

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ГЕМОГЛОБИНА НА МИНИМАЛЬНУЮ
КОНЦЕНТРАЦИЮ ОБРАЗОВАНИЯ
ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФАЗЫ

А. К. ДАДИВАНЯН, А. Р. ЦАГИКЯН

Ключевые слова: гемоглобин-S, жидкокристаллическая фаза.

В гемоглобине-S шестой аминокислотный остаток β -цепи глутамил заменен на валил [5], в результате чего в определенных условиях дезоксигемоглобин-S агрегирует с образованием микротрубок и дальнейшим переходом в жидкокристаллическую фазу [6].

Образование агрегатов в эритроцитах является причиной серповидно-клеточной анемии. Ясно, что для лечения болезни необходимо знание межмолекулярных контактов при агрегации.

Поиск наиболее вероятных участков контакта значительно облегчится, если выяснить, один или оба участка, включающие шестой аминокислотный остаток β -цепи, входят в область контакта.

Покажем, что изучение зависимости минимальной концентрации образования жидкокристаллической фазы от состава гемоглобина позволяет ответить на этот вопрос.

Пусть минимальные концентрации белка, при которых происходит образование жидкокристаллической фазы при данном составе белка и в случае, когда в растворе имеется только гемоглобин-S, равны соответственно C_k и C_k^0 , молярная доля гемоглобина-S во всем гемоглобине составляет φ_s , а другого гемоглобина — $(1 - \varphi_s)$.

Известно, что при физиологических условиях раствора гемоглобина имеются как тетрамеры, так и димеры, в которые входят одна α - и одна β -цепи [4]. Это приводит к тому, что в растворе смеси гемоглобинов могут существовать наряду с исходными молекулами и гибридные. Если величины энергии взаимодействия между димерами в различных гемоглобинах не различаются, т. е. не различаются области контактов между димерами, концентрации гемоглобина-S, другого гемоглобина и гибридного будут соответственно равны $C_k \varphi_s^2$, $C_k (1 - \varphi_s)$ и $2C_k \varphi_s (1 - \varphi_s)$. Если же области контактов различаются сильно, то концентрации исходных гемоглобинов будут равны $C_k \varphi_s$ и $C_k (1 - \varphi_s)$, а гибридного гемоглобина в растворе не будет.

Очевидно, что минимальная концентрация белка, при которой происходит образование жидкокристаллической фазы C_k , будет по-разному зависеть от величины φ_s в случаях, когда в агрегаты входят все молекулы, только молекулы гемоглобина-S, гемоглобина-S и гибридные.

Предполагая, что минимальная концентрация образования жидкокристаллической фазы определяется концентрацией молекул, которые могут войти в агрегаты, можно получить зависимости от φ_s для перечисленных выше случаев.

1. Все молекулы входят в агрегаты:

$$C_k = C_g^0, \quad (1)$$

т. е. C_k не зависит от φ_s и равна минимальной концентрации белка, при которой образуется жидкокристаллическая фаза в растворе гемоглобина-S.

2. Гибриды не образуются, в агрегаты входят только молекулы гемоглобина-S:

$$C_k = \frac{C_g^0}{\varphi_s}. \quad (2)$$

3. Гибриды образуются, в агрегаты входят молекулы гемоглобина-S и гибридные:

$$C_k = \frac{C_g^0}{\varphi_s^2 + 2\varphi_s(1-\varphi_s)}. \quad (3)$$

4. Гибриды образуются, в агрегаты входят только молекулы гемоглобина-S:

$$C_k = \frac{C_g^0}{2}. \quad (4)$$

Отметим, что аналогичные соотношения были получены в работе Чектама и др. [3], однако авторы ввели в полученные соотношения ряд параметров, смысл которых не ясен, кроме того, в полученные ими соотношения входит не молярная доля, а весовая, что не правильно. Отметим также, что авторами не ставится вопрос, один или два участка молекулы, включающие аминокислотный остаток β_6 , входят в область контакта.

На рисунке приведены кривые, изображающие зависимости 1—4, а также даны зависимости минимальной концентрации гемоглобина, при которой происходит образование жидкокристаллической фазы, от величины $(1-\varphi_s)$ для смесей гемоглобина-S с рядом гемоглобинов: гемоглобином-А, гемоглобином-С Гарлем, в β -цепях которого имеются две мутации—шестой аминокислотный остаток заменен валином, а семьдесят третий—аспартил-аспарагином, гемоглобином Корле-Бу (семьдесят третий аминокислотный остаток β -цепи заменен аспарагином), гемоглобином-О Аравия (сто двадцать первый остаток β -цепи (глутамил) заменен лизилом), гемоглобином-Д Лос-Анджелес (сто двадцать первый аминокислотный остаток β -цепи заменен глутамином).

дом) и гемоглобином-*F*, в цепях которого имеется около 40 мутаций. Эти данные взяты из работ [1, 2, 7], в которых авторы пытались выяснить, входит тот или иной участок молекулы в область контакта.

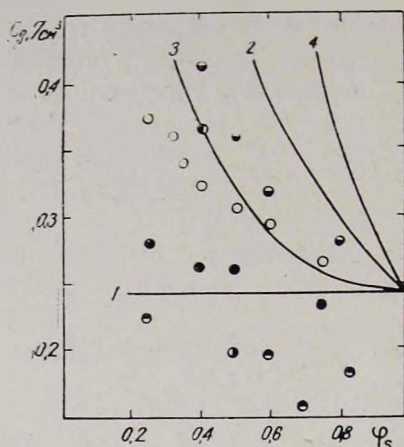


Рис. Зависимость минимальной концентрации белка, необходимой для образования жидкокристаллической фазы систем, содержащих смеси гемоглобинов, от молярной доли гемоглобина-*S*. Системы: $\circ$ — гемоглобин-*S*—гемоглобин-*F*, $\bullet$ — гемоглобин-*S*—гемоглобин-*C* Гарлем, $\odot$ — гемоглобин-*S*—гемоглобин-*A*, $\oplus$ — гемоглобин-*S*—гемоглобин Корле-Бу, $\ominus$ — гемоглобин-*S*—гемоглобин-*O* Аравия, $\boxplus$ — гемоглобин-*S*—гемоглобин-*D* Лос-Анджелес.

Как видно из рисунка, в случае смесей гемоглобина-*S* с гемоглобином-*A* и гемоглобином Корле-Бу точки ложатся вблизи кривой 3; в агрегат входят как молекулы гемоглобина-*S*, так и гибридные. В случае смесей, содержащих гемоглобин-*F*, точки ложатся между кривыми 3 и 2. Последняя получена в предположении, что гибриды не образуются, и в агрегаты входят только молекулы гемоглобина-*S*. Этот результат не является неожиданным, так как при замещении в гемоглобине-*F* β -цепи γ -цепью, которая отличается от β -цепи на 40 аминокислотных остатков, вероятность образования гибридов меньше, чем в случае других гемоглобинов. В случае гемоглобина-*C* Гарлем величина C_g меняется в зависимости от ϕ_s незначительно, что означает, что в этом случае молекулы всех типов входят в агрегаты. Это согласуется с данными, согласно которым растворы гемоглобина-*C* Гарлем переходят в жидкокристаллическую фазу и в отсутствие гемоглобина-*S* [7]. Следует обратить внимание на понижение величины C_g при добавлении в растворы гемоглобина-*S* гемоглобина-*O* Аравия и гемоглобина-*D* Лос-Анджелес. По-видимому, это означает, что это двадцать первый аминокислотный остаток β -цепи, который в этих мутантах отличается от остатка в гемоглобине-*S*, находится в области контакта с соседней молекулой в агрегате.

Следует отметить, что при меньших концентрациях белка различие между теоретическими кривыми и экспериментальными данными меньше, чем при больших концентрациях. Это можно объяснить, предположив, что при больших концентрациях белка на образование жидкокристаллической фазы влияют и молекулы, не входящие в агрегат.

ՀԵՄՈՎՈՐՆԵՐ ԲԱՂԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՂՈՒԿ
ԲՅՈՒՐՆԵՂԱՅԻՆ ՓՈՒԼԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՄԻՆԻՄԱԼ
ԿՈՆՑԵՆՏՐԱՑԻԱՅԻ ՎՐԱ

Ա. Կ. ԳԱԴԻՎԱՆՅԱՆ, Ա. Ռ. ԾԱՂԻԿՅԱՆ

Ստացված են արտահայտություններ սպիտակուցային բաղադրությունից՝ հեղուկ բյուրեղային փուլի առաջացման միջինժամային կոնցենտրացիայի կախման համար, երբ հեղուկ բյուրեղային փուլի մեջ մտնում են.

ա) միայն հեմոգլոբին S-ի մոլեկուլներ, բ) հեմոգլոբին S-ի և հիբրիդային մոլեկուլներ, գ) հեմոգլոբինի բոլոր մոլեկուլները:

Փորձառական տվյալների համեմատություններից պարզվեց, որ միջմոլեկուլյար հպումների մեջ մտնում է հեմոգլոբինի β_6 ամինաթթվային մնացորդ պարունակող միայն մեկ հատված:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bookchin R. M., Nagel R. L. J. Mol. Biol., 60, 263, 1971.
2. Bookchin R. M., Nagel R. L., Ranney H. H. Biochim. Biophys. Acta, 221, 373, 1970.
3. Cheatham R. C., Huehns E. R., Rosemeyer H. A. J. Mol. Biol., 129, 45, 1979.
4. Guidotti G., Konigsberg W., Craig B. C. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 50, 774, 1964.
5. Ingram V. M. Nature, 180, 328, 1957.
6. Magdoff-Fairchild B., Swerdlow P. H., Bertles I. F. Nature, 239, 217, 1972.
7. Ranney H. M. Biochemie, 54, 633, 1972.