

А.В. Дмитриев

**КВАНТОВО-КЛАССИЧЕСКОЕ
МОДЕЛИРОВАНИЕ ИОННОЙ
СПЕЦИФИЧНОСТИ L- И D-
АМИНОКИСЛОТНЫХ КАНАЛОВ**

Монография

**Воронеж
Издательство «Научная книга»
2013**

УДК 577:51-76

ББК 41.2

Д 53

Рецензенты:

- Твердислов В.А.** доктор физ.-мат. наук, профессор (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова)
- Курбатов В.Г.** доктор физ.-мат. наук, профессор (Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, г. Москва)

Д 53 **Дмитриев, А.В.** Квантово-классическое моделирование ионной специфичности L- и D-аминокислотных каналов: Монография / А.В. Дмитриев. – Воронеж: Издательство «Научная книга», 2013. – 168 с.

ISBN 978-5-98222-837-6

Настоящая монография посвящена комбинированному (квантово-классическому) моделированию структурных и функциональных характеристик природных и хирально модифицированных модельных ионных каналов с инвариантной и измененной аминокислотной последовательностью. В работе предложено обоснование метода расчета энергетических профилей ионов в мембранных каналах, не требующего значительных затрат расчетного времени и предсказывающего с хорошей точностью функциональные характеристики каналов. Представлен и обоснован метод построения хирально модифицированных каналов с измененной первичной структурой и природной функциональностью.

Книга адресована широкому кругу специалистов, работающих в области биофизики, биоинформатики, математического моделирования, а также всем интересующимся вопросами фундаментальной биологии.

УДК 577:51-76

ББК 41.2

Д 53

ISBN 978-5-98222-837-6

© Дмитриев А.В., 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Анализ энергетических профилей ионов мембранных каналов (на примере потенциал-независимого калиевого канала Kcsa)	7
1.1. Расчет энергетических профилей ионов в мембранных каналах	10
1.2. Расчет функциональных характеристик одиночных каналов	35
1.3. Неэмпирический расчет энергетических профилей ионов в канале	42
Глава 2. Теоретическое исследование функциональных характеристик потенциал-зависимых калиевых каналов клетки	51
2.1. Потенциал-зависимый калиевый канал KvAP из <i>Aeropyrum pernix</i>	54
2.2. Потенциал-зависимый калиевый канал в виде комплекса α - и β -субъединицы из <i>Rattus norvegicus</i>	62
2.3. Потенциал-зависимый калиевый канал Kv1.2 типа Shaker из <i>Rattus norvegicus</i>	75
Глава 3. Теоретическое исследование структурно-функциональных характеристик хирально модифицированных модельных ионных каналов с инвариантной и модифицированной первичной структурой	84
3.1. Структурно-функциональные характеристики хирально модифицированных каналов с инвариантной первичной структурой	89
3.2. Структурно-функциональные характеристики хирально модифицированных каналов с модифицированной первичной структурой	113
Заключение	135
Список литературы.....	136

Введение

Движение ионов через биологические мембраны является одним из наиболее фундаментальных процессов происходящих в живых клетках. Оно играет основополагающую роль в таких важнейших физиологических процессах как преобразование энергии, поддержание постоянного химического состава внутренней среды, регуляция и рецепция, сокращение мышц, распространение импульса и др. Так как липидный бислой мембраны представляет исключительно высокий барьер для прохождения ионов, то осуществление ионного транспорта требует наличия специализированных макромолекулярных структур, которые могли бы существенно уменьшить этот энергетический барьер. Именно эту роль выполняют различные ионные помпы, ионообменники, антибиотики, а также ионные каналы. Среди различных ионтранспортных систем ионные каналы выделяются высокой скоростью транспорта в сочетании с высокой селективностью к переносимым ионам.

Центральной проблемой в исследовании ионных каналов является установление связи между их структурой и функциями. Появление экспериментальной информации по структуре ионных каналов послужило появлению различных теоретических методов исследования механизмов переноса ионов в каналах, основывающихся, прежде всего, на уравнениях молекулярной и броуновской динамики, теории абсолютных скоростей реакций Эйринга и теории диффузии Пуассона-Нернста-Планка. Вместе с тем прогресс в теоретическом исследовании механизмов переноса ионов существенно затруднен из-за отсутствия единого подхода к оценке энергетических профилей ионов в канале, которые, в явном или в неявном виде, включены во все вышеуказанные уравнения. Следствием этого является физически не обоснованная калибровка параметров энергетических профилей и уравнений для расчета функциональных характеристик каналов, таких как ионные токи и проводимости, вольтамперные характеристики и отношения коэффициентов проницаемостей для различных ионов.

Ионная асимметрия в содержании важнейших катионов во внутренней среде клеток относительно внешней среды, формируемая при участии ионных каналов, непосредственным образом связана с другой фундаментальной асимметрией – хиральной асимметрией биосферы, которая проявляется в построении нуклеиновых кислот из D-энантиомеров (дезоксирибозы, а синтезируемых в рибосомах белков – из L-энантиомеров аминокислот. Так существуют близкие значения свободной энергии, необходимой для формирования хирально чистых биополимеров и ионной асимметрии клеток [Твердислов и Яковенко, 2003].

Рассматривая общие структурные особенности природной клетки, целесообразно выделить два аспекта нарушения зеркальной симметрии живой природы. Во-первых, это эволюционно востребованная необходи-

мость гомохиральности, во-вторых – эволюционно закрепившийся знак хиральности.

Физико-химические и биологические основы гомохиральности биополимеров в последнее время изучены достаточно разносторонне [Аветисов, Гольданский, 1996; Чернавский, 2000; Твердислов, Яковенко, 1992, 2008]. Так гомохиральность белков и нуклеиновых кислот определяет их стереоспецифичность – необходимое условие матричного синтеза, обуславливает стабильность их структур, обеспечивающих их функционирование, а также для биохимических преобразований гомохиральных соединений требуется гораздо меньший набор ферментов, чем для таких же преобразований гетерохиральных соединений. Основы механизмов сопряжения ионной и хиральной асимметрий рассмотрены в работах Твердислова, Яковенко, Дмитриева (1988 - 2008).

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области исследования гомохиральности биополимеров, физико-химическое и биологическое основы того, что белки-ферменты и нуклеиновые кислоты имеют строго определенный знак хиральности, остаются неизвестными. Интерес к этой проблеме усиливается тем, что согласно гипотезам спонтанной дерацемизации и решающей роли глобального фактора преимущества [Гольданский и Кузьмин, 1989] повторение всей совокупности событий, приведших к появлению хиральной чистоты, с равным успехом способно привести к такой биосфере, которая использует D-аминокислоты и L-сахара.

Следует отметить, что помимо сахаров и аминокислот другие хиральные компоненты клетки в определенных случаях могут встречаться как в одной, так и в другой изомерной форме. В некоторых бактериях обнаружены L-сахара и D-аминокислоты. D-аминокислоты достаточно широко распространены в живой природе и, более того, входят в состав ряда биологически значимых коротких олигопептидов. Встречаются бактерии, которые содержат D-глутаминовую кислоту и D-Ala в своих клеточных стенках, а в организме человека вырабатывается в качестве нейромедиатора D-Ser. Некоторые пептидные антибиотики, а также плазма крови высших организмов, имеют в своем составе D-аминокислоты. Некоторые термофилы используют высокие концентрации D-Ala в качестве осморегулятора. В нервных клетках высших организмов находят D-Ala, D-Asp и D-Ser, иногда в значительных концентрациях. Поэтому в целом биологический мир не обнаруживает хиральной чистоты, но все, что относится к рибосомальному синтезу полипептидов, характеризуется абсолютной хиральной чистотой.

Нарушение хиральной чистоты аминокислот в белках также является следствием их посттрансляционной модификации – неферментативной рацемизации аминокислот в белках. Причем из двадцати аминокислот, участвующих в рибосомальном синтезе, прежде всего Asp- и Asn-остатки в белках являются наиболее подверженными неферментативной модифика-

ции: рацемизации и изомеризации. Если накопление остатков D-Asp в белках – достаточно долгий процесс, который является наиболее значимым для очень медленно обновляющихся белков и белков организма, вовлеченных в патофизиологические процессы при заболеваниях пожилого возраста, то появление остатков iAsp в белках – существенно для функционирования медленно обновляющихся белков даже в норме.

Посттрансляционные неферментативные модификации аминокислот в белках играют существенную роль в патогенезе болезней характерных для людей пожилого возраста. Так установлено появление значительного содержания остатков D-Asp в белках организмов с болезнью Альцгеймера, Паркинсона, а также при склеротических изменениях в сердечно-сосудистой системе, при глазной катаракте и т.д. Некоторые исследователи рассматривают содержание остатков D-Asp в белках как патофизиологический фактор в патогенезе болезней пожилого возраста, таких как атеросклероз, эмфизема легкого, пресбиопия, катаракта, дегенеративные заболевания хряща и возрастная дисфункция головного мозга и др.

Исследование влияния посттрансляционных модификаций аминокислотных остатков белков на их структуру и механизмы функционирования остаётся малоисследованным направлением в биофизике. Прежде всего, это относится к биологически активным соединениям стереоспецифичного действия, которые могут оказывать как более, так и менее активное действие на белки организмов более позднего возраста.

Таким образом, вышесказанное объясняет перспективность исследования структуры и механизмов функционирования ионных каналов по следующим направлениям.

1) Разработка метода расчета энергетических профилей ионов в каналах, не требующего значительных затрат расчетного времени и предсказывающего с хорошей точностью их функциональные характеристики.

2) Исследование функциональных характеристик природных ионных каналов.

3) Построение хирально модифицированных D-аминокислотных модельных ионных каналов, исследование их структуры и функциональных характеристик.

of ion coordination and hydration revealed by a K⁺-channel – Fab complex at 2.0 angstrom resolution // Nature. 2001. V. 414. P. 43-48.

487. Zioupos P., Currey J.D., Hamer A.J. The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone // J. Biomed. Mater. Res. 1999. V. 45. P. 108–116.

Научное издание

Андрей Викторович Дмитриев

**КВАНТОВО-КЛАССИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИОННОЙ
СПЕЦИФИЧНОСТИ L- И D-АМИНОКИСЛОТНЫХ КАНАЛОВ**

Монография

Издание публикуется в авторской редакции

Дизайн обложки С.А.Кравец

Подписано в печать 26.11.2013. Формат 60x84 1/16.

Усл. печ.л. 10,7. Заказ 000. Тираж 500 экз.

ООО Издательство «Научная книга»

394077, Россия, г.Воронеж, ул. 60-й Армии, 25-120

<http://www.sbook.ru/>

Отпечатано с готового оригинал-макета в ООО «Цифровая полиграфия»

394036, г. Воронеж, ул. Ф. Энгельса, 52.

Тел.: (473)261-03-61