

## Математическое моделирование взаимодействия белковых молекул и прогнозирование их реакционной способности

© К.Г. Куликов,<sup>1</sup> Т.В. Кошлан<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, 198504 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: kulikov.kirill.g@gmail.com

(Поступило в Редакцию 24 февраля 2016 г.)

Разработана физическая модель взаимодействия белковых молекул. Изучены закономерности их реакционных способностей с использованием методов электростатики на примере изучения двух гистоновых димеров H2A–H2B и H3–H4, собранных из мономеров. Представлены моделирование образования гистоновых димеров из различных мономеров и анализ их способности к образованию устойчивых соединений посредством анализа матрицы потенциальной энергии с использованием числа обусловленности. Приведены результаты расчетов моделирования процессов электростатического взаимодействия образования димеров из полных аминокислотных последовательностей выбранных белков и их укороченных аналогов. Расчеты выполнены с учетом экранирования электростатического заряда заряженных аминокислот при различных концентрациях одновалентной соли с использованием теории Гуи–Чепмена.

### Введение

На сегодня имеется ряд экспериментально-теоретических работ, которые исследуют закономерности связывания, образования и поведения биомолекулярных структур. Так, в работе [1] исследуются типы взаимодействия молекулы ДНК с молекулой алкалоида с использованием модифицированных уравнений МакГи и фон Хиппеля. В работах [2–4] рассматриваются вопросы ферментативной кинетики, а также термодинамических закономерностей протекания биохимических реакций, что позволяет определить энергию и скорость образования основных и промежуточных химических соединений в ходе проведения реакции.

Обобщение имеющихся результатов и их анализ позволят построить теоретическую модель, которая даст возможность указывать направление протекания биохимических реакций в зависимости от строения и физических характеристик участвующих биологических объектов как для случая *in vitro*, так и для случая *in vivo*.

Отметим ряд работ, в которых проведен анализ попарного взаимодействия аминокислотных остатков. Так, в работе [5] были исследованы различные пары аминокислотных остатков по их способности взаимодействовать на основании физико-химических свойств: размер, заряд, гидрофобные и гидрофильные взаимодействия. Полученные в работе результаты характеризуют способность одной аминокислоты связываться с другой аминокислотой.

В [6] получена диагональная матрица потенциальной энергии взаимодействия для случая двух непересекающихся сфер с учетом силы Ван-дер-Вальса. В работах [7–11] исследуется потенциальная энергия попарного взаимодействия между аминокислотами с использованием методов статистической физики.

Однако в приведенных работах не указаны четкие критерии установления степени активности вступления в реакцию различных химических соединений. По этой причине проведение большинства биохимических реакций с заданными химическими элементами приходится проверять экспериментальным путем, что является достаточно трудоемким и дорогостоящим методом, требующим большого количества времени на его проведение.

Таким образом, настоящая работа посвящена поиску и разработке математической модели, которая может помочь теоретически спрогнозировать проведение биохимической реакции в выбранном направлении с заданными химическими элементами, что и определяет актуальность поставленной задачи.

В представленной работе построена физическая модель, которая моделирует первую начальную стадию формирования гистонового октамера, а именно, образование димеров H2A–H2B и H3–H4 из соответствующих мономеров [12] (рис. 1).

Работа состоит из нескольких частей: в первой части описана структура гистонового ядра, основные принципы его формирования, закономерности формирования третичной структуры белковых молекул на основании их различной первичной аминокислотной последовательности.

Во второй части рассмотрена электростатическая задача взаимодействия белковых молекул с учетом эффекта экранирования в солевом растворе различной концентрации.

В третьей части предложен новый алгоритм определения образования биохимического комплекса из двух соединений посредством анализа матрицы потенциальной энергии электростатических взаимодействий химических реагентов.

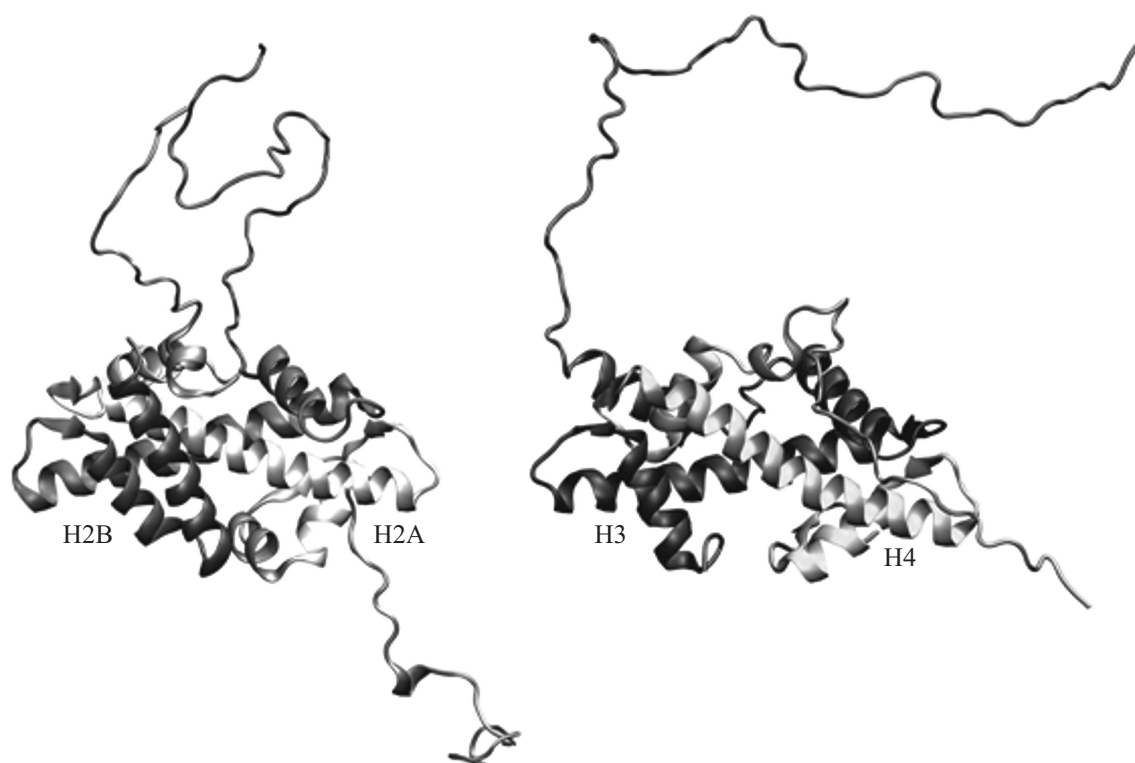


Рис. 1. Гистоновые димеры H2A–H2B и H3–H4 [12].

## 1. Общие принципы формирования димеров

Для анализа взаимодействия белковых молекул мы выбрали четыре молекулы гистонов H2A, H2B, H3 и H4, которые образуют гистоновый октамер в нуклеосоме ДНК. При образовании гистонового октамера сперва формируются гистоновые димеры из мономеров, которые попарно соединяются между собой: H2A–H2B и H3–H4, затем происходит связывание двух димеров H3–H4 и образование тетрасомы  $(H3-H4)_2$ , к данной тетрасоме присоединяются поочередно два димера H2A–H2B. Таким образом, гистоновый октамер представляет собой химическое соединение, образованное повторяющимися по два раза четырьмя белками. Вокруг гистонового октамера оборачивается молекула ДНК, при этом задействовано примерно 145–147 пар азотистых оснований ДНК [13].

Гистоны являются высокомолекулярными органическими соединениями, состоящими из альфа-аминокислот, соединенных последовательно в цепочку полипептидной связью. В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом. При синтезе в большинстве случаев используется 20 стандартных аминокислот. Множество различных комбинаций аминокислот создают молекулы белков с большим разнообразием свойств.

Аминокислоты, соединенные пептидной связью в полипептидную белковую цепь, называют аминокислотными

остатками. Существует двадцать основных аминокислот, которые классифицируются в соответствии с полярностью и зарядностью их боковых радикалов (в зависимости от pH среды) на следующие группы (в скобках представлены их однобуквенные сокращенные наименования):

1. Аминокислоты с гидрофобными незаряженными боковым радикалами: Аланин (*A*), Глицин (*G*), Фенилаланин (*F*), Валин (*V*), Изолейцин (*I*), Лейцин (*L*), Пролин (*P*), Метионин (*M*), Триптофан (*W*).

2. Аминокислоты с гидрофильными незаряженными боковыми радикалами. Участки белка, содержащие такие аминокислотные остатки, способны гидратироваться и взаимодействовать водородными связями с другими аналогичными остатками: Аспарагин (*N*), Серин (*S*), Глутамин (*Q*), Цистеин (*C*), Треонин (*T*), Тирозин (*Y*).

3. Аминокислоты с боковыми радикалами, заряженными положительно при нахождении в водных растворах с нейтральным или близким к нейтральным значениям pH: Аргин (*R*), Лизин (*K*), Гистидин (*H*).

4. Аминокислоты с отрицательным зарядом в боковой цепи радикала: Аспарагиновая кислота (*D*), Глутаминовая кислота (*E*).

Следует отметить, что такое разделение аминокислот в значительной степени условно, тем не менее такая классификация в наибольшей степени отражает функциональные различия аминокислот.

Белки синтезируются в виде длинной полипептидной цепи, но затем быстро сворачиваются в свою есте-

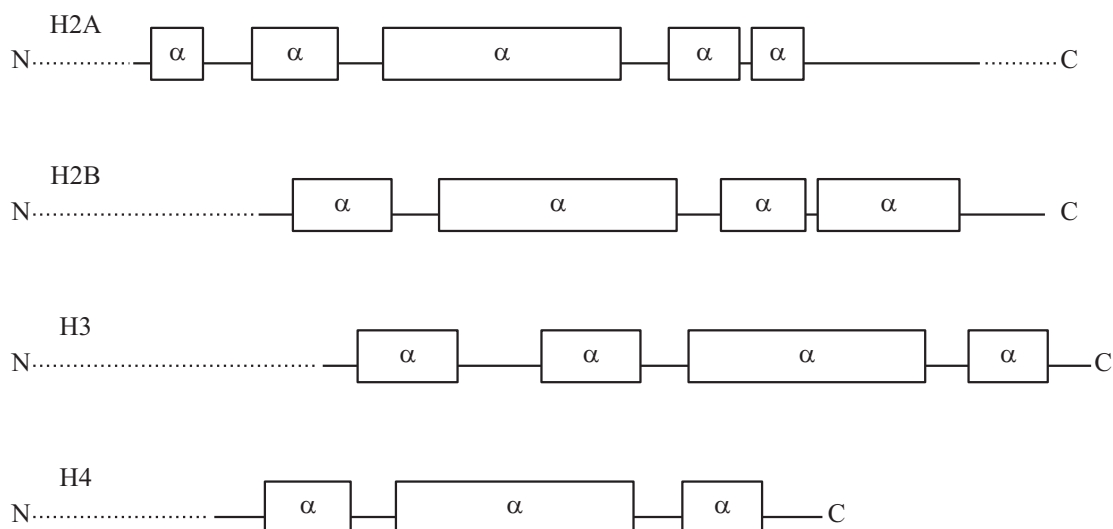


Рис. 2. Структура гистонов H2A, H2B, H3 и H4.

ственную („нативную“) пространственную структуру. Этот процесс называется фолдингом белка. Различные уровни структуры белков формируются под действием стабилизирующих взаимодействий в зависимости от их аминокислотной последовательности. В образовании и стабилизации фолдинга белковой молекулы принимают участие следующие связи:

1. Ковалентные связи (между двумя остатками цистеина — дисульфидные мостики).
2. Ионные связи между противоположно заряженными боковыми группами аминокислотных остатков.
3. Водородные связи.
4. Гидрофильные и гидрофобные взаимодействия.

Проведенные ранее эксперименты [14] свидетельствуют о том, что взаимодействие белковых молекул обусловлено потенциальной энергией электростатического взаимодействия. Поэтому настоящая работа посвящена теоретическому исследованию электростатических взаимодействий между белковыми молекулами.

## 2. Электростатическая задача взаимодействия белковых молекул

Как было отмечено, белки имеют определенную нативную структуру. Рассмотрим более подробно структуру четырех исследуемых гистонов.

На рис. 2 представлена схематично структура гистонов H2A, H2B, H3, H4, взятая из [15].

Прерывистой линией обозначены гибкие N- и C-концы белковых молекул, не принимающие участие в образовании альфаспиралей и не принимающие участие в образовании димеров [15]. Индексом „альфа“ обозначены участки α-спирали (типичный элемент вторичной структуры белков, который имеет форму правозакрученной винтовой линии) [15].

При исследовании взаимодействия заряженных белковых молекул использовался ряд приближений

1. Энергия взаимодействия белков определяется только силами электростатического взаимодействия.
2. Белковая молекула моделируется как соединенные между собой аминокислотные остатки, имеющие шарообразную форму со своим радиусом.
3. Каждый аминокислотный остаток белка представляется как равномерно заряженная сфера.

На рис. 3 представлена принципиальная схема моделирования белков в виде набора аминокислотных остатков в форме сфер. Каждому остатку присвоен конкретный радиус  $R$  и заряд, помещенный в центр сферы.

Ниже нами рассмотрена задача моделирования процессов электростатического взаимодействия образования димеров из полных аминокислотных последовательностей выбранных белков и их укороченных аналогов в рамках классической электростатической теории.

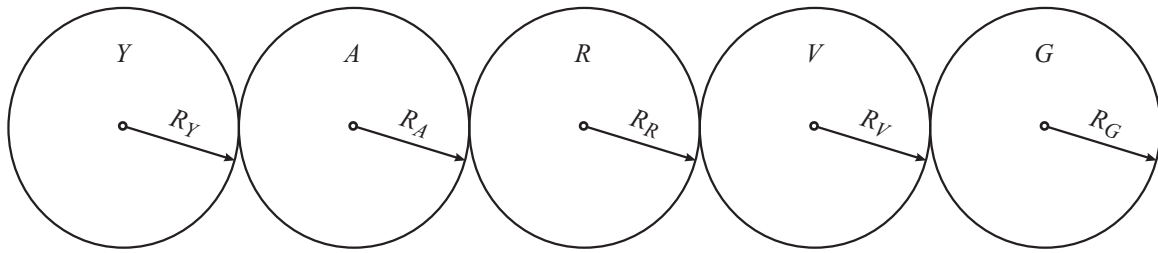
### 2.1. Задача электростатического взаимодействия двух шаров

Следует отметить, что решение задачи о нахождении потенциальной энергии электростатического взаимодействия двух заряженных проводящих шаров известно уже давно [16–20]. В этих работах исходят из точного решения уравнения Лапласа для потенциала в бисферической системе координат.

Следуя работам [17–20], запишем выражение для потенциальной энергии электростатического взаимодействия шаров между их центрами:

$$W_q = \frac{1}{2}(p_{11}Q_1^2 + 2p_{12}Q_1Q_2 + p_{22}Q_2^2),$$

где  $Q_1$  и  $Q_2$  — заряды первого и второго шара,  $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{22}$  — потенциальные коэффициенты.



**Рис. 3.** Схематическое представление аминокислотной последовательности белка. Аминокислотные остатки представлены в виде сфер с заданным радиусом.

Запишем выражения, которые связывают потенциальные коэффициенты ( $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{22}$ ) с емкостными коэффициентами ( $c_{11}$ ,  $c_{22}$ ,  $c_{12}$ ) [16,21]:

$$p_{11} = \frac{c_{22}}{c_{11}c_{22} - c_{12}^2}, \quad p_{12} = \frac{-c_{12}}{c_{11}c_{22} - c_{12}^2}, \quad p_{22} = \frac{c_{11}}{c_{11}c_{22} - c_{12}^2},$$

где

$$c_{11} = 8\pi a \epsilon_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp(-(2n+1)\xi_2)}{\exp((2n+1)(\xi_1 - \xi_2)) - 1},$$

$$c_{12} = -8\pi a \epsilon_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\exp((2n+1)(\xi_1 - \xi_2)) - 1},$$

$$c_{22} = 8\pi a \epsilon_0 \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp(-(2n+1)\xi_1)}{\exp((2n+1)(\xi_1 - \xi_2)) - 1},$$

$$|\xi_j| = \ln \left[ \frac{D_j + a}{R_j} \right], \quad a = (D_1^2 - R_1^2)^{1/2} = (D_2^2 - R_2^2)^{1/2},$$

$$D_1 = \frac{1}{2h}(h^2 + R_1^2 - R_2^2), \quad D_2 = \frac{1}{2h}(h^2 + R_2^2 - R_1^2),$$

где  $j$  — номер шара,  $h$  — расстояние между центрами шаров.

Отметим, что биологические объекты взаимодействуют в растворе, который может обладать различной ионной силой, т. е. содержать различные растворенные ионы. В таких биологических системах большое значение имеют взаимодействия между ионами, которые сильно зависят от ионной силы раствора. Данная величина является мерой интенсивности электрического поля, создаваемого ионами в растворе. Чтобы учесть влияние величины ионной силы в растворе на устойчивость изучаемых нами биологических соединений, мы использовали теорию Гуи–Чепмена для расчета экранирующего потенциала заряженной аминокислотной последовательности белка при различных концентрациях одновалентной соли в растворе с биологическими объектами.

## 2.2. Учет эффекта экранирования в солевом растворе

Как было отмечено выше, для учета механизма формирования компенсирующего слоя ионов в растворе

(эффект экранирования), который формируется за счет сил электростатического притяжения к распределенному на поверхности заряду, мы использовали теорию Гуи–Чепмена [22–24]. В данной теории ионы электролита описываются точечными зарядами обоих знаков в водной среде с определенной диэлектрической проницаемостью.

Если энергия ионов в поле притяжения к поверхности заряда порядка  $kT$  (где  $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — абсолютная температура), то тепловое движение должно сделать такой слой диффузным. Таким образом, пространственное распределение противоионов (ионы, имеющие противоположный заряд) определяется тем, что они находятся в состоянии теплового движения и одновременно притягиваются к поверхностному заряду, в результате чего образуют диффузный слой определенной протяженности. Отметим, что протяженность при низких концентрациях электролита может быть весьма значительной.

Напряженность электрического поля в двойном слое должна монотонно убывать при удалении от заряженной поверхности, поскольку ее заряд экранируется зарядом противоионов, размещенных между данной удаленной точкой и заряженной поверхностью.

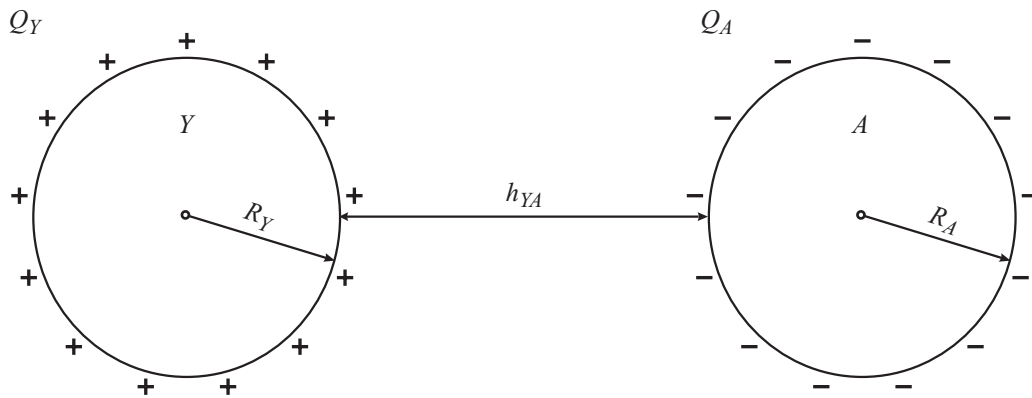
У внешней границы двойного электрического слоя электрическое поле должно исчезать. Таким образом, единственной переменной, от которой зависит функция спада потенциала, является расстояние от заряженной поверхности. Отметим, что радиус частицы сонаправлен с вектором расстояния от заряженной поверхности.

В соответствии с этой моделью функция электрического потенциала и соответствующего среднего распределения заряда вычисляются в окрестности заряженной поверхности. Расчет электрического двойного слоя для заряженной поверхности сферы был выполнен для пяти заряженных аминокислот: аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E), лизин (K), аргинин (R), гистидин (H).

Запишем уравнение Пуассона для плоской поверхности:

$$\frac{\partial^2 \varphi(x)}{\partial x^2} = -\frac{\rho}{\epsilon \epsilon_0}, \quad (1)$$

где  $\rho$  — плотность заряда, определенная на расстоянии  $x$  от поверхности, и  $\varphi(x)$  — электрический потенциал  $\epsilon$  —



**Рис. 4.** Схематическое представление взаимодействия двух аминокислотных остатков различных белков. Каждый остаток представлен в виде сферы с заданным радиусом и зарядом, равномерно распределенным на поверхности сферы.

диэлектрическая проницаемость среды,  $\epsilon_0$  — диэлектрическая постоянная.

В соответствии с [22–24] запишем общую плотность заряда на единицу объема для определенного иона:

$$\rho = \sum_{i=1}^N n_i^0 z_i e = \sum_{i=1}^N n_i^0 z_i e \exp\left[\frac{-z_i e \varphi(x)}{kT}\right], \quad (2)$$

где  $n_i^0$  — концентрация иона в растворе,  $e$  — заряд электрона,  $z$  — заряд иона.

Комбинируя (1) и (2), мы получаем уравнение Пуассона-Больцмана

$$\frac{\partial^2 \varphi(x)}{\partial x^2} = -\frac{e}{\epsilon \epsilon_0} \sum_{i=1}^N n_i^0 z_i \exp\left[\frac{-z_i e \varphi(x)}{kT}\right]. \quad (3)$$

Запишем соответствующие граничные условия [24]:

$$\begin{aligned} x = 0 \quad \varphi &= \varphi_0, \\ x \rightarrow \infty \quad \varphi &= 0. \end{aligned} \quad (4)$$

Следует отметить, что потенциал, полученный из уравнения (3) и граничных условий (4), экспоненциально уменьшается по мере удаления от границы сферы. По такому же экспоненциальному закону изменяется напряженность поля сферы и концентрация противоионов.

Мы предполагаем, что при помещении заряженной аминокислотной последовательности белка в раствор с заданной ионной силой происходит экранирование заряда сферы, т.е. уменьшение ее потенциала и увеличение ее эффективного радиуса за счет характерной длины радиуса Дебая. Характерная длина радиуса Дебая — это расстояние, на котором происходит кулоновское взаимодействие при парных столкновениях заряженных частиц в растворе. Она определяется следующим образом [24]:

$$\kappa^{-1} = \left[ \frac{\epsilon \epsilon_0 kT}{\sum_{i=1}^N n_i^0 z_i^2 e^2} \right]^{1/2}. \quad (5)$$

Отметим, что на данном расстоянии экранируется поле заряженной частицы за счет накапливающегося вокруг нее заряда противоположного знака.

Из уравнения (3) и граничных условий (4) получаем значения потенциала сферы на границе экранирования, из выражения (5) эффективный радиус сферы на границе экранирования. Используя эти данные, мы находим новое значение заряда для каждой сферы, помещенной в солевой раствор.

### 3. Численное моделирование взаимодействия аминокислотных остатков

Перейдем к задаче прогнозирования аминокислотной последовательности белка на основе разработанной выше математической модели.

Определим числовые параметры нашей модели.

Размер радиуса сферы каждого аминокислотного остатка был взят из работы [25]:

$$\begin{aligned} R_A &= 0.6 \text{ nm}, R_R = 0.809 \text{ nm}, R_N = 0.682 \text{ nm}, \\ R_D &= 0.665 \text{ nm}, R_C = 0.629 \text{ nm}, \\ R_Q &= 0.725 \text{ nm}, R_E = 0.714 \text{ nm}, R_G = 0.537 \text{ nm}, \\ R_H &= 0.732 \text{ nm}, R_I = 0.735 \text{ nm}, \\ R_L &= 0.734 \text{ nm}, R_K = 0.737 \text{ nm}, R_M = 0.741 \text{ nm}, \\ R_F &= 0.781 \text{ nm}, R_P = 0.672 \text{ nm}, \\ R_S &= 0.615 \text{ nm}, R_T = 0.659 \text{ nm}, R_W = 0.826 \text{ nm}, \\ R_Y &= 0.781 \text{ nm}, R_V = 0.654 \text{ nm}. \end{aligned}$$

Отметим, что способность взаимодействовать для различных аминокислотных остатков сильно зависит от их окружения, что обусловлено полярной и неполярной частями их молекул.

Поскольку в настоящей работе мы рассматриваем задачу электростатического взаимодействия между гистонами, то сделаем следующее предположение: разделим

**Таблица 1.** Числовые параметры электростатического взаимодействия заряженных аминокислотных остатков в солевом растворе при различной концентрации  $n^0$ 

$n^0$		R	D	F	H	K
0.00001	Радиус	$8.094E-01$ nm	$6.654E-01$ nm	$7.144E-01$ nm	$7.324E-01$ nm	$7.374E-01$ nm
	Заряд	$6.68E-03e$	$8.469E-03e$	$7.80E-03e$	$7.58E-03e$	$7.52E-03e$
0.00005	Радиус	$8.1E-01$ nm	$6.66E-01$ nm	$7.15E-01$ nm	$7.33E-01$ nm	$7.38E-01$ nm
	Заряд	$1.29E-03e$	$2.19E-03e$	$1.83E-03e$	$1.71E-03e$	$1.68E-03e$
0.0001	Радиус	$8.104E-01$ nm	$6.6664E-01$ nm	$7.154E-01$ nm	$7.334E-01$ nm	$7.384E-01$ nm
	Заряд	$3.78E-04e$	$7.9E-04e$	$6.14E-04e$	$5.62E-04e$	$5.45E-04e$
0.0002	Радиус	$8.11E-01$ nm	$6.67E-01$ nm	$7.16E-01$ nm	$7.34E-01$ nm	$7.39E-01$ nm
	Заряд	$6.80E-05e$	$1.86E-04e$	$1.33E-04e$	$1.16E-04e$	$1.10E-04e$

**Таблица 2.** Число обусловленности матрицы потенциальной энергии электростатического взаимодействия для различных пар гистонов

Наименование гистоновых пар	H2A–H2B	H2A–H3	H2A–H4	H3–H4	H2B–H3	H2B–H4
Число обусловленности	$1.41E + 2$	$2.49E + 5$	$4.88E + 6$	$1.49E + 3$	$5.61E + 4$	$7.75E + 5$

взаимодействия между 20 аминокислотными остатками на 5 классов от  $0.15e$  до  $1e$ , где  $e$  — заряд электрона.

Первому классу мы присвоили одноименные заряды по  $0.15e$  каждый. Второму классу мы присвоили одноименные заряды по  $0.25e$  каждый. Третьему классу были присвоены разноименные заряды  $-0.45e$  и  $+0.45e$  каждый. Четвертому классу были присвоены разноименные заряды  $-0.65e$  и  $+0.65e$  каждый. Пятому классу были присвоены разноименные заряды  $-1e$  и  $+1e$  каждый.

Расстояния между двумя взаимодействующими аминокислотными остатками соседних белков были назначены из следующих предположений.

1. Между разноименными заряженными аминокислотными остатками расстояние было принято  $0.15$  nm.
2. Между одноименно заряженными — расстояние было принято  $0.4$  nm.
3. Расстояние между аминокислотными остатками, образующими предположительно одну водородную связь —  $0.35$  nm.
4. Расстояние между аминокислотными остатками, которые предположительно могут образовывать более одной водородной связи было выбрано  $0.25$  nm.

Для каждого аминокислотного остатка, моделируемого в форме сферы одного белка (рис. 4), была вычислена потенциальная энергия взаимодействия с каждым аминокислотным остатком сферической формы другого белка последовательным перебором его аминокислотных остатков. При этом была сформирована матрица, характеризующая потенциальную энергию электростатического попарного взаимодействия между гистонами, соответствующую длине аминокислотной последовательности для каждого гистона.

Отметим, что в процессе формирования данной матрицы для случая, когда мы рассматриваем электростатическое взаимодействие заряженных аминокислотных остатков в солевом растворе с различной концентрацией, мы, используя полученный потенциал из уравнения (3) и граничных условий (4), находим равномерно распределенный заряд с учетом характерной длины радиуса Дебая. Полученные числовые параметры для случая экранирования сведены в табл. 1.

Использование данного критерия обусловлено тем, что мы его рассматриваем как степень удаленности от сингулярной матрицы. Следует отметить, что в этом случае сингулярная матрица будет характеризовать выродившийся комплекс связей между рассматриваемыми биохимическими элементами. При этом для выбора более устойчивого биохимического соединения между гистонами мы выбираем матрицу с наименьшим значением числа обусловленности.

Нами были рассчитаны взаимодействия мономеров гистонов при их связывании в димеры путем анализа

тического взаимодействия заряженных аминокислотных остатков в солевом растворе с различной концентрацией, мы, используя полученный потенциал из уравнения (3) и граничных условий (4), находим равномерно распределенный заряд с учетом характерной длины радиуса Дебая. Полученные числовые параметры для случая экранирования сведены в табл. 1.

Отметим, что в данном разделе мы рассмотрим электростатическое взаимодействие заряженных аминокислотных остатков, а именно аргин ( $R$ ), аспарагиновая кислота ( $D$ ), фенилаланин ( $F$ ), гистидин ( $H$ ), лизин ( $K$ ), заряд которых будет экранирован растворенными ионами соли.

Для анализа связи биохимических процессов между гистонами используем понятие числа обусловленности, которое будет характеризовать в данной физической постановке степень устойчивости биохимических структур. Оно будет определяться следующим образом:

$$\text{cond}(W) = \|W\| \cdot \|W^{-1}\|. \quad (6)$$

$\|W\|$  — норма матрицы потенциальной энергии попарного электростатического взаимодействия между гистонами.

Использование данного критерия обусловлено тем, что мы его рассматриваем как степень удаленности от сингулярной матрицы. Следует отметить, что в этом случае сингулярная матрица будет характеризовать выродившийся комплекс связей между рассматриваемыми биохимическими элементами. При этом для выбора более устойчивого биохимического соединения между гистонами мы выбираем матрицу с наименьшим значением числа обусловленности.

Нами были рассчитаны взаимодействия мономеров гистонов при их связывании в димеры путем анализа



**Таблица 3.** Число обусловленности матрицы потенциальной энергии электростатического попарного взаимодействия для димеров H2A–H2B и H3–H4 с отсеченными гибкими N-концами

Наименование гистоновых пар	H2A–H2B	H3–H4
Число обусловленности	34.5	212

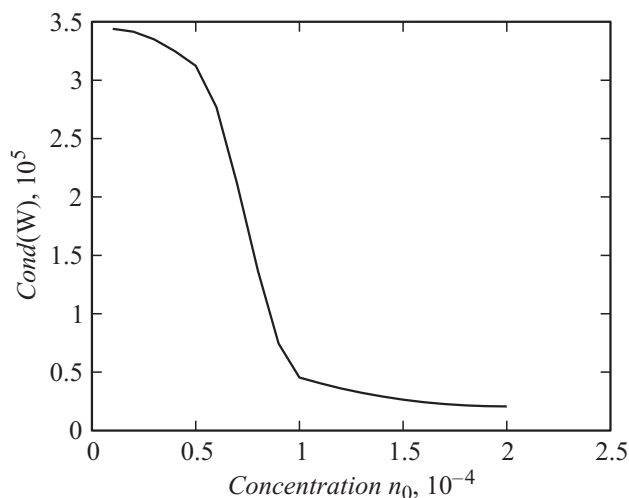
их потенциальной энергии электростатического взаимодействия.

Были смоделированы следующие димеры, составленные из разных гистоновых мономеров: H2A–H2B, H2A–H3, H2A–H4, H2B–H3, H2B–H4, H3–H4.

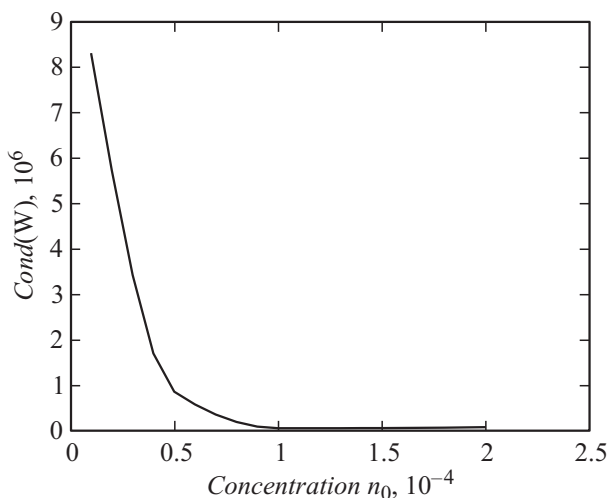
Данные табл. 2 демонстрируют более устойчивое образование таких димеров, как H2A–H2B и H3–H4, что отражает природную способность гистонов к образованию определенных пар димеров, а именно гистон H2A связывается с гистон H2B, а гистон H3 связывается с гистон H4 по сравнению с образованием таких димеров, как H2A–H4, H2A–H3, H2B–H3, H2B–H4. Также отметим, что данные таблицы указывают на более устойчивое образование димера H2A–H2B по сравнению с димером H3–H4, что согласуется с экспериментальными данными и приведенными в работе [26].

Было выполнено также моделирование образования димеров из гистоновых мономеров, у которых были отсечены N-концы, не образующие  $\alpha$ -спиральные участки и не принимающие участие в связывании мономеров в димеры [27]. У гистонов H2A и H2B были отсечены 15 аминокислотных остатка с N-конца (табл. 2).

Отметим, что приведенные данные в табл. 3 показывают, что укороченные варианты H2A–H2B, H3–H4 образуют более устойчивые соединения по сравнению с их необрезанными последовательностями. Этот



**Рис. 5.** Зависимость числа обусловленности матрицы потенциальной энергии электростатического попарного взаимодействия для димеров H2A–H2B от концентрации одновалентной соли.



**Рис. 6.** Зависимость числа обусловленности матрицы потенциальной энергии электростатического попарного взаимодействия для димеров H3–H4 от концентрации одновалентной соли.

эффект связан с тем, что гибкие N-концы не участвуют в образовании одиночных димеров и могут вносить факторы дестабилизации при связывании одного мономера с другим мономером [27].

Были выполнены расчеты с учетом экранирования электростатического заряда при различных концентрациях одновалентной соли для двух различных димеров H2A–H2B и H3–H4. Величина экранирования заряженных аминокислотных остатков и величина спада их потенциала были вычислены с помощью теории Гуи–Чепмена (рис. 5 и 6).

На рис. 5 и 6 представлена зависимость числа обусловленности матрицы потенциальной энергии электростатического попарного взаимодействия для димеров H2A–H2B и H3–H4 при различных концентрациях одновалентной соли. Как следует из приведенных графиков, по мере увеличения ионной силы окружающего молекулы раствора наблюдается увеличение стабильности комплексов H2A–H2B и H3–H4, что находится в хорошем согласии с экспериментальными работами [26–29] и объясняется эффектом экранирования дестабилизирующих взаимодействий между заряженными аминокислотами.

## Заключение

Математическое моделирование, проведенное в нашей работе на биологических объектах с использованием гистоновых мономеров H2A, H2B, H3, H4, продемонстрировало возможность прогнозирования реакционной способности белковых соединений вступать в различные биохимические реакции на основе электростатического подхода к выбранным биологическим системам.

Наша модель позволяет на основании использованного критерия (числа обусловленности) определять, какие из приведенных биологических объектов образуют более устойчивые соединения. Модель также продемонстрировала хорошую чувствительность к аминокислотному составу исследуемых белков, что позволит в дальнейшем прогнозировать теоретически аминокислотные последовательности с заданными физическими свойствами и тем самым ускорить и повысить эффективность проводимых экспериментов, а также снизить их стоимость за счет уменьшения числа проводимых опытов.

Модель продемонстрировала высокую эффективность при анализе связывания биологических молекул в растворах различной ионной силы с учетом эффекта экранирования. Полученные нами результаты находятся в хорошем согласии с ранее проведенными экспериментальными работами [26–29].

## Список литературы

- [1] Куликов К.Г., Кошлан Т.В. // ЖТФ. 2015. Т. 5. № 5. С. 5–11.
- [2] Hong Q. // Biophysical J. 2008. Vol. 95. P. 10–17.
- [3] William D. et al. // Anal. Chem. 2008. Vol. 80. P. 3270–3276.
- [4] Bar-Even A. et al. // Biochemistry. 2011. Vol. 50. P. 4402–4410.
- [5] Biro J.C. // Theor. Biol. Med. Model. 2006. Vol. 3. N 15.
- [6] Bernardes N. // Nuovo Cimento. 1959. Vol. 11. N 5. P. 628–634.
- [7] Tanaka S., Scheraga H.A. // Macromolecules. 1976. Vol. 9. P. 945–950.
- [8] Tanaka S., Scheraga H.A. // Macromolecules. 1976. Vol. 9. P. 945–950.
- [9] Miyazawa S., Jernigan R.L. // Macromolecules. 1985. Vol. 18. P. 534–552.
- [10] Miyazawa S., Jernigan R.L. // J. Mol. Biol. 1996. Vol. 256. P. 623–644.
- [11] Miyazawa S., Jernigan R.L. // J. Chemical Physics. 2005. Vol. 122. P. 024901-1-024901-18.
- [12] Dias R., Lindman B. DNA Interactions with Polymers and Surfactants. John Wiley & Sons, Inc. 2008.
- [13] Mazurkiewicz J., Kepert F.J., Rippe K. // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. N 24. P. 16462–16472.
- [14] Fenley A.T., Adams D.A., Onufriev A.V. // Biophys. J. 2010. Vol. 99. P. 1577–1585.
- [15] Cindy L. Whiteet et al. // The EMBO J. 2001. Vol. 20. N 18. P. 5207–5218.
- [16] Гращенков С.И. // ЖТФ. 2011. Т. 81. № 7. С. 13–117.
- [17] Davis M.H. // Quart. J. Mech. and Appl. Meth. 1964. Vol. 17. N 4. P. 499–511.
- [18] Davis M.H. Two charged spherical conductors in a uniform electric field: Forces and field strength. Rand. Corp. Memorandum RM-3860-PR. 1964.
- [19] Саранин В.А. // УФН. 1999. Т. 169. № 4. С. 453–458.
- [20] Саранин В.А. // УФН. 2002. Т. 172. № 12. С. 1449–1454.
- [21] Смайт В. Электростатика и электродинамика. М.: ИЛ, 1954.
- [22] Духин С.С. Диэлектрические явления и двойной слой в дисперсных системах и полиэлектролитах. Киев: Наук. думка, 1972.
- [23] Keith B. Oldham // J. Electroanalytical Chem. 2008. Vol. 613. P. 131–138.
- [24] Masliyah J.H., Bhattacharjee S. Electrokinetic and Colloid Transport Phenomena. John Wiley & Sons, Inc. 2006.
- [25] Gerstein M. & Richards F.M. Protein Geometry: Volumes, Areas, and Distances. Yale University, 1977.
- [26] Douglas D.B., Gloss L.M. // Biochemistry. 2003. Vol. 42. N 22. P. 6827–6839.
- [27] Brandon J.P., Gloss L.M. // Biochemistry. 2002. Vol. 41. N 50. P. 14960–14968.
- [28] Lisa M. et al. // Biochemistry. 2002. Vol. 41. N 50. P. 14951–14959.
- [29] Karantza V.I. et al. // Biochemistry. 1996. Vol. 35. N 6. P. 2037–46.