

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****РАСЧЁТ И АНАЛИЗ ФРАКТАЛЬНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ ДЛЯ БЕЛКОВЫХ АМИНОКИСЛОТ В РАЗЛИЧНЫХ КОНФОРМАЦИОННЫХ СОСТОЯНИЯХ***В.Ю. Григорьев^{1*}, Л.Д. Григорьева²*¹Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: beng@ipac.ac.ru²Факультет фундаментальной физико-химической инженерии МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 51

Изучен ряд из 20 белковых аминокислот. Рассчитаны 4 типа фрактальных дескрипторов для 2-х конформационных состояний: α -спираль и одноцепочечная альфа-структура. На основе анализа полученных результатов установлено, что при изменении конформационного состояния аминокислот (α -спираль \rightarrow β -структура) значимых изменений во фрактальном дескрипторе D_{tot} , при расчёте которого используются все атомы молекулы, не наблюдается. Однако, более специфические дескрипторы D_{val} , D_{vdw} и D_{unb} , которые отражают совокупность валентно связанных, находящихся в ван-дер-ваальсовом контакте и несвязанных атомов соответственно, оказываются более чувствительными к конформационному переходу. Для ряда из 7 аминокислот установлен рост величин D_{val} , D_{vdw} и падение величины D_{unb} .

Ключевые слова: аминокислоты; фрактальные дескрипторы; α -спираль; β -структура

DOI: 10.18097/BMCRM00070

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых вопросов в молекулярной биологии является выявление связи между физиологической ролью белков и их первичной структурой. Хорошо известно, что функции белков и их пространственная структура в значительной степени определяются последовательностью аминокислотных остатков [1, 2]. В качестве одного из подходов для выявления и анализа таких зависимостей используются методы нелинейной динамики и фрактальной геометрии [3-6]. В таких работах объектами изучения обычно являются полимерные молекулы (пептиды и белки). При этом достаточно широкое распространение получили исследования структуры белков, связанные с расчётом фрактальных размерностей [7-10]. Однако анализу мономеров белковых молекул уделяется мало внимания. В частности, отсутствуют данные о влиянии изменения конформации аминокислот на их фрактальные характеристики. Ранее было предложено применять для описания структуры соединений гистограммы межатомных расстояний (ГМА) и использовать их для расчёта фрактальных размерностей (дескрипторов) [11]. Эти дескрипторы весьма чувствительны и количественно отражают тонкие изменения в пространственной структуре молекул.

Целью настоящей работы является расчёт и анализ фрактальных дескрипторов для 20 белковых аминокислот в двух конформационных состояниях: α -спираль и одноцепочечная β -структура.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали 20 белковых аминокислот. Трёхмерную структуру

молекул рассчитывали на основе базы данных аминокислот из компьютерной программы HyperChem [12]. Для анализа использовали 2 конформации: α -спираль (L ; $\varphi=-58^\circ$; $\psi=-47^\circ$; $\omega=180^\circ$) и одноцепочечную β -структуру (L ; $\varphi=180^\circ$; $\psi=180^\circ$; $\omega=180^\circ$). Для расчёта фрактальных дескрипторов применяли гистограммы межатомных расстояний с разрешением 0.01 Å (рис. 1). По своему физическому содержанию фрактальный дескриптор представляет собой фрактальную размерность, рассчитанную для определённой группы межатомных расстояний с использованием известного клеточного алгоритма [13]. В ГМА использовали четыре части: 1) все атомы; 2) область валентно связанных атомов; 3) область атомов, находящихся в ван-дер-ваальсовом контакте; 4) область несвязанных атомов. В результате было рассчитано 4 типа дескрипторов: D_{tot} , D_{val} , D_{vdw} и D_{unb} соответственно (табл. 1, 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фрактальная размерность является количественной мерой “изрезанности” ГМА и, теоретически, для плоской кривой может меняться от 1 до 2. Интервал изменения фрактальных дескрипторов в случае α -спирали составлял $1.17 \div 1.45$, $1.01 \div 1.33$, $1.11 \div 1.45$, $1.09 \div 1.41$ для D_{tot} , D_{val} , D_{vdw} , D_{unb} соответственно. Для β -структуры эти величины были равны $1.21 \div 1.45$, $1.01 \div 1.28$, $1.11 \div 1.53$ и $1.00 \div 1.42$.

Как следует из представленных данных, интервалы изменения дескрипторов в двух разных конформациях довольно близки и, в целом, можно ожидать близости их значений для отдельных молекул аминокислот. И, действительно, в большинстве случаев величины фрактальных дескрипторов мало отличаются друг от друга. Однако имеются и различия для ряда аминокислот (рис. 2). Это проявляется



Таблица 1. Фрактальные дескрипторы (D_{tot} , D_{val} , D_{vdw} , D_{unb} и стандартные ошибки Δ) аминокислот (α -спираль)

№	Аминокислота	α -спираль			
		$D_{tot}(\pm\Delta)$	$D_{val}(\pm\Delta)$	$D_{vdw}(\pm\Delta)$	$D_{unb}(\pm\Delta)$
1	Ala	1.17(± 0.03)	1.05(± 0.02)	1.14(± 0.02)	1.23(± 0.03)
2	Arg	1.28(± 0.02)	1.13(± 0.06)	1.30(± 0.02)	1.31(± 0.03)
3	Asn	1.29(± 0.02)	1.10(± 0.03)	1.30(± 0.03)	1.30(± 0.05)
4	Asp	1.21(± 0.02)	1.18(± 0.04)	1.20(± 0.02)	1.18(± 0.03)
5	Cys	1.24(± 0.02)	1.01(± 0.01)	1.23(± 0.03)	1.27(± 0.04)
6	Gln	1.27(± 0.03)	1.14(± 0.05)	1.29(± 0.02)	1.28(± 0.04)
7	Glu	1.22(± 0.02)	1.19(± 0.04)	1.24(± 0.02)	1.18(± 0.02)
8	Gly	1.17(± 0.02)	1.08(± 0.03)	1.30(± 0.05)	1.09(± 0.05)
9	His	1.37(± 0.03)	1.28(± 0.06)	1.34(± 0.02)	1.35(± 0.03)
10	Ile	1.21(± 0.02)	1.07(± 0.02)	1.13(± 0.01)	1.26(± 0.03)
11	Leu	1.20(± 0.01)	1.07(± 0.02)	1.11(± 0.01)	1.23(± 0.01)
12	Lys	1.24(± 0.02)	1.17(± 0.05)	1.14(± 0.02)	1.26(± 0.02)
13	Met	1.27(± 0.02)	1.02(± 0.01)	1.33(± 0.02)	1.27(± 0.02)
14	Phe	1.27(± 0.02)	1.13(± 0.04)	1.26(± 0.02)	1.26(± 0.02)
15	Pro	1.24(± 0.01)	1.13(± 0.02)	1.32(± 0.01)	1.23(± 0.03)
16	Ser	1.20(± 0.02)	1.12(± 0.03)	1.22(± 0.02)	1.18(± 0.02)
17	Thr	1.24(± 0.02)	1.12(± 0.02)	1.25(± 0.02)	1.21(± 0.02)
18	Trp	1.45(± 0.03)	1.33(± 0.05)	1.45(± 0.03)	1.41(± 0.04)
19	Tyr	1.24(± 0.02)	1.10(± 0.02)	1.24(± 0.02)	1.23(± 0.03)
20	Val	1.22(± 0.02)	1.12(± 0.04)	1.15(± 0.01)	1.23(± 0.02)

Таблица 2. Фрактальные дескрипторы (D_{tot} , D_{val} , D_{vdw} , D_{unb} и стандартные ошибки Δ) аминокислот (β -структура)

№	Аминокислота	β -структура			
		$D_{tot}(\pm\Delta)$	$D_{val}(\pm\Delta)$	$D_{vdw}(\pm\Delta)$	$D_{unb}(\pm\Delta)$
1	Ala	1.21(± 0.02)	1.16(± 0.05)	1.23(± 0.03)	1.12(± 0.01)
2	Arg	1.27(± 0.02)	1.15(± 0.06)	1.30(± 0.02)	1.29(± 0.03)
3	Asn	1.25(± 0.02)	1.10(± 0.03)	1.31(± 0.03)	1.21(± 0.03)
4	Asp	1.22(± 0.02)	1.18(± 0.04)	1.22(± 0.03)	1.15(± 0.03)
5	Cys	1.23(± 0.01)	1.01(± 0.01)	1.25(± 0.03)	1.25(± 0.03)
6	Gln	1.27(± 0.02)	1.14(± 0.05)	1.28(± 0.02)	1.29(± 0.04)
7	Glu	1.21(± 0.02)	1.23(± 0.04)	1.24(± 0.02)	1.16(± 0.02)
8	Gly	1.20(± 0.04)	1.08(± 0.03)	1.31(± 0.06)	1.00(± 0.01)
9	His	1.36(± 0.03)	1.22(± 0.06)	1.38(± 0.02)	1.36(± 0.03)
10	Ile	1.22(± 0.02)	1.13(± 0.05)	1.14(± 0.02)	1.25(± 0.02)
11	Leu	1.21(± 0.02)	1.07(± 0.02)	1.11(± 0.01)	1.23(± 0.01)
12	Lys	1.23(± 0.02)	1.23(± 0.06)	1.14(± 0.02)	1.24(± 0.02)
13	Met	1.24(± 0.01)	1.02(± 0.01)	1.34(± 0.02)	1.25(± 0.02)
14	Phe	1.26(± 0.03)	1.19(± 0.05)	1.25(± 0.02)	1.23(± 0.02)
15	Pro	1.24(± 0.01)	1.13(± 0.02)	1.32(± 0.02)	1.17(± 0.01)
16	Ser	1.20(± 0.02)	1.16(± 0.03)	1.27(± 0.03)	1.14(± 0.01)
17	Thr	1.25(± 0.03)	1.09(± 0.02)	1.28(± 0.02)	1.22(± 0.03)
18	Trp	1.45(± 0.03)	1.28(± 0.03)	1.53(± 0.03)	1.42(± 0.04)
19	Tyr	1.23(± 0.02)	1.10(± 0.02)	1.25(± 0.02)	1.21(± 0.02)
20	Val	1.24(± 0.02)	1.16(± 0.06)	1.15(± 0.01)	1.23(± 0.02)

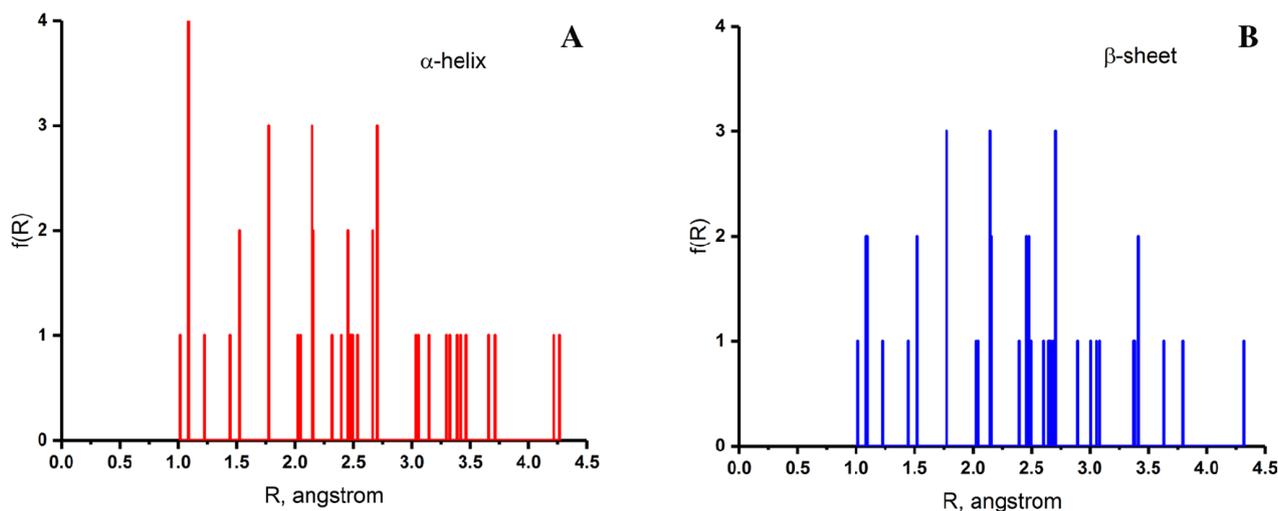


Рисунок 1. Гистограмма межатомных расстояний для аланина.

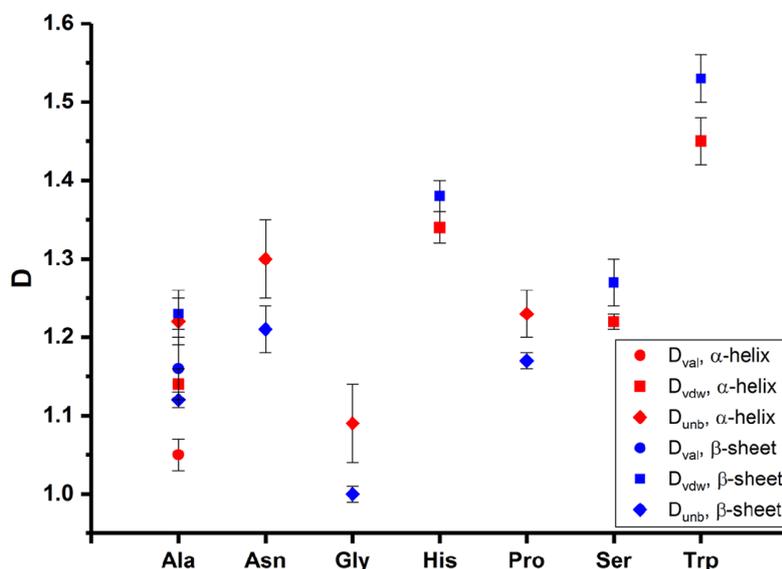


Рисунок 2. Изменение фрактальных дескрипторов аминокислот в зависимости от конформации.

в том, что интервалы варьирования фрактальных дескрипторов не перекрываются в различных конформационных состояниях.

При этом можно отметить, что эти изменения связаны только с тремя дескрипторами: D_{val} , D_{vdw} , D_{unb} . Фрактальный дескриптор D_{tot} , который рассчитывается с учётом всех атомов в молекуле, оказывается нечувствительным к конформационным изменениям. Величины D для молекул меняются, и направление зависит от типа дескриптора. В случае D_{val} и D_{vdw} при переходе от α -спирали к β -структуре наблюдается рост, а для D_{unb} падение соответствующих величин. Особенно примечательной оказывается молекула аланина, в которой наблюдаются значимые изменения для всех трёх фрактальных дескрипторов. Учитывая проведенное ранее нами исследование [14], сдвиги величин D можно связать или с изменением числа атомов, которые используются при расчёте, или с изменением точечной группы симметрии молекул при конформационном переходе. Примечательно,

что обнаруженный нами ряд из 7 аминокислот (аланин, аспарагин, глицин, гистидин, пролин, серин, триптофан) с заметными изменениями фрактальных дескрипторов практически полностью (за исключением гистидина) попадает в область гидрофобных аминокислот по классификации, использованной в работе [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при изменении конформационного состояния аминокислот (α -спираль \rightarrow β -структура) значимых изменений во фрактальном дескрипторе D_{tot} , при расчёте которого используются все атомы молекулы, не наблюдается. Однако, более специфические дескрипторы D_{val} , D_{vdw} и D_{unb} , которые отражают совокупность валентно связанных, находящихся в ван-дер-ваальсовом контакте и несвязанных атомов

соответственно, оказываются более чувствительными к конформационному переходу. Для ряда из семи аминокислот (аланин, аспарагин, глицин, гистидин, пролин, серин, триптофан) установлен рост величин D_{val} , D_{vdw} и падение величины D_{unb} .

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания на 2018 год (тема № 0090-2017-0020).

ЛИТЕРАТУРА

- Anfinsen, C.B. (1973) Principles that govern the folding of protein chains. *Science*, 181(4096), 223-230. DOI: 10.1126/science.181.4096.223
- Sweet, R.M., & Eisenberg, D. (1983) Correlation of sequence hydrophobicities measures similarity in three-dimensional protein structure. *J. Mol. Biol.*, 171(4), 479-488. DOI: 10.1016/0022-2836(83)90041-4
- Giuliani, A., Benigni, R., Zbilut, J.P., Webber, Jr., C.L., Sirabella, P., & Colosimo, A. (2002) Nonlinear signal analysis methods in the elucidation of protein sequence-structure relationships. *Chem. Rev.*, 102(5), 1471-1492. DOI: 10.1021/cr0101499
- Huang, Y., Xiao, Y. (2003) Nonlinear deterministic structures and the randomness of protein sequences. *Chaos, Solitons and Fractals*, 17, 895-900. DOI: 10.1016/S0960-0779(02)00571-4
- Kanduc, D., Capone, G., Delfino, V.P., & Losa, G. (2010) The fractal dimension of protein information. *Advanced Studies in Biology*, 2(2), 53-62.
- Kornev, A.P., Taylor, S.S. (2017) Fractal nature of protein interior and its implications for protein function. *Biophys. J.*, 112(3), 194A-195A. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.11.1079
- Pavan, Y.S., Mitra, C.K. (2005) Fractal studies on the protein secondary structure elements. *Ind. J. Biochem. Biophys.*, 42, 141-144.
- Yu, Z.G., Anh, V., & Lau, K.S. (2003) Multifractal and correlation analyses of protein sequences from complete genomes. *Phys. Rev. E*, 68, 021913. DOI: 10.1103/PhysRevE.68.021913
- Todoroff, N., Kunze, J., Schreuder, H., Hessler, G., Baringhaus, K.H., & Schneider, G. (2014) Fractal dimensions of macromolecular structures. *Mol. Inf.*, 33, 588-596. DOI: 10.1002/minf.201400090
- Andoyo, R., Lestari, V.D., Mardawati, E., & Nurhadi, B. (2018) Fractal dimension analysis of texture formation of whey protein-based foods. *Int. J. Food Sci.*, 2018, article ID 7673259, 17 pages. DOI: 10.1155/2018/7673259
- Grigor'ev, V.A., Raevskii, O.A. (2011) Fractal dimension of the interatomic distance histogram: new 3D descriptor of molecular structure. *Russ. J. Gen. Chem.*, 81(3), 449-455. DOI: 10.1134/S1070363211030017
- HyperChem. Retrieved August 28, 2018, from <http://www.hyper.com/>
- Crownover, R.M. (1995) Introduction in fractals and chaos, Boston, Jones and Bartlett, 306.
- Grigorev, V.Yu., Grigoreva, L.D. (2016) Calculation and properties of fractal descriptors for C₂-C₉ alkanes. *Moscow Univ. Chem. Bull.*, 71(3), 199-204. DOI: 10.3103/S0027131416030056
- Pande, V.S., Grosberg, A.Y., & Tanaka, T. (1994) Nonrandomness in protein sequences: evidence for a physically driven stage of evolution? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91(26), 12972-12975.

Поступила: 24. 08. 2018.
Принята к публикации: 07. 09. 2018.

CALCULATION AND ANALYSIS OF FRACTAL DESCRIPTORS FOR PROTEIN AMINO ACIDS IN VARIOUS CONFORMATIONAL STATES

V.Yu. Grigorev¹, L.D. Grigoreva²*

¹Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, 1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: beng@ipac.ac.ru

²Department of Fundamental Physical and Chemical Engineering, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

A series of 20 proteinogenic amino acids was studied. Four types of fractal descriptors for 2 conformational states are calculated: α -helix and 1-strand β -sheet. Based on the analysis of the results obtained, it is established that when the conformational state of the amino acids (α -helix \rightarrow β -sheet) changes, significant changes in the fractal descriptor D_{tot} , in the calculation of which all the atoms of the molecule are used, are not observed. However, the more specific descriptors D_{val} , D_{vdw} and D_{unb} , which reflect the aggregate of valence-coupled, van der Waals contact and unbound atoms, respectively, are more sensitive to the conformational transition. The increase D_{val} , D_{vdw} and the decrease D_{unb} values were established for a series of 7 amino acids.

Key words: amino acids; fractal descriptors; α -helix; β -sheet

ACKNOWLEDGMENTS

The work was performed within the framework of the State Task for 2018 (topic number 0090-2017-0020).