

PACS: 87.80.-y

**КОНФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА
НЕЙРОПЕПТИДА DİPPIU AST3****Л.И.ВЕЛИЕВА, Э.З.АЛИЕВ***Бакинский Государственный Университет*
Lala_Veliyeva@rambler.ru

В работе методами теоретического конформационного анализа исследованы пространственная структура, конформационные свойства и подвижность боковых цепей молекулы Dіppiu AST3, принадлежащего семейству аллатостатинов.

Ключевые слова: нейропептиды, структура, конформационный анализ.

Одной из актуальных проблем в современной науке является поиск и целенаправленный синтез соединений, используемых для регуляции численности вредителей сельскохозяйственных культур. К числу таких соединений относится нейропептид Dіppiu AST3, синтезируемый нейро-секреторными клетками мозга таракана *Diploptera punctata* и принадлежащего семейству аллатостатинов [1-3]. Dіppiu AST3 ингибирует синтез и выделение ювенильных гормонов в процессе онтогенеза насекомого, участвует в нейротрансмиссии и регуляции функций нервной системы. Важнейшим аспектом в исследованиях функциональной активности нейропептида является изучение молекулярных основ механизма его действия и создание эффективных аналогов с пролонгированным эффектом действия. Целью настоящего исследования явилось изучение пространственной структуры, конформационных свойств нейропептида Dіppiu AST3.

Аллатостатин Dіppiu AST3 состоит из линейной последовательности восьми аминокислотных остатков Ser1-Lys2-Met3-Tyr4-Gly5-**Phe6-Gly7-Leu8-NH₂** (SKMYGFGL). Схема поэтапного расчета (рис.1) включает последовательное исследование отдельных фрагментов Ser1-Lys2, Ser1-Lys2-Met3, Met3-Tyr4-Gly5, Met3-Tyr4-Gly5-Phe6, Phe6-Gly7-Leu8, и наконец, всей молекулы аллатостатина Dіppiu AST3. Так как трипептид-

ный фрагмент Phe6-Gly7-Leu8 является одинаковым для всех аллатостатинов, то для расчетов были использованы также данные по этому фрагменту, полученные в предыдущих исследованиях.

Метод и результаты расчета

Все расчеты были проведены методом теоретического конформационного анализа, апробированного на большом классе биологически активных соединений - антибиотиков, гормонов, полипептидов и белков [8]. Используемые в работе полуэмпирические потенциальные функции и их параметризация были взяты из работы [4-7].

Для процедуры минимизации полной конформационной энергии дипептидного фрагмента Ser1-Lys2, состоящего из 39 атомов и 14 варьируемых углов, был составлен 81 вариант. Полученные в процессе минимизации все низкоэнергетические конформации были использованы при расчете трипептидного фрагмента Ser1-Lys2-Met3. Для конформационного расчета линейной последовательности из трех аминокислотных остатков Ser1, Lys2 и Met3 (трипептидный фрагмент Ser1-Lys2-Met3) было составлено 126 начальных вариантов, используемых в качестве стартовых структур в процедуре минимизации полной конформационной энергии. Они являются комбинацией низкоэнергетических состояний дипептидного фрагмента Ser1-Lys2 и данных по монопептиду N-ацетил-L-метионина. Все полученные низкоэнергетические конформации включены в процедуру последующего исследования.

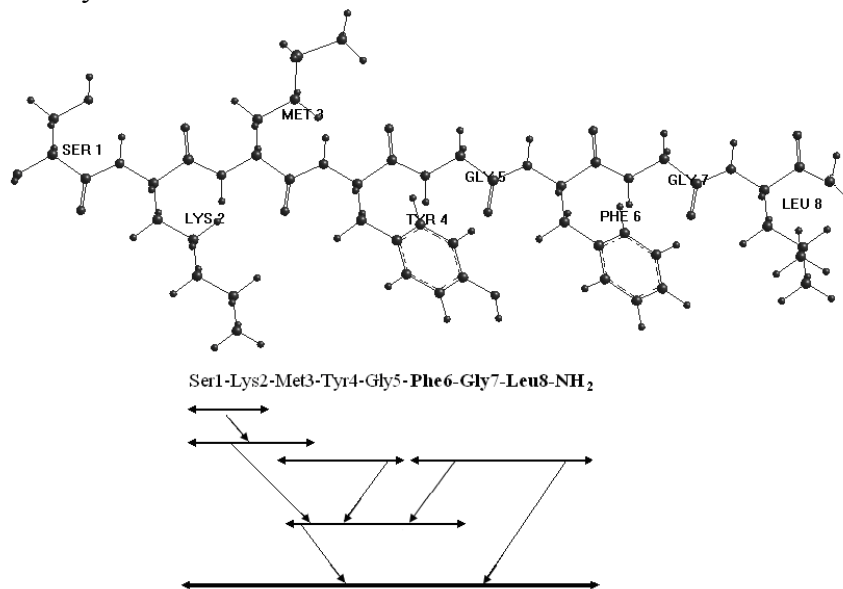


Рис.1. Схема расчета молекулы аллатостатина Dipru AST3.

Далее согласно схеме расчета, приведенной на рис.1, нами были рассчитаны конформационные состояния трипептидного фрагмента Met3-Tyr4-Gly5, содержащего остаток тирозина с ароматической боковой цепью. Всего было составлено 324 начальных вариантов для процедуры минимизации конформационной энергии, являющихся комбинацией допустимых низкоэнергетических конформаций монопептидов, составляющих исследуемого фрагмента. Полученные данные были положены в основу расчета тетрапептидного фрагмента Met3-Tyr4-Gly5-Phe6 молекулы аллатостатина Dipru AST3, содержащего 71 атом и 22 двугранных угла вращения. Всего было составлено 423 варианта для процедуры минимизации конформационной энергии. Добавление фенилаланина с ароматической боковой цепью, как мы и ожидали привело к изменению иерархии структур.

На основе сочетания результатов конформационного анализа отдельных фрагментов, согласно схеме приведенного на рис.1 исследована пространственная структура всей молекулы аллатостатина Dipru AST3. Всего было составлено 163 начальных вариантов для процедуры минимизации конформационной энергии. Согласно результатам исследования (табл.1, 2), молекула аллатостатина Dipru AST3 обладает высокой конформационной подвижностью, так как содержит большое число структур с различными формами основной цепи (23 шейпа). Состояние с минимальным значением конформационной энергии ($E_{\text{полн}} = -21.31$ ккал/моль) хотя и уступает по энергии невалентных взаимодействий другим структурам, является менее напряженной по торсионным вкладам. На основе значений двугранных углов (табл.2) были построены пространственные изображения низкоэнергетических представителей каждого из шейпов (рис.2). Аналогично результатам расчетов, полученных для AST1 и AST2 в молекуле аллатостатина AST3 в основных низкоэнергетических конформациях концевой фрагмент характеризуется шейпом fe.

Таблица 1

Низкоэнергетические конформационные состояния молекулы Dipru AST3

Шейп	Конформация	Энергетические вклады, ккал/моль				
		$E_{\text{нев}}$	$E_{\text{эл}}$	$E_{\text{торс}}$	$E_{\text{полн}}$	$E_{\text{отн}}$
<i>feefffe</i>	R ₁ B ₂ B ₃ R ₁ RR ₃ BR ₃	-33.75	10.57	1.87	-21.31	0.00
<i>ffeeffe</i>	R ₁ R ₁ B ₂ R ₃ PR ₁ BR ₃	-34.51	10.86	2.51	-21.14	0.17
<i>ffefffe</i>	R ₁ R ₃ B ₃ R ₁ RR ₃ BB ₃	-34.58	11.43	2.47	-20.68	0.63
<i>fffeefe</i>	R ₁ R ₁ B ₂ B ₃ BR ₃ BR ₃	-33.14	10.65	2.84	-19.64	1.67
<i>feeeefe</i>	R ₁ B ₃ B ₁ R ₁ LB ₁ LR ₃	-34.13	11.09	3.48	-19.56	1.75
<i>ffefefe</i>	R ₁ R ₁ B ₃ B ₃ LR ₃ BR ₃	-34.34	11.81	3.25	-19.28	2.03
<i>feeeefe</i>	R ₁ B ₃ B ₃ B ₃ BR ₁ BR ₃	-32.11	10.38	2.63	-19.09	2.22
<i>feefefe</i>	B ₃ L ₃ B ₃ B ₃ LR ₃ BR ₃	-33.53	11.04	3.45	-19.04	2.27
<i>ffeeefe</i>	R ₁ R ₁ B ₂ B ₃ BR ₁ BR ₃	-32.32	10.72	2.58	-19.02	2.29
<i>ffeefef</i>	R ₁ R ₃ B ₂ R ₃ PR ₁ PR ₃	-32.56	11.01	2.70	-18.85	2.46

<i>ffeeeef</i>	R ₁ R ₁ B ₂ B ₃ BR ₁ PR ₃	-32.17	10.74	2.61	-18.83	2.48
<i>feeeeef</i>	R ₁ B ₃ B ₃ B ₃ BR ₁ PR ₃	-31.82	10.36	2.65	-18.82	2.49
<i>feeefef</i>	R ₁ B ₃ B ₁ R ₂ PR ₂ PB ₃	-32.33	10.65	3.28	-18.40	2.91
<i>eeefefe</i>	B ₁ B ₃ B ₃ B ₃ LR ₃ BR ₃	-31.56	10.54	2.77	-18.25	3.06
<i>eeeeefe</i>	B ₁ B ₃ B ₃ B ₃ BR ₁ BR ₃	-30.64	10.14	2.69	-17.80	3.51
<i>eeeefef</i>	B ₁ B ₃ B ₃ B ₃ BR ₁ PR ₃	-30.31	10.17	2.65	-17.49	3.82
<i>feefeee</i>	B ₃ L ₃ B ₃ B ₃ LB ₃ BR ₃	-31.62	10.90	3.23	-17.49	3.82
<i>ffefeee</i>	R ₁ R ₁ B ₃ B ₃ LB ₃ BR ₃	-32.96	11.72	3.79	-17.45	3.86

Таблица 2

Двугранные углы в низкоэнергетических конформациях
молекулы аллатостатина Dірру AST3

Шейп/ остаток	<i>feefffe</i>	<i>ffefffe</i>	<i>ffefffe</i>	<i>fffeefe</i>
	E _{полн} = -21.31 ккал/моль	E _{полн} = -21.14 ккал/моль	E _{полн} = -20.68 ккал/моль	E _{полн} = -19.64 ккал/моль
Ser1	181, -95, -65, 55, 180,	181, -96, -62, 55, 180	179, -93, -64, 56, 180	181, -96, -62, 55, 180
Lys2	179, -109, 120, 182, 179, 180, 180, 180	182, -95, -52, 179, 178, 180, 179, 179	173, -105, -62, -59, 180, 180, 180, 180	182, -95, -52, 179, 178, 180, 179, 180
Met3	181, -118, -58, -64, 181, 180, 180	183, -103, 148, 183, 176, 180, 180	175, -125, -62, -64, 181, 180, 180	183, -105, 147, 183, 175, 179, 180
Tyr4	180, -108, 99, 177, 70, 177	180, -129, -60, -59, 89, 180	181, -113, 99, 178, 71, 178	179, -128, 156, -56, 87, 180
Gly5	181, -118, 73	182, 80, -63	179, -119, 74	184, -87, 78
Phe6	180, -140, -63, -62, 89	180, -97, -38, 63, 85	181, -138, -63, -61, 89	172, -140, -63, -64, 91
Gly7	177, -79, 67	180, -77, 72	175, -78, 71	178, -79, 68
Leu8	182, -107, -61, -52, 177, 186, 180	182, -102, -61, -51, 177, 186, 180	184, -111, 137, -52, 174, 186, 180	182, -106, -61, -52, 177, 186, 180

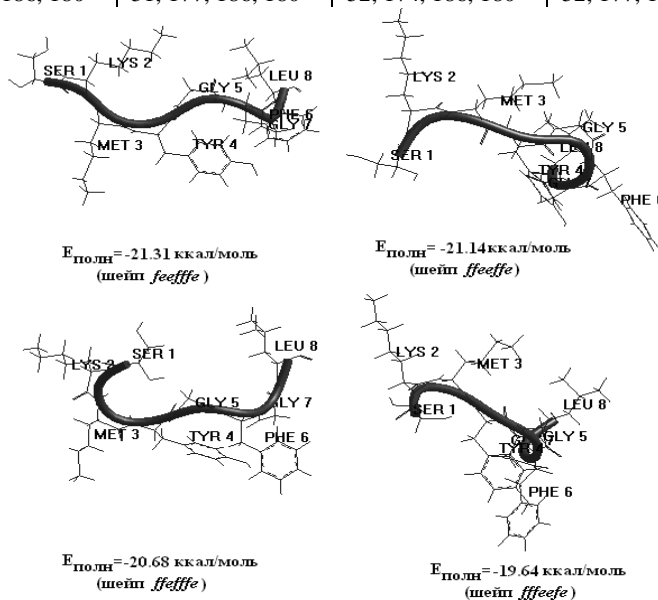


Рис.2. Конформационные состояния молекулы аллатостатина Dірру AST3

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 Occuring 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.

DIPPU AST3 NEUROPEPTIDİNİN KONFORMASIYA XÜSUSİYYƏTLƏRİ

L.İ.VƏLİYEV, E.Z.ƏLİYEV

XÜLASƏ

İşdə nəzəri komformasiya analizi üsulu ilə allatostatinlər ailəsinə mənsub Dippu Ast3 neuropeptidinin fəza quruluşu, konformasiya xüsusiyyətləri və yan zəncirlərin mütəhərrikiyi tıdqiğ edilmişdir.

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

THE CONFORMATIONAL PROPERTIES OF THE DIPPU AST3 NEUROPEPTIDE

L.I.VELIYEVA, E.Z.ALIYEV

SUMMARY

In this paper, the spatial structure, conformational properties and mobility of the side chains of the molecule Dippu Ast3 from allatostatin family has been investigated by the theoretical conformational analysis method.

Key words: neuropeptide, structure, conformational analysis

Postupilo v redaktsiu: 26.02.2014 z.

Podpisano k печати: 04.04.2014 z.