

# ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА АНАЛОГОВ КОСТНО-МОЗГОВЫХ МЕДИАТОРОВ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

Л. И. Исмаилова, Р. М. Аббаслы

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

Иммунная система защищает организм человека от всего чужеродного, в том числе и от раковых клеток. Было найдено, что клетки костного мозга продуцируют группу низкоэнергетических пептидов (миелопептидов), которые принимают участие в иммунорегуляции и влияют на развитие всякого рода иммунологических реакций. В настоящее время высокая клиническая эффективность использования миелопептидов, обладающих иммунокорригирующей, противоопухолевой и дифференцировочной активностью, не вызывает сомнения. Созданные на их основе лекарственные препараты нового поколения миелопид, бивален, серамил широко применяются при лечении многих заболеваний, которые сопровождаются иммунодефицитными состояниями. Поскольку функциональные свойства пептидных молекул определяются их пространственным строением, представляет научный интерес исследование взаимосвязи между пространственным строением миелопептидов и их биологической активностью. Это важно для создания новых лекарственных препаратов.

Ранее с помощью метода теоретического конформационного анализа были исследованы пространственные структуры молекул миелопептидов: Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr (МП1), Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp (МП2), Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln (МП3) [1,2]. Расчет проводился в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Прямой расчет конформационных возможностей трех пептидных молекул дал полную количественную информацию о пространственной структуре этих молекул, позволил для каждой молекулы определить полный набор низкоэнергетических конформационных состояний, найти энергетические и геометрические параметры. Затем низкоэнергетические конформации послужили основой для нахождения конформационных возможностей искусственных аналогов трех молекул миелопептидов МП1, МП2, МП3.

Использование полученных низкоэнергетических структур пептидных молекул для точечных замен отдельных аминокислот на строго определенные аминокислоты позволило априорно предсказать актуальные по своим функциональным свойствам аналоги природных пептидов. Такое прогнозирование модифицированных аналогов, которые воспроизводили бы полный набор низкоэнергетических конформаций природной молекулы, важно для определения спектра биологического действия пептидной молекулы. Точечные аминокислотные замены позволяют эффективно и целенаправленно влиять на пространственную структуру природной молекулы.

К таким простым химическим модификациям природной аминокислотной последовательности, которые не затрагивают функционально активные аминокислоты, относятся замены Gly на остатки с чисто углеводородными боковыми цепями (например, на Ala), замены аминокислот с чисто углеводородными боковыми цепями на конформационно жесткий остаток Pro, замена аминокислот на их N-метилированные производные, замена аминокислотных остатков с L - конфигурацией на D - конфигурацию молекул. Следует отметить, что включение в пептидную цепь остатка Pro приводит к значительному ограничению конформационной свободы предшествующей аминокислоты, делая невозможным реализацию у нее высокоэнергетической R формы основной цепи. Замена аминокислотного остатка на Pro накладывает запрет на свернутые формы предыдущих дипептидных участков. Специфика N-метилированной аминокислоты заключается в появлении метильной группы при атоме азота, что радикально сказывается на конформационной свободе основной цепи как самого остатка, так и предшествующей аминокислоты. При метилировании азота основной цепи одного аминокислотного остатка становятся нереальными все конформации с R формой, а наибольшую вероятность приобретают состояния с B, L формами основной цепи.

С помощью метода теоретического конформационного анализа были проведены точечные аминокислотные замены для молекулы МП1 – аналоги MeGly3 - МП1, L-Ala3 - МП1, D-Ala - МП1 и ретро-аналог МП1, для молекулы МП2 – аналоги MeTyr4 - МП2, Pro4 - МП2 и ретро-аналог МП2 и, наконец, для миелопептида МП3 – аналоги MeCys3 - МП3, Pro3 - МП3 и ретро-аналог МП3. Было найдено, что число низкоэнергетических структур искусственных аналогов резко уменьшается по сравнению с конформациями природных молекул. Так, например, теоретический конформационный анализ молекулы МП1 обнаружил резкую энергетическую дифференциацию: из 16 возможных шейпов для гексапептидной молекулы только четыре структуры попадают в энергетический интервал 0-6 ккал/моль. Низкоэнергетические конформации всех 16 возможных шейпов послужили начальными приближениями для поиска перечисленных выше аналогов этой молекулы. Для всех возможных форм основной цепи молекулы Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr рассматривались следующие аминокислотные замены MeGly3, L-Ala3, D-Ala3 и ретро-аналог. В случае синтетических аналогов при замене аминокислоты Gly на MeGly3, L-Ala3, D-Ala3, низкоэнергетических структур оказывается две, причем замена D-Ala3 оставляет форму основной цепи RBPBRR глобальной, что позволяет сделать вывод, что такая замена ответственна за выполнение той же функции, что и природная молекула. В случае замен MeGly3 и L-Ala3 в лидеры выходят формы основной цепи RRLBRR и RBLBRR.

Особый интерес представляет расчет пространственной структуры ретро-аналога миелопептида МП-1. Молекула МП-1 имеет следующую аминокислотную последовательность Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr. Ретро-аналог МП1 отличается от природной молекулы тем, что аминокислотная последовательность его идет от С - конца к N – концу молекулы, то есть становится Thr-Pro-Phe-Gly-Leu-Phe. Проведенный теоретический конформационный анализ ретро-аналога МП1 показал, что существующая низкоэнергетическая свернутая структура у N-конца природной молекулы МП1 перемещается в С-конец низкоэнергетической конформации ретро - молекулы. Таким образом, аминокислоты тетрапептидных участков Phe-Leu-Gly-Phe и Phe-Gly-Leu-Phe находятся в свернутой конформации. Такая свернутая структура, в которой боковые цепи обоих фенилаланинов направлены в растворитель, позволяет им осуществлять взаимодействие с рецептором. Проведенный теоретический конформационный анализ показал, что из ряда пространственных структур, предпочтительных для природной молекулы этих гексапептидов, число реальных конформаций для искусственных аналогов резко уменьшается

На последнем этапе была исследована конформационная подвижность боковых цепей аминокислот, входящих в молекулы миелопептидов и их аналогов, и определена способность каждого аминокислотного остатка к взаимодействиям с другими молекулами и рецепторами.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Н.А. Ахмедов, Л.И. Исмаилова, Р.М. Аббаслы, Н.Ф. Ахмедов, Н.М. Годжаев, *Биоорганическая химия* **31**, 31 (2005).
- [2] Л.И. Исмаилова, Н.А. Ахмедов, Р.М. Аббаслы, Н.М. Годжаев, *Биоорганическая химия* **31**, 140 (2005).