

АНАЛИЗ СТЕПЕНИ СИММЕТРИИ МАКРОМОЛЕКУЛ С ПОМОЩЬЮ НЕПРЕРЫВНОЙ МЕРЫ ХИРАЛЬНОСТИ

Хамицаев А.К., Яковенко Л.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Ленинские горы, 1, стр. 2, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: a.khamitsaev@yandex.ru
Поступила в редакцию: 25.08.2018.

Аннотация. В природе существует тесная взаимосвязь между симметрией биологических молекул и их физико-химическими свойствами. Для оценки функциональной активности макромолекул на первом этапе необходимо разработать подходящую меру хиральности. В данном вопросе существует два основных подхода геометрический и физический каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Физические меры неразрывно связаны с внутренней структурой молекул и основываются на взаимодействиях между атомами системы, тогда как геометрические учитывают только взаимное расположение атомов. В случае малых молекул геометрические свойства неразрывно связаны с физическими характеристиками, однако с возрастанием числа частиц в системе физические характеристики будут усредняться, а геометрические могут сохраняться. Для оценки вклада отдельных элементов в общее значение симметрии молекулы важно чтобы мера хиральности обладала свойством аддитивности. Аддитивность меры является необходимым условием для анализа взаимосвязи свойств симметрии и функциональной активности макромолекулы. В настоящей работе изучено поведение непрерывной меры хиральности, предложенной А.В. Лузановым, в различных системах от аминокислот до макромолекул с целью определения границ применимости псевдоскалярной меры.

Ключевые слова: хиральность, индекс хиральности, симметрия, макромолекулы.

ВВЕДЕНИЕ

Симметрия фундаментальное понятие современной теоретической физики, законы сохранения в природе являются отражением существования определённых типов симметрии. Физические и химические характеристики вещества в значительной мере определяются наличием в его составе структур, обладающих некоторой формой симметрии. В основе всей природы лежит наличие двух фундаментальных асимметрий ионной – клеточной и хиральной – молекулярной обеспечивающей стереоспецифичность биологических молекул. В последнее время большое значение уделяется изучению хиральной асимметрии и связанных с ней особенностей биологических процессов. Задолго до открытия структуры белка и нуклеиновых кислот, было известно, что хиральная молекулярная структура приводит к интересному явлению, названного оптической активностью, связанного с поворотом вектора поляризации света при прохождении через хиральную материю. У хиральных молекул данное свойство возникает из-за отсутствия у молекулы зеркально-поворотной оси симметрии, по этой причине хиральная молекула не совпадает со своим зеркальным изображением. Для качественной характеристики хиральных молекул выделяют группы атомов, которым присваивают определённый тип хиральности (L-левые молекулы и D-правые). В биологических молекулах хиральность возникает благодаря способности атома углерода связываться с четырьмя различными атомами, образуя тетраэдр, который в случае неодинаковых граней не совместим со своим зеркальным изображением. В центре тетраэдра располагается атом углерода, который формирует хиральный центр, при этом в молекуле может быть несколько таких атомов углерода. В некоторых случаях направление поворота вектора поляризации может не совпадает с типом хиральности, основанном на геометрии молекулы, в этом случае говоря о «знаке» хиральности молекулы подразумевают соответствие определенной конфигурации L, D.

Известно, что все биологические макромолекулы построены из структурных единиц с одинаковой хиральностью, т.е. обладают свойством гомохиральности представляющего фундаментальную особенность всех биологических систем, названной хиральной чистотой биосферы [1,2]. Гомохиральность обеспечивает необходимый запас свободной энергии для формирования внутримолекулярных и межмолекулярных структур. Стремление гомохиральной субстанции к снижению свободной энергии может привести к рацемизации, при этом существует иной способ понизить свободную энергию – создание структуры высшего порядка с обратным знаком хиральности [3]. Недавно была обнаружена новая закономерность строения уровней биологических молекул – знакопеременная хиральная иерархичность структурных уровней белков и нуклеиновых кислот. Данная закономерность позволяет обратиться к важнейшей проблеме теоретической биофизики – выяснению физических основ взаимосвязи структуры и функций биомолекул. Важной задачей при этом является разработка методов сравнения макромолекул по степени хиральности.

Для анализа свойств симметрии макромолекул индекс хиральности должен обладать следующими свойствами:

1. Мера должна быть инвариантна относительно выбора системы атомных координат.
2. Численные значения меры для двух зеркальных энантиомеров должны иметь равную по модулю величину и противоположную по знаку.

3. Устойчивость, при малом изменении координат всех атомов молекулы значение индекса должно изменяться на адекватную величину.

4. Мера должна быть аддитивной.

Возможные подходы к построению меры хиральности.

Традиционно хиральность молекул рассматривается в качественной концепции наличия левой-правой асимметрии. В тоже время на протяжении последних двух десятилетий ведутся активные поиски непрерывной количественной меры, которая позволила бы определять степень хиральности биологических молекул [4-6]. Среди существующих подходов к построению количественной меры можно выделить геометрические, топологические и физические. Геометрические меры могут быть разделены на два класса [7]. К первому относятся меры характеризующие отклонения некоторой симметричной структуры от идеализированного эталона. Ко второму – меры, основанные на подобии между заданной структурой и её зеркальным изображением, которое минимизировано для всех вращений и перемещений, для определения расстояния между структурами используется расстояние Хаусдорфа. В отличие от геометрических мер, учитывающих только расположение атомов в структуре, физические меры учитывают внутренние особенности составляющих молекулу атомов, а также взаимодействия между ними. Одна из первых работ в этой области основана на рассмотрении распределения плотности электронной волновой функции. В качестве физической меры можно также рассматривать поляризацию системы [9].

Для оценки симметрии макромолекулы можно пойти двумя путями. В первом случае можно разделить макромолекулу на структурные единицы, либо домены и воспользовавшись физическим критерием рассчитать индекс хиральности для каждой части макромолекулы суммарное значение всех участков молекулы даст в таком случае итоговое значение индекса. Во втором случае возможно применение геометрической меры для оценки симметрии макромолекул: сравнение с группами симметрии, определение расстояния Хаусдорфа до зеркального отражения, построение молекулярной структуры с помощью векторов и последующий анализ их взаимосвязи. В данной статье будет проанализирована одна из существующих физических мер хиральности на предмет гранц её применимости к описанию симметрии биологических молекул.

Псевдоскалярный индекс хиральности.

Индекс А.В. Лузанова [10], основан на применении псевдоскалярных величин, зависящих от электронной структуры молекулы и связанных с ее оптической активностью. Псевдоскалярные величины, полученные с помощью теории спектральных моментов, используются для введения квантово-механического оператора хиральности, зависящего от электронных параметров системы. Оптическая активность молекулы на заданной частоте ω характеризуется величиной:

$$\beta(\omega) = \omega \sum_m^{\neq 0} (\omega - \lambda_n)^{-1} I_{0n} r_{n0}, \quad (1)$$

где I_{0n} и r_{0n} – матричные элементы, полученные действием операторов момента импульса и координат электрона, вида

$$a_{0n} = \langle 0 | a | n \rangle \quad (2)$$

описывающие переход системы из основного состояния в возбужденное; λ_n соответствует энергии возбуждения (используется атомная система единиц).

Псевдоскалярные величины получаются путем разложения по ω^{-1} с учетом условия не обращения в ноль полученных в результате разложения моментов в квазиклассическом пределе:

$$K^{[\alpha]} = -Tr I^{(\alpha+1)} \cdot r^{(\alpha)} = Tr I^{(\alpha)} \cdot p^{(\alpha)}, \quad (3)$$

где I , p и r – операторы момента импульса, импульса и координат соответственно, (α) – производная по времени порядка α .

Первый ненулевой псевдоскаляр получен для производной второго порядка:

$$K^{[2]} = Tr(\ddot{I} \cdot \ddot{p}) = Tr(p \times \dot{p}) \cdot \ddot{p} = Tr \hat{\kappa}, \quad (4)$$

где $\hat{\kappa}$ – оператор хиральности.

Значение индекса хиральности определяется средним значением оператора $\hat{\kappa}$:

$$\langle \kappa \rangle_\psi = Tr \hat{\kappa} \cdot D_1, \quad (5)$$

где D_I – одноэлектронная матрица плотности, для вектора состояния ψ .

Выражение для оператора импульса можно получить, проведя аналогичные методу Хюккеля преобразования. Окончательные выражения, необходимые для расчета индекса хиральности:

$$p^x = -[h, x] = \|(X_\mu - X_\nu)B_{\mu\nu}\|, \quad (6)$$

$$\dot{p}^x = -[h, p^x], \quad (7)$$

$$\ddot{p}^x = -[h, \dot{p}^x], \quad (8)$$

где h – оператор Гамильтона, p^x матрица импульса, а $B_{\mu\nu}$ матрица связей молекулы.

Аддитивность меры.

Как уже отмечалось ранее, с ростом числа частиц физические характеристики системы могут усредняться. По этой причине аддитивность меры имеет большое значение для определения вклада отдельных структурных единиц молекулы в общее значение индекса. Для понимания границ применимости псевдоскалярного индекса Лузанова, были проанализированы значения индекса нескольких аминокислот: аланина, лейцина, треонина, изолейцина и глицина. Такой набор был выбран не случайно, первые две аминокислоты обладают только одним хиральным центром в то время как треонин и изолейцин имеют два хиральных атома углерода, также интерес представляет глицин поскольку это единственная природная не хиральная аминокислота. Расчет производился для L форм аминокислот в вакууме, результаты представлены в таблице 1.

По полученным данным прослеживается следующая зависимость. Для нехиральной аминокислоты получено близкое к нулю значение индекса, а для аминокислот с одним хиральным центром значение индекса растет с увеличением длины радикала, присоединенного к α атому углерода. Значение индекса треонина на первый взгляд выбивается из монотонной зависимости, поскольку обладая двумя хиральными центрами, треонин имеет слишком низкое значение индекса хиральности. Такое значение объяснимо, если обратить внимание на энантиомерную форму хиральных центров, у треонина они имеют различную конфигурацию R и S что приводит к уменьшению индекса всей молекулы. На этом моменте возникает принципиальный вопрос насколько корректно проводить сравнение между степенью симметрии различных аминокислот? Ведь значение, полученное для треонина соответствует композиции двух хиральных центров, чтобы проводить сравнение с другими аминокислотами необходимо убедиться, что сумма значений двух хиральных центров A и B, равна значению советуемому всей системе AB.

$$AB = A + B.$$

Для проверки аддитивности были проанализированы рассчитанные значения индекса для аминокислот входящих в состав trp-sage мини-белка 2JOF и суммарное значение индекса для всей макромолекулы.

В таблице 2 представлены значения для всех аминокислот мини-белка 2JOF, суммарное значение по всем аминокислотам составило 199, в тоже время значение для всей системы составило 218. Данное несоответствие приводит к невозможности применения индекса для оценки симметрии макромолекул, путем расчета симметрии отдельных её элементов и последующего сложения для получения итогового значения. Таким образом, применение индекса возможно для сравнения по типу хиральности простых молекул с одним хиральным центром.

Таблица 1. Сравнение аминокислот по степени хиральности

Аминокислота	Кол-во хиральных центров	Энантиомерная форма	Индекс хиральности
Глицин	0	-	10^{-10}
Аланин	1	S	3,37
Лейцин	1	S	7,68
Треонин	2	2S,3R	3,15
Изолейцин	2	2S,3S	9,30

Таблица 2. Значение индекса хиральности аминокислот первичной последовательности мини-белка 2JOF

АМК	Asp	Ala	Tyr	Ala	Gln	Trp	Leu	Lys	Asp	Gly	Gly	Pro	Ser	Ser	Gly	Arg	Pro	Pro	Pro	Ser
К	6	3	36	5	13	9	8	30	3	7	5	5	14	13	5	4	11	8	18	-4

АМК- аминокислота, К –индекс хиральности

ВЫВОДЫ

Основная проблема оценки симметрии макромолекул – разработка подходящего индекса, обладающего свойством аддитивности. Для малых систем геометрическое свойство симметрии будет связано с физическими характеристиками, но по мере роста числа частиц в системе физические характеристики будут усредняться, при этом геометрические характеристики могут сохраняться. Изученная физическая мера хиральности А.В. Лузанова не удовлетворяет требованию аддитивности. В результате невозможно определить вклад отдельных участков макромолекулы в общее значение индекса. Для больших макромолекул невозможно выделить истинное значение хиральности отдельных участков молекулы обладающих функциональной активностью, поскольку значение хиральности отдельно участка сильно зависит от окружения. Таким образом, в случае отсутствия аддитивности индекса теряется основное преимущество применения количественной меры, т.к. невозможно сравнить две молекулы по степени хиральности, а адекватно оценить можно лишь их принадлежность к определенному типу L или D.

Список литературы / References:

1. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Ивлиева А.А., Твердислова И.Л. Ионная и хиральная асимметрии как физические факторы биогенеза и онтогенеза. *Вестник Моск. ун-та. Сер. 3: Физика, астрономия*, 2011, № 2, с. 3-13. [Tverdislov V.A., Yakovenko L.V., Ivlieva A.A., Tverdislova I.L. Ionic and chiral asymmetries as physical factors of biogenesis and ontogenesis. *Vestnik Mosk. un-ta. Ser. 3: Fizika, astronomiya*, 2011, no. 2, pp. 3-13. (In Russ.)]
2. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Жаворонков А.А. Хиральность как проблема биохимической физики. *Рос. хим. журнал*, 2007, т. 51, № 1, с. 13-23. [Tverdislov V.A., Yakovenko L.V., Zhavoronkov A.A. Chirality as a problem of biochemical physics. *Ros. khim. zhurnal*, 2007, vol. 51, no. 1, pp. 13-23. (In Russ.)]
3. Твердислов В.А., Малышко Е.В., Ильченко С.А., Жулябина О.А., Яковенко Л.В. Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии. *Биофизика*, 2017, т. 62, вып. 3, с. 421-434. [Tverdislov V.A., Malysheko E.V., Il'chenko S.A., Zhulyabina O.A., Yakovenko L.V. Periodic system of chiral structures in molecular biology. *Biofizika*, 2017, vol. 62, iss. 3, pp. 421-434. (In Russ.)]
4. Petitjean M. Chirality and symmetry measures: a transdisciplinary review. *Entropy*, 2003, vol. 5, pp. 271-312.
5. Raos G. Degrees of Chirality in Helical Structures. *Macromol. Theory Simul.*, 2002, 11, pp. 739-750.
6. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. Continuous symmetry measures, IV: chirality. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, vol. 117, no. 1, pp. 462-473.
7. Buda A., Heyde T., Mislow K. On Quantifying Chirality. *Angew. Chem. Int. Ed*, 1992, vol. 31, pp. 989-1007
8. Gilat G Chiral coefficient-a measure of the amount of structural chirality. *Journal of Physics A: General Physics*, 1989, vol. 22, pp. 545-550.
9. Osipov M, Pickup B, Fehervari M, Dunmur D. Chirality measure and chiral order parameter for a two-dimensional system. *Molecular Physics*, 1998, vol. 94, iss. 2, pp. 283-287.
10. Luzanov A.V., Nerukh D. Simple one-electron invariants of molecular chirality. *J. Math. Chem*, 2007, vol. 41, no. 4, pp. 417-435.

ANALYSIS OF THE DEGREE OF SYMMETRY OF MACROMOLECULES ON THE BASIS OF A CONTINUOUS MEASURE OF CHIRALITY

Khamitsaev A.K., Yakovenko L.V.

M.V. Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory, 1, bld. 2, Moscow, 119991, Russia; e-mail: a.khamitsaev@yandex.ru

Abstract. There is a close relationship between the symmetry of biological molecules and their physicochemical properties. To describe the functional activity of macromolecules at the first stage, it is necessary to develop a suitable measure of chirality. In this issue, there are two main approaches: geometric and physical. Physical measures are inextricably linked with the internal structure of molecules and take into account the interactions between the atoms of the system, whereas geometric considerations take into account only the arrangement of atoms. In the case of small molecules, geometric properties are inextricably linked with physical characteristics, but with increasing number of particles in the system, physical characteristics will be averaged, while geometric properties can be preserved. To estimate the contribution of individual elements to the overall value of the symmetry of the molecule, it is important that the chirality measure has the additivity property. The additivity of the measure is a necessary condition for researching the relationship between the symmetry properties and the functional activity of the macromolecule. In this paper we investigate the behavior of the continuous measure of chirality proposed by A.V. Luzanov, in various systems from amino acids to macromolecules in order to determine the limits of applicability of a pseudoscalar measure.

Key words: chirality, chirality index, symmetry, macromolecules.