

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ

Н.А.АХМЕДОВ, Р.М.АББАСЛЫ, Л. И.ИСМАИЛОВА

Институт Физических Проблем,
Бакинский Государственный Университет,

Баку /АЗЕРБАЙДЖАН

Larisa_Ismailova@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа исследованы пространственное строение и конформационные свойства пептидных молекул Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ и Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂. Найдены низкоэнергетические конформации пептидных молекул, значения двугранных углов основных и боковых цепей, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: пептид, конформация, структура, молекула

STRUCTURE-FUNCTIONAL RELATIONSHIP OF THE OPIOID PEPTIDES

ABSTRACT

The spatial structure of the peptide molecules Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ and Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂ were investigated using method of theoretical conformational analysis. Calculations yielded the values of all dihedral angles of the backbone and side chains of the peptides forms as well as intra- and interresidue interaction energies.

Key words: peptide, conformation, structure, molecule

Введение

Понять механизмы действия пептидных молекул можно, если решить задачу их структурной и структурно-функциональной организации. Известно, что короткие линейные пептиды, как правило, не имеют в растворах фиксированной пространственной структуры. Представляет интерес исследование пространственного строения и конформационных возможностей пептидных молекул. Специально разработанная программа [1] позволила изучать пространственную структуру и конформационные свойства этих молекул.

Настоящая работа является продолжением серии исследований структурно-

функциональной организации опиоидных пептидов. Одним из источников получения опиоидных пептидов являются белки молока, точнее, фракция β -казеина [2-4]. Твердофазным методом были синтезированы фрагменты белка молока с аминокислотной последовательностью Tyr-X-Phe, Tyr-X₁-X₂-Phe и определена опиоидная активность этих молекул.

Опиоидные пептиды оказывают прямое и опосредованное воздействие на нервные клетки в центральной нервной системе. Прямое действие опиоидных пептидов проявляется в виде тормозных или модулирующих эффектов на нейроны, обладающие опиатными рецепторами. Опиоидные пептиды являются одним из классов нейропептидов, к ко-

торым также относятся гипоталамические пептиды, гормоны гипофиза и их фрагменты, биоактивные пептиды желудочно-кишечного тракта и крови, пептиды - регуляторы сна и некоторые другие.

Опиоидные пептиды - большая группа физиологически активных пептидов с выраженным сродством к рецепторам опиоидного типа и давшая основание к введению понятия «нейропептиды». Эти пептиды, обладающие чрезвычайно широким спектром регуляторной активности, обнаружены в различных тканях - как в мозге, так и на периферии. Они образуются в нервной системе, а также пищеварительном тракте, надпочечниках, половых железах, иммунокомпетентных клетках. Они могут воздействовать на клетки-мишени по эндокринному, нейрокринному, паракринному и медиаторному типу.

Цель данного исследования заключается в изучении структурной организации пептидных молекул Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ и Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂. Для нахождения пространственного строения этих пептидов использовался теоретический подход, позволяющий рассчитывать трехмерную структуру биомолекул исходя из известной аминокислотной последовательности [5,6]. Специально введенная классификация (конформация, форма основной цепи, шейп) позволили ориентироваться в огромном числе рассматриваемых структур, предполагая, что низкоэнергетическая структура биомолекулы формируется из отдельных структурных блоков меньшей длины, которые потом укладываются в пространственную структуру всей молекулы [7,8]. Формы остатков определялись низкоэнергетическими областями В, R, L двугранных углов основной цепи φ-ψ. При расчете рассматривались раз-

вернутые формы дипептидной молекулы (BB, BR, LB, LR) и свернутые формы основной цепи (RB, RR, BL). Конформационное состояние каждого аминокислотного остатка обозначалось символом X_{ij}, где X означает одну из возможных форм основной цепи В, R, L, P, а индексы ij = 11..., 12..., 13..., 21... и т.д. обозначают положения углов боковой цепи χ₁, χ₂, χ₃... При этом индекс 1 соответствует значению угла χ в области 0 - 120°, 2 - 120 - -120°, 3 - -120 - 0°. Отсчет двугранных углов вращения проводился согласно стандартной номенклатуре IUPAC - IUB [9].

Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия оценивались по потенциалу Леннарда-Джонса с параметрами Скотта и Шераги [10]. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монополярном приближении по закону Кулона с использованием зарядов, предложенных в работе. Конформационные возможности пептидов рассчитывались применительно к условиям водного окружения, поэтому величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Водородные связи, которые оценивались по потенциалам типа Морзе, предполагались ослабленными (максимальная энергия образования водородной связи при r₀=1,8Å составляла 1,5 ккал/моль). Торсионные потенциалы и величины барьеров вращения аналогичны величинам, предложенным в работах [10].

Молекула Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂. Был проведен расчет пространственной структуры данного опиоидного пептида на основе стабильных конформаций тетрапептида Tyr-Pro-Phe-Val, который является опиоидным пептидом,

названным валмуцептином, и глутаминовой кислоты Glu. Конформационный анализ валмуцептина показал, что для него возможны 18 форм основной цепи, поэтому для расчета пространственной структуры молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ были выбраны самые стабильные конформации всех этих форм. Для С-концевого аминокислотного остатка Glu взяты В и L формы основной цепи при семи положениях боковой цепи. Таким образом, для изучения пространственного строения пентапептидной молекулы рассчитаны 252 конформации 36 форм основной цепи. Относительная энергия этих конформеров представлена в таблице 1.

Результаты расчета показывают, что возникает сильная энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. Относительная энергия рассчитанных конформеров изменяется в пределах 0 – 29,5 ккал/моль. В достаточно широкий энергетический интервал 0 – 5 ккал/моль попадают всего 26 конформаций 9-ти форм основной

цепи пентапептидной молекулы. Из этих девяти форм основной цепи в двух аминокислотный остаток Glu находится в L конформационном состоянии. Только определенное положение боковой цепи остатка Glu является энергетически выгодным.

Самой низкоэнергетической конформацией молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ является В₁ R R₂ R₂ В₃₂. В этой конформации остатки Pro-Phe-Val-Glu спирально свернуты. Они сближают N- и С- концы молекулы, между которыми возникают сильные дисперсионные и электростатические притяжения. В конформациях В₁ R R₂ R₂ L₃₃ и В₁ R R₂ В₂ L₃₂ так же возникают сильные взаимодействия между удаленными по цепи остатками, поэтому несмотря на то, что остаток Glu в L форме, они являются стабильными. Пространственное расположение аминокислотных остатков в низкоэнергетических конформациях [молекулы опиоидного пентапептида Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ представлены на рисунках 1, 2.

Таблица 1. Относительная энергия конформаций молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂

Форма основной цепи	Форма основной цепи Glu													
	В ₁₂	В ₂₁	В ₂₂	В ₂₃	В ₃₁	В ₃₂	В ₃₃	L ₁₂	L ₂₁	L ₂₂	L ₂₃	L ₃₁	L ₃₂	L ₃₃
В ₁ В В ₂ R ₂	5,0	8,1	6,8	9,9	7,3	5,7	6,1	-	11,0	9,9	14,0	-	-	-
В ₁ В В ₃ В ₃	8,2	9,4	8,7	11,6	7,4	7,4	7,9	15,2	12,9	11,6	15,2	9,5	8,5	9,5
В ₁ В В ₃ L ₂	5,5	8,9	7,4	12,1	8,6	5,6	6,5	16,3	13,4	12,1	16,5	9,8	10,5	10,8
В ₁ В R ₃ R ₂	2,9	6,2	4,7	7,5	6,3	5,6	4,0	12,1	8,9	7,2	11,8	5,9	6,4	5,3
В ₁ В R ₃ В ₂	4,7	7,7	6,8	10,5	5,4	3,9	4,2	12,6	11,0	39,6	13,2	7,7	7,5	8,5
В ₁ В R ₃ L ₂	7,3	11,0	9,9	13,2	8,1	6,5	7,4	17,7	13,5	12,3	16,0	9,5	10,1	10,8
В ₁ R R ₂ R ₂	2,0	2,3	1,5	4,4	4,2	0	0,2	-	5,8	3,9	7,1	-	-	2,2
В ₁ R R ₂ В ₂	-	3,3	2,1	5,5	4,4	0,9	4,7	10,6	6,1	5,2	8,5	3,9	3,5	4,4
В ₁ R В ₃ R ₂	11	14	13	17	12	11	11	20	17	-	-	15	10	11
В ₁ R В ₁ R ₁	4,7	7,1	8,0	9,7	9,3	4,8	6,6	13,0	9,8	8,5	12,2	-	-	-
В ₁ R В ₁ В ₃	5,8	7,9	6,7	9,7	5,1	5,2	5,4	13,1	10,7	9,6	10,3	6,0	6,7	7,6
В ₁ R В ₁ L ₂	-	7,8	3,9	8,8	6,3	-	-	10,2	12,8	11,5	15,1	7,5	15,9	9,0
В ₁ В L ₃ R ₂	8,6	10,9	9,4	13	9,3	7,4	8,9	15,1	14,2	13,0	26,0	7,8	8,8	9,5
В ₁ В L ₃ В ₃	7,9	11,5	9,5	13,2	8,0	7,5	8,1	16,7	14,0	12,8	14,5	8,4	9,8	8,3
В ₁ В L ₃ L ₂	-	8,3	-	-	8,2	-	-	21,3	18,4	23,0	24,5	17,5	18	17
В ₂ В L ₃ R ₂	8,6	11,1	9,7	13,0	11	7,9	10	16,0	14,0	13,4	16,9	11,2	8,4	8,9
В ₂ В L ₃ В ₃	11	12,2	11	14,5	10,2	9,9	10	18	15	14	18	11	11	12
В ₂ В L ₃ L ₂	15	11	8,8	13	15	7,1	9,7	18	15	14	17	11	11	12

Молекула Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂.

Конформационный анализ данного гексапептида выполнен на основе низкоэнергетических пространственных структур молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ и монопептида Pro. Из расчета пентапептида выбраны 18 конформаций, относительная энергия которых не превышала 10 ккал/моль. Аминокислотный остаток Pro является С- концевым остатком, поэтому в расчете был взят только в В форме основной цепи. Таким образом, было рассчитано всего 18 конформаций гексапептидной молекулы. В таблице 2 приведены величины относительной энергии конформеров молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂.

Таблица 2. Относительная энергия конформаций молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂

Форма основной цепи		E _{отн}	Форма основной цепи		E _{отн}
1	B ₁ B B ₂ R ₂ B ₁₂ B	5,5	10	B ₁ R B ₁ B ₃ B ₃₁ B	6,4
2	B ₁ B B ₃ B ₃ B ₃₂ B	9,2	11	B ₁ R B ₁ L ₂ B ₂₂ B	4,4
3	B ₁ B B ₃ L ₂ B ₁₂ B	-	12	B ₁ B L ₂ R ₂ B ₃₂ B	8,7
4	B ₁ B R ₃ R ₂ B ₁₂ B	3,9	13	B ₁ B L ₂ B ₂ B ₃₂ B	9,6
5	B ₁ B R ₃ B ₂ B ₃₂ B	5,6	14	B ₂ R L ₃ R ₂ B ₃₂ B	9,4
6	B ₁ B R ₃ L ₂ B ₃₂ B	8,7	15	B ₂ R L ₃ B ₃ B ₃₂ B	11,7
7	B ₁ R R ₂ R ₂ B ₃₂ B	0	16	B ₂ R L ₃ L ₂ B ₃₂ B	9,4
8	B ₁ R R ₃ B ₃ B ₃₂ B	2,9	17	B ₁ R R ₂ R ₂ L ₃₃ B	1,2
9	B ₁ R B ₁ R ₁ B ₁₂ B	4,0	18	B ₁ R R ₂ B ₃ L ₃₂ B	-

Относительная энергия рассчитанных конформаций изменяется в энергетическом интервале 0 – 11,7 ккал/моль. Геометрические параметры и энергетические характеристики N-концевого пентапептида оказались такими же, как и в молекуле Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂. Прибавление аминокислотного остатка Pro не нарушает сформировавшуюся структуру, а, наоборот, вступает в эффективные взаимодействия с другими остатками, вклад которых составляет около - 9,0 ккал/моль.

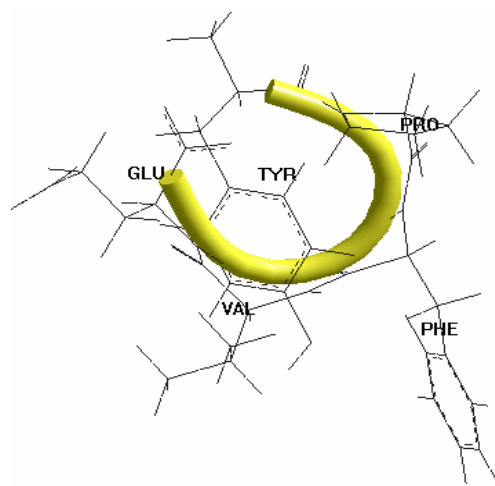


Рис.1. Пространственное изображение конформации B₁RR₂R₂B₃₂ молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-NH₂ (E_{отн}=0 ккал/моль)

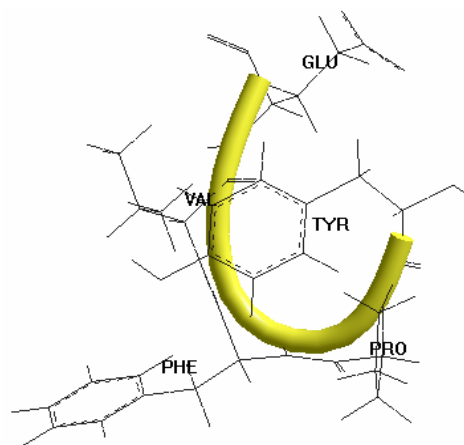


Рис.2. Пространственное изображение конформации B₁RR₂ B₂B₃₂ молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu- NH₂ (E_{отн}=0,9 ккал/моль)

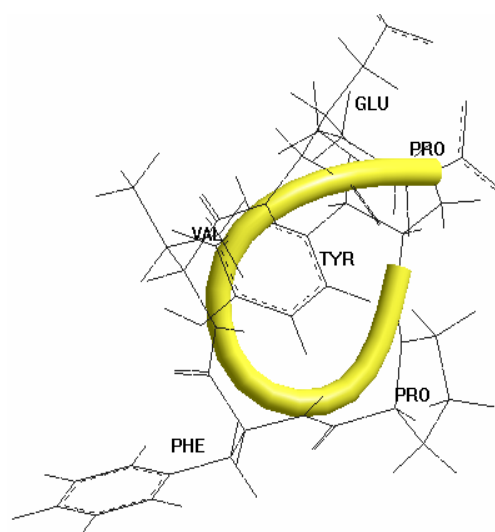


Рис.3. Пространственное изображение конформации B₁RR₂R₂B₃₂B молекулы Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-NH₂ (E_{отн}=0 ккал/моль)

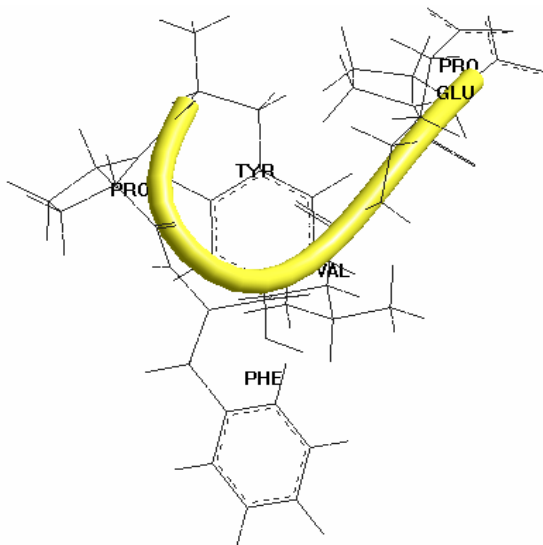


Рис.4. Пространственное изображение конформации $B_1RR_3 B_3B_2B$ молекулы Тир-Про-Фен-Вал-Глу-Про- NH_2 ($E_{отн}=2,9$ ккал/моль)

9. IUPAC-IUB, Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry. V.39. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988
10. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. // J.Phys.Chem., 1975, V. 29, p.2361-2381.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиоидных рецепторов, М.: Наука, 1983, с.75-77
3. Гейн С.В., Гейн О.Н., Гаврилова Т.В. Опиоидная регуляция пролиферантного ответа лимфоцитов *in vitro*. Rus. J. Immunol., 2004, V.9, N 1, p.38-42
4. Угдыжекова Д.С., Маслов Л.Н., Крылатов А.В. К вопросу о специфичности антиаритмического эффекта опиатных рецепторов. Эксперим. и иммун. Фармакология, 2001, Т.64, №4, с.17-20
5. Попов Е.М. Белки и пептиды, М.: Наука, 1995, с.10-73
6. Попов Е.М. // Int.J.Quantum Chem., 1979, V.16, p.707-737
7. Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А. Пространственная структура изолейцинового октапептида // Биофизика, 2007, т.52, вып.6, с.1141-1147
8. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Аббаслы Р.М. Пространственная структура изолейциновых пентапептидов Glu-Phe-Leu-Arg-Phe- NH_2 и Pro-Phe-Tyr-Arg-Phe- NH_2 // Биофизика, 2008, т.53, вып.1, с.14-21