ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ЗАРЯЖЕННЫМИ ГРУППАМИ АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ

Клюев С.А.

Белгородский государственный университет, г.Белгород

Исследовано взаимодействие между заряженными группами аминокислот $H_3N^+(CH_2)_nCOO^-$ (n= 1-4) и белковых фрагментов Lys-Asp / Lys-Glu методом PM3. Компьютерные модели сравнивались с данными ЯМР и дифракции х-лучей для белков (файлы из "The RCSB Protein Data Bank"). Рассмотрена концепция образования Н-связей применительно к заряженным группам.

Аминокислоты и белки имеют как положительно, так и отрицательно заряженные группы (например, H_3N^+- и ^-OOC – группы) [1]. Между ними возможно взаимодействие. Целью данной работы являлось изучение указанного взаимодействия с использованием полуэмпирического метода PM3 [2]. Рассмотрен гомологический ряд аминокислот $H_3N^+(CH_2)_nCOO^-$ (n=2-4), пептидные фрагменты цитохрома С и цитохром-С-пероксидазы.

Аминоэтановая кислота (глицин) – это аминокислота, содержащая две функциональные группы ($-NH_2$ и –COOH). Частицы данной аминокислоты могут существовать в виде молекул, биполярных ионов, катионов и анионов. У биполярного иона глицина аминогруппа является протонированной и положительно заряженной, а карбоксильная группа – депротонированной и отрицательно заряженной. Разноименно заряженные группы сближаются вследствие электростатического взаимодействия. При изучении взаимодействия между указанными группами выделены две конформации биполярного иона. У одной из них атом кислорода ^-OOC – группы расположен между двумя атомами водорода H_3N^+- группы (конформация I). В компьютерной модели расстояния между атомами водорода и кислорода больше суммы их радиусов Ван-дер-Ваальса. В другом случае атомы кислорода и водорода указанных групп расположены напротив друг друга и в компьютерных моделях происходит перекрывание сфер с радиусом Ван-дер-Ваальса (конформация II). Атом водорода, ковалентно связанный с атомом азота, внедряется в электронную плотность атома кислорода, что приводит к понижению энергии системы. В этом случае можно предполагать об образовании водородной связи (l = 1.72 Å).

Водородную связь часто рассматривают как кислотно-основное взаимодействие протонодонора (кислоты Бренстеда) с протоноакцептором [3]. В некоторых случаях к понятию водородной связи относят всю цепочку X-H...B, то есть связь между атомами X и B через водородный мостик (X-атом, ковалентно связанный с водородом; B – протоноакцептор). Признаки, свидетельствующие об образовании Н-связей: 1) при образовании водородных связей выделяется теплота – термохимическая мера энергии Н-связи; 2) расстояние между соседними атомами, участвующими в образовании водородной связи, значительно меньше суммы их Ван-дер-Ваальсовых радиусов; 3) водородная связь увеличивает длину связи X-H; 4) при образовании водородной связи полярность связи X-H возрастает; 5) протоны, участвующие в водородной связи, характеризуются более низкой электронной плотностью; 6) для межмолекулярных водородных связей обнаружено смещение кислотно-основного равновесия молекулярный комплекс ... ионная пара вправо при повышении полярности растворителя. Пункты (1) - (5) подходят для рассматриваемого случая.

Конформация II (полная энергия $E_п$ = - 1063.019 эВ) более устойчива, чем конформация I ($E_п$ = - 1062.813 эВ). Энергетический барьер перехода I $\rightarrow$ II составляет 0.001 эВ (Рис. 1).

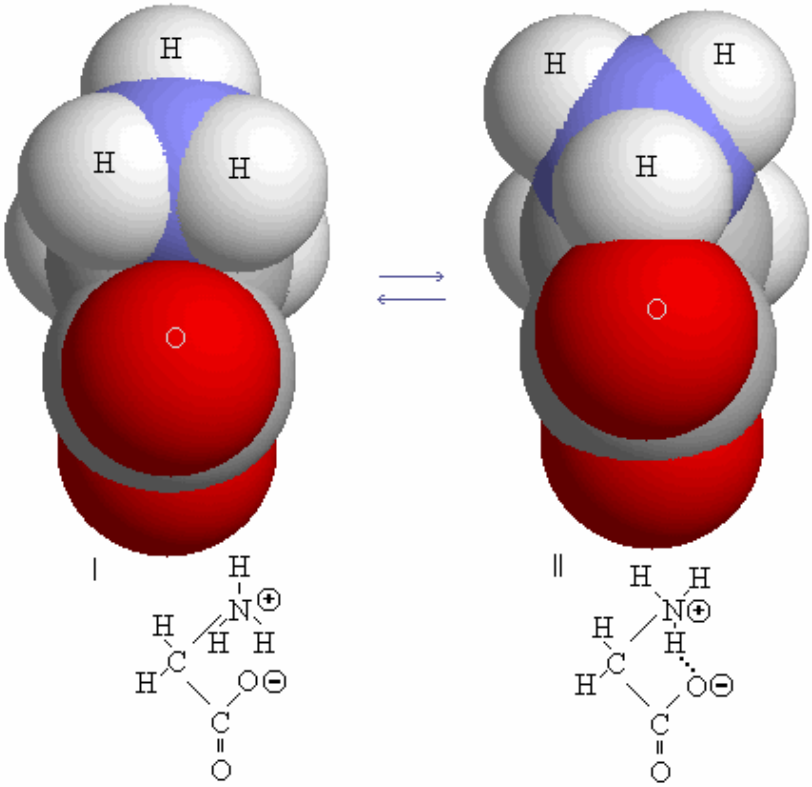

Рис. 1. Конформационный переход для глицина.

Отметим, что в данном случае заслоненная конформация (с торсионным углом 0^0) является наиболее устойчивой (Рис. 2).

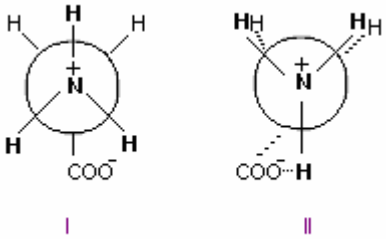

Рис. 2. Проекционные формулы для конформаций глицина. I – торсионный угол равен 600; II – торсионный угол равен 00.

3-аминопропановая кислота (β-аланин) – это гомолог аминоэтановой кислоты. В конформациях I и II биполярного иона данной аминокислоты атом кислорода $^-$OOC - группы и атомы водорода H_3N^+- группы расположены ближе по отношению к друг другу, чем у биполярного иона глицина. В компьютерной модели конформации I наблюдается перекрывание сфер с радиусом Ван-дер-Ваальса атома кислорода и двух атомов водорода, между которыми атом кислорода расположен. В компьютерной модели II аналогичным образом перекрываются сферы атома кислорода и атома водорода (l = 1.60 Å).

В конформациях I и II 4-аминобутановой кислоты рассматриваемые атомы расположены еще ближе по отношению к друг другу, чем в предыдущих двух. Для конформации II l = 1.54 Å.

5-аминопентановая кислота имеет большее число устойчивых конформаций, связанных со взаимной ориентацией заряженных групп. Кроме конформаций I и II, для данной

аминокислоты характерны конформации III и IV (Рис. 3). Еп = -1511.495 (I); -1511.620 (II); -1511.429 (III); -1511. 588 (IV) эВ.

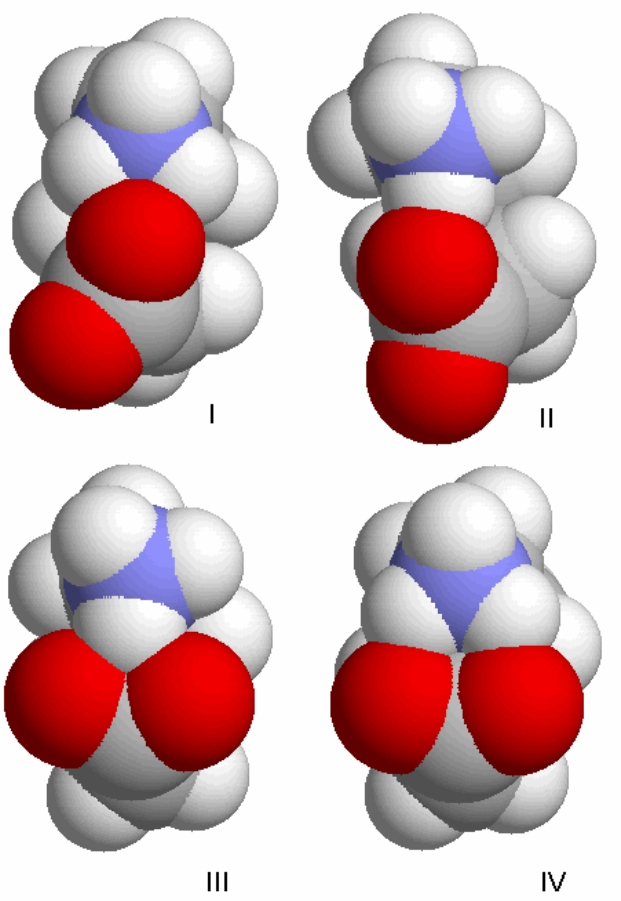

Рис. 3. Конформации 5-аминопропановой кислоты.

В белках имеется множество заряженных групп из-за наличия в них фрагментов таких аминокислот, как лизин, аспарагиновая кислота, аргинин и др. [4, 5]. Компьютерное моделирование дипептидных фрагментов лизина и аспарагиновой кислоты показало, что H_3N^+- и ^-OOC- группы могут ориентироваться по отношению к друг другу различным образом. Во многих случаях наблюдаются конформации аналогичные тем, что представлены на рис. 3. На рис. 4 и 5 показаны рассчитанная (PM3) и полученная из PDB-файла конформации фрагмента Lys-Glu.

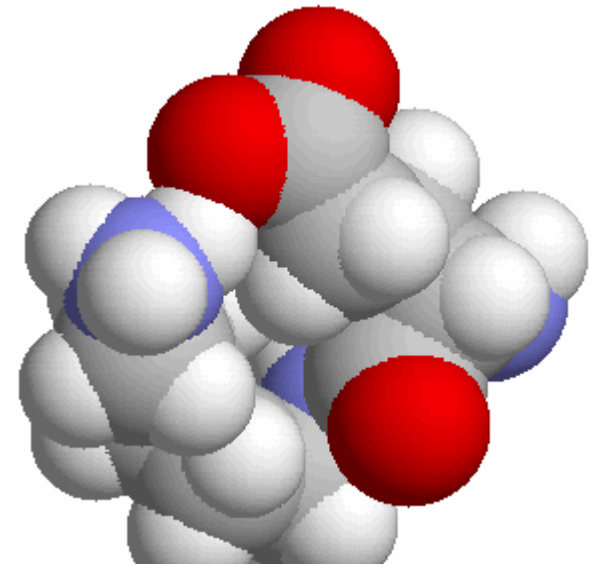

Рис. 4. Одна из рассчитанных конформаций белкового фрагмента Lys-Glu(PM3).

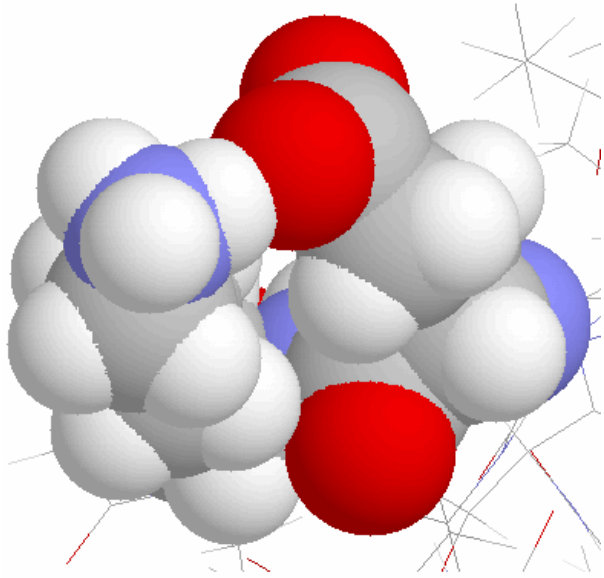

Рис 5. Конформация фрагмента Lys-Glu в цитохроме С (PDB-файл; ЯМР).

Наблюдаются лишь незначительные расхождения в расположении рассматриваемых заряженных групп.

В белках (PDB-файлы) H_3N^+- и ^-OOC- группы могут и не взаимодействовать друг с другом или же взаимодействовать слабо. На рис. 6 показано, что атом водорода H_3N^+ - группы (Lys) взаимодействует с одним из атомов кислорода ^-OOC-группы (Asp) в молекуле белка таким образом, что их сферы незначительно перекрываются. Такая конформация в рассчитанном дипептиде Lys-Asp является неустойчивой. Данное расхождение объясняется тем, что рядом с рассматриваемым дипептидным фрагментом расположены иные пептидные фрагменты, которые оказывают влияние на положение заряженных групп.

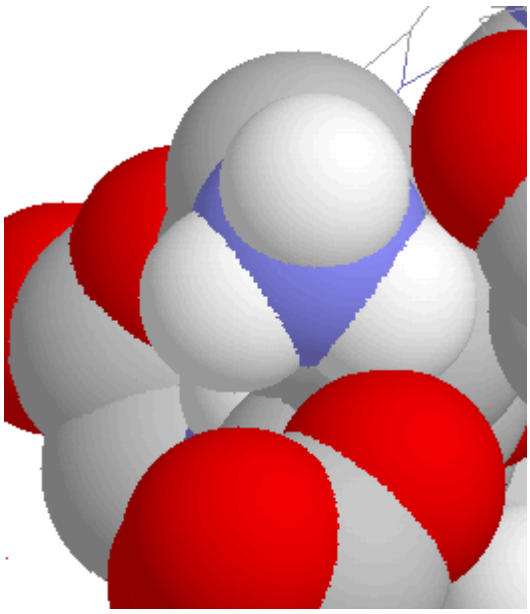

Рис. 6. Фрагмент дипептида Lys-Asp в цитохром-С-пероксидазе (PDB-файл; дифракция х-лучей).

Таким образом, в результате проведения компьютерного моделирования взаимодействия между заряженными группами глицина и его гомологов ($H_3N^+(CH_2)_nCOO^-$)показано, что ориентация заряженных групп по отношению к друг другу может быть различной и часто происходит внедрение атомов водорода протонированной H_3N^+-группы в электронную плотность атомов кислорода $^-$OOC-группы (расстояния между атомами водорода и кислорода меньше суммы их радиусов Ван-дер-Ваальса). В рассматриваемом гомологическом ряду сила указанного взаимодействия возрастает с увеличением числа метиленовых фрагментов в биполярном ионе. Расположение H_3N^+- и $^-$OOC-групп в белках аналогично их расположению в аминокислоте $H_3N^+(CH_2)_4COO^-$.

Литература

1. *Якубке Х.Д., Ешкайт Х.* Аминокислоты, пептиды, белки. М.: Мир,1985.456 с.
2. *Романова Т.А., Аврамов П.В.* Выбор квантово-химических методов для моделирования электронной аффинности аминокислот//Сборник материалов ИВТН-2003. С. 22.
3. *Москва В.В*. Водородная связь в органической химии//Соросовский образовательный журнал. 1999. №2. С. 58 - 64.
4. *Banci L., Bertini I., Gray H.B., Luchinat C., Reddiny I., Rosato A., Turano P*. Solution structure of oxidized horse heart cytochrome C//Biochemistry. 1997. V. 36. PP. 9867-9877.
5. *Goodin D.B., McRee D.E.* The asp-his-Fe triad of cytochrome C peroxidase controls the reduction potential, electronic structure, and coupling of the tryptophan free radical to the heme//Biochemistry. 1993. V. 32. PP. 3313-3324.