

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛ
PHE-ILE-ARG-PHE-NH₂ И GLU-PHE-PHE-PRO-LEU-NH₂Н.М.ГОДЖАЕВ, Л.И.ИСМАИЛОВА,
Л.Н.АХМЕДОВА, Р.М.АББАСЛЫ, Н.А. АХМЕДОВ
Бакинский Государственный Университет

Методом полуэмпирического конформационного анализа исследована пространственная структура двух кардиоактивных тетра- и пентапептидных пептидов Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ и Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂. Показано, что пространственная структура тетрапептидной молекулы представлена тремя, а пентапептидной молекулы пятью формами основной цепи.

Изучение структурно-функциональной организации пептидов на атомно-молекулярном уровне требует, прежде всего, знания полного набора низкоэнергетических конформационных состояний молекулы. Цель настоящей работы заключалась в теоретическом изучении пространственной организации двух кардиоактивных тетра- и пентапептидов Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ (I) и Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ (II). Эти работы являются продолжением наших исследований, начатых ранее [1-6]. Нейропептид I выделен из семейства рыб Cuttelefish, молекула II выделена из нейрона большой пресноводной улитки. Эти пептиды выполняют сократительную и релаксационную функции.

Расчёт молекул выполнен на основе метода полуэмпирического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия учитывались с помощью потенциала Леннарда-Джонса. Параметры для расчёта невалентных взаимодействий, длины валентных связей и значения валентных углов, заряды на атомах и барьеры для расчёта торсионных взаимодействий взяты из работ [7,8]. Энергия водородных связей рассчитана с помощью потенциала Морзе [9].

Для обозначения конформаций применены система идентификаторов, согласно которой конформационное состояние каждого остатка определяется через Xⁿ_{ij}, где X – характеризует форму основной цепи остатка (R, V, L, P), n – номер остатка в последовательности, а символы ij=11..., 12..., 13..., 21..., и т.д. отвечают положениям боковой цепи (χ^1, χ^2, \dots); индекс 1 соответствует значениям углов в области 0-120°, индекс 2 – области 120°-(-120°), а индекс 3 – области (-120°-0°). Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют международной номенклатуре [10].

Пространственная структура молекулы Phe1-Phe2-Arg3-Phe4-NH₂ (I) исследована на основе низкоэнергетических конформаций фенилаланина, изолейцина, аргинина. Как видно, из аминокислотной последовательности молекулы, аминокислотные остатки, образующие молекулу, являются многоатомными. Поэтому, во всех формах основной цепи рассмотрены все возможные расположения боковых цепей аминокислотных остатков. Молекула состоит из четырех аминокислотных остатков, 24 двугранных углов вращения и 88 атомов.

Результаты расчета показали, что возникает резкая энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В широкий энергетический интервал 0-5,0 ккал/моль попадают 23 конформации трех форм основной цепи. Энергетические распределения конформаций низкоэнергетических форм основной цепи показаны в таблице 1. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в конформациях молекулы V₂ V₂₂ R₂₂ R₃ ($\Delta U=0$ ккал/моль), R₂ V₂₁ R₂₂ R₃ ($\Delta U=1,4$ ккал/моль) и V₂ V₂₂ V₃₂ V₃ ($\Delta U=1,7$ ккал/моль) показаны в таблице 2, а значения их двугранных углов основной и боковых цепей показаны в таблице 3. Расположения атомов основной и боковых цепей этих конформаций в пространстве показаны на рисунке 1.

Таблица 1

Энергетические распределения конформаций молекулы Phe-Phe-Arg-Phe-NH₂

№	Форма основной цепи	Интервал энергии, ккал/моль					
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
1	V V V V	-	1	1	5	2	15
2	R R R R	-	-	-	-	-	24
3	V V R R	4	-	-	1	-	4
4	R V V V	-	-	-	-	-	9
5	R R V V	-	-	-	-	-	9
6	V R V V	-	-	-	-	-	36
7	R V R R	-	2	4	-	3	8
8	V R R R	-	-	-	-	-	18

Таблица 2

Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы Phe-Phe-Arg-Phe-NH₂ V₂ V₂₂ R₂₂ R₃ ($\Delta U=0$ ккал/моль, первая строка), R₂ V₂₁ R₂₂ R₃ ($\Delta U=1,4$ ккал/моль, вторая строка), V₂ V₂₂ V₃₂ V₃ ($\Delta U=1,7$ ккал/моль, третья строка)

Phe1	Phe2	Arg3	Phe4	
1,6	-4,0	-0,3	-0,2	Phe1
1,5	-3,7	1,7	-0,2	
0,9	-3,9	0,4	-0,3	
	1,1	-1,6	-2,7	Phe2
	1,9	-2,1	-3,7	
	0,9	-2,4	-3,2	
		0,1	-6,6	Arg3
		0,2	-6,7	
		-0,6	-1,8	
			-2,5	Phe4
			2,7	
			-2,6	

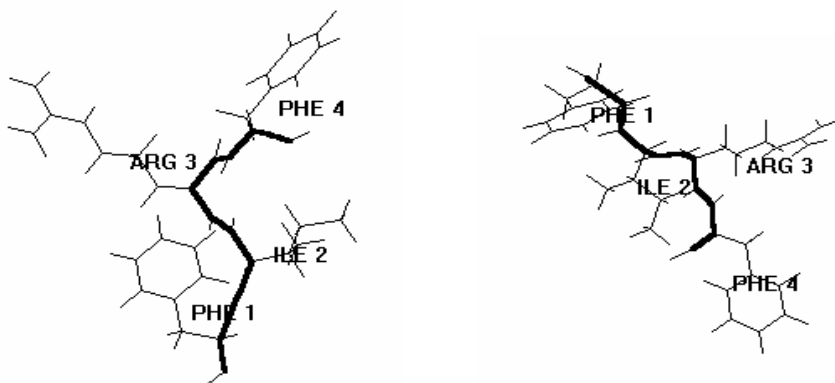


Рис.1 Низкоэнергетические конформации B_2
 $B_{22} R_2 R_3$, $R_2 B_{22} R_{22} R_3$ молекулы Phe-Пе-
 Arg-Phe-NH₂.

Глобальной конформацией молекулы Phe1-Пе2-Arg3-Phe4-NH₂ является $B_2 B_{22} R_{22} R_3$. Данная конформация является компактной, так как имеет полусвернутую форму основной цепи, поэтому между аминокислотными остатками возникают сильные взаимодействия. В стабилизации этой конформации играют важную роль следующие вклады: взаимодействие Phe1-Пе2 составляет $-4,0$ ккал/моль, Пе2-Arg3 $-(-1,6)$ ккал/моль, Пе2-Phe4 $-(-2,7)$ ккал/моль, Arg3-Phe4 $-(-6,6)$ ккал/моль (табл.2). Относительные энергии еще трех конформаций формы BBRR меньше $1,0$ ккал/моль, они от глобальной конформации отличаются положением боковой цепи Arg3.

У формы основной цепи RBRR относительные энергии шести конформаций попадают в энергетический интервал $1,0-3,0$ ккал/моль. Самой стабильной конформацией формы является $R_2 B_{21} R_{22} R_3$ с относительной энергией $1,4$ ккал/моль. Как видно, эта конформация от глобальной, отличается только по форме основной цепи первого фенилаланина. Положения боковых цепей всех аминокислотных остатков остаются такие же, как у глобальной конформации. Этому свидетельствуют данные таблицы 2 и 3.

У молекулы Phe-Пе-Arg-Phe-NH₂, конформации полностью развернутой формы тоже являются низкоэнергетическими. В энергетический интервал $1,0-5,0$ ккал/моль попадают 9 конформаций. Самой низкоэнергетической является $B_2 B_{22} B_{32} B_3$ с относительной энергией $1,7$ ккал/моль. В ней возникают эффективные дипептидные взаимодействия между Phe1-Пе2, Пе2-Arg3, Arg3-Phe4 (всего $-7,1$ ккал/моль), трипептидные взаимодействия между Phe1-Arg3 и Пе2-Phe4 ($-3,2$ ккал/моль) (таблица 2).

Конформации остальных форм основной цепи исследованной тетра-

пептидной молекулы являются высокоэнергетичными, их относительная энергия больше 5,0 ккал/моль.

Пространственная структура пентапептидной молекулы Glu1-Phe2-Phe3-Pro4-Leu5-NH₂ исследована на основе стабильных конформаций аминокислотных остатков Glu, Phe, Pro и Leu. Результаты расчета показали, что возникает сильная энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В широкий энергетический интервал 0-6 ккал/моль попадают конформации пяти форм основной цепи. Энергетическое распределение конформаций в этих низкоэнергетических формах показаны в таблице 4.

Таблица 3

Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы Phe-Phe-Arg-Phe-NH₂ *

Оста-ток	Конформации								
	B ₂ B ₂₂ R ₂ R ₃			R ₂ B ₂₂ R ₂₂ R ₃			B ₂ B ₂₂ B ₃₂ B ₃		
Phe1	-84	152	177	-58	-66	179	-72	144	180
	176	84		173	58		174	74	
Phe2	-126	122	178	-112	130	177	-127	148	178
	172	177	167	178	172	67	180	179	174
	-171			171			-171		
Arg3	-88	-57	177	-78	-54	178	-107	136	180
	175	176	173	175	174	172	-63	-179	179
	-178			-177			180		
Phe4	-97	-78	179	-102	-76	179	-108	155	179
	-61	99		-62	101		-58	93	
U _{ОПН}	0			1,4			1,7		

* Значения двугранных углов приведены в последовательности φ, ψ, ω, χ¹, χ², ...

Таблица 4

Энергетические распределения конформаций молекулы Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂

№	Форма основной цепи	Интервал энергии, ккал/моль						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	>6
1	B B B B B	-	2	2	6	3	5	16
2	R R B R R	-	-	-	-	-	-	24
3	B B B R R	1	1	1	2	2	1	8
4	R R B B B	-	-	-	-	2	2	5
5	B R B B B	-	-	-	-	-	-	10
6	R B B R R	-	-	-	-	-	-	10
7	R B B B B	-	-	-	2	5	4	7
8	B R B R R	1	-	1	1	-	1	9

Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в конформациях молекулы B₂₁ R₂ B₂ R R₃₂ (ΔU=0 ккал/моль), B₂₁ B₂ B R R₃₂ (ΔU=0,5 ккал/моль), B₂₁ B₂ B₃ B B₂₁ (ΔU=1,2 ккал/моль), R₂₁ B₂ B₃ B B₃₂ B₂₁ (ΔU=3,7 ккал/моль) показаны в таблице 5, а значения двугранных углов основной и боковых цепей показаны в таблице 6. Расположение атомов

основной и боковых цепей в конформациях $B_{21} R_2 B_2 R R_{32}$ и $B_{22} B_2 B_3 B_{21}$ в пространстве показаны на рисунке 2.

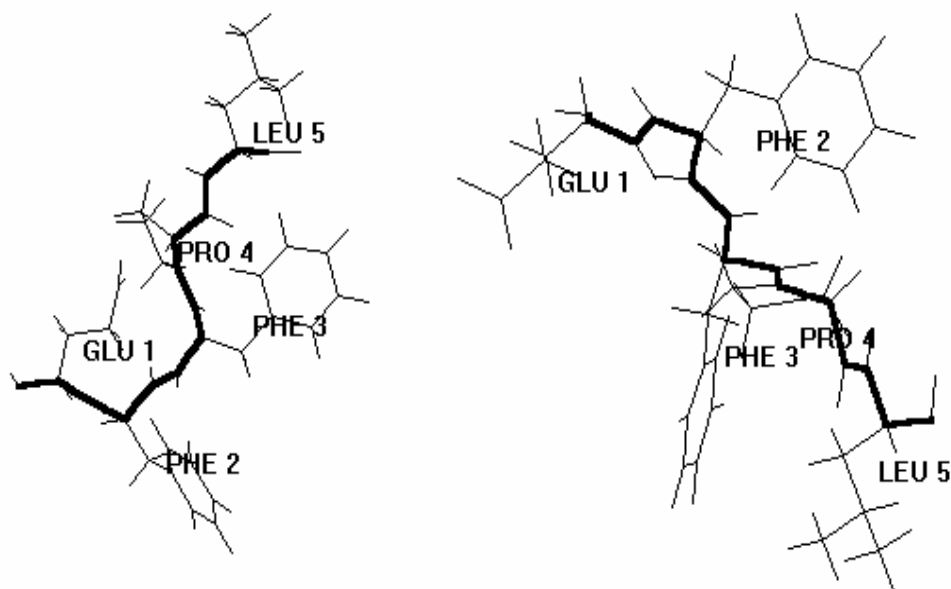


Рис. 2 Низкоэнергетические конформации $B_{21} R_2 B_2 R R_{32}$, $B_{21} B_2 B_3 B_{21}$ молекулы Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂.

Глобальной конформацией молекулы Glu1-Phe2-Phe3-Pro4-Leu5-NH₂ является $B_{21}R_2 B_2 R R_{32}$. Конформация является компактной, полусвернутой, поэтому между аминокислотными остатками возникают дисперсионные притяжения. В стабилизацию этой конформации вносят вклад Glu1-Phe2 – (-3,7 ккал/моль), Glu1-Phe3 – (-3,4 ккал/моль), Glu1-Pro4 – (-1,8 ккал/моль), Phe2-Phe3 – (1,9 ккал/моль), Phe3-Pro4 – (-4,4 ккал/моль), Phe3-Leu5 – (-3,1 ккал/моль) (табл.5). Конформация $B_2 B_2 B_2 R R_{32}$ с относительной энергией 0,5 ккал/моль от глобальной отличается только формой основной цепи Phe2. В этой форме N-концевой трипептид имеет развернутую форму основной цепи, а C-концевой дипептид – свернутую форму основной цепи, поэтому она имеет больше низкоэнергетических конформаций.

18 конформаций полностью развернутой формы основной цепи $BVBVB$ попадают в энергетический интервал 1-6,0 ккал/моль. Самой низкоэнергетической конформацией является $B_{21}B_2 B_2 B_{21}$ с относительной энергией 1,2 ккал/моль. В стабилизацию этой конформации дипептидные взаимодействия вносят вклад в (-12,2 ккал/моль), а трипептидные – (-7,4 ккал/моль).

У формы основной цепи $BVBVB$ относительные энергии 11 конформаций попадают в энергетический интервал 3-6 ккал/моль (табл.4). В

этой форме Glu1 имеет R форму основной цепи и не может эффективно взаимодействовать с другими аминокислотными остатками, как и в форме В (табл.5). Геометрические параметры конформаций В₂₂ В₂ В₃ В В₂₁ и R₂ В₂ В₃ В В₃₂ почти совпадают (табл.6).

Таблица 5

Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ В₂₁R₂В₂RR₃₂ ($\Delta U=0$ ккал/моль, первая строка), В₂₁В₂В₂RR₃₂ ($\Delta U=0,5$ ккал/моль, вторая строка), В₂₁В₂В₃ВВ₂₁ ($\Delta U=1,2$ ккал/моль, третья строка), R₂₁В₂В₃ВВ₃₂ ($\Delta U=3,7$ ккал/моль, четвёртая строка)

Glu1	Phe2	Phe3	Pro4	Leu5	
-1,7	-3,7	-3,4	-1,8	-0,5	Glu1
-1,7	-3,2	-3,6	0	0	
-1,6	-3,4	-3,8	0	0,1	
-0,7	-2,4	-2,7	0,1	-0,1	
	-0,2	-1,9	-1,0	0	Phe2
	0,3	-4,5	-1,7	-1,7	
	0,2	-4,2	-1,3	-0,1	
	0,3	-4,3	-1,2	-0,1	
		-0,2	-4,4	-3,1	Phe3
		-0,1	-3,4	-1,5	
		-0,1	-3,2	-2,3	
		-0,1	-3,4	-2,3	
			0,3	-1,7	Pro4
			0,4	-1,6	
			0,2	-1,4	
			0,3	-2,4	
				-3,2	Leu5
				-3,5	
				-3,9	
				-3,4	

Таблица 6

Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ *

Оста-ток	Конформации											
	В ₂₁ R ₂ В ₂ RR ₃₂			В ₂₁ В ₂ В ₂ RR ₃₂			В ₂₁ В ₂ В ₃ ВВ ₂₁			R ₂₁ В ₂ В ₃ ВВ ₃₂		
Glu1	-62	138	175	-60	134	179	-68	139	-179	-50	-65	178
	179	59	72	-179	61	80	-179	61	78	179	61	77
Phe2	-89	-53	177	-96	151	173	-96	148	179	-93	148	178
	177	87		172	84		179	90		178	92	
Phe3	-120	105	176	-139	125	180	-138	146	175	-144	149	175
	173	73		-177	88		-56	102		-60	90	
Pro4	-60	-103	-178	-60	-102	-175	-60	80	177	-60	72	179
Leu5	-97	-40	179	-109	-60	180	-146	146	180	-122	141	180
	-52	178	-174	-52	174	-175	179	62	60	-58	167	-176
	180			180			178			180		
U _{отн.}	0			0,5			1,2			3,7		

* Значения двугранных углов приведены в последовательности $\phi, \psi, \omega, \chi^1, \chi^2, \dots$

Исследование пространственных структур молекул Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ и Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ показало, что они имеют такие структурные организации, которые не исключают реализацию молекулами целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Н.А., Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.Ф., Годжаев Н.М. Биоорганическая химия, 2005, Т.31., №1, С.31-38
2. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Аббаслы Р.М., Годжаев Н.М. Биоорганическая химия, 2005, Т.31., №2, С.140-146
3. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Ахмедова С.Р. Биофизика, 1997, Т.42, Вып.4, С.796-799
4. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Ахмедова С.Р. Биофизика, 1997, Т.42, Вып.4, С.800-805
5. Godjaev N.M., Akyu.z S, Ismayilova L. ARI, 1998, V.51, P.56-60 (in English)
6. İsmayilova L.İ. Bakı Universitetinin Xəbərləri, 1998, №2, S.48-55.
7. Momany F.A., Carruthers L.M., Mc Guire R.F., Scheraga H.A.. J.Phys.Chem. 1974, V.78, P. 1595-1620.
8. Momany F.A., Mc Guire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A., J.Phys.Chem. 1975, V.79, P.2361-2381.
9. Попов Е.М., Дашевский В.Г., Липкин Г.М., Архипова С.Ф. Молекулярная биология 1968, Т.2. С.612-620.
10. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Biochem. et Biophys. Acta. 1971. V.229. P.1-17.

Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ və Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ MOLEKULLARININ FƏZA QURULUŞLARI

**N.M.QOÇAYEV, L.İ.İSMAYILOVA, L.N.ƏHMƏDOVA,
R.M.ABBASLI, N.A.ƏHMƏDOV**

XÜLASƏ

Nəzəri konformasiya analizi metodu ilə iki kardiyoaktiv tetra- və pentapeptid Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ və Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ molekullarının fəza quruluşları tədqiq edilmişdir. Göstərilmişdir ki, tetrapeptid molekulun fəza quruluşu əsas zəncirin üç, pentapeptid molekulun fəza quruluşu isə əsas zəncirin beş forması ilə tərənnüm olunur.

SPATIAL STRUCTURE OF Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ and Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ MOLEKULES

**N.M.GODJAEV, L.I.ISMAILOVA, L.N.AKHMEDOVA,
R.M.ABBASLI, N.A.AKHMEDOV**

SUMMARY

The spatial structure of two cardioactive tetra- and pentapeptides Phe-Ile-Arg-Phe-NH₂ and Glu-Phe-Phe-Pro-Leu-NH₂ are investigated using theoretical conformational analysis. It is revealed that spatial structure of tetrapeptide molecule can exist in three and of pentapeptide molecule can exist seven stable backbone forms.