

КОНФОРМАЦИОННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ АМИНОКИСЛОТ МОЛЕКУЛЫ СЕМАКС

Т. И. Исмаилова, Л. И. Исмаилова

*Институт Физических Проблем, Бакинский Государственный Университет
3. Халилова 23, AZ-1148 Баку, Азербайджан*

Компьютерное моделирование пептидных молекул, основанное на использовании метода теоретического конформационного анализа и программ, позволяющих рассчитывать пространственное строение пептидов, получать графическое изображение представляющих интерес пространственных структур молекулы, было выполнено для гептапептидной молекулы Семакс. Эта молекула является аналогом фрагмента 4-10 адринокортикового гормона АКТГ. Ярко выраженное нейропротекторное и ноотропное действие синтетического гептапептида семакса МЕНFPGP лежит в основе препаратов, которые широко применяются в неврологической и офтальмологической практике. Для выяснения механизма действия Семакса необходимо знание пространственного строения этой пептидной молекулы, а также изучение конформационной подвижности боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в нее.

С помощью метода теоретического конформационного анализа была исследована пространственная структура и конформационная свобода боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в гептапептидную молекулу Семакс, аминокислотная последовательность которой представляет собой Met1-Glu2-His3-Phe4-Pro5-Gly6-Pro7 [1, 2]. Расчет проводился в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Для молекулы Семакс были найдены низкоэнергетические конформации, значения двугранных углов основной и боковых цепей аминокислот, входящих в нее. При этом была оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в каждой низкоэнергетической структуре. Расчет проводился в несколько стадий: сначала оценивались конформационные возможности N-концевых и C-концевых три- и тетрапептидов, C-концевого пентапептидного участка, затем находилась пространственная структура всей гептапептидной молекулы. Такая схема расчета была продиктована самой аминокислотной последовательностью молекулы Семакс.

Конформационный анализ N- концевого тетрапептидного Met1-Glu2-His3-Phe4 (МЕНF) и C-концевого пентапептидного участков His-Phe-Pro-Gly-Pro (HFPGP) проводился на основе последовательного фрагментарного расчета. Сначала было исследовано пространственное строение и конформационные возможности трипептидов Met1-Glu2-His3 (55 атомов, 18 переменных двугранных углов), Pro5-Gly6-Pro7 (41 атом, 8 переменных двугранных углов), тетрапептидов Met1-Glu2-His3-Phe4 (74 атома, 23 двугранных угла), Phe4-Pro5-Gly6-Pro7 (58 атомов, 11 двугранных углов) и пентапептида His3-Phe4-Pro5-Gly6-Pro7 (76 атомов, 17 двугранных углов). Результаты расчета N-концевого тетрапептидного и C-концевого пентапептидного участков позволили оценить конформационные возможности всей исследуемой гептапептидной молекулы Семакс (107 атомов, 29 переменных двугранных углов).

Как показали результаты расчетов, низкоэнергетическими для данной молекулы оказываются пространственные структуры следующих семи форм основной цепи молекулы: BRRBBLB, BRRBBPR, BRRBRLR, BRRBRPR, RRRBRRR, RRRBRBB и RRBBRBB. Все они содержат свернутый N- концевой тетрапептидный фрагмент Met1-Glu2-His3-Phe4. Такой ход основной цепи всей гептапептидной молекулы ориентирует боковые цепи аминокислотных остатков Met, Glu, His, Phe в окружающую среду. Установлено, что спиральные и частично спиральные (основная цепь молекулы спирализуется начиная с N- или C- конца молекулы) отвечают наиболее низкоэнергетическим конформациям гептапептидной молекулы.

Затем в низкоэнергетических конформациях молекулы Семакс была оценена конформационная подвижность боковых цепей остатков Met, Glu, His, Phe путем построения конформационных карт. Используемая нами программа [3]позволяет строить

любые конформационные энергетические карты при вариации двух двугранных углов молекулы или получить энергетическую зависимость при вариации одного двугранного угла в пептидной молекуле. При этом возможна вариация шага построения конформационной карты, причем двугранные углы меняются в пределах от -180° до 180° . Были построены конформационные карты для углов χ_1 - χ_2 , χ_2 - χ_3 , χ_3 - χ_4 боковой цепи метионина, χ_1 - χ_2 , χ_2 - χ_3 глутаминовой кислоты, χ_1 - χ_2 гистидина и χ_1 - χ_2 боковой цепи фенилаланина. Карты строились при вариации перечисленных двугранных углов в пределах от -180° до 180° с шагом 30° . Интересующую нас область мы изучали с меньшим шагом 20° и 15° , что дало возможность более точной оценки потенциальной энергии молекулы при незначительных изменениях двугранного угла. Проведенный расчет обнаружил значительную конформационную свободу боковой цепи метионина и гистидина и незначительную конформационную подвижность аминокислотных остатков глутаминовой кислоты и фенилаланина. 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] Т. Исмаилова, Журнал Университета Кавказ, серия Естествознания и Техники **19**, 61 (2007).
- [2] T. İsmailova, R. Abbaslı, L. İsmailova, Elm və Təhsildə İnformasiya-Kommunikasiya Texnoloqiyalarının Tətbiqi, II Beynəlxalq Konfrans, Bakı, 1-3 Noyabr, **II**, 625 (2007).
- [3] И.С. Максумов, Л.И. Исмаилова, Н.М. Годжаев, Журнал структурной химии **24**, 147 (1983).