



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.962.02:539.26

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА АКТИНОКСАНТИНА
ПРИ РАЗРЕШЕНИИ 2,8 Å

Плетнев В. З., Кузин А. П., Траханов С. Д.

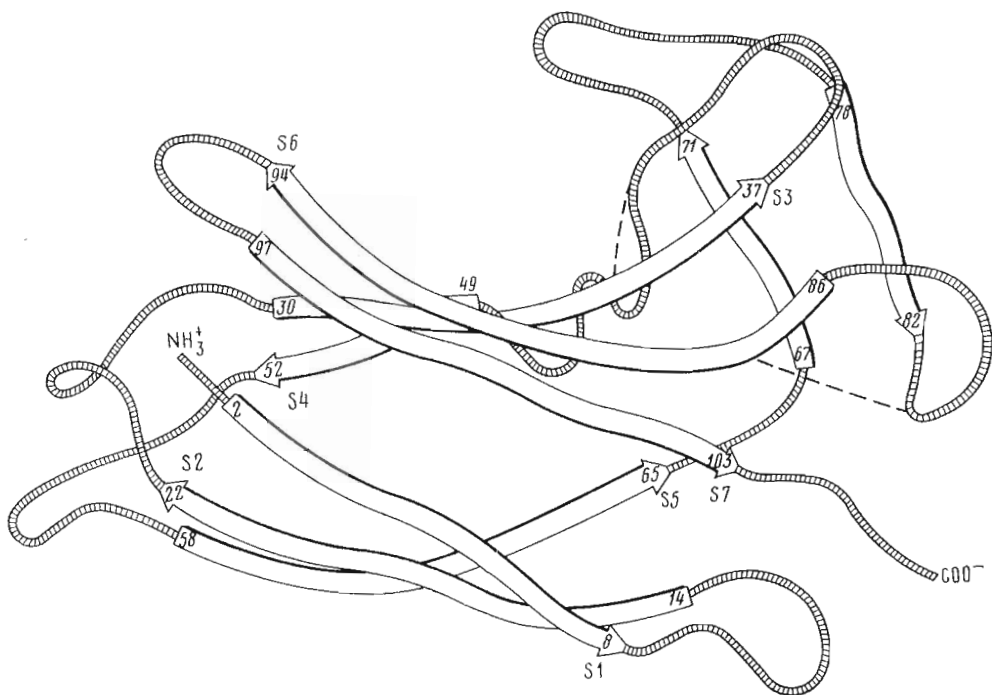
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Белок актиноксантин (M 10 300, 107 аминокислотных остатков [1]), выделенный из культуральной жидкости микроорганизмов *Actinomyces globisporus*, обладает способностью ингибировать рост некоторых грамположительных бактерий и замедлять развитие опухолевых тканей [2, 3]. Он кристаллизуется в пространственной группе $P2_12_12_1$ с параметрами ячейки a 30,9 Å, b 48,8 Å, c 64,1 Å и z 4 [4].

Настоящее сообщение посвящено описанию общей пространственной организации актиноксантина, установленной рентгеновским методом изоморфного замещения при разрешении 2,8 Å. Структура расшифрована на основе экспериментальных данных, полученных для кристаллов нативного белка и пяти тяжелоатомных производных. На этапе решения фазовой проблемы координаты тяжелых атомов определялись «прямыми» рентгеновскими методами [5]. Основная часть экспериментальных и методических деталей расшифровки дана в работе по структуре белка с разрешением 4 Å [6].

Отличительной особенностью найденной структуры актиноксантина является отсутствие α -спиралей и повышенное содержание антипараллельной β -структуры (~55%). Молекула имеет форму изогнутого эллипсоида и состоит из двух неодинаковых частей, разделенных ярко выраженной полостью (рисунок). Большая часть молекулы, включающая N- и C-концевые участки белковой цепи, характеризуется в основном регулярной структурой. Она имеет форму слегка уплощенного цилиндра с двуслойным расположением семи антипараллельных β -сегментов. Первый внешний слой состоит из трех сегментов: S_1 , S_2 , S_5 . Второй слой, частично ограничивающий молекулярную полость, включает четыре сегмента: S_4 , S_3 , S_6 , S_7 .

β -Структурные слои обладают небольшим правоспиральным закручиванием вдоль хода основной цепи. Взаимное расположение β -сегментов в найденной цилиндрической части структуры обнаруживает сильное топологическое сходство с укладкой β -сегментов в C- и V-доменах иммуноглобулинов IgG [7, 8] и в субъединицах супероксид дисмутазы [9]. Внутренняя часть цилиндра заполнена ориентированными к оси боковыми цепями гидрофобных остатков, главным образом Val, Phe, Leu и Ile. На внешней поверхности цилиндра экспонированы в основном боковые радикалы гидрофильных остатков, среди которых наиболее многочисленную



Укладка основной цепи в структуре актиноксантина. Стрелками показаны сегменты β -структуры, шнурами — нерегулярные участки; штриховыми линиями обозначены дисульфидные связи. Цифрами указаны приблизительные границы (помера остатков) β -сегментов

группу образуют остатки Ser и Thr. Меньшая и менее регулярная часть молекулы включает в себя два сближенных в пространстве, замкнутых дисульфидными связями цикла 34—43 и 83—88, изгиб 43—47 и искривленную β -шпильку 66—82 на удлиненном переходе между β -сегментами S5 и S6. Внутренняя часть молекулярной полости, расположенной между упомянутыми областями, содержит значительное число остатков Gly и Ala, а также дисульфидную связь Cys (34)—Cys (43); периферийная часть полости обрамлена боковыми цепями таких остатков, как Trp, Thr, Asp, Gln, Ser и His.

Наличие у молекулы характерной полости, вероятно, имеет существенное значение для проявления ее биологической активности. Формирование третичной структуры, включая геометрию молекулярной полости, по-видимому, инициируется главным образом за счет четырех консервативных участков (6—15, 29—37, 64—70 и 79—88), располагающихся большей частью в сегментах β -структуры (см. рисунок) и выявленных путем сопоставления аминокислотных последовательностей актиноксантина и родственного белка неокарциностаина [6, 10]. Следует отметить, что боковые цепи всех пяти остатков Asp в актиноксантине (три из которых внедрены в отмеченные консервативные области, а два — полуконсервативную область 41—56) экспонированы наружу; модификация этих остатков в неокарциностаине приводит к искажению его нативной конформации и потере им биологической активности [11].

Детальное описание пространственной структуры актиноксантина будет дано в следующем сообщении после проведения процедуры уточнения.

Авторы приносят большую благодарность Ю. А. Овчинникову, А. С. Хохлову и П. Д. Решетову за постоянное внимание к работе и обсуждение результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khokhlov A. S., Reshetov P. D., Chupova L. A., Cherches B. Z., Zhigis L. S., Stoyachenko I. A. (1976) *J. Antibiotics*, **29**, 1026-1034.
2. Khokhlov A. S., Cherches B. Z., Reshetov P. D., Smirnova G. M., Sorokina I. B., Koloditskaya T. A., Smirnov V. V., Navashin S. M., Fomina I. P. (1969) *J. Antibiotics*, **22**, 541-544.
3. Хохлов А. С., Черчес Б. З., Решетов П. Д., Смирнова Г. М., Колодицкая Т. А., Сорокина И. Б., Прокопцева Т. А., Рябова И. Д., Смирнов В. В., Навашин С. М., Фомина И. П. (1970) *Изв. АН СССР. Сер. биол.*, № 5, 755-763.
4. Плетнев В. З., Траханов С. Д., Цыганник И. Н. (1979) *Биоорг. химия*, **5**, 1605-1607.
5. Плетнев В. З., Кузин А. П., Траханов С. Д., Попович В. А., Цыганник И. Н. (1980) *Биоорг. химия*, **6**, 563-569.
6. Pletnev V. Z., Trakhanov S. D., Kuzin A. P., Kostetsky P. V., Popovich V. A., Tsigannik I. N. (1980) *Biopolymers* (in press).
7. Davies D. R., Padlan E. A., Segal D. M. (1975) *Annu. Rev. Biochem.*, **44**, 639-664.
8. Amzel L. M., Poljak V. J. (1979) *Annu. Rev. Biochem.*, **48**, 961-997.
9. Richardson J. S., Richardson D. C., Thomas K. A., Silverton E. W., Davies D. R. (1976) *J. Molec. Biol.*, **102**, 221-235.
10. Maeda H., Glazer C. B., Kuromizu K., Meienhofer J. (1974) *Arch. Biochem. and Biophys.*, **164**, 379-385.
11. Samy T. S. A. (1977) *Biochemistry*, **16**, 5573-5578.

Поступило в редакцию
30.V.1980

THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF ACTINOXANTHINE AT 2,8 Å RESOLUTION

PLETNEV V. Z., KUZIN A. P., TRAKHANOV S. D.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

The three-dimensional structure of actinoxanthine at 2,8 Å resolution has been determined by X-ray isomorphous replacement method. The molecular architecture consists of two different in size parts separated by a well-defined cleft. The larger part including the N- and C-termini of the protein chain is characterized mainly as a regular structure. It has a form of a slightly flattened cylinder with a twolayer arrangement of seven antiparallel β -strands. The smaller part including closed by disulphide bonds deca- and hexapeptide cycles has mostly irregular structure.