

УДК 547.962:541.63

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ НЕЙРОПЕПТИДОВ СЕМЕЙСТВА АЛЛАТОСТАТИНОВ**Л.И.ВЕЛИЕВА, Е.З.АЛИЕВ***Бакинский Государственный Университет**Lala_Velieva@rambler.ru*

В работе, методами теоретического конформационного анализа и молекулярной динамики, исследованы пространственная структура, конформационные свойства и подвижность боковых цепей молекул Leu-галлатостатина-4, дростатина-3, шистостатина-6 и аллатостатинов 1-4, принадлежащих семейству аллатостатинов.

Ключевые слова: нейропептиды, структура, конформационный анализ; молекулярная динамика

Одной из актуальных проблем в современной науке является поиск и целенаправленный синтез соединений, используемых для регуляции численности вредителей сельскохозяйственных культур. К числу таких соединений относятся нейропептиды, синтезируемые нейросекреторными клетками мозга различных видов насекомых, в частности, *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria* [1-3]. Нейропептиды ингибируют синтез и выделение ювенильных гормонов в процессе онтогенеза насекомых, участвуют в нейропередаче и регуляции функций нервной системы. Важнейшим аспектом в исследованиях функциональной активности нейропептидов является изучение молекулярных основ механизма их действия и создание эффективных аналогов этих соединений с пролонгированным эффектом действия. Целью настоящего исследования явилось изучение пространственной структуры, конформационных свойств и электронно-динамических характеристик нейропептидов—Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатинов 1-4, секретируемых нейросекреторными клетками мозга насекомых *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria*. Молекулы Leu галлатостатина-4, дростатина-3 и шистотатина-6 являются октапептидами, содержат одинаковую последовательность аминокислот-

ных остатков на участке 2-8 пептидной цепи и различаются лишь структурой аминокислотного остатка в положении 1 пептидной последовательности (рис.1). В работе проведен сопоставительный анализ результатов, полученных полуэмпирическими методами молекулярной механики и квантовой химии [4-7]. Динамические свойства нейропептидов изучались на основе метода молекулярной динамики. Все расчеты были проведены с помощью вычислительных компьютерных программ, апробированных на большом классе биологически активных соединений-антибиотиков, гормонов, полипептидов и белков.

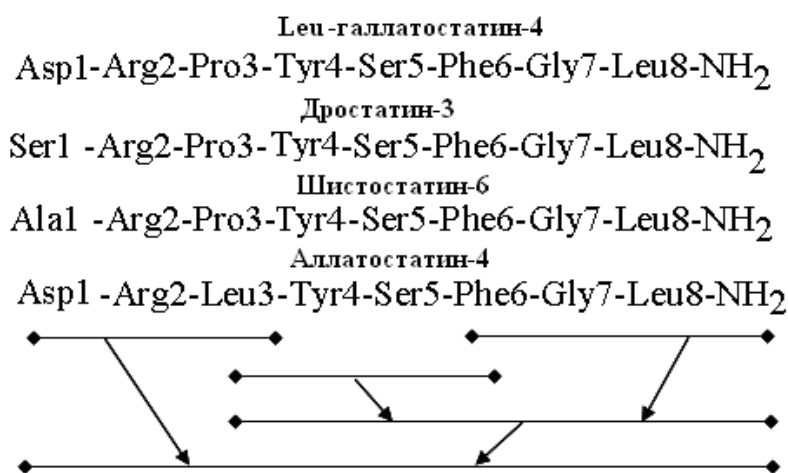


Рис. 1. Аминокислотная последовательность и схема поэтапного расчета нейропептидов Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатина-4

МЕТОД И РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА

Моделирование структуры молекул проводилось методом теоретического конформационного анализа с учетом полярного окружения атомов на основе пакета прикладных компьютерных программ [8]. Используемые в работе полуэмпирические потенциальные функции и их параметризация были взяты из работы [4].

Пространственная структура молекул изучены на основе стабильных конформаций метиламидов N-ацетил- α -аминокислот с учетом различных ориентаций их боковых цепей. Поэтапный расчет пространственной структуры этих нейропептидов включал изучение конформационных состояний последовательно наращиваемых фрагментов согласно схеме, приведенной на рис.1.

Согласно результатам исследования нейропептиды-Leu галлатостатин 4, дростатин 3, шистотатин 6 и аллатостатин 4 обладают компакт-

ной пространственной структурой и содержат α -спиральный сегмент, включающий остатки Arg2-Pro3-Tyr4-Ser5-Phe6-Gly7-Leu8 (рис.2).

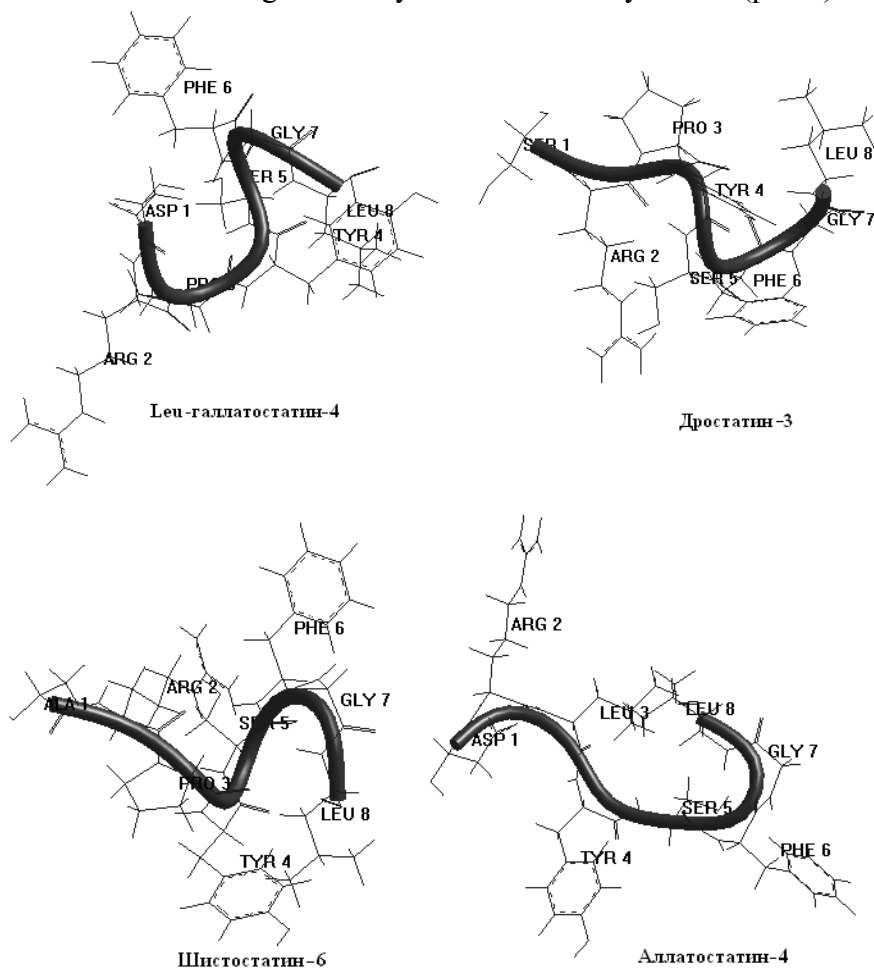


Рис.2. Структура молекулы Leu-галлатостатина 4, дростатина 3, шистостатина 6 и аллатостатина 4 по данным теоретических расчетов.

Низкоэнергетические конформационные состояния молекул нейрорепептидов стабилизированы водородными связями, в образовании которых участвуют атомы основной цепи остатков Arg2 и Ser5, а также функционально активные участки их боковых цепей (табл.1).

Таблица 1

Водородные связи нейропептидов Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатинов 1-4

Нейропептиды	Водородная связь	Межатомные расстояния (Å)
Leu галлатостатин-4	(Asp1) CO...HN (Arg2)	2.61
	(Arg2) CO...HN (Tyr4)	2.80
	(Ser5) NH...OH (Leu8)	2.55
	(Ser5) CO...HN (Leu8)	2.93
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2.01
Дростатин-3	(Ser1) NH...OH (Ser1)	2.48
	(Ser1) OH...HN (Arg2)	2.21
	(Arg2) CO...HN (Ser5)	2.10
	(Arg2) CO...HN (Phe6)	2.39
	(Pro3) CO...HN (Leu8)	2.41
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2.02
Шистотатин-6	(Arg2) CO...HN (Ser5)	2.10
	(Arg2) CO...HN (Phe6)	2.02
	(Pro3) CO...HN (Leu8)	2.46
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2.07
Аллатостатин-1	(Ala1) CO...HN (Ser3)	2.97
	(Ser3) NH...OC (Leu8)	3.98
	(Gly4) NH...OC (Arg7)	1.27
	(Gln) CO...HN (Phe11)	2.68
	(Tyr9) NH...OC (Phe11)	0.79
	(Gly10) NH...OC (Leu13)	2.31
Аллатостатин-2	(Gly1) NH...OC (Gly3)	2.73
	(Asp2) NH...OC (Leu5)	2.11
	(Arg4) CO...HN (Ala7)	3.01
	(Gly3) CO...HN (Gly9)	1.98
	(Leu5) NH...OC (Leu10)	0.67
	(Tyr6) CO...HN (Leu10)	2.34
Аллатостатин-3	(Gly1) CO...HN (Ser3)	2.10
	(Ser3) OH...HN (Tyr5)	1.90
	(Leu4) NH...OC (Gly8)	2.78
	(Phe7) CO...HN (Leu9)	2.00
Аллатостатин-4	(Asp1) CO...HN (Arg2)	2.83
	(Tyr4) CO...HN (Gly7)	2.75
	(Ser5) NH...OC (Ser5)	2.50
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2.12

Следует отметить, что именно остаток аргинина в положении 2 пептидной цепи образует максимально большое число внутримолекулярных контактов, в то время как алифатическая боковая цепь Leu8 ориентирована в сторону от пептидной цепи. Боковые цепи двух других остатков Tyr4 и Phe6 также ориентированы в окружающую среду, поэтому можно утверждать, что молекулы нейропептидов имеют гидрофобную оболочку, которая и будет определять их функциональную активность при взаимодействии с рецепторными участками белков.

Аллатостатины принадлежат семейству нейропептидов, пространственная структура которых была установлена на основе количественной

оценки стабильности и пределов конформационной подвижности двугранных углов вращения в основной и боковых цепях, составляющих молекулу аминокислотных остатков. Глобальный минимум конформационной энергии и равновесная геометрическая конфигурация молекул были найдены путем поиска стационарных точек на многомерной потенциальной поверхности исследуемых молекул (табл.2). Установлено, что в глобальной конформации участок пептидной цепи Leu8-Leu13 в аллатостатине-1 формирует β -поворот, конформационная подвижность которого ограничена по сравнению с участком Ala1-Gln6 на N-конце пептидной молекулы.

Таблица 2

Энергетические вклады глобальных конформаций нейропептидов Leu-галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатинов 1-4

Нейропептиды	Энергетические вклады (ккал/моль)			
	$E_{нев}$	$E_{эл}$	$E_{горс}$	$E_{полн}$
Leu-галлатостатин-4	-48.34	2.49	5.26	-41.59
Дростатин-3	-45.23	3.66	3.07	-38.51
Шистотатин-6	-43.09	3.39	3.26	-35.86
Аллатостатин-1	-57.30	3.96	4.15	34.76
Аллатостатин-2	-44.81	3.70	3.60	-37.52
Аллатостатин-3	-47.53	2.76	2.85	-37.11
Аллатостатин-4	-44.30	3.00	4.30	-36.90

Полученные результаты были подтверждены также исследованием молекулярно-динамических свойств нейропептидов. Молекулярная динамика нейропептидов, проведенная в условиях вакуума и в водной среде в течение 30 пикосекунд, выявила устойчивость структур к действию молекул воды. Установлено, что нейропептиды сохраняют виток α -спирали и β -изгибы несмотря на образование большого числа межмолекулярных водородных связей с молекулами воды. Такие связи не вносят существенного вклада в энергию, однако они участвуют в дополнительной стабилизации пространственных структур нейропептидов. Наличие гидрофобной поверхности подтверждают результаты исследования распределения электронной плотности и молекулярного электростатического потенциала.

Полученные в данном исследовании результаты будут использованы для изучения зависимости структурных и электронно-динамических свойств нейропептидов с функциональными характеристиками и биологической ролью молекул в процессах ингибирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lenz C., Williamson M. et al. Molecular cloning and genomic organization of a second

- probable allatostatin receptor from *Drosophila melanogaster* // Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, v. 273, No.2, p. 571-577
2. Hewes R.S., Taghert P.H. Neuropeptides and Neuropeptide Receptors in the *Drosophila melanogaster* Genome // Genome Res., 2001, v. 11, No. 6, p. 1126-1142
 3. Audsley N., Weaver R.J. et al. Juvenile hormone biosynthesis by corpora allata of larval tomato moth, *Lacanobia oleracea*, and regulation by *Manduca sexta* allatostatin and allatotropin // Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2000, v. 30, No.8-9, p. 681-689
 4. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides: Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interaction for naturally occurring amino acid // Phys. Chem., 1975, v.79, p.2361-2381
 5. IUPAC-IUB Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry, Blackwell Scientific Publications, Oxford, v. 39, 1988
 6. Balabaev N.K., Lemak A.S. Molecular dynamics simulation of ferredoxin in different electronic states. In: Laser Spectroscopy of Biomolecules, E.I. Korppi-Tommola, Ed., Proc. SPIE 1921, 1993, p.375-385
 7. Brooks B.R., Brucoleri R.E., Olafson B.D., States D.J., Swaminathan S., Karplus M. CHARMM: A program for macromolecular energy minimization, and dynamics calculations // J.Comput.Chemistry, 1983, v.4, No.2, p.187-217
 8. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полуэмпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ // Журнал структурной химии, 1983, т.24, №4, с.147-148.

ALLATOSTATINLƏR AİLƏSİNƏ MƏNSUB NEUROPEPTİDLƏRİN FƏZA QURULUŞUNUN MODELƏSDİRİLMƏSİ

L.İ.VƏLİYEVƏ, E.Z.ƏLİYEV

XÜLASƏ

İşdə nəzəri konformasiya analizi və molekulyar dinamiki üsulları ilə allatostatinlər ailəsinə mənsub Leu-qallatostatin-4, drostatin-3, şistostatin-6 və allatostatin 1-4 molekullarının fəza quruluşu, konformasiya xüsusiyyətləri və yan zəncirlərinin mütəhərriqliyi tədqiq edilmişdir.

Açar sözlər: neuropeptid, quruluş, konformasiya analizi, molekulyar dinamika

SIMULATION OF THE SPATIAL STRUCTURE OF NEUROPEPTIDES OF ALLATOSTATIN FAMILY

L.I.VALIYEVƏ, E.Z.ALIYEV

SUMMARY

By the theoretical conformational analysis and molecular dynamics methods the spatial structure, conformational characteristics and mobility of the side chains of Leu-gallatostatin-4, drostatin-3, shistostatin -6 and allatostatins 1-4 molecules, belonging to the allatostatins family were researched.

Key words: neuropeptides; structure; conformational analysis; molecular dynamics.

Postupila v redaktsiyu: 27.03.2013 g.

Podpisano k печати: 25.05.2013 g.