

UOT 539.18/19

**ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ
ГЕМОКИНИНА-1 ЧЕЛОВЕКА****У.Т.АГАЕВА, Г.А.АГАЕВА, Н.М.ГОДЖАЕВ***Институт физических проблем
Бакинский Государственный Университет
gulshen@mail.ru*

Методами молекулярного моделирования исследовано конформационное поведение биологически активной молекулы гемокинина-1 человека в условиях полярной среды и среды, имитирующую мембранное окружение. Конформационное исследование молекулы гемокинина-1 было проведено на основе поэтапного подхода с помощью предварительного расчета низкоэнергетических конформаций, составляющих его фрагментов. В результате расчетов были определены энергетически предпочтительные области величин двугранных углов и взаимное расположение остатков в низкоэнергетических конформационных состояниях молекулы. Конформационный анализ отдельных фрагментов позволил проследить процесс формирования вторичной структуры в молекуле. На основе полученных результатов были определены энергетические вклады межостаточных взаимодействий и определена структурообразующая роль каждого остатка в формировании оптимальных пространственных структур молекулы гемокинина-1.

Ключевые слова: гемокинин-1, тахикинин, нейропептид, конформация, рецептор NK1.

Применение теоретических методов расчета и программ с графическим изображением в решении структурной проблемы различных биологически активных пептидов, позволяет предсказывать пространственные модели исследуемых молекул. В настоящей работе представлены результаты исследования конформационных свойств молекулы гемокинина 1 человека методом молекулярной механики. Гемокинин 1 человека является продуктом сравнительно недавно клонированного препротатахикининового гена (ТАС-4). По своему структурному строению и функциональным свойствам гемокинин 1 человека относится к семейству тахикининов [1,2]. Тахикинины обладают широким спектром физиологической активности: сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, зрачков глаз, активация поведенческих и гормональных процессов, высвобождение других активных веществ и перенос болевых ощущений [3-8]. Известно, что гемокинин 1 человека также как и все тахикинины в

той или иной мере может взаимодействовать с тремя различными типами тахикининовых рецепторов NK₁, NK₂ и NK₃, но является селективным агонистом NK₁ рецепторов [9-11]. Гемокинин1 человека (hNK-1) состоит из 11 остатков с аминокислотной последовательностью: Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹NH₂. Молекулу гемокинина-1 называют аналогом вещества P, другого тахикинина, обладающего большим структурным сходством и одинаковыми физиологическими воздействиями. Обе молекулы являются селективными агонистами NK₁ тахикининового рецептора. Рядом исследований было показано, что молекула гемокинина-1 человека и его усеченный фрагмент hNK-1(4-11) помимо общих присущих тахикининам биологических свойств, проявляют и другие физиологические воздействия. Эти родственные пептиды одинаково подавляют размножение и видоизменения раковых клеток при лейкемии человека [3-4]. Было показано, что оба пептида в той или иной мере обладают анальгезирующими эффектами по разному модулируя болевые ощущения [5]. Поиск высокоактивных агонистов или антагонистов тахикининовых рецепторов на основе исследования особенностей пространственной организации гемокинина позволит или стимулировать, или блокировать конкретное физиологическое воздействие в лечении ряда заболеваний [6-10]. В настоящей статье приведены результаты исследования конформационных особенностей молекулы гемокинина-1 человека методом молекулярной механики применительно к полярной среде и среде, моделирующей мембранное окружение.

Метод расчета

Использованная в данном исследовании классификация пептидных структур и потенциальные функции расчетной схемы полуэмпирического конформационного анализа и их параметризация описана в работах [11-13]. Расчет стабильных структур молекулы гемокинина 1 был осуществлен методом (ТКА) на основе поэтапного подхода. При расчете учитывались невалентные и электростатические взаимодействия, водородные связи и торсионные вклады. Полярность среды была учтена путем введения определенной величины диэлектрической постоянной растворителя (ϵ). Геометрия аминокислот и система идентификаторов конформаций были взяты из работ [12-13]. Для учета среды, имитирующей мембранное окружение величина диэлектрической проницаемости бралась равной 4, а энергия водородных связей и электростатических взаимодействий оценивались в полной мере. Длины связей и валентные углы пептидной группы и боковых цепей, а также торсионные потенциалы и величины барьеров вращения соответствуют значениям, предложенным Момани и др. При обсуждении результатов расчета была использована принятая классификация пептидных структур. Конформационное состояние каждого остатка определялось значениями двугранных углов ϕ ,

ψ и ω основной цепи и χ^i , боковых цепей. Углы ϕ и ψ 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 ϕ и ψ .

Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работах [12,13]. Выбор структурных вариантов при расчете конформаций отдельных пептидов и их фрагментов осуществлялся на основе известных значений двугранных углов (ϕ и ψ) 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. Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся методом сопряженных градиентов [14]. Отсчет двугранных углов вращения ϕ, ψ, ω и χ^i проведен согласно общепринятой номенклатуре IUPAC-IUB [15].

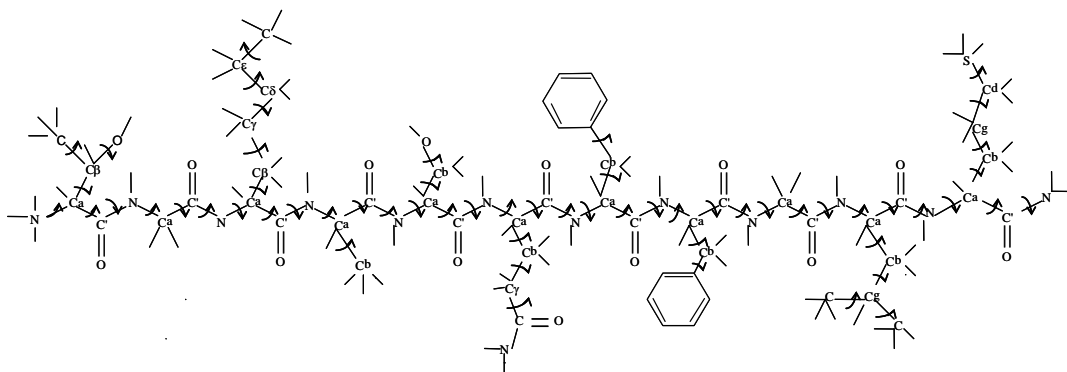


Рис.1. Атомная расчетная модель и переменные двугранные углы молекулы гемокинина 1 человека.

Результаты и обсуждение

Конформационное исследование молекулы гемокинина 1 человека проводилось на основе фрагментарного анализа. На рисунке 2 приведена схема расчета молекулы гемокинина 1 человека. На первом этапе исследования были исследованы конформационные особенности N-концевого пентапептидного фрагмента Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ молекулы, который содержит гидрофильный остаток лизина с положительно заряженным боковым радикалом, подвижный остаток глицина и два полярных остатка треонина и серина. Эти остатки стремятся к полярному окружению и совсем невыгодно существуют в неполярной среде клеточной мембраны. Поэтому расчеты сначала проводились с учетом полярной среды с соответствующим значением диэлектрической постоянной. На рис.1 показана

атомная модель и двугранные угды исследуемого пентапептидного фрагмента. Начальные структурные варианты для данного фрагмента были составлены с учетом особенностей всех 16 возможных для пентапептидов шейпов. При этом боковые цепи остатков пентапептида были соориентированы как в сторону, так и во внутрь фрагмента. Наличие остатка глицина из-за отсутствия у него боковой цепи в пептидной цепи играет роль шарнира. Оптимальные конформационные состояния глицина реализуются во всех 4 областях конформационной карты: R, B, L и P. Благодаря особенностям остатка глицина для каждого шейпа возможны по две формы основной цепи пентапептида. Энергетическое распределение 384 структурных вариантов пентапептида после минимизации представлено в таблице 1.

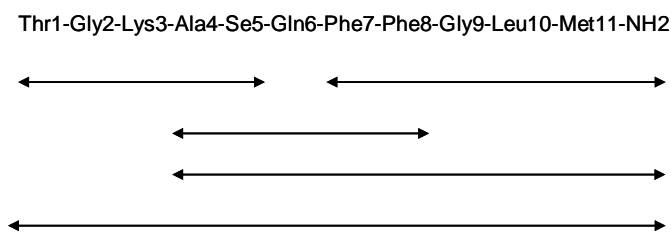


Рис.2. Схема расчета стабильных конформаций молекулы гемокинина-1 человека

Исходя из данных, приведённых в этой таблице, можно судить о конформационной подвижности пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵. В интервал относительной энергии 0-1 ккал/моль вошли конформации двух шейпов, в интервал 0-3 ккал/моль попали конформации уже десяти шейпов, и наконец, в интервал 0-5 ккал/моль попали конформации всех 16 возможных шейпов. Такое энергетическое распределение оптимальных конформаций пентапептида свидетельствует о его заметной конформационной подвижности фрагмента. Как видно из таблицы 1, энергетически предпочтительными оказались конформации пяти шейпов: *efff*, *efef*, *effe*, *eeff* и *ffff*. Среди них находятся конформации как полностью свернутого шейпа *ffff*, так и относительно развернутого шейпа *efef*. Конформации двух других шейпов *ffef* и *eeef* относительно неупорядочены и имеют полусвернутую форму основной цепи. Почти во всех стабильных конформациях основную долю энергетического вклада составляют дисперсионные и электростатические взаимодействия. Самыми низкоэнергетическими конформациями свободного пентапептидного участка Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ оказались структуры шейпа *efff* ($E_{\text{отн.}} = 0$ ккал/моль). Немного от них отличаются конформации очень похожего шейпа *efef* ($E_{\text{отн.}} = 0.4$ ккал/моль). Конформации шейпа *efef* характеризуются образованием

эффективного трипептидного взаимодействия между заряженным боковым радикалом остатков Lys³ и Ser⁵. Эти взаимодействия вносят существенный энергетический вклад в стабильность конформаций. Так, например, в конформации R₃PB₂₂R₂R₂ это трипептидное взаимодействие вносит соответствующий энергетический вклад: -4,1 ккал/моль. Следует отметить, что во всех конформациях пентапептида остатки треонина и серина эффективно вступают в различные межстаточные взаимодействия с соседними остатками. Например, суммарный вклад всех взаимодействий остатка серина в оптимальных конформациях в среднем составляет 8 ккал/моль. Эффективностью этих взаимодействий определяется степень стабильности оптимальных конформаций пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵.

Таблица 1

**Энергетическое распределение оптимальных конформаций
N-концевого пентапептидного фрагмента
молекулы гемокина 1 человека**

шейп	форма	интервал относительной энергии (ккал/моль)						шейп	форма	интервал относительной энергии (ккал/моль)						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5			0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5	
eeee	BBBBB				1	1	25	feee	RBBBB				1	-	26	
	RLBBB						27		BLBBB						27	
efee	BRBBB			1	-	2	24	ffee	RRBBB				1	3	23	
	RPBBB		1	2	1	2	21		BPBBB				1	1	25	
eefe	BBRBB					2	25	fefe	RBRBB						1	26
	RLRBB						27		BLRBB							27
effe	BBRRB				1	3	23	fffe	RRRRB			1	1	4	21	
	RPRBB		1	-	2	4	20		BPRBB							27
eeff	BBRRR		1	2	12	3	20	feff	RBRRR			1	2	1	23	
	RLRRR					2	23		BLRRR							27
efff	BRRRR	1	-	1	2	2	21	ffff	RRRRR		1	6	1	2	17	
	RPRRR		1	1	1	3	21		BPRRR							27
efef	BRBRR	1	1	2	2	-	21	ffef	RRBRR				1	3	23	
	RPBRR	1	1	3	1	2	19		BPBRR			2	-	2	23	
eeef	BBBRR			1	1	2	23	feef	RBBRR				1	-	26	
	RLBRR						27		BLBRR					1	26	

Следует отметить, что эти взаимодействия между боковыми цепями остатков в этом пентапептиде вносят существенный энергетический вклад не только дисперсионного, но и электростатического характера. Итак, расчет оптимальных структурных вариантов пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ показал, что конформации пяти шейпов *efff*, *efef*, *eeff*, *eeff* и *ffff* являются для этого свободного фрагмента почти равновероятными. Эти конформации формируют полуизгибы, о чем свидетельствует расстояние между атомами C^α остатков во второй и пятой позициях, которое составляет меньше 7 ангстрем. Конформации других шейпов относительно менее стабильны, но могут реализоваться на больших фрагмен-

тах молекулы. Результаты расчетов конформаций N-концевого пентапептида свидетельствуют о заметной конформационной лабильности этого свободного фрагмента. Поэтому, несмотря на небольшую дифференциацию по шейпам и конформациям для последующего исследования больших фрагментов молекул, были отобраны стабильные конформации всех форм основной цепи и шейпов. В последовательности пентапептидного фрагмента Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ нет противоположно заряженных остатков как в других тахикининах и, поэтому исследование конформационных особенностей в менее полярной среде, имитирующей клеточную среду не привело к существенному изменению иерархии низкоэнергетических конформаций молекулы. Энергетически предпочтительными для пентапептида оказались также α -спиральные конформации, которые образуют две регулярные водородные связи: CO Thr¹...NH Ser⁵ и CO Gly²...NH амида. Результаты исследования показали, что N-концевая пентапептидная последовательность пептидов является относительно подвижным участком и способным образовывать также различные бета- и гамма-изгибы, благодаря наличию в цепи остатка глицина.

Исследование конформационных особенностей биологически активного С-концевого октапептида гемокинина-1: Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹NH₂ проводилось на основе стабильных конформаций перекрывающихся по двум остаткам тетрапептида Asp⁴-Phe⁷ и С-концевого пентапептида Phe⁷-Met¹¹NH₂. Для использования в расчете учитывались конформации С-концевого пентапептида с относительной энергией до 7,5 ккал/моль и стабильные конформации всех восьми шейпов тетрапептида Asp⁴-Phe⁷. При составлении структурных вариантов октапептида ориентации боковой цепи остатка перекрывающегося участка Phe⁷ брались с учетом сохранения максимума межостаточных взаимодействий образуемых этим остатком в перекрывающемся участке. Таким образом, было составлено 258 структурных вариантов, охватывающих все возможные шейки октатапептида. В результате минимизации энергии составленных структурных вариантов были найдены низкоэнергетические конформации С-концевого октапептида. Расчет показал, что энергетически предпочтительными оказались α -спиральные конформации, а все низкоэнергетические конформации формируют α -спираль на С-конце молекулы. Иными словами чем длинее α -спираль на С-конце пептида, тем стабильнее структура октатапептида. Эти конформации отличаются в основном энергией дисперсионных взаимодействий, т.е. в конечном счете, плотностью упаковки. Практически самые низкоэнергетические конформации октапептида отличаются друг от друга относительной стабильностью N-концевого тетрапептидного участка фрагмента. Расчет конформаций октапептида позволяет сделать заключение, что этот С-концевой фрагмент гемокинина-1 обладает заметной конформационной ограниченностью. Наблюдает-

ся существенная дифференциация шейпов, поскольку из рассмотренных шейпов в интервале относительной энергии 0-10 ккал/моль попадают только 14. Самой низкоэнергетической конформацией октапептида является α -спиральная конформация: $R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ шейпа *ffffff*. Эта конформация превосходит следующую по стабильности конформацию $R_1V_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ шейпа *feffff* на 1,6 ккал/моль. Спиральная структура, благодаря периодичности своего строения, характеризуется образованием эффективных три-, тетра- и пентапептидных межостаточных взаимодействий. Этого нельзя сказать о других низкоэнергетических структурах, строение пептидного остова которых носит более неупорядоченный характер. По суммарному вкладу тетра- и пентапептидных взаимодействий (-18,3 ккал/моль) α -спиральная конформация заметно превосходит три другие стабильные конформации $R_1V_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ (-15,2 ккал/моль), $V_2V_2V_{311}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ (-10,8 ккал/моль) и $V_2R_2V_{311}V_3R_3RR_{21}R_{32}$ (-9,2 ккал/моль). В последней конформации, однако, благодаря формированию β -изгиба на N-конце фрагмента, сближаются удалённые по цепи остатки и образуются взаимодействие между остатками Lys³ и Gln⁶ (-4,0 ккал/моль) и взаимодействие между Ala⁴ и Gln⁶ (-2,9 ккал/моль). Глобальная α -спиральная конформация образует характерные для спирали регулярные водородные связи между атомами кислорода карбонильной группы и атомами водорода амидной группы пептидных звеньев: NH (Gly⁹)-OC (Ser⁵), NH (Leu¹⁰)-OC(Gln⁶) и NH (Met¹¹)-OC (Phe⁷). Водородные связи образуются и в других конформациях, но они не носят упорядоченный характер. В низкоэнергетических конформациях октапептида возникают также новые межостаточные взаимодействия в связи с удлинением пептидной цепи. Такими новыми взаимодействиями в α -спиральной конформации являются контакты между Gln⁶ и Leu¹⁰ (-3,6 ккал/моль), Phe⁷ и Met¹¹ (-3,6 ккал/моль). В предпочтительной α -спиральной конформации гептапептида почти все остатки фрагмента вовлечены в эффективные взаимодействия. К тому же образование новых водородных связей между пептидными звеньями цепи придает α -спиральной структуре особую прочность. Большинство же оптимальных конформаций октапептида Asp⁴ - Met¹⁰ -NH₂ стабилизируются, главным образом, взаимодействиями, образованными раньше в стабильных конформациях соединенных фрагментов тетрапептида Asp⁴ -Phe⁷ и пентапептида Phe⁷-Met¹¹ NH₂. Как видим этот фрагмент в свободном состоянии отдает предпочтение формированию α -спирали на С-конце. Сопоставление низкоэнергетических конформаций С-концевого пентапептида и С-концевого октапептида обнаруживает некоторую преемственность энергетически предпочтительных структур. В обоих случаях предпочтение отдается структурам, ведущим к удлинению α -спирали. Если учесть, что С-концевой октапептид гемокина-1 человека обладает биологической активностью, то вероятно среди этих структур находится

биологически активная конформация, способная связываться с рецептором. Итак, анализируя межостаточные взаимодействия, стабилизирующие α -спиральную конформацию октапептида, приходим к заключению, что главную структурообразующую роль в этих конформациях играет остаток Phe⁷, суммарный энергетический вклад его межостаточных взаимодействий для различных конформаций составляет приблизительно от -15,0 до -18,0 ккал/моль.

На следующем этапе согласно схеме расчета были рассчитаны оптимальные конформационные состояния всей молекулы гемокинина 1 на основе стабильных конформаций N-концевого пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ и С-концевого октапептида гемокинина-1: Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹NH₂. Этот расчет выявил степень конформационной подвижности молекулы гемокинина-1. В результате расчетов были определены похожие энергетически предпочтительные области величин двугранных углов и оптимальное взаимное расположение остатков в низкоэнергетических конформациях гемокинина-1. На рисунке 3 показаны проекции двух энергетически предпочтительных конформаций - B₁RR₂₂R₂R₂R₂₁₁R₂R₃RR₂₁R₃₂ (E_{отн} = 0.0 ккал/моль) и R₃PB₂₂R₁B₂R₃₁₂R₂R₃RR₂₁R₃₂ (E_{отн} = 2.5 ккал/моль) гемокинина-1 человека.. В стабилизацию первой глобальной конформации основной энергетический вклад вносят тетра- и пентапептидные взаимодействия остатков. Следует отметить, что в следующей по стабильности конформации в N-концевой части молекулы наиболее стабилизирующие взаимодействия осуществляет остаток лизина, общий суммарный энергетический вклад которых составляет -12.0 ккал/моль. В оптимальных конформациях молекулы спиральный виток на С-конце стабилизируется, главным образом, благодаря эффективным межостаточным взаимодействиям остатка фенилаланина в позиции 7. В таблице 2 приведены величины двугранных углов трех самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинина 1 человека.

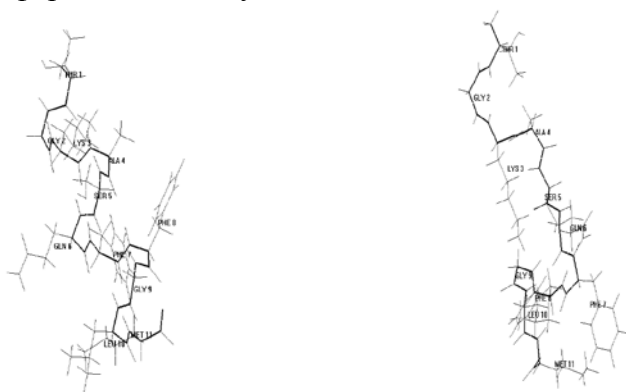


Рис.3. Проекция двух самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинина-1.

Проведённое исследование показало, что этот пептид в условиях полярной среды не реализует одно единственное пространственное строение, а формирует ограниченный набор низкоэнергетических конформаций с относительно жёстким С-концевым пентапептидом и лабильным N-концом. Как показали расчеты в условиях, имитирующих мембранное окружение, возникает заметная дифференциация с еще большим энергетическим разрывом в пользу альфа-спиральной конформации октапептида.

Таблица 2

Двугранные углы (град) аминокислотных остатков молекулы гемокинина-1 в низкоэнергетических конформациях I-B₁R R₂₂ R₂R₂R₂₁₁ R₂R₃RR₂₁R₃₂ (E_{отн}=0.0 ккал/моль), II-R₃PB₂₂ R₁B₂R₃₁₂ R₂R₃RR₂₁R₃₂ (E_{отн}=2.5 ккал/моль), III-R₁ RR₂₂R₂R₂R₂₁₁ R₂ R₃RR₂₁R₃₂ (E_{отн}=4.4 ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь				
		φ	ψ	ω	χ ₁	χ ₂	χ ₃	χ ₄	χ ₅
Thr ¹	I	-35	160	185	55	64	80		-
	II	-40	-65	182	-62	55	82		-
	III	-30	-65	185	55	64	80		-
Gly ²	I	-65	-35	-186	-	-	-		-
	II	80	-70	179	-	-	-		-
	III	-65	-35	-186	-	-	-		-
Lys ³	I	-50	-55	-174	181	178	180	180	180
	II	-108	103	184	182	176	179	178	180
	III	-50	-55	-174	181	178	180	180	180
Ala ⁴	I	-65	-55	-177	180	-	-		-
	II	-90	-45	181	182	-	-		-
	III	-65	-55	-177	180	-	-		-
Ser ⁵	I	-50	-40	-172	-56	180	-	-	-
	II	-92	133	183	180	179	-	-	-
	III	-50	-40	-173	-56	180	-	-	-
Gln ⁶	I	-77	-55	-169	179	62	86	-	-
	II	-99	-49	189	-80	57	-112	-	-
	III	-76	-55	-169	179	62	86	-	-
Phe ⁷	I	-68	-56	184	178	90	-	-	-
	II	-66	-58	179	177	90	-	-	-
	III	-68	-56	184	178	90	-	-	-
Phe ⁸	I	-71	-32	-184	-68	89	-	-	-
	II	-73	-32	-183	-60	92	-	-	-
	III	-71	-32	-184	-68	89	-	-	-
Gly ⁹	I	-64	-40	-179	-	-	-	-	-
	II	-62	-38	180	-	-	-	-	-
	III	-64	-40	-179	-	-	-	-	-
Leu ¹⁰	I	-82	-64	-175	175	64	60	57	-
	II	-83	-62	-173	176	64	60	58	-
	III	-82	-64	-175	175	64	60	57	-
Met ¹¹ NH ₂	I	-92	-52	-181	-59	180	181	179	-
	II	-91	-52	181	-59	180	181	179	-
	III	-92	-52	-181	-59	180	181	179	-

Согласно биологическим тестам, именно С-концевые фрагменты гемокинина-1 являются ответственными за связывание с рецепторами. Для изучения структурно-функциональных взаимосвязей этой молекулы,

знание конформационного поведения его биологически активного фрагмента совершенно необходимо, но, тем не менее, только этих данных для установления конкретной зависимости между пространственным строением молекулы и взаимодействием с одним типом рецепторов явно не достаточно. Тем не менее получена информация о наиболее подвижных участках молекулы, которая обеспечивает стереокомплемментарность взаимодействующих поверхностей пептида и рецептора. Последующее конформационное исследование молекулы гемокинина-1 человека позволит более детально обсудить перспективы создания новых синтетических аналогов исследуемого пептида, пригодных для клинического использования. Можно заключить, что в некоторой степени структурное сходство тахикининовых молекул преопределяет и сходство их конформационных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang Y, Lu L, Furlonger C, Wu GE and Paige CJ (2000) *Nat Immunol* 1:392-397.
2. Zhang Y and Paige CJ (2003) *Blood* 102:2165-2172.
3. Kurtz MM, Wang R, Clements MK, Cascieri MA, Austin CP, Cunningham BR, Chicchi GG and Liu Q (2002) *Gene* 296:205-212.
4. Łazarczyk M., Matyja E., Lipkowski A., *Folia Neuropathol* 2007; 45 (3): p.99-107.
5. Mou L, Xing Y, Kong Z, Zhou Y, Chen Z, Wang R. , *Biochem Pharmacol.* 2011, 1;81(5):p.661-8.
6. Bellucci F, Carini F, Catalani C, Cucchi P, Lecci A, Meini S, Patacchini R, Quartara L, Ricci R., Tramontana M, Giuliani S and Maggi CA (2002) *Br J Pharmacol* 135:266-274.
7. Klassert TE, Pinto F, Hernández M, Candenás ML, Hernández MC, Abreu J, Almeida TA
8. (2008) *J.Neuroimmunol* 196:27-34.
9. Page NM (2004) *Cell Mol Life Sci* 61:1652-1663.
10. Coge F., Regoli D., *Neuropeptides*, v.26, iss.6, (1994), p.385-390.
11. Severini C., Improta G., Falconieri-Erspamer G., Salvadori S., Erspamer V. *Pharmacological Reviews*, (2002), v.54, iss.2, (2002), pp.285-322.
12. Агаева Г.А., Керимли Н.Н., Годжаев Н.М. *Биофизика*, 50(2), (2005), с.203-214.
13. Агаева Г.А., Керимли Н.Н., Годжаев Н.М. *Биофизика*, 50(3), (2005), с.404-412.
14. Годжаев Н.М, Максумов И.С., Исмаилова Л.И. *Ж.Структурной химии*, 24, (1983) 147.
15. IUPAC-IUB, *Biochem. J.* (1971) 121,577.

İNSANIN HEMOKİNİN 1 MOLEKULUNUN FƏZA QURULUŞU

U.T.AĞAYEVA, Q.A.AĞAYEVA, N.M.QOCAYEV

XÜLASƏ

Molekulyar modelləşdirmə üsullar vasitəsilə insanın hemokinin-1 molekulunun polyar və membran ətrafı mühitlər üçün konformasiya xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir. Bu molekulun konformasiya tədqiqi onu təşkil edən hissələrin qabaqcadan hesablanmış aşağı-enerjili konformasiyalar əsasında, yəni mərhələli yanaşma ilə aparılmışdır. Hesablamalar nəticəsində insanın hemokinin-1 molekulunun enerji cəhətdən ən əlverişli konformasiya vəziyyətlərinin ikiüzlü bucaqları və qalıqların yan zəncirlərinin oriyentasiyaları müəyyən edilmişdir. Ayrı-ayrı fraqmentlərin konformasiya analizi molekulun daxilində ikinci quruluşlu

formaların əmələgəlmə prosesini müşahidə etməyə imkan verir. Alınan nəticələr əsasında molekulun qalıqlar arasındakı qarşılıqlı təsir qüvvələrinin enerji payları müəyyən edilmişdir və hər bir qalığın molekulun optimal fəza quruluşlarındakı rolu aşkar edilmişdir.

Acar sözlər: hemokinin-1, taxikinin, neuropeptid, konformasiya, NK1 reseptor

SPATIAL STRUCTURE OF HUMAN HEMOKININ1 MOLECULE

U.T.AGHAYEVA, G.A.AGHAYEVA, N.M.GOJAYEV

SUMMARY

The conformational behaviour of the human hemokinin-1 molecule has been investigated in polar condition and in membrane-imitating medium by molecular modeling methods. The conformational investigation of the the human hemokinin-1 was carried out on the basis low-energy conformations of the gradually increasing fragments of molecules. The obtained calculation results determined the preferable values of the dihedral angles and orientations of all the residues of the human hemokinin-1 molecule. The conformational analysis of the separate fragments showed the process of the second structure formation in this molecule. Based on the theoretical calculations, energy contributions of the inter-residues interaction were obtained and the role of each residue in the formation of the optimal spatial structures of human hemokinin-1 molecule was determined.

Key words: hemokinin-1, tachykinin, neuropeptide, conformation, receptor NK1.

Поступила в редакцию: 09.08.2012 г.

Подписано к печати: 20.10.2012 г.