

Взаимодействие радикалов в полипептидах

В.А. Дементьев

Исследованы возможные взаимодействия между соседними радикалами аминокислотных остатков. Исследование выполнено с помощью системы ХемОфис на моделях самых коротких пептидов в конформации α -спирали. В каждой модели должно быть 4 аминокислотных остатка, чтобы образовался один виток α -спирали, стабилизированный водородной связью. Это нужно, чтобы не было возможностей для внутренних вращений в пептидном скелете. Тогда можно с помощью внутренних вращений в скелетах радикалов добиваться сближения атомов двух соседних радикалов и исследовать вид потенциальной ямы, в которой могут совершаться вращательные относительные колебания этих двух радикалов. Глубина этой потенциальной ямы будет характеризовать степень дополнительной прочности в данном участке полипептида, то есть степень дополнительной супрамолекулярности, наряду с прочностью, обеспечиваемой водородными связями в скелете α -спирали.

Цель такого исследования – найти наиболее прочные участки полипептидов, менее всего подверженные разрушительному влиянию теплового движения в окружающей среде. На основе таких находок можно внести в сценарий Галимова самоорганизации примитивного генетического кода модификацию, позволяющую объяснить преимущественное выживание сложных полипептидных текстов. Без этой модификации невозможно ответить на важный спорный вопрос:

– если добиологический генетический код формировался последовательностью случайных синтезов полипептидов из отдельных аминокислот, то каким образом могли быть отобраны именно сложные тексты, проявляющие ценные биохимические функции?

Предлагается физическая гипотеза, позволяющая ответить на этот вопрос:

Случайно сформированная пептидная цепь с какой-то вероятностью обязательно разрушается тепловым движением окружающей среды и внутренними движениями в самой цепи. Механизм разрушения исследован в работах Грибова и Дементьева (А. Волновые движения в молекулярных наноструктурах: результаты компьютерных экспериментов. Журнал структурной химии, 2010, Том 51, № 2, 331-336. Б. Изоморфизм в минералах и механохимия. Геохимия, 2010, № 4, 430-433). Количественные расчеты показали, что на качественном уровне этот механизм проявляется в форме простых правил.

1. Разрушение происходит скорее в регулярных участках молекулярных цепей, чем в боковых ответвлениях.
2. С накоплением колебательной энергии в цепи разрушение скорее происходит в одинарной валентной связи, чем в кратной.
3. Циклы (даже без сопряженных связей) наименее подвержены тепловым разрушениям. Этим, в частности, объясняется прочность супрамолекулярных систем и их способность к самовосстановлению.

Из этих правил следует предположение, что соседство двух сложных радикалов может привести к упрочнению данного участка цепи, состоящего из данных аминокислотных остатков. Для этого с помощью внутренних вращений некоторые атомы соседних радикалов должны сблизиться настолько, чтобы между ними возникли нехимические связи – водородные или типа ван дер Ваальса. Эти связи создадут цикл или циклы, которые и не

позволят интенсивному тепловому движению разрушить однократные валентные связи, соединяющие данные аминокислотные остатки в пептидной цепи.

Таким образом, в пептидном тексте могут существовать некоторые «прочные слоги», которые не разрушаются, будучи однажды случайно сформированными. «Слабые слоги», не содержащие определённых пар аминокислотных радикалов, могут более или менее свободно разрушаться тепловым движением. Из вторичного пептидного материала, полученного разрушением сравнительно длинных пептидных текстов, могут случайно возникать любые комбинации «слов» разного качества. Однако новые тексты, содержащие большое число слабых слогов, будут разрушаться с большими вероятностями, чем тексты, содержащие большое число сильных слогов. И в сценарии эволюции по Галимову станет проявляться механизм эволюции по Дарвину, обрекающий слабых на вымирание. Выживать станут случайные сильные тексты, которые своей принципиальной сложностью могут породить полезные биохимические функции. А это уже – начало биологической эволюции.

Ради превращения этой гипотезы в работоспособную теорию проведены описанные ниже компьютерные эксперименты. Перебирались все пары аминокислотных остатков и выяснялось, какие пары могут быть основой формирования сильных слогов полипептидных текстов. Это выясняется на моделях, формируемых системой ХемОфис, программой Chem3D Pro с помощью инструмента text, в окно которого вводится текстовая формула

HGlyR1R2GlyOH,

где R1R2 – исследуемая пара аминокислотных остатков. Два Gly вводятся для того, чтобы возникла водородная связь, стабилизирующая виток α -спирали. С радикалами Gly у радикалов R1 и R2 не может быть никаких взаимодействий. Это хорошо видно на примере пептида

HGlyAlaAlaGlyOH, модель которого показана на рисунке 1.

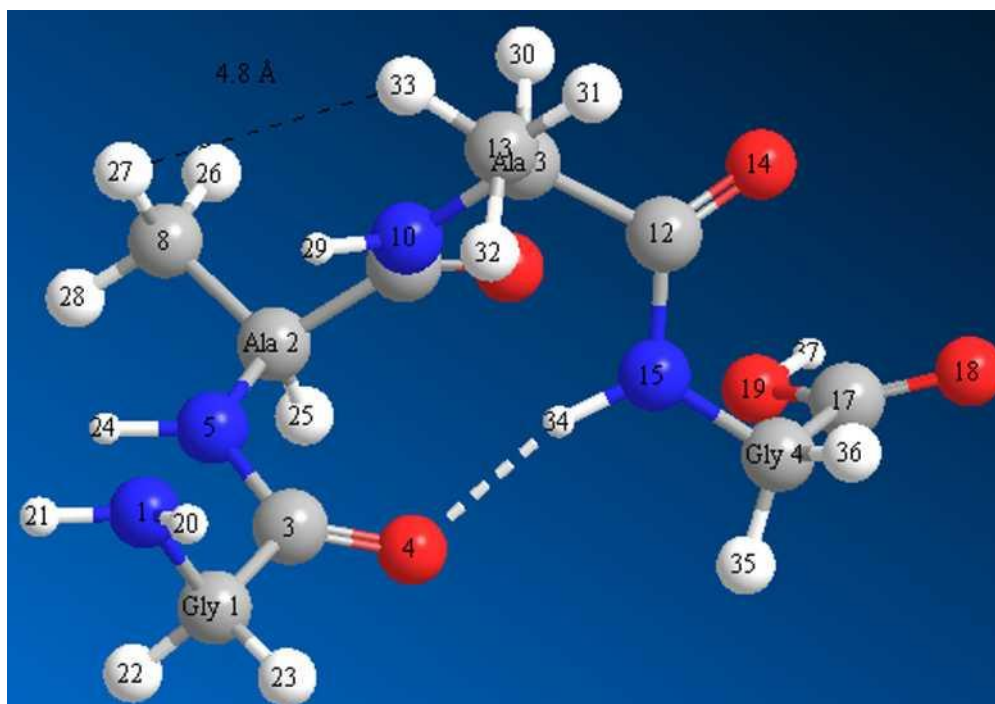


Рис. 1. Начало пептидной цепи – это атом 1 остатка Gly1. Конец цепи – это атом 17 остатка Gly4. Радикалы CH_3 соседних остатков Ala2 и Ala3 находятся настолько далеко друг от друга, что дистанция 4.8 Å между их ближайшими протонами 27 и 33 превышает предел, за которым

исчезают силы ван дер Ваальса. И никакие внутренние вращения радикалов CH_3 не могут сократить эту дистанцию. Тем большие дистанции характеризуют взаимные расположения радикалов CH_3 с радикалами Н остатков Gly1 (протон 23) и Gly4 (протон 36).

Из этого примера видно, что разные участки короткого пептида обладают разной прочностью по отношению к разрушительному действию теплового движения. Самыми незащищенными оказываются скелеты остатков Gly1 и Gly4. Остаток Gly1 может быть отщеплен в результате накопления теплового колебательного возбуждения в одинарной связи Gly1-C3. И в результате случайной встречи с другим, более сложным аминокислотным остатком может произойти замещение на этот другой остаток. В результате может возникнуть другой, более сложный пептидный текст той же длины. Остаток Gly4 может быть отщеплен в результате накопления теплового колебательного возбуждения в одинарной связи Gly4-N15. Остатки Ala2 и Ala3 защищены от теплового разрушения несколько лучше. Их скелетные связи Ala3—C12 и аналогичная связь при Ala2 входят в довольно протяженный цикл, замыкаемый водородной связью, показанной белым пунктиром. Это не очень прочный цикл, но его прочность усилится, как только к цепи присоединится пятый аминокислотный остаток. Тогда, в дополнение, возникнет водородная связь между Ala2 и пятым остатком. В результате тепловая прочность скелетов всех остатков, кроме крайних, усилится.

Следовательно, самыми слабыми слогами в пептидном тексте являются начальный и конечный аминокислотные остатки цепи, если эти остатки не содержат радикалов, способных вступать в нехимическую связь с ближайшими соседями по цепи. Менее слабыми слогами можно считать последовательность внутренних «букв» пептидного текста, если эта последовательность содержит не менее четырёх букв и если никакие из двух соседних «букв» не взаимодействуют друг с другом вне скелета α -спирали своими сложными радикалами. В остальных случаях внутреннюю часть текста (без крайних букв) следует считать сильным слогом, не поддающимся тепловому разрушению при нормальных температурах. И если внести эти правила, по которым разрушаются полипептиды, в сценарий Галимова, то имитационные алгоритмы должны автоматически привести к отбору такого первичного генетического кода, в котором длительное историческое развитие приводит к накоплению полипептидов со сложными последовательностями аминокислотных остатков и к подавлению простых полипептидных текстов.

Заметим, что не имеет особого смысла проводить имитацию работы модифицированного сценария Галимова. Можно воспользоваться результатами работ Варфоломеева, в которых показано, что в процессе многократной сборки-разборки биополимерных цепей случайного состава происходит накопление тех форм цепей, которые имеют пусть слабое преимущество в сборке перед другими формами. В работах Варфоломеева не было определено, каков механизм возникновения такого преимущества. В данных модельных экспериментах найден физический механизм, дающий преимущество сложным полипептидам по сравнению с простыми.

Упомянутые имитационные алгоритмы и программы, конечно, не смогут предсказать, какие полезные биохимические функции появятся у полипептидов со сложными аминокислотными текстами. Но само преимущественное накопление в первичном генетическом коде таких сложных полипептидов является не случайным залогом появления сложной биохимической функциональности у случайно закодированных белковых молекул.

На следующем этапе работы следует воспользоваться нашей ранее изложенной идеей, что сама функциональность белка определённой первичной структуры является залогом его долгожительства в естественных процессах многократной сборки-разборки, поскольку белок, обладающий определённой функцией, на некоторое время обязательно прячется в специфической линии задержки и на это время вообще избегает разрушения. В то же время, белок, не

реализовавший никакой функции, не получает такого убежища. Поэтому он с большей вероятностью будет стёрт с лица раннего биологического мира.

Составлена таблица пар аминокислотных остатков, способных взаимодействовать в соседстве своими радикалами. Из приведенных выше соображений ясно, что глицин в этот список входить не может. В последнем столбце таблицы приведено числовое значение признака силы «слога» в белковом тексте. Слабые слоги никак не обозначены, а в программе учета силы слогов таким слогам приписывается признак 0. Сильные слоги отмечены признаком 1. Сверхсильные слоги отмечены признаком 2.

Номер пары	Состав пары с номерами из списка остатков	Энергия связи радикалов в яме вДВ, kcal/mole	Дистанция между ближайшими атомами радикалов, Å	Признак силы слога в белковом тексте
1	AlaVal 2 - 3	4	3.4	
2	AlaLeu 4	4.06	3.25	
3	AlaIle 5	4.34	3.05	
4	AlaPhe 6	0.23	3.21	
5	AlaPro ¹⁾ 7	0.17	2.08	
6	AlaTrp 8	5.5	2.45; 2.64	
7	AlaSer ²⁾ 9		>3	
8	AlaThr ³⁾ 10		>3	1
9	AlaMet 11	0.4	2.36	
10	AlaAsn 12	0.0	2.99	
11	AlaGln ³⁾ 13		>3	
12	AlaCys ⁴⁾ 14	0.0	3.7	
13	AlaAsp 15	2.0	2.98	
14	AlaGlu ³⁾ 16	0.0	2.92	
15	AlaTyr 17		>3	
16	AlaHis ³⁾ 18	0.0	>3	
17	AlaLys 19	0.0	2.08	
18	AlaArg ²⁾ 20	0.0	2.3	
20	ValVal 3 - 3	0.0	2.5	
21	ValLeu	4.0	2.34	
22	ValIle	0.0	2.39	
23	ValPhe	0.0	3.21	
24	ValPro	0.0	2.23	
25	ValTrp	0.0	2.1	
26	ValSer	0.0	2.1	
27	ValThr	0.0	2.1	
28	ValMet	0.0	2.69	
29	ValAsn ³⁾ 12	0.0	2.43	1
30	ValGln ³⁾ 13	0.0	>3	1
31	ValCys	0.0	2.08	
32	ValAsp ³⁾ 15	0.0	3.2	1
33	ValGlu ³⁾ 16	1.1	2.72	1
34	ValTyr	0.0	3.3	
35	ValHis	0.0	2.9	
36	ValLys	0.0	2.9	
37	ValArg	3.0	2.9	
38	LeuLeu 4 -4	5.0	2.28	
39	LeuIle	4.0	2.56	
40	LeuPhe	0.0	2.44	
41	LeuPro	1.1	2.26	

42	LeuTrp	2.0	2.76	
43	LeuSer	5.0	2.71	
44	LeuThr	4.0	2.1	
45	LeuMet	3.5	2.6	
46	LeuAsn	4.4	2.32	
47	LeuGln	1.0	2.2	
48	LeuCys	0.5	2.02	
49	LeuAsp	1.0	2.07	
50	LeuGlu 16	11.0	2.3	1
51	LeuTyr	2.0	2.6	
52	LeuHis		>3	
53	LeuLys ²⁾ 19	1.0	2.52	1
54	LeuArg ^{2,5)} 20	23.0	2.3	1
55	IleIle 5 - 5	0.0	2.51	
56	IlePhe		>3	
57	IlePro	1.6	2.4	
58	IleTrp	3.3	2.8	
59	IleSer		>3	
60	IleThr	1.0	2.2	
61	IleMet	1.0	2.9	
62	IleAsn 12	15.4	2.4	1
63	IleGln	1.2	2.1	
64	IleCys	1.1	2.06	
65	IleAsp 15	13.2	1.98	1
66	IleGlu	4.0	2.1	
67	IleTyr 17	11.0	2.9	1
68	IleHis		>3	
69	IleLys	2.0	2.3	
70	IleArg	2.3	2.25	
71	PhePhe ⁶⁾ 6 - 6	7.0	2.9	
72	PhePro		>3	
73	PheTrp ⁶⁾ 8	> 30	2.6	1
74	PheSer	0	2.9	
75	PheThr	0	2.2	
76	PheMet	3.4	2.2	
77	PheAsn 12	14.2	2.4	1
78	PheGln	5.0	2.6	
79	PheCys	4.0	2.08	
80	PheAsp	3.1	2.9	
81	PheGlu	4.2	2.11	
82	PheTyr	5.0	3.0	
83	PheHis	5.5	1.9	
84	PheLys	1.0	2.6	
85	PheArg	9.4	1.95	
86	ProPro 7 - 7	Две пары протонов связаны вДВ силами	1.19, 1.81	1
87	ProTrp	3.9	2.19	
88	ProSer ²⁾		>3	
89	ProThr ³⁾		>3	
90	ProMet	3.1	2.1	
91	ProAsn 12	12.1	2.6	1
92	ProGln ²⁾		>3	
93	ProCys	1.4	2.4	

94	ProAsp	4.0	2.5	
95	ProGlu ³⁾ 16	4.0	1.8	1
96	ProTyr 17	15.8	2.6	1
97	ProHis	0	2.3	
98	ProLys ⁶⁾	0	1.95	
99	ProArg ²⁾ 20	30	2.3	1
100	TrpTrp ⁶⁾ 8 - 8	22	1.9	1
101	TrpSer	8.0	2.0	
102	TrpThr	1.0	2.25	
103	TrpMet	2.0	2.3	
104	TrpAsn	7.0	2.8	
105	TrpGln 13	Возможны две водородные связи	2.4; 1.8	2
106	TrpCys	1.0	2.3	
107	TrpAsp	0	2.3	
108	TrpGlu	3.0	2.7	
109	TrpTyr 17	9.0; водородная связь	2.3	2
110	TrpHis 18	10.0	2.8	1
111	TrpLys	1.0	2.7	
112	TrpArg 20	27.5	2.1	
113	SerSer ²⁾ 9 -9	водородная связь	2.09	2
114	Ser ²⁾ Thr 10	водородная связь	2.07	2
115	SerMet	0	2.2	
116	SerAsn 12	Возможны две разные водородные связи	1.83; 2.3	2
117	SerGln		>3	
118	SerCys	0	2.3	
119	SerAsp 15	7.0 Возможны две разные водородные связи	1.8; 1.9	2
120	SerGlu 16	Две водородные связи одновременно	2.3; 2.1; 1.9	2
121	SerTyr		>3	
122	SerHis 18	Возможны две разные водородные связи	2.4; 2.4	2
123	SerLys 19	водородная связь	1.9	2
124	SerArg 20	Две водородные связи одновременно	2.3; 2.1	2
125	ThrThr 10 - 10	7.0; водородная связь	2.1	2

126	ThrMet	7.0	2.5	
127	ThrAsn 12	15.0; Возможны две разные водородные связи	2.3; 1.8	2
128	ThrGln 13	Две водородные связи одновременно	2.1; 1.9	2
129	ThrCys		>3	
130	ThrAsp 15	7.0; Возможны две разные водородные связи	1.8; 1.9	2
131	ThrGlu 16	6.0; Две водородные связи одновременно	2.1; 1.8	2
132	ThrTyr	0	2.7	
133	ThrHis 18	6.0; водородная связь	2.5	2
134	ThrLys 19	водородная связь	2.8	2
135	ThrArg 20	12.0; Две водородные связи одновременно	2.3; 2.2	2
136	MetMet 11 -11	2.4	2.5	
137	MetAsn		>3	
138	MetGln		>3	
139	MetCys	0	2.89	
140	MetAsp		>3	
141	MetGlu		>3	
142	MetTyr		>3	
143	MetHis		>3	
144	MetLys		>3	
145	MetArg		>3	
146	AsnAsn ³⁾ 12 - 12		>3	
147	AsnGln 13	7.0; водородная связь	2.09	2
148	AsnCys		>3	
149	AsnAsp 15	8.0; Две водородные связи одновременно	2.1; 2.2	2
150	AsnGlu	18.0; водородная связь	2.14	2
151	AsnTyr	6.0; водородная связь	2.25	2
152	AsnHis	6.0; водородная	1.9	2

		связь		
153	AsnLys	8.0; водородная связь	1.9	2
154	AsnArg	8.0; Возможны три разные водородные связи	2.0	2
155	GlnGln 13 - 13		>3	
156	GlnCys	4.0	2.2	
157	GlnAsp 15	5.0; Возможны две разные водородные связи	2.09; 2.24	2
158	GlnGlu	14.0; Возможны две разные водородные связи	2.2; 2.2	2
159	GlnTyr	9.0; водородная связь	2.3	2
160	GlnHis	5.0; водородная связь	2.1	2
161	GlnLys	4.0; водородная связь	2.0	2
162	GlnArg	10.0; Две водородные связи одновременно	2.2	2
163	CysCys 14 - 14	1.0	2.9	
164	CysAsp	5.0	2.5	
165	CysGlu		>3	
166	CysTyr		>3	
167	CysHis		>3	
168	CysLys	0	2.91	
169	CysArg		>3	
170	AspAsp 15 - 15	2.0; водородная связь	2.6	2
171	AspGlu 16	7.2; Две водородные связи одновременно	2.07; 2.2	2
172	AspTyr		>3	
173	AspHis		>3	
174	AspLys 19	4.0; водородная связь	1.9	2
175	AspArg 20	13.0; Две водородные связи одновременно	2.2	2
176	GluGlu 16 - 16	9.0;	2.2	2

		водородная связь		
177	GluTyr	12.0; водородная связь	2.2	2
178	GluHis	4.0; водородная связь	2.4	2
179	GluLys	3.0; водородная связь	2.2	2
180	GluArg	8.0; Две водородные связи одновременно	2.2	2
181	TyrTyr 17 - 17	4.0; водородная связь	2.1	2
182	TyrHis	11.0; водородная связь	2.2	2
183	TyrLys	5.0; водородная связь	2.1	2
184	TyrArg	15.0; Две водородные связи одновременно	2.1; 2.1	2
185	HisHis18 - 18		>3	
186	HisLys 19	4.0; водородная связь	2.3	2
187	HisArg	6.0; водородная связь	2.3	2
188	LysLys		>3	
189	LysArg		>3	
190	ArgArg		>3	

- 1) Pro – особый остаток с радикалом в форме пятичленного цикла. Атомы пептидного скелета входят в этот цикл, и это приводит к двум следствиям. Жесткость цикла не позволяет радикалу конформационно подстраиваться во взаимодействии с соседним радикалом, что и объясняет малую глубину ямы вДВ. С другой стороны, цикл увеличивает прочность пептидного скелета в отношении теплового разрушительного воздействия.
- 2) способен образовывать водородные связи со скелетом пептидной цепи в различных конформациях, тем самым упрочняя свой собственный участок скелета.
- 3) способен образовывать водородные связи со скелетом пептидной цепи в различных конформациях, тем самым упрочняя свой собственный участок скелета. Но в одной из конформаций он образует водородную связь даже с концевым протоном глицина, тем самым, защищая и концевой глицин от разрушения тепловым движением.
- 4) Cys – способен образовывать серные мостики с удалённым Cys, обеспечивая устойчивость элементов третичной структуры белка.

- 5) Когда длинноцепочечный радикал, как Arg, попадает в глубокую яму, образованную взаимодействием с соседним радикалом сложности Leu и выше, то возникает довольно обширная полость в кольцевой супрамолекулярной структуре. Такая полость может быть кандидатом на часть активной полости в будущем ферменте.
- 6) При сближении этих радикалов возникает очень удобная полость, куда может поместиться малая молекула. При этом произойдет усиление связи между радикалами.

Из приведенной таблицы можно увидеть, какой сложности должен получаться случайный белковый текст, если один и тот же аминокислотный набор будет участвовать в циклах автокаталитической самосборки и теплового разрушения возникающих полипептидов.