

## КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ D-ЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ПЕПТИДА Т

Г. А. Ахвердиева

*Институт Физических Проблем, Бакинский Государственный Университет  
ул. З.Халилова 23, Az - 1148 Баку*

В представленной работе продолжено систематическое исследование пептида Т (Ala1-Ser2-Thr3-Thr4-Thr5-Asn6-Tyr7-Thr8), оказывающего эффективное терапевтическое действие на пациентов, пораженных вирусом СПИД [1]. Он соответствует небольшому сегменту гликопротеида gp120, который окружает ВИЧ и идентифицирован как медиатор для присоединения целого вируса к CD4 антигенным рецепторам, существующим в высоких концентрациях в лимфоцитах и мозге [2,3]. В наших предыдущих работах [4-6] были изучены конформационные возможности и конформационная динамика пептида Т и его С-концевого физиологически активного пентапептида. Чтобы оценить биоактивную конформацию в представленной работе в рамках механической модели были определены конформационные профили некоторых биологически испытанных D-замещенных аналогов пептида Т. Четыре аналога данной молекулы, а именно, [D-Ala1]-, [D-Ala1, D-Thr8]-, [D-Asn6]-, [D-Ala1, D-Tyr7]- пептид Т амиды были отобраны для исследования.

Аналог [D-Ala1]-пептид Т амид является таким же эффективным, как и нативный пептид при ингибировании гликопротеида gp120 [2] и в опытах по хемотактической активности в организме человека он демонстрирует чуть большую активность, чем природный пептид [3]. Данный аналог находится в клинических испытаниях как терапевтическое средство против СПИД [7,8]. Аналоги [D-Ala1, D-Thr8]-, [D-Asn6]- и [D-Ala1, D-Tyr7]- пептид Т амиды демонстрируют низкую хемотактическую активность [3,9]. Знание конформационных особенностей пептида Т и его биологически испытанных аналогов позволило провести их сравнительный конформационный анализ, что было необходимым для оценки характеристик биоактивной конформации. Конформации для расчета всех D-модифицированных молекул были отобраны согласно той же процедуре, что и для нативного пептида Т [5] с учетом специфических особенностей D-изомеров замененных остатков. Результаты исследования [D-Ala1]- пептид Т амида показали, что D-изомеризация аланина в первой позиции не исключает две характерные конформации пептида Т – циклическую, благоприятную для электростатических взаимодействий концевых заряженных групп молекулы, и спиральную, обеспечивающую оптимальные невалентные взаимодействия между атомами полипептидного скелета. Однако, при такой замене электростатические контакты усиливаются. Это может быть объяснено тем, что концевые группы аналога оказываются в пространстве более сближенными, и его молекула становится более компактной, чем молекула нативного пептида. Возможно, такая компактная структура моделирует физиологически активное состояние пептида, хотя и не исключает возможность конформационного перехода циклической структуры в спиральную. Результаты расчета показали, что циклическая структура пептида Т не реализуется для его аналога [D-Ala1, D-Thr8]-пептид Т амида с пониженной биопотенцией. Модификации пептидной цепи привели к разрушению регулярной структуры -  $\beta$ -цепи на С-концевом физиологически активном пентапептидном участке. Такая замена привела к ограничению конформационной подвижности С-концевого остатка Thr8, что является очень важным для пространственного формирования биологически активной формы природного пептида. Сравнение результатов расчета двух выше рассмотренных аналогов пептида Т в сочетании с данными их биологической активности позволяют прийти к заключению, что лишь циклическая конформация, включающая  $\beta$ -поворот, коррелирует с физиологически активной формой пептидной молекулы. Данная модель стабилизируется водородной связью между Thr4 and Thr8 в дополнение к водородной связи между Thr4 и Tyr7, существующей в нативной молекуле. Результаты расчета неактивных аналогов [D-Asn6]- и [D-Ala1, D-Tyr7]-пептид Т амидов показывают, что D-изомеризация остатков в позициях 6 и 7 сопровождается большими изменениями двугранных углов основной цепи, что приводит к ее заметному искажению.

Разрушается регулярная структура- $\beta$ -поворот на фрагменте Thr4-Thr8 циклической структуры, вследствие чего повышается энергия соответствующей структуры аналога. Полученные результаты указывают на важность двугранных углов основной цепи остатков Asn6 and Tyr7 в формировании характерных конформаций пептида Т. Как следует из представленных результатов конформационные профили активных и неактивных аналогов различаются, что согласуется с данными ЯМР исследований [10], согласно которым исследованным биологически активным и неактивным аналогам пептида Т присуща конформационная гетерогенность.

Сравнение конформационных особенностей пептида Т и его аналогов выявило следующие структурные критерии, важные для его биологической активности: остатки, входящие в физиологически активный пентапептидный участок Thr4-Thr8, играют важную роль в формировании регулярной структуры данного активного центра и укладке пептидной цепи всей молекулы; энергетически предпочтительное формирование  $\beta$ -поворота как элемента вторичной структуры на С-концевом участке пептида Т, является необходимым для связывания со специфическими рецепторами. Результаты проведенного исследования важны для исследования структурно-функциональной функциональной взаимосвязи пептида Т и могут быть использованы при проектировании устойчивого лекарственного препарата против ВИЧ.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] L. Wetterberg, B. Alexius, J. Saaf, A. Sonnerborg, S. Button and S. Pert, *Lancet* **1**, 159 (1987).
- [2] C.B. Pert, J.M. Hill, M.R. Ruff, R.M. Berman, W.G. Robey, L.O. Arthur, F.W. Ruscetti, W.L. Farrar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **83**, 9254 (1986).
- [3] M.R. Ruff, B.M. Martin, E.I. Ginns, W.L. Farrar, and C.B. Pert, *FEBS Lett.* **211**, 17 (1987).
- [4] G.A. Akverdieva, S. Akyuz and N.M. Gojayev, *ICTP, Preprint IC/96/103 Trieste* (1996).
- [5] N.M. Gojayev, S. Akyuz and G.A. Akverdieva, *J. Mol. Struct.* **403**, 95 (1997).
- [6] G.A. Akverdieva, N.M. Godjajev, S. Akyuz, *J. Mol. Struct.* **609**, 115 (2002).
- [7] M.R. Ruff et.al., *Current HIV research*, **1**, (2003).
- [8] M.T. Polianova, F.W. Ruscetti, C.B. Pert, M.R. Ruff, *Antiviral Res.* **67**, 83 (2005).
- [9] M. Marastoni, S. Salvadori, G. Baloni, S. Spisani, R. Gavioli, S. Traniello and R. Tomatis, *Int. J. Pep. Prot. Res.* **35**, 81 (1990).
- [10] A.C. De Dios, D.N. Sears, R. Tycko, *J. Peptide Science* **10**, 622 (2004).