

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ
КАРДИОАКТИВНЫХ ИЗОЛЕЙЦИНОВЫХ ПЕПТИДОВ

Л.И.ИСМАИЛОВА

Бакинский Государственный Университет

С помощью полуэмпирического конформационного анализа проведен сравнительный анализ пространственного строения трех кардиоактивных изолейциновых пептидных молекул. Показано, что низкоэнергетические конформации этих молекул определяются одинаковым пространственным строением С- концевых пентапептидных участков кардиоактивных пептидных молекул.

Биологические процессы, происходящие в живой клетке, идут при условии тонкого стереохимического соответствия взаимодействующих между собой молекул. Специфика структурной организации пептидов определяет их функциональные свойства, а знание пространственной структуры является основой для изучения их биологического действия. Прямой расчет конформационных возможностей пептидных молекул дает полную количественную информацию о структуре молекулы, позволяет связать полученные результаты с известными из экспериментальных данных ее функциональными особенностями [1-4].

Известно, что кардиоактивные пептиды, которые относятся к классу нейропептидов, секретируются нервными клетками и обладают сократительной функцией. Изолейциновые пентапептиды Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH₂ и Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH₂, выделенные из аксона FMRF амидного гена, влияют на миогенное биение сердечной мышцы прудовой улитки, а октапептид Pro-Gln-Asp-Pro-Phe-Leu-Arg-Ile-NH₂, выделенный из нейрона улитки Helix Aspersa, обладает высоким уровнем сократительной активности. Ранее нами с помощью метода теоретического конформационного анализа был выполнен расчет пространственной структуры этих молекул [5] с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и водородных связей. Целью данной работы является сопоставительный анализ полученных результатов.

При изложении результатов расчета пептидных молекул использована классификация пептидных структур на конформации, формы основной цепи и шейпы пептидного скелета. Конформационное состояние каждого аминокислотного остатка полностью определяется двугранными углами (φ , ψ) основной цепи и (χ_1, χ_2, \dots) боковой цепи при фиксированных длинах связи и валентных углах, что позволяет представлять конформационное состояние каждого остатка в системе идентификаторов вида $X_{i,j}$. X - характеризует форму основной цепи аминокислотного остатка R, B, L, P. Символы $ij = 11\dots, 12\dots, 13\dots, 21\dots$, и т.д. отвечают положениям боковой цепи $\chi_1, \chi_2 \dots$, причем индекс 1 соответствует значе-

ниям углов в области 0-120°, индекс 2 – области 120- (-120°), а индекс 3 – области (-120 - 0°). Используемые в расчете обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют международной номенклатуре IUPAC-IUB [6].

Молекула **Glu-Phe-Leu-Arg-Phe-NH₂** исследована на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих монопептидов. Составленные свыше 600 конформаций, принадлежащих 16 формам основной цепи, были проминимизированы по энергии. Расчет выявил резкую энергетическую дифференциацию конформаций и форм основной цепи. В энергетический интервал 0-5 ккал/моль попадают 24 конформации пяти форм основной цепи. Самой низкой энергией обладает конформация со свернутой формой основной цепи R₃₃R₁R₁₁R₃₂₂₂R₁₂. Низкая энергия этой конформации определяется наличием всевозможных внутри- и межостаточных взаимодействий: моно-(-1,8 ккал/моль), ди-(-9,3 ккал/моль), три- (-5,0 ккал/моль), тетра- (-12,3 ккал/моль) и пентапептидных (-2,4 ккал/моль) (Табл.1). Основной вклад вносят ди-, три- и тетрапептидные взаимодействия. Оценка конформационной подвижности боковых цепей, входящих в этот пентапептид аминокислотных остатков, обнаружила некоторую лабильность боковых цепей Phe, Arg и Ile.

Таблица 1

Энергетические вклады низкоэнергетических конформаций молекул Glu-Phe-Leu-Arg-Phe, Pro-Phe-Tyr-Arg-Phe и Pro-Gln-Asp-Pro-Phe-Leu-Arg-Phe

№	Молекула	Конформация	Энергетические вклады (ккал/моль)						
			Моно-	ди-	три-	тетра-	пента-	гекса-	E _{отн}
1	Glu1-Ile5	R ₃₃ R ₁ R ₁₁ R ₃₂₂₂ R ₁₂	-1,8	-9,3	-5,0	-12,3	-2,4	-	0,0
2		B ₃₂ R ₁ R ₁₁ R ₃₂₂₂ R ₃₂	-3,2	-9,8	-6,1	-10,4	-2,8	-	1,8
3		R ₃₁ R ₁ R ₁₁ B ₃₂₂₂ R ₃₂	-3,3	-10,2	-4,5	-8,1	-0,1	-	4,8
4		B ₂₁ B ₂ B ₂₁ B ₂₁₂₂ B ₁₂	-3,8	-14,8	-7,1	-1,2	0,1	-	4,6
5	Pro1-Ile5	RR ₁ R ₂ R ₃₁₂₂ R ₁₂	-0,5	-11,3	-5,6	-8,1	-2,4	-	0,0
6		BR ₁ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁₂	-0,1	-11,0	-7,1	-6,5	-2,2	-	0,9
7		RR ₁ R ₂ B ₃₃₃₂ B ₃₁	-2,2	-13,5	-5,3	-3,6	-0,2	-	2,4
8		RB ₂ B ₁ B ₃₁₂₂ R ₁₂	-2,0	-11,7	-9,5	-0,7	0,0	-	3,4
9	Pro1-Ile8	BB ₂₁ B ₃ RR ₁ R ₂₁ R ₃₂₂₂ R ₁₂	-0,1	-15,5	-10,7	-7,7	-5,9	-2,7	0,0
10		BB ₂₁ B ₃ RR ₁ B ₂₁ B ₃₃₂₂ B ₃₃	-1,0	-17,6	-11,8	-2,4	-6,7	-1,5	1,4
11		RR ₂₁ B ₁ RR ₁ R ₂₁ R ₃₂₂₂ R ₁₂	-0,1	-15,3	-10,1	-8,2	-7,0	-1,5	3,5

В табл.1 представлены энергетические вклады взаимодействий еще трех низкоэнергетических конформаций форм основной цепи BRRRR, RRRBR и BBBBV молекулы Glu1-Ile5.

Молекула **Pro-Phe-Tyr-Arg-Phe-NH₂** исследована на основе низкоэнергетических конформаций аминокислотных остатков Pro, Phe, Tyr, Arg, и Phe. Аминокислотные последовательности этих двух пентапептидов имеют большое сходство и отличаются лишь остатками, стоящими в положениях 1 и 3. Расчет этой молекулы проводился независимо, было рассчитано свыше 500 конформаций, обнаружена резкая энергетическая дифференциация конформаций и форм основной цепи. В энергетический интервал 0-5 ккал/моль попадают конформации семи форм основной цепи, самые низкоэнергетические из них представлены в табл.1. Лучшая конформация RR₁R₂R₃₁₂₂R₁₂ так же имеет свернутую форму основной цепи, которая позволяет осуществиться всем возможным для пентапептидной молекулы взаимодействиям. Энергетический вклад монопептидных

взаимодействий в этой конформации составляет (-0,5 ккал/моль), дипептидных (-11,3 ккал/моль), трипептидных (-5,6 ккал/моль), тетрапептидных (-8,1 ккал/моль) и пентапептидных (-2,4 ккал/моль) (табл.1). Основной вклад в энергию глобальной конформации вносят ди-, три- и тетрапептидные взаимодействия. В низкоэнергетических конформациях RRRRR формы основной цепи боковые цепи фенилаланина и изолейцина имеют строго определенные положения, в то время как боковые цепи тирозина и аргинина обладают конформационной свободой. Низкоэнергетическими оказываются конформации BRRRR, RRRBB и RBBBR форм основной цепи этой молекулы. Лучшие конформации этих пространственных структур представлены в табл.1.

Молекула Pro-Gln-Asp-Pro-Phe-Leu-Arg-Ile-NH₂ включала в себя 145 атомов и 42 двугранных угла. Расчет проводился поэтапно: сначала рассчитывались конформационные свойства двух пентапептидов Pro-Gln-Asp-Pro-Phe и Pro-Phe-Leu-Arg-Ile, перекрывающихся по двум аминокислотным остаткам, затем на основе полученных результатов была исследована пространственная структура всей октапептидной молекулы. В конечном счете было составлено 29 форм основной цепи для октапептида, конформации которых были проминимизированы по энергии. Было найдено, что пространственная структура этой молекулы представлена семью низкоэнергетическими формами основной цепи, три из которых представлены в табл.1. Глобальной конформацией октапептида является BB₂₁B₃RR₁₁R₂₁R₂₂₂₂R₁₂. Низкая энергия данной пространственной структуры обеспечена следующими энергетическими вкладами: монопептидных (-0,1 ккал/моль), дипептидных (-15,5 ккал/моль), трипептидных (-10,7 ккал/моль), тетрапептидных (-7,7 ккал/моль), пентапептидных (-5,9 ккал/моль), гексапептидных (-2,7 ккал/моль) взаимодействий, при этом гепта- и октапептидные взаимодействия здесь отсутствуют (табл.1). Для кардиоактивной октапептидной молекулы в табл.1 приведены низкоэнергетические конформации еще двух форм основной цепи BB₂₁B₃RR₁B₂₁B₃₃B₃₃ и RR₂₁B₁RR₁R₂₁R₂₂R₁₂.

Сравнительный анализ, проведенный по результатам расчета пространственного строения кардиоактивных изолейциновых пептидов Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH₂, Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH₂ и Pro-Gln-Asp-Pro-Phe-Leu-Arg-Ile-NH₂, обнаружил сходство в структуре низкоэнергетических конформаций этих молекул. Все глобальные пространственные структуры имеют свернутый C-концевой пентапептидный участок молекулы в случае октапептидной и полностью свернутую структуру в случае пентапептидных молекул. Такой ход пептидной цепи обеспечивает сближенность боковых цепей аминокислот, входящих в эти молекулы и их тенденцию к взаимодействию между собой и с участками основной цепи пептидной молекулы. Возможно, что одинаковые низкоэнергетические конформации всех трех кардиоактивных изолейциновых пептидных молекул отвечают за выполнение одинаковой биологической функции, то есть сократительной функции.

Исследование конформационной динамики боковых цепей аминокислот с помощью построения конформационных карт двугранных углов боковых цепей для всех трех молекул обнаружило конформационную подвижность боковых цепей аргинина и фенилаланина. В самых низкоэнергетических конформациях этих кардиопептидов свернутый ход основной цепи освобождает боковую

цепь аргинина от сильных внутримолекулярных взаимодействий, оставляя ей тем самым возможность межмолекулярного взаимодействия с молекулой рецептора. Полученные результаты дают возможность предположить, что основную роль при связывании кардиоактивных пептидов с рецептором играет аминокислотный остаток аргинина, имеющий длинную, лабильную и положительно заряженную боковую цепь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Аббаслы Р.М., Годжаев Н.М. Биоорганическая химия. 2005, Т.31, №2, С.140-146
2. Ахмедов Н.А., Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.Ф., Годжаев Н.М. Биоорганическая химия. 2005, Т.31, №1, С.31-38
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. Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А., Эминзаде У.Т., Годжаев Н.М. Вестник Бакинского Университета. 2005, №4, С.140-148
6. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Biochem. et Biophys. Acta. 1971. V. 229. P.1-17

KARDİOFƏAL İZOLEYSİN PEPTİDLƏRİNİN FƏZA QURULUŞLARININ MÜQAYİSƏLİ TƏHLİLİ

L.İ.İSMAYİLOVA

XÜLASƏ

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə üç kardiofəal izoleysin peptidlərinin fəza quruluşları müqayisəli təhlil edilmişdir. Göstərilmişdir ki, hər üç molekulun alçaqenerjili konformasiyalarında C-tərəf pentapeptid fraqment eyni fəza quruluşuna malik olur.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SPATIAL STRUCTURES OF CARDIOACTIVE İZOLEUSINE PEPTIDES

L.I. ISMAILOVA

SUMMARY

It has been carried out the comparative analysis of the spatial structures of three cardioactive izoleusine peptides by the method of theoretical conformational analysis. It is revealed that the C-terminal fragments of these molecules have the identical conformations.