иймд дараагийн 71 β -эргэлтийн I, II төрөл тус бүр 41 ба 30 өгөгдлийн хеликсийн параметрууд хоорондоо статистикийн хувьд хоорондоо ялгаатай болохыг t -тестээр шалгасан.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{S_{\bar{x}_1 \bar{x}_2} \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (2)$$

Энд, хоёр бүлэг хэмжигдэхүүнүүдийн дундаж \bar{x}_1 ба \bar{x}_2 , бүлэг дэх хэмжигдэхүүний тоо n_1 ба n_2 , $S_{\bar{x}_1 \bar{x}_2}$ - хоёр хэмжигдэхүүний стандарт алдаа:

$$S_{\bar{x}_1 \bar{x}_2} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_{x_1}^2 + (n_2 - 1)S_{x_2}^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (3)$$

Энд, бүлгүүдийн стандарт алдаа S_{x_1} ба S_{x_2} . [17]

III. ҮР ДҮН

- Уургийн өгөгдлийн сангаас авсан 5461 уургийн гурав-хэмжээст бүтцийн өгөгдөлд DSSP программаар хоёрдогч бүтцийн оноолт хийж, Matlab программ дээр бичсэн алгоритмаар 452 β -эргэлтүүдийг $(i+1)$ ба $(i+2)$ аминхүчлийн ϕ , ψ өнцөг болон тетрапептид хэлхээ дэх эхний амин хүчлийн $C_{\alpha}(i)$ ба төгсгөлийн аминхүчлийн $C_{\alpha}(i+3)$ атомуудын хоорондох зайг үндэслэн ангилахад I, II төрөл тус бүрт 234 ба 218 байна.

Хүснэгт I.

Нийт 452 β -эргэлтийн I болон II төрлийн ангилалт

ϕ , ψ өнцөг	I төрлийн 234 β -эргэлт		II төрлийн 218 β -эргэлт	
	Дундаж (°)	SE (°)	Дундаж (°)	SE (°)
$\phi(i+1)$	-65.9	+/-2.0	-61.5	+/-1.4
$\psi(i+1)$	-29.3	+/-2.3	134.3	+/-1.8
$\phi(i+2)$	-94.5	+/-2.4	89.1	+/-2.2
$\psi(i+2)$	-1.3	+/-1.8	-1.9	+/-2.6
$C_{\alpha}(i)-C_{\alpha}(i+3)$ зай (\AA)	5.63	+/- 0.1	5.7	+/-0.0

Хүснэгт II.

Нийт 452 β -ЭРГЭЛТИЙН I БОЛОН II ТӨРЛИЙН ХЕЛИКСИЙН ПАРАМЕТР

Хеликсийн параметр	I төрлийн 234 β -эргэлт		II төрлийн 218 β -эргэлт		Статистик утга			
	Дундаж	SE	Дундаж	SE	$S_{\frac{1}{11}}$	t-тест	t-хүснэгт	t %
P (Å)	5.64	+/-0.04	3.40	+/- 0.03	0.31	2.63	2.39	0.98
n	3.71	+/-0.03	4.43	+/- 0.09	0.07	2.24	2.39	0.98
r (Å)	2.42	+/- 0.04	2.92	+/- 0.08	0.06	2.48	2.01	0.95
Δz (Å)	1.49	+/-0.02	0.72	+/- 0.01	0.01	2.67	2.67	0.99
p (Å)	0.02	+/- 0.01	0.20	+/- 0.01	0.01	2.43	2.39	0.98

Хүснэгт II-т I ба II төрлийн β -эргэлтийн хеликсийн параметруудийг HELFIT программаар тогтоож, статистикийн хувьд хоорондоо ялгаатай байгааг t-тестээр тодорхойлов.

- Ю-донг Кай, Гарни Ю, Коу-Чен Чоу нарын тодорхойлсон 90 β -эргэлтийг агуулж буй 18 уургийн 3-хэмжээст өгөгдөлд хоёрдогч бүтцийн онолт хийж, (i+1) ба (i+2) аминхүчлийн ϕ , ψ өнцөг болон $C_{\alpha}(i)$ ба $C_{\alpha}(i+3)$ атомуудын хоорондох зай 7Å-аас бага гэсэн шалгуурыг хангасан нийт 71 β -эргэлтүүдэд ангилалт хийхэд I ба II төрөл тус бүрт 41 ба 30 байна (хүснэгт IV) [7, 10, 13].

Хүснэгт III.

I БОЛОН II ТӨРЛИЙН β -ЭРГЭЛТ

ϕ , ψ өнцөг	I төрлийн 41 β -эргэлт		II төрлийн 30 β -эргэлт	
	Дундаж (°)	SE (°)	Дундаж (°)	SE (°)
$\phi(i+1)$	-62.5	+/- 1.8	-57.5	+/- 1.7
$\psi(i+1)$	-25.4	+/- 2.2	131.3	+/- 1.5
$\phi(i+2)$	-93.0	+/- 2.8	87.1	+/- 2.1
$\psi(i+2)$	-2.4	+/- 2.5	-1.8	+/- 3.4
$C_{\alpha}(i)-C_{\alpha}(i+3)$ зай (Å)	5.5	+/- 0.1	5.7	+/- 0.0

β -эргэлтийн I ба II төрлийн хеликсийн таван параметр статистикийн хувьд хоорондоо ялгаатай бүлэг хэмжигдэхүүн байгааг t-тестээр тогтоосон (хүснэгт V).

Хүснэгт. IV

 β -ЭРГЭЛТИЙН I БОЛОН II ТӨРЛИЙН ХЕЛИКСИЙН ПАРАМЕТР

Хеликсийн параметр ^a	I төрлийн 41 β -эргэлт		II төрлийн 30 β -эргэлт		Статистик утга ^b			
	Дундаж	SE	Дундаж	SE	$S_{\frac{1}{11}}$	t-тест	t-хүснэгт	t %
P (Å)	5.57	+/- 0.20	3.29	+/- 0.61	0.31	1.80	1.67	0.90
n	3.73	+/- 0.06	4.51	+/- 0.09	0.07	2.56	2.39	0.98
r (Å)	2.33	+/- 0.04	2.88	+/- 0.08	0.06	2.16	2.00	0.95
Δz (Å)	1.48	+/- 0.00	0.71	+/- 0.01	0.01	2.87	2.66	0.99
p (Å)	0.04	+/- 0.00	0.10	+/- 0.01	0.01	2.54	2.39	0.98

^aХеликсийн тэнхлэг дагуух шилжилт буюу алхам P , аминхүчлийн тоо n , хеликсийн радиус r , нэг аминхүчилд ноогдох шилжилт $\Delta z = P/n$, хеликсийн гажилтын алдаа $p = \text{RMSD}/\sqrt{(N-1)}$, стандарт алдаа-SE [16].

^bХоёр бүлэг хэмжигдэхүүний гажилтын үнэлгээ $S_{\frac{1}{11}}$, элементийн тоогоор ялгаатай боловч ижил утгатай хэмжигдэхүүн агуулсан 2 бүлгийн статистик үнэлгээ t-тест, хүснэгтийн үнэлгээ t-хүснэгт (t-table), магадлалт ялгаа t % [17].

IV. ХЭЛЭЛЦҮҮЛЭГ

Бид өндөр нарийвчлалтай тодорхойлогдсон уургуудыг өгөгдлийн сангаас авсан уургийн гурав-хэмжээст бүтцийн өгөгдөлд DSSP программаар хоёрдогч бүтцийн онолт хийсэн. Онолт хийгдсэн өгөгдлөөс I ба II төрөл тус бүр 234 ба 218 β -эргэлт тодорхойлогдсон бөгөөд HELFIT программыг ашиглан анх удаа хеликсийн параметруудийг тодорхойлсон. Эндээс I ба II төрөл тус бүрийн хеликсийн параметрууд статистикийн хувьд хоорондоо 95-ээс 99% магадлалтай ялгаатай байгаа нь тогтоогдов. Иймээс бид

β -эргэлтийн I болон II төрлийн хеликсийн параметруудийг дараах хүснэгтэнд оруулав (Хүснэгт.V).

Хүснэгт.V

 β -ЭРГЭЛТИЙН I БОЛОН II ТӨРЛИЙН ХЕЛИКСИЙН ПАРАМЕТР

Хеликсийн параметр ^a	P (Å)	n	r (Å)	p	Δz (Å)
I төрөл ^b	5.57	3.73	2.33	0.04	1.49
II төрөл ^b	3.29	4.51	2.88	0.1	0.73

^aХеликсийн тэнхлэг дагуух шилжилт P , нэг эргэлтэнд ноогдох аминхүчлийн тоо n , хеликсийн радиус r , хеликсийн гажилт $p = \text{RMSD}/\sqrt{(N-1)}$, нэг аминхүчилд ноогдох шилжилт Δz [3].

^bВенкатачалам β -эргэлтийн I, II, (I, II) төрлүүдийг тодорхойлсон [11].

Ю-донг Кай, Гарни Ю, Коу-Чен Чоу нар тетрапептидийн дараалалд таамаглал хийж 20 уургийн гурав-хэмжээст бүтцийн өгөгдлөөс нийт 110 тетрапептид хэлхээ илэрүүлснээс 90 β -эргэлтийг тогтоосон байдаг. Бид β -эргэлтийг ангилахад хамгийн өргөн хэрэглэдэг Ричардсоний тодорхойлсон ангиллыг ашиглан I болон II төрлийн 71 β -эргэлт байгааг тогтоов. Ингээд ангилалт хийсэн β -эргэлтийн I, II төрөл тус бүрт HELFIT программыг ашиглан хеликсийн параметруудийг тодорхойлсон. β -эргэлтийн хоёр төрлийн хеликсийн параметрууд хоорондоо илэрхий ялгаатай боловч бид *t*-тестийн аргаар шалгаж, I болон II төрлийн хеликсийн параметрууд статистикийн хувьд хоорондоо 90-ээс 99% магадлалт ялгаатай байгааг тогтоов.

V. Дүгнэлт

Энэ ажлаар анх удаа HELFIT программыг ашиглан β -эргэлтийн хеликсийн параметруудийг тодорхойлсон бөгөөд β -эргэлтийн I болон II төрлийн хеликсийн параметрууд хоорондоо статистикийн хувьд хоорондоо ялгаатай байгааг тогтоов. Иймээс бид β -эргэлтийн I болон II төрлийг хеликсийн таван параметруудээр ангилсан.

ИШЛЭСЭН МАТЕРИАЛ

- [1] L. Pauling, R. B. Corey, and H. R. Branson, "The structure of proteins; two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 37, pp. 205-11, Apr 1951.
- [2] J. S. Richardson, "The anatomy and taxonomy of protein structure," *Adv Protein Chem*, vol. 34, pp. 167-339, 1981.
- [3] P. Enkhbayar, B. Boldgiv, and N. Matsushima, "omega-Helices in proteins," *Protein J*, vol. 29, pp. 242-9, May 2010.
- [4] Y. D. Cai, H. Yu, and K. C. Chou, "Prediction of beta-turns," *J Protein Chem*, vol. 17, pp. 363-76, May 1998.
- [5] E. G. Hutchinson and J. M. Thornton, "A revised set of potentials for beta-turn formation in proteins," *Protein Sci*, vol. 3, pp. 2207-16, Dec 1994.
- [6] W. Kabsch and C. Sander, "Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features," *Biopolymers*, vol. 22, pp. 2577-637, Dec 1983.
- [7] K. C. Chou, "Prediction of beta-turns," *J Pept Res*, vol. 49, pp. 120-44, Feb 1997.
- [8] Y. D. Cai, X. J. Liu, X. B. Xu, and K. C. Chou, "Support vector machines for the classification and prediction of beta-turn types," *J Pept Sci*, vol. 8, pp. 297-301, Jul 2002.
- [9] G. D. Rose, L. M. Gierasch, and J. A. Smith, "Turns in peptides and proteins," *Adv Protein Chem*, vol. 37, pp. 1-109, 1985.
- [10] P. N. Lewis, F. A. Momany, and H. A. Scheraga, "Chain reversals in proteins," *Biochim Biophys Acta*, vol. 303, pp. 211-29, Apr 20 1973.
- [11] C. M. Venkatachalam, "Stereochemical criteria for polypeptides and proteins. V. Conformation of a system of three linked peptide units," *Biopolymers*, vol. 6, pp. 1425-36, Oct 1968.
- [12] C. M. Wilmot and J. M. Thornton, "Analysis and prediction of the different types of beta-turn in proteins," *J Mol Biol*, vol. 203, pp. 221-32, Sep 5 1988.
- [13] C.-T. Zhang and K.-C. Chou, "Prediction of β -turns in proteins by 1-4 and 2-3 correlation model," *Biopolymers*, vol. 41, p. 12, 6 DEC 1998 1998.
- [14] H. Kaur and G. P. Raghava, "A neural network method for prediction of beta-turn types in proteins using evolutionary information," *Bioinformatics*, vol. 20, pp. 2751-8, Nov 1 2004.
- [15] G. Wang and R. L. Dunbrack, Jr., "PISCES: recent improvements to a PDB sequence culling server," *Nucleic Acids Res*, vol. 33, pp. W94-8, Jul 1 2005.
- [16] P. Enkhbayar, S. Damdinsuren, M. Osaki, and N. Matsushima, "HELFIT: Helix fitting by a total least squares method," *Comput Biol Chem*, vol. 32, pp. 307-10, Aug 2008.
- [17] J. C. Moshe Pollak, "A comparison of the independent-samples t-test and the paired-samples t-test when the observations are nonnegatively correlated pairs," *Journal of Statistical Planning and Inference*, vol. 5, p. 14, 23 April 1980 1981.