

## ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ НОНАПЕПТИДА ЛАМИНИНА

Г.А.АГАЕВА

*Бакинский Государственный Университет**E-mail: gulshen@mail.ru*

*Методом теоретического конформационного анализа исследованы особенности пространственного строения и конформационные возможности молекулы нонапептида ламинина и его амидированного аналога. Было показано, что пространственное строение молекулы нонапептида ламинина может быть представлено несколькими семействами стабильных конформаций. Энергетически наиболее предпочтительными оказались конформации нонапептида, характеризующиеся наличием изгиба в позициях 3-4 остатков молекулы и полностью развернутой структурой С-концевого пентапептида. Конформационный анализ нонапептида выявил структурообразующую роль каждого остатка в последовательности. На основе полученных данных были обсуждены конформационно-функциональные взаимосвязи молекулы нонапептида ламинина и его амидированного аналога.*

## ВВЕДЕНИЕ

Ламинин, многофункциональный мультидоменный гликопротеин с очень высоким молекулярным весом, состоит из 3-х полипептидов А, В1 и В2, связанных вместе межцепочечными дисульфидными мостиками. Ламинин является основным гликопротеином базальных мембран, тонкого внеклеточного матрикса, окружающего эпителиальные ткани, нервы, жировые клетки, гладкие, поперечнополосатые и сердечные мышцы [1-3]. Как известно, он способствует адгезивности, росту, миграции и пролиферации клеток, выростам нейритов, метастазированию опухолей и возможно стимуляции клеточной дифференцировки [4]. Ранее было установлено наличие рецептора ламинина в 68 кДа на плазматических мембранах клеток карциномы человека, фибросаркомы человека, эпителиальных и мышечных клетках. Связывание злокачественных клеток с гликопротеином ламинином в базальной мембране является, по всей видимости, критической стадией процесса метастазирования. Такое связывание может конкурентно ингибироваться специфической нонапептидной последовательностью (Cys-Asp-Pro-Gly-Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg) цепи В1 ламинина. Было показано, что и пентапептид Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg также может предотвращать образование метастазов [1,2]. Как оказалось, этот пентапептидный фрагмент является минимальной последовательностью, необходимой для связывания с клеткой и достаточной для связывания с рецептором ламинина. По всей видимости знание конформационных возможностей этих функционально активных пептидных участков ламини-

на позволит вести более целенаправленный поиск его эффективных аналогов, поскольку именно стерическое соответствие в конечном счете обеспечивает специфичность связывания с рецептором. В данной статье приведены результаты исследования пространственного строения и конформационных возможностей молекулы нонапептида ламинина в свободной карбоксилатной форме и с амидированным остатком аргинина (Cys-Asp-Pro-Gly-Tyr-Phe-Gly-Ser-ArgNH<sub>2</sub>) методом теоретического конформационного анализа. Такое исследование позволит определить все стабильные конформационные состояния природного нонапептида и его аналога с амидным концом, сопоставление которых может дать возможность выделить структурные критерии, необходимые для взаимодействия с рецептором.

#### МЕТОД РАСЧЕТА.

Использованная в данном исследовании классификация пептидных структур и потенциальные функции расчетной схемы полуэмпирического конформационного анализа и их параметризация описана в работах [5-7]. Невалентные взаимодействия оценивались по потенциалу Леннарда-Джонса с параметрами Скотта и Шераги [8]. Электростатическую энергию рассчитывали в монополярном приближении по закону Кулона с использованием зарядов, предложенных Шерагой [9]. Параметризация потенциальных функций была аппроксимирована к условиям полярной среды: величина диэлектрической проницаемости принята равной 10 [10]. Водородные связи, оцениваемые по потенциалу Морзе, предполагались ослабленными и максимальная энергия на равновесном расстоянии принята равной -1.5 ккал/моль. Длины связей и валентные углы пептидной группы и боковых цепей, а также торсионные потенциалы и величины барьеров вращения соответствуют значениям, предложенным Момани и др. [11]. Отсчет двугранных углов вращения  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$  и  $\chi^i$  проведен согласно общепринятой номенклатуре IUPAC-IUB [12].

При обсуждении результатов расчета была использована принятая классификация пептидных структур [5]. Конформационное состояние каждого остатка определялось значениями двугранных углов  $\phi$ ,  $\psi$  и  $\omega$  основной цепи и  $\chi^i$ , боковых цепей. Углы  $\phi$  и  $\psi$  основной цепи в конформациях находятся в низкоэнергетических областях стерической карты: R ( $\phi, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$ ), B ( $\phi = -180^\circ \div 0^\circ, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$ ), L ( $\phi, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$ ) и P ( $\phi = 0^\circ \div 180^\circ, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$ ). Введено понятие формы остатка, которое характеризует область (R, B, L или P) значений углов  $\phi$  и  $\psi$ . Все формы основной цепи дипептида разделены на два класса - свернутые (*f*) и развернутые (*e*), которые называют шейпами [5].

Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работах [5-7, 13, 14]. Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся методом сопряженных градиентов [13, 14]. Выбор структурных вариантов при расчете конформаций отдельных пептидов и их фрагментов осуществлялся на основе известных значений двугранных углов ( $\phi$  и  $\psi$ ) соответствующих низкоэнергетическим областям конформационной карты R, B и L для каждого монопептида, а для монопептида глицина конформации выбирались из всех четырех (R, B, L и P) областей [15-18].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Конформационное исследование нонапептида ламинина проводилось в три этапа, в каждом из которых использовались результаты предшествующего этапа. В свою очередь, этапы делятся на ряд последовательно решаемых структурных задач. Расчетная атомная модель молекулы ламинина и переменные двугранные углы показаны на рис. 1. Первый этап расчета включал рассмотрение конформационных возможностей дипептидных фрагментов согласно схеме расчета, представленной на рис.2. Расчеты дипептидов проводились с целью уменьшения числа возможных начальных приближений для большого фрагмента. Сначала были определены оптимальные конформации, дипептидных фрагментов: Tug-Phe и Ser-Arg, причем последний дипептид был рассмотрен и с амидным концом. Начальные приближения дипептидов были составлены на основе низкоэнергетических конформационных состояний соответствующих монопептидов. Конформационный анализ этих дипептидов выявил для каждого из них набор разрешенных конформационных состояний, которые послужили основой для выбора начальных структурных вариантов пентапептидной молекулы. Затем на основе низкоэнергетических конформаций монопептида Gly и двух дипептидных фрагментов были рассчитаны стабильные конформации пентапептида Tug-Phe-Gly-Ser-Arg в свободной карбоксилатной форме, а затем с амидным аргинином на конце. При составлении вариантов для пентапептида учитывались конформационные особенности остатка Gly, отсутствие боковой цепи которого придает ему большую подвижность в пептидной цепи.

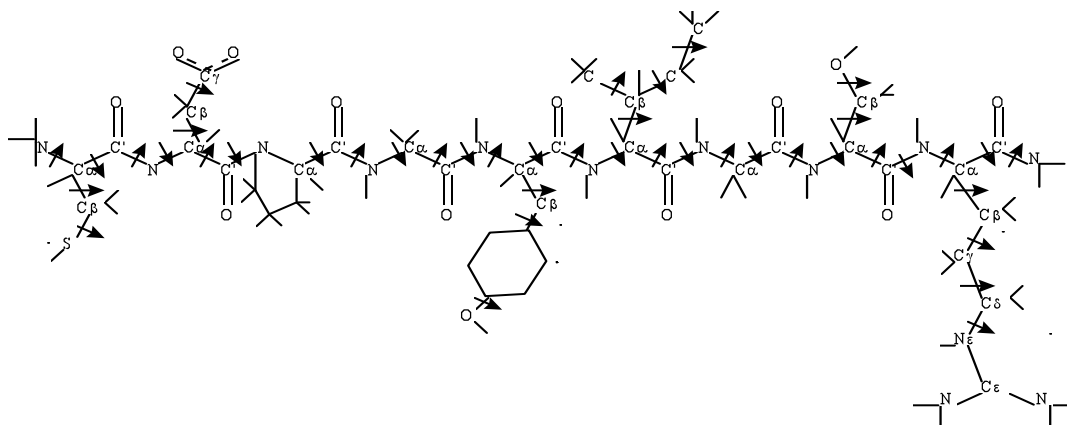
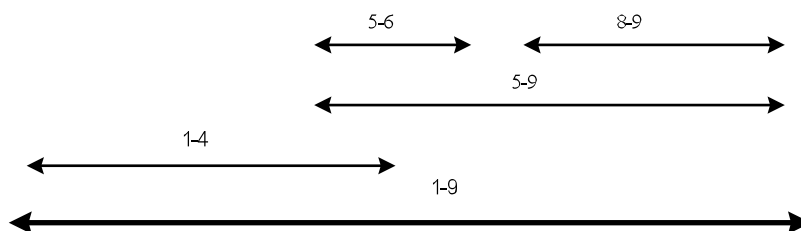


Рис.1. Атомная модель и переменные двугранные углы молекулы нонапептида ламинина.

**H-Cys1-Asp2-Pro3-Gly4-Tyr5-Leu6-Gly7-Ser8-Arg9-COO(NH<sub>2</sub>)**



**Рис.2.** Схема расчета молекулы нонапептида ламинина.

Кроме того, в начальных вариантах пентапептида учитывались различные взаимные ориентации боковых цепей остатков в пептидной цепи в зависимости от типа шейки.

Расчеты конформаций пентапептида ламинина в свободной карбоксилатной форме выявили заметную дифференциацию по шейпам. Расчеты показали, что наличие конформационно гибкого остатка глицина в пептидной цепи не приводит к значительной гибкости пептидного остова и в интервал относительной энергии 0-3 ккал/моль входят оптимальные конформации шести шейпов, а в интервал 0-5 ккал/моль – десяти шейпов. Оптимальные конформации каждого структурного типа по величине относительной энергии тесно следуют друг за другом, лишь немного различаясь друг от друга. Энергетически предпочтительными и равновероятными для пентапептида оказались конформации двух различающихся структурных типов: 1) полностью развернутая структура (*eeee*), характеризующаяся образованием водородной связи между боковыми цепями первого и пятого остатков и 2) частично спиральная структура (*efff*), характеризующаяся развернутым N-концевым остатком, продолженным витком спирали. Конформации этих шейпов стабилизированы внутримолекулярными взаимодействиями разной природы. Полностью развернутая конформация шейки *eeee* ( $V_2V_2VV_3V_3$ ) стабилизируется эффективными ди- и трипептидными взаимодействиями, при этом тетрапептидные взаимодействия не столь эффективны, тогда как пентапептидное взаимодействие между боковыми цепями остатков Tyr<sup>1</sup> и Arg<sup>5</sup> оказывает существенный стабилизирующий эффект, о чем свидетельствует образование двух водородных связей: OH (Tyr<sup>1</sup>)...NH<sub>2</sub> (Arg<sup>5</sup>) и OH (Tyr<sup>1</sup>)...NH(Arg<sup>5</sup>). Благодаря образованию этих водородных связей формируется стабильная квазициклическая конформация.

В этой конформации бензольное кольцо боковой цепи Tyr<sup>1</sup> эффективно взаимодействует с соседними по цепи остатками, Ile<sup>2</sup> и Gly<sup>3</sup>, энергетические вклады этих взаимодействий составляют -5,1 и -2,0 ккал/моль, соответственно. Другая предпочтительная конформация, принадлежащая шейпу *efff* ( $V_2R_3RR_1R_{12}$ ), благодаря относительно свернутой форме пептидной цепи, также образует очень эффективное пентапептидное взаимодействие (-4,4 ккал/моль), но здесь во взаимодействии наряду с боковыми цепями участвуют также и основные цепи концевых остатков. Кроме того в этой структуре формируются эффективные как ди- и трипептидные, так и тетрапептидные взаимодействия. В

таблице 1 представлены величины двугранных углов наиболее стабильных конформаций этого пентапептида. В интервал относительной энергии 0-3 ккал/моль входят ещё четыре конформации  $B_2B_2BR_1R_{12}$ ,  $B_2B_3RR_1R_{12}$ ,  $R_3R_3RR_1R_{12}$  и  $R_3R_3RB_3B_{32}$ , принадлежащие шейпам *eeef*, *eeff*, *ffff* и *fffe*, соответственно. Как видно, все шейки пентапептида выделяются образованием всевозможных эффективных межостаточных взаимодействий. Легко заметить, что в энергетически предпочтительных конформациях N-концевой остаток тирозина находится в развернутом состоянии. Гидроксильная группа боковой цепи тирозина в отличие от гидроксильной группы остатка серина легко вступает в образование внутримолекулярных водородных связей. По всей видимости развернутое положение остатка тирозина в цепи делает доступным его вовлечение во всевозможные внутримолекулярные, а возможно и межмолекулярные взаимодействия.

Таблица 1

Величины двугранных углов наиболее стабильных конформаций пентапептида YIGSR I -  $B_2B_2BB_3B_{32}$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль), II -  $B_1R_3RR_1R_{12}$  ( $E_{отн} = 0.2$  ккал/моль) III -  $B_2B_2BR_1R_{12}$  ( $E_{отн} = 1.1$  ккал/моль) и IV -  $R_3R_3RR_1R_{12}$  ( $E_{отн} = 2.3$  ккал/моль).

Остаток	Конформация	Двугранные углы основной цепи			Двугранные углы боковых цепей			
		$\Phi$	$\Psi$	$\omega$	$\chi_1$	$\chi_2$	$\chi_3$	$\chi_4$
Tyr <sup>1</sup>	I- $B_2B_2BB_3B_{32}$	-63	154	172	188	88	180	-
	II- $B_1R_3RR_1R_{12}$	-72	163	179	61	87	180	-
	III- $B_2B_2BR_1R_{12}$	63	157	172	175	83	179	-
	IV- $R_3R_3RR_1R_{12}$	-165	-59	185	-62	100	180	-
Phe <sup>2</sup>	I- $B_2B_2BB_3B_{32}$	-140	142	178	180	183	171	189
	II- $B_1R_3RR_1R_{12}$	-96	-62	181	-59	184	172	188
	III- $B_2B_2BR_1R_{12}$	-142	139	177	182	186	172	188
	IV- $R_3R_3RR_1R_{12}$	-97	-59	183	-58	185	173	189
Gly <sup>3</sup>	I- $B_2B_2BB_3B_{32}$	-80	59	175				
	II- $B_1R_3RR_1R_{12}$	-91	-91	181				
	III- $B_2B_2BR_1R_{12}$	-79	66	181				
	IV- $R_3R_3RR_1R_{12}$	-88	-91	183				
Ser <sup>4</sup>	I- $B_2B_2BB_3B_{32}$	-150	60	180	60	180		
	II- $B_1R_3RR_1R_{12}$	-97	-65	180	55	179		
	III- $B_2B_2BR_1R_{12}$	-100	-65	179	56	179		
	IV- $R_3R_3RR_1R_{12}$	-96	-66	181	55	179		
Arg <sup>5</sup>	I- $B_2B_2BB_3B_{32}$	-130	-50	180	-56	182	180	178
	II- $B_1R_3RR_1R_{12}$	-145	-28	181	57	180	180	180
	III- $B_2B_2BR_1R_{12}$	-152	-27	180	57	180	180	180
	IV- $R_3R_3RR_1R_{12}$	-145	-28	181	57	180	180	180

На следующем этапе были рассмотрены конформационные возможности пентапептида в амидированной форме, в котором остаток аргинина был взят с амидной группой на конце. Расчет конформаций этого пентапептида выявил наиболее оптимальные конформации каждого из структурных типов пептидного остова. Как оказалось амидирование C-концевой группы приводит к ухудшению энергетического вклада электростатических взаимодействий в оптимальных

конформациях. Согласно схеме расчета, затем были исследованы конформационные особенности N-концевого пентапептида Cys-Asp-Pro-Gly-Tyr. Как видно, в последовательности этого пентапептида в позиции 3 расположен остаток Pro, который имеет циклическую структуру в основной цепи, наличие которой ограничивает конформационные возможности предстоящего ему остатка. Тогда для остатка Asp становится возможным только конформационное состояние В. После расчета вероятных конформационных состояний с учетом всех случаев ориентации боковых цепей остатков Cys, Asp и Tyr были получены наиболее стабильные конформации N-концевого пентапептида. В интервал 0-3 ккал/моль попадают избранные конформации трех шейпов: *eeee*, *fefe* и *eefe*. Следует отметить, что в наиболее низкоэнергетических конформациях вокруг позиций остатков Pro-Gly формируется  $\beta$ -изгиб, наличие которого подтверждается рассчитанным расстоянием между атомами C <sup>$\alpha$</sup>  остатков Asp<sup>2</sup> и Tyr<sup>5</sup>, которое составляет меньше 7 ангстрем. Оптимальные конформации данного пентапептида стабилизируются, главным образом, за счет эффективных ди- и трипептидных взаимодействий. Для последующего расчета были отобраны оптимальные конформации всех восьми возможных шейпов. В таблице 2 приведены величины двугранных углов четырех наиболее стабильных конформаций N-концевого пентапептида.

Таблица 2

Величины двугранных углов наиболее стабильных конформаций пентапептида Cys<sup>1</sup>-Asp<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Gly<sup>4</sup>-Tyr<sup>5</sup> (I - В<sub>3</sub>В<sub>3</sub>ВВВ<sub>1</sub> (E<sub>отн</sub>=0 ккал/моль), II- R<sub>3</sub>В<sub>3</sub>ВВВ<sub>2</sub> (E<sub>отн</sub>=0.1 ккал/моль) III- В<sub>3</sub>В<sub>3</sub>ВВВ<sub>2</sub> (E<sub>отн</sub>=0.2 ккал/моль) и IV- В<sub>3</sub>В<sub>2</sub>ВВВ<sub>3</sub> (E<sub>отн</sub>=1.6 ккал/моль).

Остаток	Конформация	Двугранные углы основной цепи			Двугранные углы боковых цепей		
		$\Phi$	$\Psi$	$\omega$	$\chi_1$	$\chi_2$	$\chi_3$
Cys <sup>1</sup>	I- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> В В В <sub>1</sub>	-92	144	182	-63	180	
	II- R <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-111	-72	182	-64	180	
	III- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-104	143	182	-61	180	
	IV- R <sub>3</sub> В <sub>2</sub> R R R <sub>3</sub>	-72	-72	180	-72	180	
Asp <sup>2</sup>	I- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> В В В <sub>1</sub>	-103	151	173	-61	88	
	II- R <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-99	154	169	-59	88	
	III- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-100	150	169	-59	89	
	IV- R <sub>3</sub> В <sub>2</sub> R R R <sub>3</sub>	-97	139	176	168	90	
Pro <sup>3</sup>	I- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> В В В <sub>1</sub>	-	151	183			
	II- R <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-	-55	169			
	III- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-	-55	171			
	IV- R <sub>3</sub> В <sub>2</sub> R R R <sub>3</sub>	-	-46	178			
Gly <sup>4</sup>	I- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> В В В <sub>1</sub>	-79	-77	174			
	II- R <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-94	81	181			
	III- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-93	81	181			
	IV- R <sub>3</sub> В <sub>2</sub> R R R <sub>3</sub>	-89	-101	181			
Tyr <sup>5</sup>	I- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> В В В <sub>1</sub>	-116	156	180	58	80	180
	II- R <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-111	147	179	183	88	180
	III- В <sub>3</sub> В <sub>3</sub> R В В <sub>2</sub>	-111	147	179	183	88	180
	IV- R <sub>3</sub> В <sub>2</sub> R R R <sub>3</sub>	-110	130	180	-51	95	180

На завершающей стадии расчета были рассмотрены конформационные возможности всего нонапептида на основе стабильных конформаций двух перекры-

вающихся по остатку Туг пентапептидных фрагментов. Для расчета конформаций нонапептида были составлены более 300 начальных приближений. Расчет выявил относительную конформационную консервативность С-концевого пентапептида и заметную гибкость N-концевого пентапептида. В таблице 3 показаны энергетические параметры стабильных конформаций нонапептида, которые представлены в виде отдельных семейств, характеризующиеся общими элементами консервативного участка.

Таблица 3

Энергетические параметры стабильных конформаций нонапептида  
ламини́на Cys-Asp-Pro-Gly-Туг-Ile-Gly-Ser-Arg

№	Конформация	Энергетические вклады взаимодействий (ккал/моль)			E <sub>отн</sub> (ккал/моль)
		E <sub>нев</sub>	E <sub>эл</sub>	E <sub>тор</sub>	
1	R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-36.9	-2.4	3.9	0.0
2	B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-36.2	-2.2	4.0	1.0
3	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RRB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-36.0	-1.6	3.8	1.6
4	R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RRB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-36.0	-0.6	3.6	2.4
5	R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> BBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-31.6	0.9	4.1	8.9
6	B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> BBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-30.0	0.1	4.2	9.5
7	B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> BR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-30.2	0.8	4.1	10.0
8	R <sub>3</sub> B <sub>3</sub> BBR <sub>1</sub> R <sub>32</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>12</sub>	-33.3	-1.8	6.4	6.8
9	B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> BBR <sub>1</sub> R <sub>32</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>12</sub>	-31.2	-0.5	6.1	9.8
10	B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BR <sub>1</sub> R <sub>32</sub>	-30.6	1.3	4.2	9.9
11	R <sub>3</sub> B <sub>3</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BR <sub>1</sub> R <sub>32</sub>	-31.6	3.0	3.4	10.0
12	B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> BBB <sub>1</sub> R <sub>32</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>12</sub>	-30.7	2.1	3.6	9.9
13	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RRB <sub>1</sub> R <sub>32</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>12</sub>	-31.9	3.5	4.3	10.2
14	B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> RRR <sub>2</sub> B <sub>22</sub> RB <sub>3</sub> B <sub>12</sub>	-31.0	-0.1	6.1	9.9
15	R <sub>3</sub> B <sub>2</sub> RRR <sub>2</sub> B <sub>22</sub> RB <sub>3</sub> B <sub>12</sub>	-30.4	0.1	5.7	10.8

Как оказалось в наиболее стабильных конформациях нонапептида реализуется энергетически предпочтительная полностью развернутая конформация пентапептида YIGSR. В таблице 4 показаны энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий, реализуемые в четырех наиболее стабильных конформационных состояниях нонапептида. Как видно из этой таблицы в двух самых предпочтительных конформациях нонапептида сохраняется эффективное взаимодействие между атомами гидроксильной группы остатка Туг 5 и гуанидиновой группы остатка Arg 9, а также реализуется еще более эффективное взаимодействие между атомами карбоксильной группы остатка Asp2 и гуанидиновой группы остатка Arg 9. Эти взаимодействия сопровождаются образованием водородных связей. Как видим существенную структурообразующую роль в формировании стабильных квазициклических конформаций пептидов ламинина играет остаток аргинина. На рисунке 3 приведена проекция конформационной модели нонапептида в энергетически предпочтительной структуре, составленной на основе координат атомов. Из этой проекции наглядно видна сближенность взаимодействующих атомов остатков Asp2, Туг 5 и Arg 9. Эти эффективные взаимодействия в остальных конформациях относительно слабые или вообще не реализуются.

Таблица 4

Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в оптимальных конформациях нонапептида ламинина (I – R<sub>2</sub>V<sub>1</sub>RBV<sub>2</sub>V<sub>22</sub>BB<sub>3</sub>V<sub>32</sub>, E<sub>отн</sub> = 0 ккал/моль, II – V<sub>2</sub>V<sub>1</sub>RBV<sub>2</sub>V<sub>22</sub>BB<sub>3</sub>V<sub>32</sub>, E<sub>отн</sub> = 0.6 ккал/моль, III – V<sub>3</sub>V<sub>1</sub>RR V<sub>2</sub>V<sub>22</sub>BB<sub>3</sub>V<sub>32</sub>, E<sub>отн</sub> = 1.2 ккал/моль и IV – R<sub>3</sub>V<sub>1</sub>RR V<sub>2</sub>V<sub>22</sub>BB<sub>3</sub>V<sub>32</sub>, E<sub>отн</sub> = 2.0 ккал/моль).

Конформация	Cys <sup>1</sup>	Asp <sup>2</sup>	Pro <sup>3</sup>	Gly <sup>4</sup>	Tyr <sup>5</sup>	Phe <sup>6</sup>	Gly <sup>7</sup>	Ser <sup>8</sup>	Arg <sup>9</sup>	Остаток
I	3.2	-7.8	-0.9	-0.1	-0.6	-0.2	0.0	0.0	2.1	Cys <sup>1</sup>
II	3.1	-7.1	-0.8	-0.1	-0.4	-0.2	0.0	0.0	2.0	
III	3.3	-9.4	-0.4	-0.2	-0.4	-0.5	0.0	0.0	1.8	
IV	3.5	-8.3	-0.5	-0.2	-0.5	-0.5	0.0	0.0	1.7	
I	2.5	-2.2	-0.9	-0.9	-1.6	0.4	0.0	0.0	-9.4	Asp <sup>2</sup>
II	2.5	-2.2	-0.9	-0.9	-1.6	0.4	0.0	0.0	-9.7	
III	3.0	-2.6	-0.7	-0.3	-2.3	0.0	0.0	0.0	-6.6	
IV	3.0	-2.6	-0.7	0.3	-2.3	0.0	0.1	0.0	-6.6	
I	0.3	0.3	-0.5	-1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	Pro <sup>3</sup>
II	0.3	0.3	-0.5	-1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
III	0.3	0.3	0.0	-0.4	-0.1	0.0	0.0	0.0	-0.1	
IV	0.3	0.3	0.0	-0.4	-0.1	0.0	0.0	0.0	-0.1	
I	1.2	1.2	1.2	1.2	0.0	-0.3	0.0	0.0	-1.6	Gly <sup>4</sup>
II	1.2	1.2	1.2	1.2	0.0	-0.3	0.0	0.0	-1.7	
III	1.3	1.3	1.3	1.3	0.1	-0.3	0.0	0.0	-1.9	
IV	1.3	1.3	1.3	1.3	0.1	-0.3	0.0	0.0	-1.9	
I	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	-4.1	-1.4	-0.2	-5.1	Tyr <sup>5</sup>
II	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	-4.1	-1.4	-0.2	-4.2	
III	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-4.2	-1.7	-0.2	-4.4	
IV	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-4.2	-1.7	-0.2	-4.4	
I	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	-1.1	-3.5	-4.0	-4.0	Phe <sup>6</sup>
II	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	-1.1	-3.5	-4.1	-4.1	
III	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	-1.1	-3.5	-4.1	-4.1	
IV	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	-1.1	-3.5	-4.1	-4.1	
I	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	Gly <sup>7</sup>
II	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	
III	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	
IV	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	
I	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	-2.1	-2.1	-2.1	Ser <sup>8</sup>
II	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	-2.1	-2.1	-2.1	
III	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	-2.0	-2.0	-2.0	
IV	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	-2.0	-2.0	-2.0	
I	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	Arg <sup>9</sup>
II	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	
III	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	
IV	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	

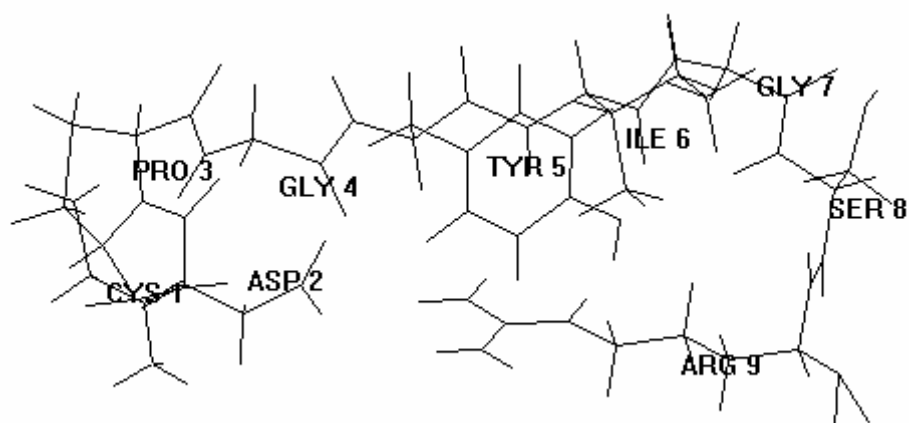


Рис.3. Проекция энергетически предпочтительной пространственной структуры нонапептида ламинина.

В таблице 5 приведены величины двугранных углов четырех наиболее стабильных конформаций. Поскольку пентапептид и нонапептид ламинина содержат одинаковую последовательность Туг-Иле-Gly-Ser-Arg и проявляют одни и те же биологические свойства, то как и следовало ожидать в результате настоящего расчета основные конформационные характеристики их общего сегмента в глобальных конформациях оказались почти идентичными. Сопоставление результатов расчета нонапептида в свободной карбоксилатной форме и с амидированным концом позволило провести детальный анализ межостаточных взаимодействий, стабилизирующих оптимальные структуры обоих нонапептидов. Этот анализ показал, что амидирование С-конца молекулы не нарушило иерархию оптимальных конформаций нонапептида и не внесло существенных изменений в энергетические вклады межостаточных взаимодействий.

Таблица 5

Величины двугранных углов основной и боковых цепей в энергетически предпочтительных конформациях нонапептида ламинина  
 (I-  $R_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$   $E_{отн} = 0$  ккал/моль, II-  $V_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$   $E_{отн} = 0.6$  ккал/моль, III-  $V_3V_1RR V_2V_{22}BB_3V_{32}$   $E_{отн} = 1.2$  ккал/моль и IV-  $R_3V_1RR V_2V_{22}BB_3V_{32}$   $E_{отн} = 2.0$  ккал/моль).

Остаток	Конформация	Двугранные углы основной цепи			Двугранные углы боковых цепей			
		$\Phi$	$\Psi$	$\omega$	$\chi_1$	$\chi_2$	$\chi_3$	$\chi_4$
Cys <sup>1</sup>	I- $R_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$	-45	-65	180	178	180		
	II- $V_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$	-45	95	180	178	180		
	III- $V_3V_1RR V_2V_{22}BB_3V_{32}$	-60	80	180	-62	180		
	IV- $R_3V_1RR V_2V_{22}BB_3V_{32}$	-40	-60	180	-62	180		
Asp <sup>2</sup>	I- $R_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$	-99	136	182	54	100		
	II- $V_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$	-99	136	182	54	100		
	III- $V_3V_1RR V_2V_{22}BB_3V_{32}$	-160	140	177	53	92		
	IV- $R_3V_1RR V_2V_{22}BB_3V_{32}$	-160	140	177	53	92		
Pro <sup>3</sup>	I- $R_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$	-	-48	184				
	II- $V_2V_1RBB_2V_{22}BB_3V_{32}$	-	-48	184				

	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-	-65	185				
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-	-65	185				
Gly <sup>4</sup>	I-R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-86	84	184				
	II-B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub> III-	-86	84	184				
	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-110	-90	182				
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-110	-90	182				
Tyr <sup>5</sup>	I-R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-108	154	172	188	88	180	
	II-B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub> III-	-108	154	172	188	88	180	
	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-122	154	172	181	89	180	
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-122	154	172	181	89	180	
Phe <sup>6</sup>	I-R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-140	142	178	180	183	171	189
	II-B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub> III-	-140	142	178	180	183	171	189
	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-140	142	178	180	183	171	189
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-140	142	178	180	183	171	189
Gly <sup>7</sup>	I-R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-80	59	175				
	II-B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub> III-	-80	59	175				
	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-80	59	175				
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-80	59	175				
Ser <sup>8</sup>	I-R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-151	59	180	-63	180		
	II-B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub> III-	-151	59	180	-63	180		
	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-151	59	180	-63	180		
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-151	59	180	-63	180		
Arg <sup>9</sup>	I-R <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-130	-50	180	-56	182	180	178
	II-B <sub>2</sub> B <sub>1</sub> RBB <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub> III-	-130	-50	180	-56	180	180	178
	B <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-130	-50	180	-56	180	180	178
	IV-R <sub>3</sub> B <sub>1</sub> RR B <sub>2</sub> B <sub>22</sub> BB <sub>3</sub> B <sub>32</sub>	-130	-50	180	-56	180	180	178

Таким образом, в результате проведенного теоретического конформационного анализа нонапептида CDPGYIGSR ламинина была исследована его пространственная организация, получен набор стабильных конформаций, их энергетические и геометрические параметры, определены конформационно жесткие и гибкие участки, а также выяснены основные межостаточные специфические взаимодействия, стабилизирующие пространственные структуры молекулы. Сопоставление результатов конформационного анализа пентапептида YIGSR и нонапептида CDPGYIGSR ламинина позволило предсказать наиболее вероятную биологически активную конформационную модель нонапептида, обеспечивающую селективное взаимодействие с рецептором ламинина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Graf J., Ogle R.C., Robey F.A., Sasaki M., Martin G.R., Yamada Y., Kleinman H.K. // Biochemistry, 1987, v.26, p.6896-6900.
2. Iwamoto Y., Robey F.A., Graf J., Sasaki M., Kleinman H.K., Yamada Y., Martin G.R. // Science, 1987, 238, p.1132-1134.
3. Sakamoto N., Iwahana M., Tanaka N.G., Osada Y.// Cancer Research, 1991, 51(3), p.903-906.
4. Rao N.C., Barsky S.H., Terranova V.P., Liotta L.A. // Biochemical and Biophysical Research Communication, 1983, 111(3), p.804-808.
5. Popov E.M.//, Int.J. Quant. Chem. 1979, v.16, p.707-718
6. Агаева Г.А., Ахмедов Н.А., Попов Е.М. //Молек.биол., 1987, т.20, вып.1,с.164-189.
7. Годжаев Н.М., Агаева Г.А. // Биофизика, 2000, т.25, вып.4, с.581-585
8. Scott R.A., Scheraga H.A. // J.Chem. Phys., 1966, v.45, p.2091-2101
9. Scheraga H.A. // Biopolymers, 1983, v. 22, p. 1-14

10. Momany F.A., Mc.Guire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. // Phys. Chem. 1975, v.79, p. 2361-2381
11. Попов Е.М., Дашевский В.Г., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф. // Молек. биол. 1968, таб.2, с.612-620
12. "IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and symbols for description of conformation of polypeptide chains"// Pure Appl. Chem., 1974, v. 40, p. 291-308
13. Годжаев Н.М., Максумов И.С.// Уч. записки АГУ, серия физ-мат. наук, 1979, N5, с.157- 162.
14. Годжаев Н.М., Максумов И.С.,Исмаилова Л.И.,// Ж.Струк.Химии, 1983, т.24, N4, с.147-148.
15. Попов Е.М., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Дашевский В.Г. // Молекулярная биология, 1968,т. 2, с.622-646.
- 16.Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. // Int.J.Pept. Prot.Res., 1973, 5, p.381-388.
- 17.Kreissler M.A., Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. // J.Chem.Phys., 1973, 70, p.1371-1378.
18. Kreissler M.A., Arkhipova S.F., Lipkind G.M., Popov E.M. // J.Chem.Phys., 1974, 71, p.907-912.

## LAMİNİN NONAPEPTİDİNİN FƏZA QURULUŞU

G.Ə.AĞAYEVA

### XÜLASƏ

Laminin nonapeptidinin fəza quruluşunun xüsusiyyətləri və konformasiya imkanları nəzəri konformasiya üsulu ilə tədqiq olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, laminin nonapeptidinin fəza quruluşunu bir neçə aşağı enerjili konformasiya yığımı ilə təsvir oluna bilər. Pro-Gly ardıcılığında beta-dönmə və C-ucdu pentapeptidin ən stabil quruluşunu özündə təşkil edən nonapeptidin konformasiyaları enerji cəhətdən ən əlverişlidir. Konformasiya analizi nonapeptid molekulunun onun hər qalıqının rolunu müəyyənləşdirdi. Alınan nəticələr əsasında nonapeptidinin və onun amidləşmiş analoqunun konformasiya-funksiya əlaqələri müzakirə edilmişdir.

**Açar sözlər:** *laminin, nonapeptid, fəza quruluşu, nəzəri konformasiya analizi .*

## THE SPATIAL STRUCTURE OF THE LAMININ NONAPEPTIDE

G.A.AGAYEVA

### SUMMARY

This paper examines the features of the spatial structure and conformational possibilities of the laminine nanopptide and its amidated analogue with theoretical conformational analysis method. It was shown that the spatial structure of laminine nanopptide molecules can be described with several families of stable conformations. The conformations containing a betatum at the Pro-Gly sequence  $\alpha$  the most stable structure of C-terminal pentapeptide are energetically preferred to the other optimal nanopptide conformations. The conformations containing a betatum at the Pro-Gly sequence  $\alpha$  the most stable structure of C-terminal pentapeptide are energetically preferred to the other optimal nanopptide conformations.