

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ЗАРЯЖЕННЫМИ ГРУППАМИ В АМИНОКИСЛОТАХ И ПЕПТИДАХ

С.А. Клюев

Южное отделение Федерального учреждения Российской академии наук Института океанологии им. П.П. Ширшова РАН, г. Геленджик, [Klyuev\\_Sergey@inbox.ru](mailto:Klyuev_Sergey@inbox.ru)

### Резюме

Исследовано взаимодействие между аммонийной и карбоксилатной группами в аминокислотах типа  $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$  ( $n = 1 - 4$ ),  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}(\text{X})\text{COO}^-$  ( $\text{X} = \text{H}, \text{CH}_3-, (\text{CH}_3)_2\text{CH}-, \text{CH}_3(\text{HO})\text{CH}-, \text{HOCH}_2-, \text{HSCH}_2-, \text{HOOCCH}_2-, ^-\text{OOCCH}_2-, \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2-, ^-\text{OOCCH}_2\text{CH}_2-$ ) и пептидах (содержащих Lys-Glu) методом компьютерного моделирования.

**Ключевые слова:** аминокислоты, пептиды, электростатическое взаимодействие, водородная связь, компьютерное моделирование

### Введение

Аминокислоты, пептиды имеют как положительно, так и отрицательно заряженные группы, среди которых можно выделить аммонийную ( $\text{H}_3\text{N}^+$ ) и карбоксилатную ( $-\text{COO}^-$ ) [Якубке, Ушкайт, 1985]. Взаимодействие между данными группами мало исследовано, но оно интересно тем, что водород протонированной аминогруппы способен приближаться к кислороду депротонированной карбоксильной группы на расстояние, характерное для водородной связи ( $H$ -связи) [Клюев, 2006, 2010]. В таком случае можно предположить, что наряду с ионной связью между группами образуется и  $H$ -связь (две компоненты взаимодействия). Представляется важным биологическое значение данного взаимодействия, поскольку в отсутствие воды, ослабляющей притяжение между  $\text{H}_3\text{N}^+$ - и  $\text{COO}^-$ -группами, оно может существенно влиять на трехмерную структуру пептидов и белков.

Можно считать, что между аммонийной и карбоксилатной группами образовалась водородная связь исходя из следующих общих положений:

1) Если  $H$ -связь образуется между нейтральными группами, то она может образоваться и между заряженными группами (после переноса протона):



$\text{X}$  и  $\text{Y}$  – функциональные группы.

2) Образование водородной связи, как правило, связано с перекрытием сфер (радиус Ван-дер-Ваальса) ковалентно связанного атома водорода и атома акцептора.

3) Образование  $H$ -связи приводит к уменьшению энергии системы [Москва, 1999; Соколов, 1981; Hadzi, 1997].

Целью данной работы являлось изучение взаимодействия между  $\text{H}_3\text{N}^+$ - и  $\text{COO}^-$ -группами на моделях аминокислот и пептидов типа  $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$  ( $n = 1 - 4$ ),  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}(\text{X})\text{COO}^-$  ( $\text{X} = \text{H}, \text{CH}_3-, (\text{CH}_3)_2\text{CH}-, \text{CH}_3(\text{HO})\text{CH}-, \text{HOCH}_2-, \text{HSCH}_2-, \text{HOOCCH}_2-, ^-\text{OOCCH}_2-, \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2-, ^-\text{OOCCH}_2\text{CH}_2-$ ) и -Lys-Glu- с использованием эмпирических, полуэмпирических и неэмпирических методов [Кларк, 1990].

### Основная часть

Взаимное расположение аммонийной и карбоксилатной групп может соответствовать конформации, при которой *H*-связь отсутствует. В этом случае потенциальная функция взаимодействия соответствует математическому выражению закона Кулона (электростатика), причем располагать точечные заряды целесообразно на трех атомах: N (+1), 2O (-0.5). Вращение вокруг связи C-N приводит к конформации с *H*-связью. В таком случае потенциальная функция взаимодействия усложняется:

$$U = U_1 + U_2 \quad (1);$$

$U$  – потенциальная функция взаимодействия,  $U_1$  – потенциальная функция кулоновского (электростатического) взаимодействия между заряженными группами,  $U_2$  – потенциальная функция *H*-связи. Потенциальную функцию *H*-связи представим в виде суммы потенциальных функций некулоновского взаимодействия Леннарда-Джонса ( $4\epsilon[(\sigma/r)^{12} - (\sigma/r)^6]$ ) [Кутепов, 2003] и кулоновского взаимодействия ( $U_3$ ) между атомами водорода и кислорода:

$$U_2 = 4\epsilon[(\sigma/r)^{12} - (\sigma/r)^6] + U_3 \quad (2);$$

$U_3$  – потенциальная функция кулоновского взаимодействия между атомами водорода и кислорода,  $\epsilon$  – глубина минимума функции,  $\sigma$  – поперечник жесткого кора,  $r$  – расстояние.

При рассмотрении конкретной конформации (конформера) функции  $U_1$  и  $U_3$  можно объединить.

Кроме потенциальной функции Леннарда-Джонса (“6-12”), предложено множество других потенциальных функций (Букингема, Морзе), связанных с аналитическими решениями. Данные функции описывают универсальные взаимодействия. Водородная связь характеризуется направленностью. Разработаны подходы, основанные на решении уравнения Шредингера (во многих случаях решения не являются аналитическими) [Кутепов, 2003].

Рассмотрим подробнее использование полуэмпирических методов для моделирования взаимодействия между аммонийной и карбоксилатной группами (пакеты программ WinMOPAC и MOPAC 2009). Далее в тексте приведены данные по методу PM3, если это не оговорено особо. Начнем рассмотрение с биполярного иона глицина (аминоэтановой кислоты), а затем – его производных. Частицы глицина 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 (единичный заряд распределен между атомами кислорода). Разноименно заряженные группы сближены из-за электростатического притяжения (рис. 1).

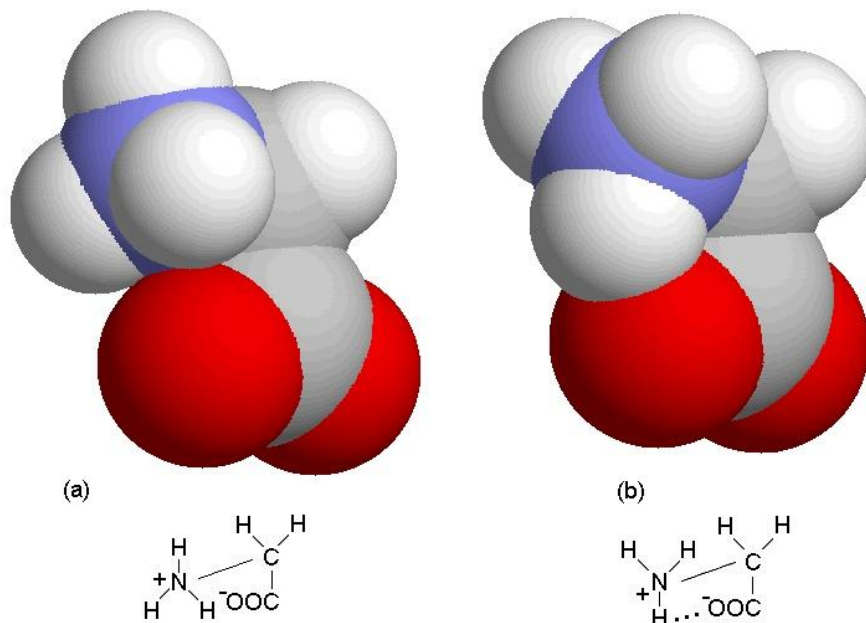


Рис. 1. Конформации глицина

Для изучения взаимодействия между указанными группами выделены две устойчивые конформации (конформеры) биполярного иона глицина (а) и (b). Для конформера (а) атом кислорода карбоксилатной группы располагается между двумя атомами водорода аммонийной группы (скошенная конформация). В компьютерной модели расстояния между атомами водорода и кислорода превышают сумму их Ван-дер-Ваальсовых радиусов. Для конформера (b) атомы кислорода и водорода указанных групп располагаются напротив друг друга (заслоненная конформация) и в компьютерных моделях сферы данных атомов перекрываются. Атом водорода, ковалентно связанный с атомом азота и имеющий дефицит электронной плотности, притягивает электронную плотность атома кислорода, что приводит к понижению энергии системы (электроны обобществляются между двумя атомами). Длина связи этого атома водорода с атомом азота увеличена, а дефицит электронной плотности на 0.125 ед. меньше по сравнению с остальными атомами водорода, что позволяет констатировать образование водородной связи ( $l = 1.72 \text{ \AA}$ ). Использование полумпирического метода AM1 дает несколько большее значение длины *H*-связи ( $l = 1.96 \text{ \AA}$ ). Конформация (b) (полная энергия  $E_n = -1063.019 \text{ эВ}$ ) более устойчива, чем конформация (а) (полная энергия  $E_n = -1062.813 \text{ эВ/моль}$ ). Энергетический барьер перехода (а)  $\rightarrow$  (b) крайне невелик и составляет 0.001 эВ/моль. Отметим, что в данном случае заслоненная конформация (с торсионным углом  $0^\circ$ ) является наиболее стабильной.

В конформациях (а) и (b) биполярного иона 3-аминопропановой кислоты (гомолога глицина,  $\beta$ -аланин) атом кислорода карбоксилатной группы и атомы водорода аммонийной группы расположены ближе по отношению друг к другу, чем у биполярного иона глицина. В компьютерной модели конформации (а) происходит перекрывание сфер с радиусом Ван-дер-Ваальса атома кислорода и двух атомов водорода, между которыми атом кислорода расположен. В компьютерной модели (b) аналогичным образом перекрывались сферы атома кислорода и атома водорода ( $l = 1.60 \text{ \AA}$ ). В конформациях (а) и (b) 4-аминобутановой кислоты рассматриваемые атомы расположены еще ближе, чем в предыдущих двух. Для конформации (b)  $l = 1.54 \text{ \AA}$ .

5-Аминопентановая кислота имела большее число устойчивых конформаций (конформеров), связанных с взаимной ориентацией заряженных групп, чем предыдущие аминокислоты. Кроме

конформаций (а) и (b) для данной аминокислоты характерны конформации (с) и (d) (рис. 2).

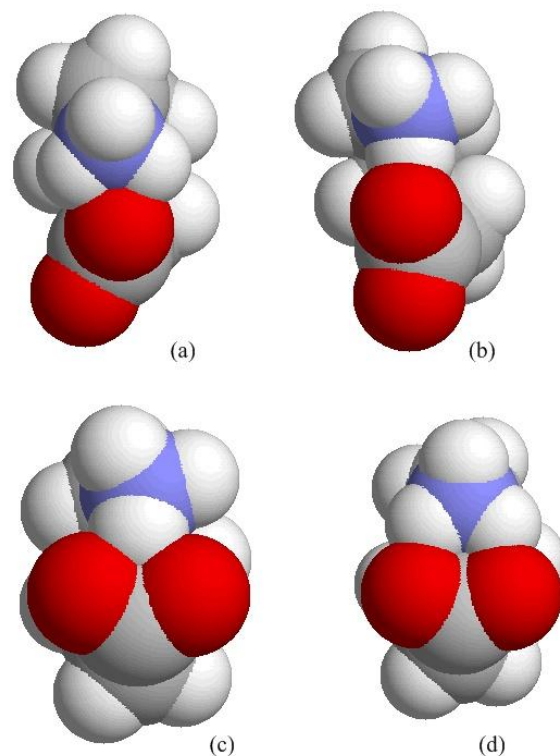


Рис. 2. Конформации 5-аминопентановой кислоты.

В таблице 1 приводятся значения полных энергий для конформеров аминокетановой кислоты и 5-аминопентановой кислоты. Разность между энергиями конформеров (а) и (b) для аминокетановой кислоты несколько меньше (по абсолютному значению), чем для 5-аминопентановой кислоты, что связано с большим сближением атомов водорода аммонийной группы с атомом кислорода карбоксилатной группы (имеет место незначительное перекрывание сфер) в конформере (а) 5-аминопентановой кислоты по сравнению с аналогичным конформером аминокетановой кислоты (перекрывание сфер отсутствует). Тем не менее, конформеры (b) более устойчивы, чем конформеры (а) для обеих аминокислот.

Таблица 1.

Аминокислоты	Полные энергии конформеров, эВ/моль				Разность энергий конформеров (а) и (b) по абсолютному значению, эВ/моль
	(a)	(b)	(c)	(d)	
аминоэтановая кислота	-1062.813	- 1063.019	-	-	0.206
5-аминопентановая кислота	-1511.495	-1511.620	-1511.429	-1511. 588	0.125

В случае рассмотрения моделей типа  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}(\text{X})\text{COO}^-$  наибольшие изменения параметров наблюдаются при замене атома водорода на заряженные группы. Например, замена атома водорода в глицине на  $\text{OOCCH}_2$ -группу вызывает увеличение длины водородной связи на 0.079 Å (PM3) и 0.207 Å (AM1), что связано со способностью заместителя непосредственно взаимодействовать с  $\text{H}_3\text{N}^+$ -группой. Замена водорода на  $\text{OOC}(\text{CH}_2)_2$ -группу приводит к еще большему увеличению расстояния между рассматриваемыми атомами. Корреляция структура-параметр при использовании методов PM3 и AM1 несколько различается. Влияние заместителей на параметры *H*-связи может быть обусловлено как индуктивным эффектом, так и их способностью непосредственно взаимодействовать с фрагментом, в котором имеется *H*-связь. Второй фактор играет существенную роль в данном случае. К тому же параметры *H*-связи зависят от типа конформера. Рассматриваемые заместители оказывают, главным образом, специфическое влияние на параметры *H*-связи. Гидратация несколько увеличивает длину *H*-связи.

На примере аминокислот показано, что применение метода PM6 в отсутствие растворителя (воды) приводит к модели, содержащей нейтральные группы ( $-(\text{H})_2\text{N}\dots\text{HOOC}-$ ), но в присутствии молекул воды стабильна структура с заряженными группами ( $-\text{N}^+\text{H}_3 \dots \text{OOC}-$ ). Система ведет себя иначе по сравнению со случаем, в котором используется метод PM3. Структуры с заряженными группами  $-\text{N}^+\text{H}_3 \dots \text{OOC}-$  получаются и при использовании неэмпирического метода (модель SCRF; B3LYP/6-311++G(d,P)).

В пептидах (белках) имеется множество заряженных групп из-за наличия в них фрагментов таких аминокислот, как Lys ( $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ ), Asp ( $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ ), Glu ( $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) и др. [Branden, Tooze; 1991; Schuler, Eaton, 2008]. Компьютерное моделирование дипептидных фрагментов Lys и Gly показывает, что аммонийная и карбоксилатная группы могут ориентироваться различным образом. Во многих случаях наблюдаются конформации, аналогичные тем, что представлены на рис. 2. На рис. 3 показан фрагмент Lys-Glu.

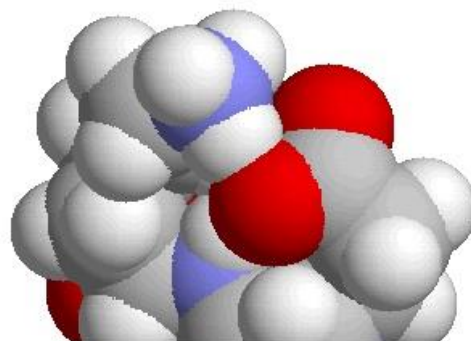


Рис. 3. Фрагмент рассчитанного пептида Lys-Glu.

Полипептидная цепь, содержащая несколько фрагментов Lys, Glu и других природных аминокислот, представлена на рис. 4. Отчетливо видны спирализованный и неспирализованный участки цепи. В левом верхнем углу находятся взаимодействующие заряженные группы Lys и Glu.

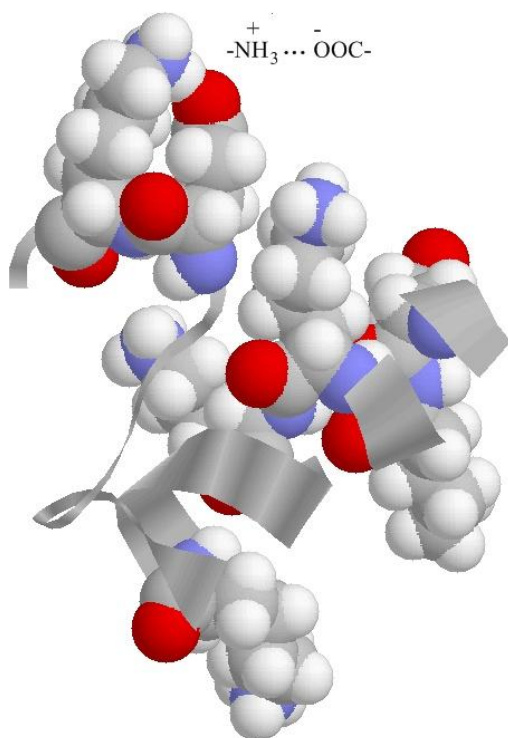


Рис. 4. Пептид, содержащий фрагменты природных аминокислот, среди которых выделены Lys и Glu.

Анализ структур, представленных в информационной системе “The Protein Data Bank” (объекты исследованы методами ЯМР-спектроскопии и дифракции X-лучей) [Bergman, 2008] показывает, что аммонийная и карбоксилатная группы во многих случаях располагаются на расстояниях, близких к рассчитанным.

К факторам, стабилизирующим трехмерную структуру пептидов и белков, обычно относят ионные связи (электростатическая природа), водородные связи (электростатическая и донорно-акцепторная природа), гидрофобные взаимодействия (энтропийная природа) и дисульфидные -S-S- связи (ковалентные). Ионные связи рассматриваются отдельно от водородных связей (первые и вторые связи образуются между различными группами атомов). Результаты данного моделирования свидетельствуют о том, что существуют группы атомов (аммонийная и карбоксилатная), взаимодействие между которыми включает как ионную компоненту, так и компоненту, связанную с образованием водородной связи. Водородная компонента является непрочной по

сравнению с ионной составляющей, что делает возможным вращение атомных групп с определенным энергетическим барьером.

### Заключение

В результате проведенного компьютерного моделирования взаимодействия между заряженными группами биполярного иона глицина и его производных показано, что ориентация заряженных групп может быть различной и часто происходит вытягивание атомов водорода аммонийных групп в электронную плотность атомов кислорода карбоксилатных групп (расстояния между атомами водорода и кислорода меньше суммы их радиусов Ван-дер-Ваальса). В ряду  $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$  ( $n = 1-4$ ) сила указанного взаимодействия возрастала с увеличением числа метиленовых фрагментов в биполярном ионе. Для соединений  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}(\text{X})\text{COO}^-$ ,  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}(\text{X})\text{CH}_2\text{COO}^-$  влияние многих заместителей на *H*-связь специфично, что объясняется прямым взаимодействием заместителей с  $-\text{N}^+\text{H}_3 \dots \text{COO}^-$  фрагментом. Расположение аммонийной и карбоксилатной групп в пептидах аналогично их расположению в аминокислоте  $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4\text{COO}^-$ . Биологическое значение рассматриваемого взаимодействия связано с его участием в формировании пространственной структуры пептидов (белков).

### Литература

1. Якубке Х.Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. – М.: Мир. 1985. 456 с.
2. Клюев С.А. Конформеры карнозина // Биофизика. 2006. Т. 51. № 4. С. 669-672.
3. Клюев С.А. Информационные технологии в биохимическом образовании // Современные информационные технологии и ИТ-образование. V-я международная НПК. Сборник материалов. Москва. 2010. <http://2010.it-edu.ru/pages>.
4. Москва В.В. Водородная связь в органической химии // Соросовский образовательный журнал. 1999. №2. С. 58-64.
5. Водородная связь / Под ред. Н.Д. Соколова. – М.: Наука, 1981. 399с.
6. Theoretical treatment of hydrogen bonding / Ed. by D. Hadzi. Chichester: Wiley. 1997. 510 p.
7. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир. 1990. 383 с.
8. Вода: структура, состояние, сольватация. Достижения последних лет / Отв. ред. А.М. Кутепов. – М.: Наука. 2003. 404 с.

9. Branden C., Tooze J. Introduction to protein structure. Garland Publ. 1991. 302 p.
10. Schuler B., Eaton W.A. Protein folding studied by single-molecule FRET // Curr. Opin. Struct. Biol. 2008. V. 18. P. 16-26.
11. Berman H. M. The Protein Data Bank: a historical perspective // Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography. 2008. A64 (1). P. 88-95.

### COMPUTATIONAL MODELING OF INTERACTION BETWEEN CHARGED GROUPS IN AMINO ACIDS AND PEPTIDES

S. A. Klyuev

The Southern Branch of the Federal Institution of Russian Academy of Sciences of the P.P. Shirshov Institute of Oceanology, Gelendjik, [Klyuev\\_Sergey@inbox.ru](mailto:Klyuev_Sergey@inbox.ru)

The interaction between ammonia and carboxylate groups in amino acids such as  $H_3N^+(CH_2)_nCOO^-$  ( $n = 1 - 4$ ),  $H_3N^+CH(X)COO^-$  ( $X = H-, CH_3-, (CH_3)_2CH-, CH_3(HO)CH-, HOCH_2-, HSCH_2-, HOOCCH_2-, ^-OOCCH_2-, HOOCCH_2CH_2-, ^-OOCCH_2CH_2-$ ) and peptides (containing Lys-Glu) was investigated by computational modeling method.

**Keywords:** amino acids, peptides, electrostatic interaction, hydrogen bond, computational modeling