

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛ  
GLU-PHE-LEU-ARG-ILE-NH<sub>2</sub> И PRO-PHE-TYR-ARG-ILE-NH<sub>2</sub>Л.И.ИСМАЙЛОВА, Р.М.АББАСЛЫ, Н.А.АХМЕДОВ,  
У.Т.ЭМИНЗАДЕ, Н.М.ГОДЖАЕВ  
*Бакинский Государственный Университет*

*Методом теоретического конформационного анализа изучена пространственная структура двух кардиоактивных пептидов Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (I) и Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (II). Потенциальная энергия молекулы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Показано, что пространственная структура молекулы I представлена пятью, а молекулы II – семью формами основной цепи.*

Для изучения молекулярных механизмов взаимодействия кардиоактивных пептидов с рецепторами и целенаправленного поиска на его основе фармакологических веществ необходимо знание конформационных возможностей молекул Glu1-Phe2-Leu3-Arg4-Ile5-NH<sub>2</sub> (I) и Pro1-Phe2-Tyr3-Arg4-Ile5-NH<sub>2</sub> (II), т.е. полного набора её низкоэнергетических конформационных состояний. Эти работы являются продолжением наших исследований [1-5]. С этой целью нами был использован метод теоретического конформационного анализа. Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учётом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Для обозначения конформаций применена система идентификаторов, согласно которой конформационное состояние каждого остатка определяется через X<sup>n</sup><sub>ij</sub>, где X - характеризует форму основной цепи остатка (R,B,L,P), n – номер остатка в последовательности, а символы ij = 11..., 12..., 13..., 21..., и т.д. отвечают положениям боковой цепи ( $\chi^1, \chi^2, \dots$ ); индекс 1 соответствует значениям углов области 0-120°, индекс 2 – области 120° –(-120°), а индекс 3 – области (-120°)-0°. Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют международной номенклатуре [6].

Пространственная структура молекулы Glu1-Phe2-Leu3-Arg4-Ile5-NH<sub>2</sub> (I) исследована на основе низкоэнергетических конформаций глутаминовой кислоты, фенилаланина, лейцина, аргинина и изолейцина. Как видно из аминокислотной последовательности молекулы, аминокислотные остатки, образующие молекулы, являются многоатомными, боковая цепь глутаминовой кислоты заряжена отрицательно, а боковая цепь аргинина заряжена положительно. В разных конформациях могут возникать силь-

ные электростатические взаимодействия. Поэтому во всех 16 формах основной цепи рассмотрены возможные положения боковых цепей Glu1 и Arg4 и были рассчитаны более 600 конформаций. Результаты расчёта показали, что возникает резкая энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В широкий энергетический интервал 0-6,0 ккал/моль попадают 24 конформации пяти форм основной цепи молекулы. Энергетическое распределение конформаций этих низкоэнергетических форм показаны в таблице 1. Энергия внутри- и межстаточных взаимодействий в конформациях молекулы  $R_{33}R_1R_{11}R_{322}R_{12}$  ( $\Delta U=0$  ккал/моль),  $V_{22}R_1R_{11}R_{32}R_{32}$  ( $\Delta U=1,8$  ккал/моль),  $R_{31}R_1R_{11}V_{32}V_{32}$  ( $\Delta U=4,8$  ккал/моль),  $V_{21}V_2V_{21}V_{2122}V_{12}$  ( $\Delta U=4,6$  ккал/моль) показаны в таблице 2, а значения двугранных углов основной и боковых цепей показаны в таблице 3. Расположение атомов основной и боковых цепей в пространстве показаны на рисунке 1.

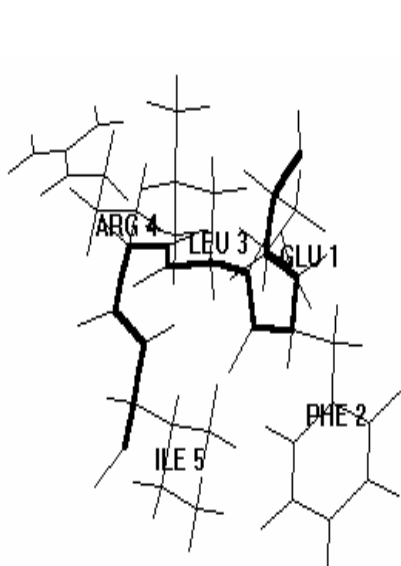


Рис.1. Пространственная структура конформации  $R_{33}R_1R_{11}R_{322}R_{12}$  молекулы I.

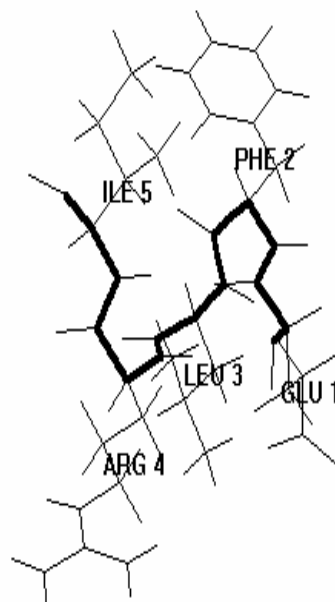


Рис.2. Пространственная структура конформации  $V_{32}R_1R_{11}R_{32}R_{32}$  молекулы I.

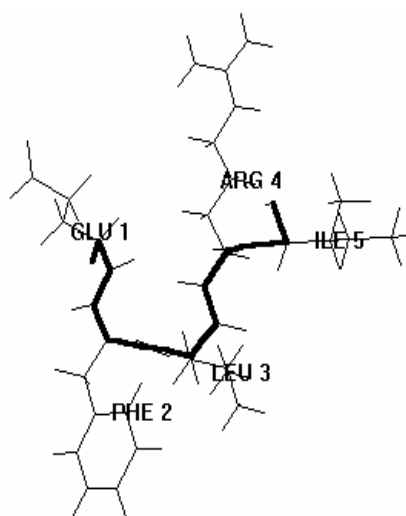


Рис.3. Пространственная структура конформации R<sub>31</sub>R<sub>1</sub>R<sub>11</sub>V<sub>32</sub>V<sub>32</sub> молекулы I.

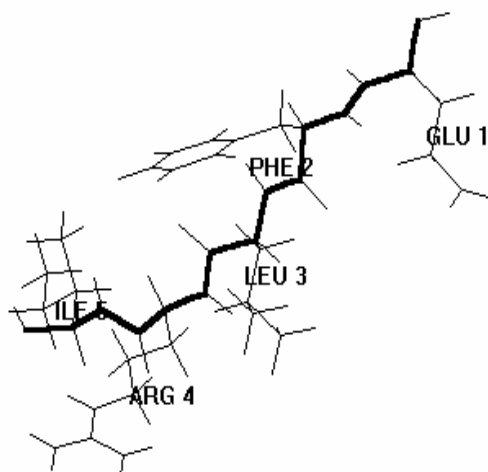


Рис.4. Пространственная структура конформации V<sub>21</sub>V<sub>2</sub>V<sub>21</sub>V<sub>2122</sub>V<sub>12</sub> молекулы I.

Таблица 1

Энергетическое распределение конформаций молекулы Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub>

№	Форма основной цепи	Интервал энергии, ккал/моль						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	>6
1	R R R R R	4	2	4	2	1	-	75
2	V R R R V	-	1	2	1	-	1	67
3	R R R V V	-	-	-	-	2	-	70
4	V V V V V	-	-	-	-	1	2	69
5	R R V V V	-	-	-	-	-	2	70

Таблица 2

Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> R<sub>33</sub>R<sub>1</sub>R<sub>11</sub>R<sub>3222</sub>R<sub>12</sub> ( $\Delta U=0$  ккал/моль, первая строка), V<sub>32</sub>R<sub>1</sub>R<sub>11</sub>R<sub>32</sub>R<sub>32</sub> ( $\Delta U=1,8$  ккал/моль, вторая строка), R<sub>31</sub>R<sub>1</sub>R<sub>11</sub>V<sub>32</sub>V<sub>32</sub> ( $\Delta U=4,8$  ккал/моль, третья строка), V<sub>21</sub>V<sub>2</sub>V<sub>21</sub>V<sub>2122</sub>V<sub>12</sub> ( $\Delta U=4,6$  ккал/моль, четвертая строка).

	Glu1	Phe2	Leu3	Arg4	Ile5
Glu1	-1,7	-1,2	-2,2	-9,7	-2,4
	-1,8	-1,8	-3,5	-8,3	-2,8
	-1,7	-2,2	-2,1	-8,0	-0,1

	-1,8	-3,3	-0,4	-0,7	0,1
Phe2		0,4	-3,1	-1,4	-2,6
		0,3	-3,1	-1,4	-2,1
		0,5	-3,4	-1,5	-0,1
		0,3	-3,2	-3,5	-0,5
Leu3			-0,2	-2,3	-1,4
			-0,3	-2,6	-1,2
			-0,2	-2,9	-0,9
			-1,1	-2,4	-3,2
Arg4				0	-2,7
				-0,1	-2,3
				0,2	-1,7
				1,2	-3,5
Ile5					-0,3
					-1,3
					-2,1
					-2,4

Таблица 3

**Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций  
молекулы Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub>**

Углы	1	2	3	4
$\varphi_1$	-36	-101	-28	-57
$\chi^1_1$	-55	-67	-73	-177
$\chi^2_1$	-52	-178	71	60
$\chi^3_1$	93	90	81	76
$\psi_1$	-37	142	-41	140
$\omega_1$	176	180	171	-178
$\varphi_2$	-54	-54	-58	-102
$\chi^1_2$	64	64	64	172
$\chi^2_2$	86	86	86	83
$\psi_2$	-40	-39	-42	150
$\omega_2$	-178	-176	180	171
$\varphi_3$	-66	-66	-69	-127
$\chi^1_3$	65	66	66	178
$\chi^2_3$	87	90	90	69
$\chi^3_3$	180	180	180	180
$\chi^4_3$	177	177	178	177
$\psi_3$	-33	-36	-35	133
$\omega_3$	-176	-179	-176	180
$\varphi_4$	-73	-76	-74	-79
$\chi^1_4$	-59	-62	-58	180
$\chi^2_4$	-179	180	180	59
$\chi^3_4$	180	180	-178	171

$\chi_4^4$	179	180	179	179
$\psi_4$	-53	-47	130	113
$\omega_4$	-177	-174	180	-176
$\phi_5$	-67	-66	-100	-130
$\chi_{51}^1$	66	-62	-59	63
$\chi_{52}^2$	-176	-177	-176	-52
$\chi_{53}^3$	176	175	177	174
$\chi_{54}^4$	-172	-172	-175	-172
$\psi_5$	-37	-39	120	163
$\omega_5$	180	180	180	180
$\Delta U$	0	1.8	4.8	4.6

Глобальной конформацией молекулы Glu1-Phe2-Leu3-Arg4-Phe5-NH<sub>2</sub> является R<sub>33</sub>R<sub>1</sub>R<sub>11</sub>R<sub>3222</sub>R<sub>12</sub>. Вклад невалентных взаимодействий составляет (-27,8) ккал/моль, электростатических взаимодействий – (-2,9) ккал/моль, торсионных взаимодействий (5,3) ккал/моль. Данная конформация является компактной, так как имеет свёрнутую форму основной цепи, поэтому между аминокислотными остатками возникают сильные взаимодействия. В стабилизации этой конформации играют важную роль следующие энергетические вклады: взаимодействие Gln1-Leu3 составляет (-2,2) ккал/моль; взаимодействие Gln-Arg4 - (-9,7) ккал/моль; Glu1-Phe5 - (-2,4) ккал/моль; Phe2-Leu3 – (-3,1) ккал/моль; Phe2-Phe5 – (-2,6) ккал/моль; Leu3-Arg4 – (-2,3) ккал/моль; Arg4-Phe5 – (-2,7) ккал/моль (табл.2). В низкоэнергетических конформациях формы основной цепи RRRRR, боковые цепи Glu1, Phe2 и Arg4 находятся в строго определенных положениях, а боковые цепи Leu3 и Phe5 являются конформационно-лабильными. Так у боковой цепи Leu3 четыре положения из возможных девяти являются стабильными, а у Phe5 - восемь положений из возможных девяти. У формы основной цепи BRRRR относительные энергии пяти конформаций ниже 6 ккал/моль, они отличаются положением боковой цепи Glu1, остальные остатки имеют строго определенные положения в пространстве. Самой стабильной конформацией этой формы является B<sub>32</sub>R<sub>1</sub>R<sub>11</sub>R<sub>3222</sub>R<sub>32</sub> с относительной энергией 1,8 ккал/моль. Как видно, эта конформация от глобальной отличается положением боковой цепи Glu1. Поэтому внутри- и межостаточные взаимодействия остаются фактически такими же, как у глобальной конформации (табл.2). Формы основной цепи RRRBV, BBBBV, RRBVV представлены, соответственно, двумя, тремя и двумя конформациями (табл.1).

Пространственная структура пентапептидной молекулы Pro1-Phe2-Tyr3-Arg4-Phe5-NH<sub>2</sub> (II) исследована на основе низкоэнергетических конформаций аминокислотных остатков Pro, Phe, Tyr, Arg, Phe. Эта молекула от молекулы Glu1-Phe2-Leu3-Arg4-Phe5-NH<sub>2</sub> (I) отличается первым аминокислотным остатком. Расчет молекулы II, как и в случае молекулы I, проводился независимо, на основе низкоэнергетических конформаций моно-

пептидов. Были рассчитаны более 500 конформаций. Результаты расчета показали, что возникает сильная энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В широкий энергетический интервал 0-6,0 ккал/моль попадают конформации семи форм основной цепи. Энергетическое распределение конформаций в этих низкоэнергетических формах показаны в таблице 4. Относительная энергия конформаций остальных 9 форм основной цепи больше 6 ккал/моль, поэтому они не были показаны в табл. 4. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в конформациях молекулы  $RR_1R_2R_{3122}R_{12}$  ( $\Delta U=0$  ккал/моль),  $BR_1R_1R_{2222}R_{12}$  ( $\Delta U=0,9$  ккал/моль),  $RR_1R_2V_{3322}V_{31}$  ( $\Delta U=2,4$  ккал/моль),  $RV_2V_1R_{3122}R_{12}$  ( $\Delta U=3,4$  ккал/моль) показаны в таблице 5, а значения двугранных углов основной и боковых цепей показаны в табл. 6. Расположение атомов основной цепи и боковых цепей в пространстве показаны на рисунке 2.

Глобальной конформацией молекулы Pro1-Phe2-Leu3-Arg4-Phe5-NH<sub>2</sub> (II) является  $RR_1R_2R_{3122}R_{12}$ . Вклад невалентных взаимодействий составляет (-26,0) ккал/моль, электростатических - (-0,9) ккал/моль, торсионных - (4,9) ккал/моль. Конформация является компактной, спирально-свернутой, поэтому между аминокислотными остатками возникают дисперсионные притяжения. В стабилизацию этой конформации вносят вклад Pro1-Phe2 (-2,7) ккал/моль, Pro1-Leu3 (-2,6) ккал/моль, Pro1-Arg4 (-5,4) ккал/моль, Pro1-Phe5 (-2,4) ккал/моль, Phe2-Phe5 (-2,7) ккал/моль, Leu3-Arg4 (-4,3) ккал/моль, Arg4-Phe5 (-2,6) ккал/моль (табл.5). В низкоэнергетических конформациях формы основной цепи RRRRR боковые цепи Phe2 и Phe5 находятся в строго определенных положениях, а боковые цепи Tyr3 и Arg4 являются конформационно-лабильными. Четыре низкоэнергетические формы основной цепи молекулы II совпадают с молекулой I. В молекуле I первая аминокислота имеет заряженную боковую цепь, поэтому энергетическая дифференциация идет более резкой. А у молекулы Pro-Phe-Tyr-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> (II) относительные энергии форм BRBBV и RRBRV находятся в интервале 3-6 ккал/моль.

Таблица 4

**Энергетическое распределение конформаций молекулы  
Pro-Phe-Tyr-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>**

№	Форма основной цепи	Интервал энергии, ккал/моль						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	>6
1	RRRRR	1	4	3	1	3	1	14
2	BRRRR	1	2	1	1	1	4	17
3	RRRBV	-	-	4	3	6	6	10
4	RVBRV	-	-	-	1	1	-	25
5	BRBBV	-	-	-	1	-	-	26
6	VBBVV	-	-	-	-	1	-	53
7	RRBRV	-	-	-	1	1	-	25

Таблица 5

Энергия внутри- и межстаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы Pro-Phe-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> RR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3122</sub>R<sub>12</sub> ( $\Delta U=0$  ккал/моль, первая строка), BR<sub>1</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2222</sub>R<sub>12</sub> ( $\Delta U=0,9$  ккал/моль, вторая строка), RR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>V<sub>3332</sub>V<sub>31</sub> ( $\Delta U=2,4$  ккал/моль, третья строка), RB<sub>2</sub>V<sub>1</sub>V<sub>3122</sub>R<sub>12</sub> ( $\Delta U=3,4$  ккал/моль, четвертая строка)

	Pro1	Phe2	Leu3	Arg4	Phe5
Pro1	-2,2	-2,7	-2,6	-5,4	-2,4
	-2,3	-1,4	-4,1	-3,8	-2,2
	-2,2	-3,5	-2,8	-2,8	-0,2
	-2,1	-2,7	-0,8	-0,7	0
Phe2		-0,5	-1,7	-1,4	-2,7
		0,9	-3,2	-1,3	-2,7
		0,5	-2,2	-1,3	-0,8
		0	-2,3	-5,6	0
Leu3			1,0	-4,3	-1,6
			1,9	-3,2	-1,7
			0,9	-5,5	-1,2
			1,2	-4,2	-3,1
Arg4				1,1	-2,6
				0	-3,2
				0	-2,3
				0,2	-2,5
Phe5					-0,1
					0,6
					-1,4
					-1,3

Таблица 6

Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы Pro-Phe-Leu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>

УГЛЫ	1	2	3	4
$\omega_1$	-179	180	178	179
$\psi_1$	-36	-139	-47	-51
$\omega_2$	-179	-179	178	178
$\phi_2$	-54	-61	-66	-89
$\chi_{2,2}^1$	62	61	65	175
$\chi_{2,2}^2$	86	88	85	85
$\psi_2$	-39	-44	-39	130
$\omega_3$	-179	180	-170	177
$\phi_3$	-66	-67	-67	-103
$\chi_{3,3}^1$	-177	60	-172	69
$\chi_{3,3}^2$	90	85	86	86
$\chi_{3,3}^3$	0	0	0	0
$\psi_3$	-41	-40	-37	151
$\omega_4$	-177	-174	-179	178

$\varphi_4$	-64	-64	-105	-94
$\chi_4^1$	-83	180	-58	-79
$\chi_4^2$	67	180	-65	66
$\chi_4^3$	178	180	-174	169
$\chi_4^4$	-178	180	-179	-177
$\psi_4$	-52	-50	118	-52
$\omega_5$	-177	-179	-177	178
$\varphi_5$	-67	-66	-97	-104
$\chi_5^1$	66	64	-69	67
$\chi_5^2$	-176	-178	176	-172
$\chi_5^3$	174	176	72	175
$\chi_5^4$	-175	-178	163	-172
$\psi_5$	-38	-40	110	-39
$\omega_6$	180	180	180	179
$\Delta U$	0	0,9	2,4	3,4

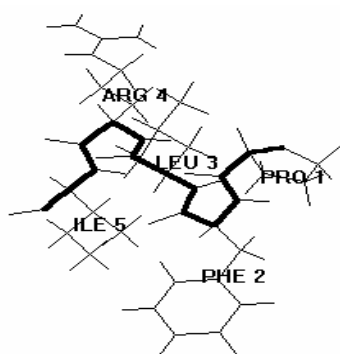


Рис.5. Пространственная структура конформации  $RR_1R_2R_{3122}R_{12}$  молекулы II.

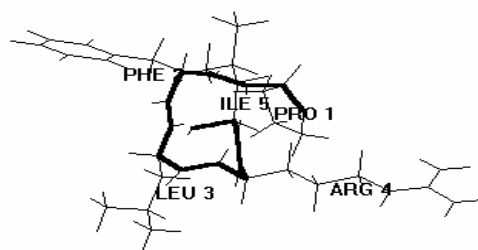


Рис.6. Пространственная структура конформации  $BR_1R_1R_{2222}R_{12}$  молекулы II.

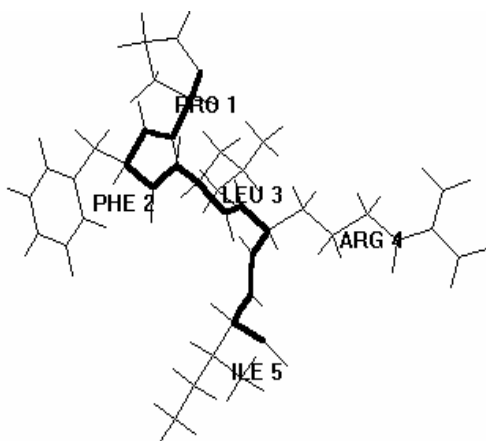


Рис.7. Пространственная структура конформации  $RR_1R_2B_{3322}B_{31}$  молекулы II.

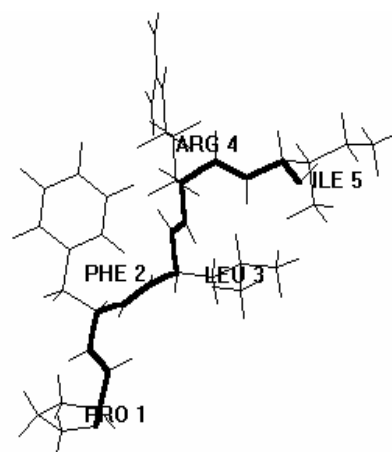


Рис.8. Пространственная структура конформации  $RB_2B_1R_{3122}R_1$  молекулы II.

Теоретический конформационный анализ молекул Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (I) и Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (II) привел к таким структурным организациям молекул, которые не исключают реализацию молекулами целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. N.A.Akhmedov, L.I.Ismailova, R.M.Abbasli, N.F.Akhmedov, N.M.Godjaev. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, Vol.31, №1, 2005, P. 27-33.
2. L.I.Ismailova, N.A.Akhmedov, R.M.Abbasli, N.M.Godjaev. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, Vol.31, №2, 2005, P.237-245.
3. Л.И.Исмаилова, Н.А.Ахмедов, С.Р.Ахмедова. Биофизика, 1997, Т.42. Вып.4. С.796-805.
4. N.M.Godjaev, S.Akyuz, L.I.Ismayilova ARI, V.51., 1998, P.56-60 (in English).
5. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature // Biochem. et biophys. acta. 1971. V.229. №1.P.1-17.
6. L.İ.İsmayilova. Bakı Universitetinin Xəbərləri, №2, 1998, S.48-55.

#### Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> VƏ Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> MOLEKULLARININ NƏZƏRİ KONFORMASIYA ANALİZİ

L.İ.İSMAYILOVA, R.M.ABBASLI, N.A.ƏHMƏDOV,  
Ü.T.EMİNZADƏ, N.M.QOCAYEV

#### ANNOTASIYA

Nəzəri konformasiya analizi metodu ilə iki kardioaktiv Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (I) və Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (II) molekullarının fəza quruluşları öyrənilmişdir. Molekulun potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsirlərin və hidrogen rabitəsi enerjisinin cəmi şəklində seçilmişdir. Göstərilmişdir ki, I molekulunun fəza quruluşu əsas zəncirin beş, II molekulunun fəza quruluşu isə əsas zəncirin yeddi forması ilə tərənnüm olunur.

#### A THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> AND Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> MOLECULES

L.I.ISMAILOVA, R.M.ABBASLI, N.A.AKHMEDOV,  
U.T.EMINZADE, N.M.GODJAEV

#### ABSTRACT

The spatial structure of two cardioactive pentapeptides Glu-Phe-Leu-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (I) and Pro-Phe-Tyr-Arg-Ile-NH<sub>2</sub> (II) are investigated using theoretical conformational analysis. The potential energy of molecule is selected as sum of nonvalent, electrostatic, torsional interactions and the energy of hydrogen bonds. It is revealed that spatial structure of molecule I can exist five and of molecule II can exist seven stable backbone forms.