

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА АНАЛОГОВ ГЕПТАПЕПТИДНОЙ МОЛЕКУЛЫ

Т. И. Исмаилова, Р. М. Аббаслы, Л. И. Исмаилова

Институт Физических Проблем, Бакинский Государственный Университет

На сегодняшний день одной из самых важных задач на стыке физики, биологии и химии является определение особенностей функционирования биомолекул в живых организмах, механизма их взаимодействия. Важным является не только нахождение пространственной структуры биомолекул, конформационных свойств, а также определение связи пространственной структуры с выполняемыми молекулой функциями. Пептидные молекулы принимают участие в регуляции почти всех известных биологических процессов, протекающих в организме человека, и не имеют конкурентов по эффективности действия и разнообразию точек приложения. Знание пространственной структуры пептидных молекул, структурно-функциональной организации этих молекул позволяет создавать их биологически активные аналоги, что позволяет активно использовать их в фармакологии и медицине.

АКТГ-подобные пептиды, их фрагменты и синтетические аналоги оказывают действие на функции центральной нервной системы. В клинической практике использование природных меланокортиков осложняется их быстрым распадом. Синтетический аналог пролонгированного действия Семакс оказался сильным анальгетиком. Кроме того, было найдено, что аналоги с модификацией N-концевой первой и второй аминокислот этой молекулы так же приводят к повышению порога болевой чувствительности. Экспериментальные исследования показали, что аминокислотный остаток, находящийся в первом положении аналогов Семакса играет важную роль в сокращении анальгетических эффектов гептапептида.

Нами в качестве объекта исследований был выбран синтетический гептапептид Семакс с аминокислотной последовательностью Met1-Glu2-His3-Phe4-Pro5-Gly6-Pro7, обладающий ярко выраженным нейропротекторным и ноотропным действием [1,2]. Эта молекула лежит в основе препаратов, которые на сегодняшний день широко применяются в неврологической и офтальмологической практике. Семакс зарекомендовал себя как препарат, стимулирующий адаптационно-приспособительные возможности здорового человека в экстремальных условиях деятельности и его умственную деятельность, он используется также для коррекции ряда патологических состояний мозга, включая инсульты. Для выяснения механизма действия данного гептапептида необходимо знание пространственного строения этой молекулы и ее аналогов.

Расчет проводился в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Для гептапептидной молекулы были найдены низкоэнергетические конформации, значения двугранных углов основной и боковых цепей аминокислот, входящих в нее [3]. Как показали результаты расчетов, низкоэнергетическими для данной молекулы оказываются пространственные структуры со свернутым N-концевым тетрапептидным фрагментом, конформации семи форм основной цепи молекулы BRRBBLB, BRRBBPR, BRRBLLR, BRRBRPR, RRRBRRR, RRRBRBB, RRBRRBB. Такой ход основной цепи гептапептидной молекулы ориентирует боковые цепи аминокислотных остатков Met, Glu, His, Phe в окружающую среду.

Использование полученных низкоэнергетических пространственных структур пептидных молекул для точечных замен отдельных аминокислотных остатков на строго определенные аминокислоты дает возможность предсказать актуальные по своим функциональным свойствам аналоги природных молекул. Такое прогнозирование модифицированных аналогов, которые воспроизводили бы набор низкоэнергетических конформаций природной молекулы важно для определения спектра биологического действия пептидной молекулы. Точечные замены аминокислотных остатков дают

возможность целенаправленно и эффективно влиять на пространственную структуру природной молекулы.

В случае гептапептидной молекулы Met1-Glu2-His3-Phe4-Pro5-Gly6-Pro7 интерес представляют замены первого аминокислотного остатка, который имеет значение для выполнения биологических функций молекулы. К простым химическим модификациям гептапептида относятся замены аминокислоты Met1 на Gly1 и аминокислоты Glu2 на Asp2. Замена метионина на глицин лишает первую аминокислоту чисто углеводородной боковой цепи, а замена глутаминовой кислоты на аспарагиновую аминокислоту оставляет второй остаток отрицательно заряженной аминокислотой, но делает боковую цепь чуть короче, так как боковая цепь глутаминовой кислоты содержит на одну CH_2 группу больше.

С помощью теоретического конформационного анализа были проведены точечные аминокислотные замены для молекулы гептапептида и исследованы конформационные свойства аналогов Gly1-Glu2-His3-Phe4-Pro5-Gly6-Pro7 и Met1-Asp2-His3-Phe4-Pro5-Gly6-Pro7. Низкоэнергетические конформации данных пептидных молекул и основной молекулы Семакс представлены в таблице 1.

Таблица 1

№	Шейп	Форма основной цепи	Семакс	Gly1-Семакс	Asp2-Семакс
1	efeeffe	BRBBBLB	2,7	3,1	3,8
2	efeeff	BRBBRRR	3,5	3,1	4,7
3	ffeefe	RRBBRBB	5,4	6,1	5,6
4	ffeeff	RRBBRRR	6,0	7,0	6,4
5	effeee	BRRBRLB	4,5	0,6	4,4
6	effeef	BRRBRPR	5,2	4,6	5,4
7	effefe	BRRBBLB	0,0	0,0	0,0
8	effeff	BRRBBPR	0,9	0,5	1,3
9	fffefe	RRRBRBB	1,3	3,0	0,7
10	fffeff	RRRBRRR	2,3	3,4	0,9

Расчет показал, что при замене аминокислоты Met1 на Gly1 глобальной остается конформация шейпа effefe с формой основной цепи BRRBBLB. Самой низкоэнергетической эта форма основной цепи остается и в случае замены глутаминовой кислоты на аспарагиновую аминокислоту. Общая картина распределения низкоэнергетических конформаций остается стабильной, что позволяет предполагать, что такая замена сохраняет функциональные свойства аналогов молекулы Семакс.

Полученные результаты представляют интерес для изучения механизма действия молекулы Семакс на атомно-молекулярном уровне и могут быть использованы при синтезе новых искусственных аналогов с нейропротекторным и ноотропным действием, лишенных побочных нежелательных воздействий на человеческий организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарёва-Степная М.А., Незавибатько В.Н., Антонова Л.В., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Потаман В.Н., Каменский А.А., Ашмарин И.П. // Хим. фарм. журн., 1984, № 7, С.790-795
2. Kaplan A.Ya., Kochetova A.G., Nezavibatko V.N., Rjasina T.V., Ashmarin I.P. // Neurosci. Commun., 1996, V.19, P.115-123
3. Исмаилова Т.И. // J.Qafqaz University, 2007, № 19, с. 61- 68