

Белок G – теоретические сведения

Белок G – интегральный белок клеточной стенки стрептококков групп G и C (Bacteria › Firmicutes › Lactobacillales › Streptococcaceae).

Белок G, а также другие подобные ему белки клеточной стенки (например, белок A из *Staphylococcus aureus*) обладают способностью связывать белки плазмы организма-хозяина, в том числе иммуноглобулины. Это необходимо для снижения иммунного ответа на бактериальную инфекцию: бактериальная клеточная стенка покрывается плёнкой из белков хозяина, а иммуноглобулины, будучи связанными с белком G или другими поверхностными бактериальными белками этого типа, не способны связывать Fc-рецепторы нейтрофилов, что препятствует опсонизации (Gronenborn et al., 1991, Merino et al., 2009).

На рис. 1 представлена схема строения различных вариантов белка G, изолированных из трёх разных штаммов стрептококков.

На C-конце полипептидной цепи находятся гидрофобный участок M и гидрофильный участок W, закоривающие белок соответственно в клеточной мембране и в клеточной стенке. Домен M является единственным участком гомологии между белками G и A (Guss et al., 1986, Murphy et al., 1994, Olsson et al., 1987).

К N-концу от домена W располагаются домены, связывающие белки плазмы организма-хозяина – иммуноглобулины и альбумин. Иммуноглобулины и альбумин связываются с разными доменами. Как IgG-связывающих, так и альбумин-связывающих доменов у белка G несколько, и между такими доменами в составе одной молекулы наблюдается высокий уровень гомологии (Sjodahl, 1977, Guss et al., 1986, Murphy et al., 1994). По-видимому, такая структура возникла в результате дупликации участков генов этих белков (см. рис. 1).

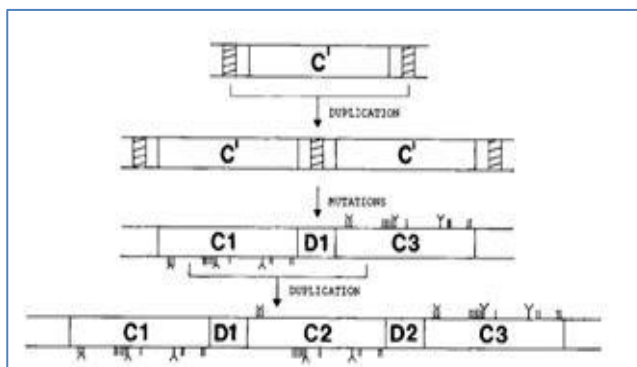


Рис. 1. Схема возможной эволюции участка гена белка G, кодирующего IgG-связывающий домен (Olsson et al., 1987).

Существуют формы белка G (G43, см. рис. 2), у которых альбумин-связывающие участки отсутствуют. Кроме того, альбумин-связывающая часть белка G полипептидной цепи может отщепляться протеазами (Murphy et al., 1994).

Специализированных IgG-связывающих доменов у белка G два либо три (C1-C3). Они разделены спейсерными участками (D1 и D2), как показано на рис. 2.

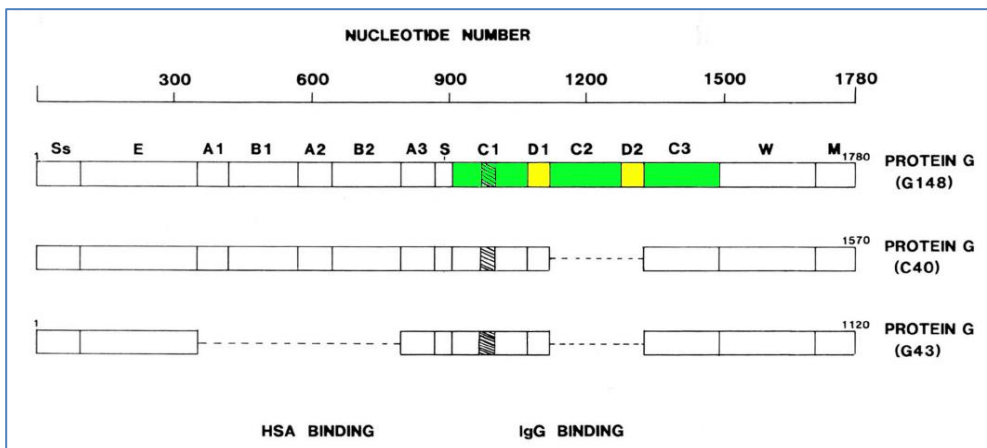


Рис. 2. Схема строения трёх вариантов белка G. Ss – сигнальная последовательность; E – функция не выяснена; A1-A3 – альбумин-связывающие домены; C1-C3 – IgG-связывающие домены; S – спейсерный участок; W – участок заякоривания в клеточной стенке; M – участок заякоривания в плазмалемме (Sjobring et al., 1991).

У белка G148, содержащего три IgG-связывающих домена, сродство к IgG на порядок выше, чем у других вариантов белка G, содержащих только два C-домена (Eliasson et al., 1989, Sjobring et al., 1991). Поэтому при получении данного аффинного носителя был использован рекомбинантный иммуноглобулин-связывающий фрагмент варианта G148, экспрессированный в прокариотической системе. На рис. 2 он выделен цветом.

Третичная структура IgG-связывающих доменов белка G – две антипараллельные β -шпильки, соединённые α -спиралью (см. рис. 3). Это – необычная структура, не встречавшаяся исследователям ранее и отличающаяся очень высокой термостабильностью (Gronenborn et al., 1991). Очень похожая структура IgG-связывающего домена двумя годами позже была обнаружена у белка L (Wikstrom et al., 1993). Связывание Fc-фрагмента происходит в области контакта между доменами CH2 и CH3, преимущественно в области петель (см. рис. 3а) (Sauer-Eriksson et al., 1995).

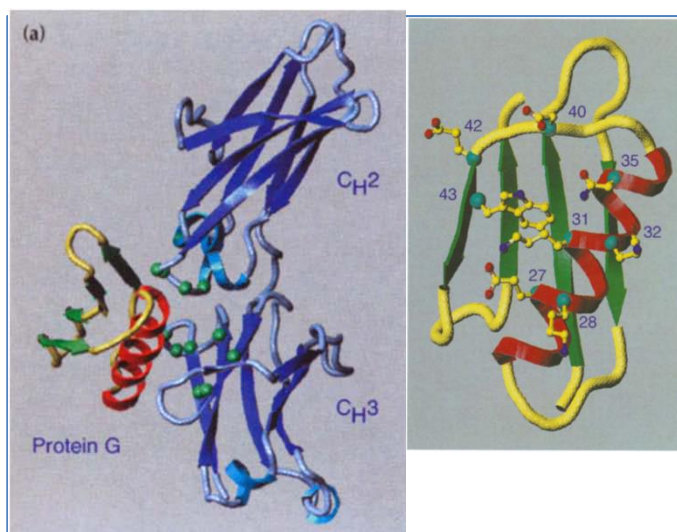


Рис.3. IgG-связывающий домен белка G
 а) в комплексе с Fc-участком IgG
 б) ключевые аминокислотные остатки (Sauer-Eriksson et al., 1995).

Ключевые аминокислотные остатки в IgG-связывающем домене белка G - Glu27, Lys28, Lys31, Gln32, Asn35, Asp40, Glu42 и Trp43 (см. рис. 3б). При этом связи в комплексе PrG-Fc преимущественно полярные (в комплексе PrA-Fc, напротив, преобладают гидрофобные контакты).

Белок G, как и белок A, связывает практически только иммуноглобулины класса G. Однако, как видно из табл. 1, белок G с бóльшим, чем белок A, сродством связывает IgG ряда животных, часто используемых в лабораторной практике, например, козы, крысы, коровы, овцы.

Вид животного	Антитела	Белок G	Белок A
человек	IgG	+++	+++
мышь		+++	+++
кролик		+++	+++
коза		+++	+
крыса		++	+
овца		+++	+
корова		+++	+
морская свинка		+	+++
хомяк		?	++
свинья		+	+++
лошадь		+++	+
осёл		+++	++
собака		+	+++
кошка		+	+++
обезьяна (резус)		+++	+++
человек		IgM	-
	IgA	-	+
	IgE	-	-
	IgD	-	-
	IgG1	+++	+++
	IgG2	+++	+++
	IgG3	+++	+
	IgG4	+++	+++
мышь	IgG1	++	+
	IgG2a	+++	+++
	IgG2b	+++	+++
	IgG3	+++	+++

Табл. 1. Сродство белков A и G к иммуноглобулинам человека и животных (по таблице, предоставляемой компанией Thermo Scientific (www.thermo.com/pierce), дополнена по (Huse et al., 2002)).

Список цитируемой литературы

- ELIASSON, M., ANDERSSON, R., OLSSON, A., WIGZELL, H. & UHLEN, M. 1989. Differential IgG-binding characteristics of staphylococcal protein A, streptococcal protein G, and a chimeric protein AG. *Journal of immunology*, 142, 575-81.
- GRONENBORN, A. M., FILPULA, D. R., ESSIG, N. Z., ACHARI, A., WHITLOW, M., WINGFIELD, P. T. & CLORE, G. M. 1991. A novel, highly stable fold of the immunoglobulin binding domain of streptococcal protein G. *Science*, 253, 657-61.
- GUSS, B., ELIASSON, M., OLSSON, A., UHLEN, M., FREJ, A. K., JORNVALL, H., FLOCK, J. I. & LINDBERG, M. 1986. Structure of the IgG-binding regions of streptococcal protein G. *The EMBO journal*, 5, 1567-75.
- HUSE, K., BOHME, H. J. & SCHOLZ, G. H. 2002. Purification of antibodies by affinity chromatography. *Journal of biochemical and biophysical methods*, 51, 217-31.
- MERINO, N., TOLEDO-ARANA, A., VERGARA-IRIGARAY, M., VALLE, J., SOLANO, C., CALVO, E., LOPEZ, J. A., FOSTER, T. J., PENADES, J. R. & LASA, I. 2009. Protein A-mediated multicellular behavior in *Staphylococcus aureus*. *Journal of bacteriology*, 191, 832-43.
- MURPHY, J. P., DUGGLEBY, C. J., ATKINSON, M. A., TROWERN, A. R., ATKINSON, T. & GOWARD, C. R. 1994. The functional units of a peptostreptococcal protein L. *Molecular microbiology*, 12, 911-20.
- OLSSON, A., ELIASSON, M., GUSS, B., NILSSON, B., HELLMAN, U., LINDBERG, M. & UHLEN, M. 1987. Structure and evolution of the repetitive gene encoding streptococcal protein G. *European journal of biochemistry / FEBS*, 168, 319-24.
- SAUER-ERIKSSON, A. E., KLEYWEGT, G. J., UHLEN, M. & JONES, T. A. 1995. Crystal structure of the C2 fragment of streptococcal protein G in complex with the Fc domain of human IgG. *Structure*, 3, 265-78.
- SJOBRING, U., BJORCK, L. & KASTERN, W. 1991. Streptococcal protein G. Gene structure and protein binding properties. *The Journal of biological chemistry*, 266, 399-405.
- SJODAHL, J. 1977. Structural studies on the four repetitive Fc-binding regions in protein A from *Staphylococcus aureus*. *European journal of biochemistry / FEBS*, 78, 471-90.
- WIKSTROM, M., SJOBRING, U., KASTERN, W., BJORCK, L., DRAKENBERG, T. & FORSEN, S. 1993. Proton nuclear magnetic resonance sequential assignments and secondary structure of an immunoglobulin light chain-binding domain of protein L. *Biochemistry*, 32, 3381-6.