

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДВУХ ЭНДОГЕННЫХ ПЕПТИДОВ МОЗГА MIF-1 И TYR-MIF-1

Агаева Г.А.^{1,2}, Бабаева М.Н.²

¹Бакинский государственный университет

ул. 3. Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан; e-mail: gulshen@mail.ru

²Бакинский инженерный университет

Сумгаитское шоссе, 16 км, г. Баку, AZ-0101, Азербайджан

Поступила в редакцию: 02.07.2018

Аннотация. Пространственное строение и конформационные особенности двух эндогенных пептидов *меланостатина* (MIF-1, ингибирующий фактор меланоцитстимулирующего гормона) и *Тур-MIF-1* [Tyr-Pro-Leu-Gly-NH₂] были исследованы методом теоретического конформационного анализа. Как показал расчет пространственное строение молекул можно описать в виде ограниченного набора низкоэнергетических конформаций. Было показано, что для данных родственных молекул энергетически наиболее предпочтительными оказались конформации, характеризующиеся квазициклической структурой. Для каждой оптимальной конформации были определены величины двугранных углов основной и боковых цепей и оценены энергетические вклады внутри и межостаточных взаимодействий во всех оптимальных конформациях пептидов. Сопоставление геометрических и энергетических параметров стабильных структур двух пептидов мозга позволило выявить конформационно подвижные и консервативные участки молекул.

Ключевые слова: *меланостатин* (MIF-1, ингибирующий фактор меланоцитстимулирующего гормона), *Тур-MIF-1* [Tyr-Pro-Leu-Gly-NH₂], конформация, теоретический конформационный анализ.

Молекула MIF-1 является эндогенным трипептидом мозга с аминокислотной последовательностью Pro-Leu-Gly-NH₂ (PLG). Этот трипептид называют ингибирующим фактором меланоцитстимулирующего гормона, меланостатином. Большим количеством исследований было показано, что эта молекула проявляет разнообразные фармакологические эффекты в центральной нервной системе. Так, данный трипептид обладает терапевтическим потенциалом в лечении болезни Паркинсона и депрессии [1-4]. Было показано, для 50 % деградация данной молекулы в плазме крови человека происходит в течение пяти дней. Такая молекулярная устойчивость трипептида объясняется его молекулярным строением и делает его потенциальным терапевтическим агентом для человека. Помимо прочего MIF-1 проявляет антиопиоидную активность против действия морфина и энкефалина. Однако механизм клеточного действия данной молекулы не выяснен. Молекулярная устойчивость трипептида безусловно связан с его конформационными особенностями [4]. Другая родственная молекула Тур-MIF-1 является эндогенным пептидом мозга с антиопиоидной активностью, который взаимодействует с допамиnergической и ГАМК-ергической системами. Он влияет на гастроинтестинальную активность. Внутривенное введение ланного тетрапептида стимулирует моторику гастроинтестинального тракта, связанную с участием допаминовых и холецистокининовых рецепторов. Было показано, этот тетрапептид также проявляет существенную антиопиоидную активность и даже продолжительнее чем другие опиатные молекулы связывается с опиатными рецепторами [5]. Как оказалось молекулы MIF-1 и Тур-MIF-1 активны на животных моделях депрессии и болезни Паркинсона и у пациентов с этими расстройствами. Оба этих небольших пептида обладают способностью модулировать опиоиды, включая антиопиоидные действия. Конформационную модель для молекулы MIF-1, полученную методом обычной одномерной и двумерной (COZY и NOESY) 1H-спектроскопии ядерного магнитного резонанса на частоте 300 МГц. [6], охарактеризовали сближенностью аминогруппы пролильной части MIF-1 с N-концевым атомом кислорода глицинамида. Конформационные возможности Тур-MIF-1 в водном растворе также были изучены методом 1H спектроскопии ЯМР и было обнаружено, что молекула медленно обменивается между двумя конформерами, вероятно, определяемыми цис-и-транс-состояниями остатка пролина. В основной конформации ароматическое кольцо тирозина достаточно близко для непосредственного взаимодействия с пролин-пирролидиновым кольцом [6]. Совместное теоретическое конформационное исследование этих двух природных пептидов мозга с одинаковой биологической активностью позволит выделить структурные критерии, необходимые для их функционирования и может способствовать созданию более эффективных аналогов в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Учитывая некоторую неоднозначность и ограниченность результатов экспериментальных методов, особую актуальность приобретает задача конформационного исследования биологически испытанных пептидов и моделирования их антагонистов теоретическим расчетным методом. В настоящей работе проведено теоретическое моделирование конформационных особенностей молекул MIF-1 и Тур-MIF-1, на основе знания энергетически предпочтительных пространственных структур природных пептидов методом теоретического конформационного анализа. Сходство выполняемых функций молекул MIF-1 и Тур-MIF-1 и их аминокислотных последовательностей предполагает также сходство конформационных свойств и одинаковый механизм действия.

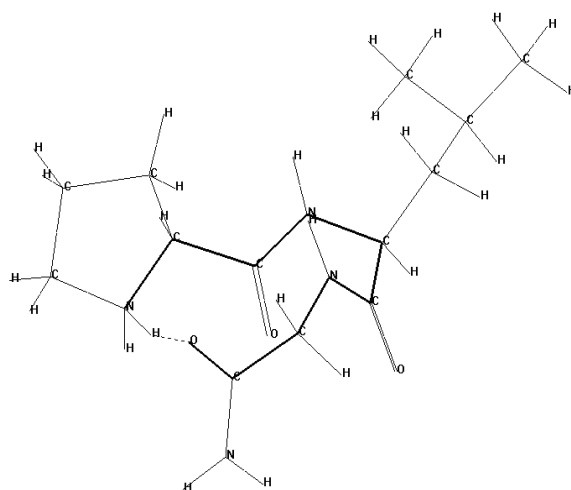


Рисунок 1. Проекция наиболее низкоэнергетической конформации молекулы Pro-Leu-GlyNH₂ (жирной линией показан пептидный остов молекулы)

Для определения механизма действия двух структурно похожих пептидов мозга с похожей активностью необходимо сопоставление их конформационных параметров, полученных одним и тем же методом. Поэтому становится важным определение пространственной организации этих молекул одним теоретическим расчетным методом. В данной статье приведены результаты исследования пространственного строения молекул MIF-1 и Tug-MIF-1, а также сопоставление их конформационных особенностей. В конформационном расчете пептидов учитывали энергетические вклады невалентных и электростатических взаимодействий, водородных связей и торсионных потенциалов.

Под формой основной цепи молекулы подразумевается последовательность форм остатков, определяемых низкоэнергетическими областями R ($\varphi = -180^{\circ}-0^{\circ}$, $\psi = -180^{\circ}-0^{\circ}$), B ($\varphi = -180^{\circ}-0^{\circ}$, $\psi = 0^{\circ}-180^{\circ}$), L ($\varphi = 0^{\circ}-180^{\circ}$, $\psi = 0^{\circ}-180^{\circ}$) и P ($\varphi = 0^{\circ}-180^{\circ}$, $\psi = -180^{\circ}-0^{\circ}$) на конформационной карте по двугранным углам основной цепи φ - ψ . Разнообразные формы, в свою очередь, распределены по шейкам пептидного остова, определяющим направленность хода основной цепи – шейки e и f [7]. В расчетах были использованы программа и техника расчета [8], разработанные и примененные авторами в работе [9]. В качестве начальных приближений при расчете конформаций отдельных молекул послужили известные значения двугранных углов, соответствующих низкоэнергетическим состояниям монопептидов. Отсчет двугранных углов проводился согласно общепринятой номенклатуре [10].

Полученные расчетные низкоэнергетические структуры молекул MIF-1 и Tug-MIF-1 были представлены в виде отдельных семейств конформаций, различающихся между собой формой основной цепи, а внутри каждого семейства – положением первого остатка. Как известно, при параметризации силовых полей пептидных молекул наибольшее значение, как известно, придается возможности точного расчета разности энергий конформеров. Энергетически предпочтительное и многочисленное семейство составляют структуры, содержащие изгиб цепи на участке остатков, расположенных в позициях 2-3.

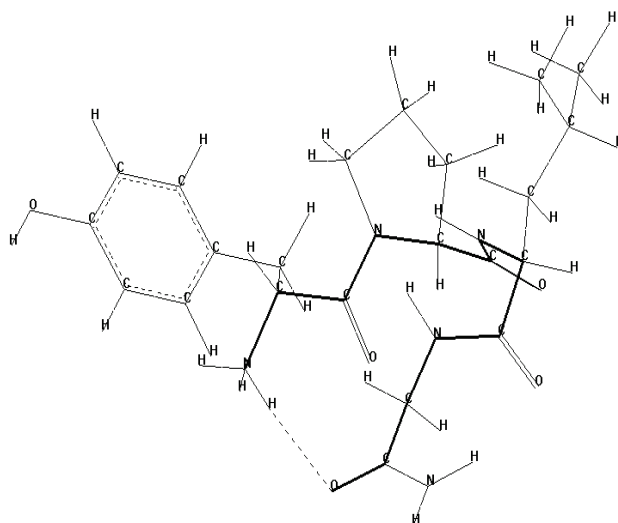


Рисунок 2. Проекция энергетически наиболее предпочтительной конформации молекулы Tug-Pro-Leu-GlyNH₂ (жирной линией показан пептидный остов молекулы)

Таблица 1. Величины двугранных углов (град) трипептида Pro-Leu-GlyNH₂ в низкоэнергетических конформациях для шейпа ff.

I. RR₃₃V (E_{отн} = 0 ккал/моль)

II. RR₃₂R (E_{отн} = 1,1 ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь			
		φ	ψ	ω	χ ₁	χ ₂	χ ₃	χ ₄
Pro ¹	I	-60	-56	181	-	-	-	-
	II	-60	-56	179	-	-	-	-
Leu ²	I	-97	-58	182	-51	-58	185	180
	II	-93	-58	185	-52	177	186	180
Gly ³	I	-79	-73	179	-	-	-	-
	II	-88	-70	180	-	-	-	-

Конформационно жесткий участок реализуется в С- концевой трипептидной части. Эффективное взаимодействие электростатического характера с образованием водородной связи между атомами концевых остатков в похожих глобальных конформациях обеих пептидных молекул свидетельствует о формировании компактной квазициклической структуры. На рисунках 1 и 2 показаны проекции наиболее стабильных конформационных состояний трипептида Pro-Leu-GlyNH₂ и тетрапептида Tyr-Pro-Leu-GlyNH₂.

Следует отметить, что в наиболее низкоэнергетических конформациях пептидов образуются внутримолекулярные водородные связи, приводящие к квазициклизации структуры. В результате расчетов были определены энергетически предпочтительные области величин двугранных углов и взаимное расположение остатков в низкоэнергетических конформациях обоих пептидов. В таблицах 1 и 2 приведены величины двугранных углов (град) трипептида Pro-Leu-GlyNH₂ и тетрапептида Tyr-Pro-Leu-GlyNH₂ в низкоэнергетических конформациях. Полученные в результате расчета конформационные состояния молекул MIF-1 и Tyr-MIF-1 были сопоставлены с ранее исследованными различными методами трехмерными структурами пептидов. Как было показано в работе [6] пространственные структуры MIF-1 и Tyr-MIF-1 в условиях водной среды представляют собой конформации с изгибами вокруг остатка пролина. В настоящей работе энергетически предпочтительными и многочисленными оказались конформации, содержащие изгиб цепи в центральной части молекул.

Таким образом исследование пространственного строения MIF-1 и Tyr-MIF-1 показало, что обе молекулы обладают ограниченным набором стабильных структур, характеризующихся формированием изгиба основной цепи на участке остатков, расположенных в позициях 2-3 пептидов. Сопоставление конформационных особенностей двух гомологичных молекул MIF-1 и Tyr-MIF-1 выявило определенную аналогию их пространственной организации, а также позволило определить степень подвижности отдельных участков в их предпочтительных пространственных структурах. Полученные результаты могут способствовать более рациональному конструированию новых аналогов MIF-1 и Tyr-MIF-1 с эффективной фармакологической активностью.

Таблица 2. Величины двугранных углов (град) тетрапептида Tyr-Pro-Leu-GlyNH₂ в низкоэнергетических конформациях для шейпа eff.

I. V₃RR₃₂V (E_{отн} = 0 ккал/моль)

II. V₁RR₃₂R (E_{отн} = 1,1 ккал/моль)

III. V₃RR₃₂R (E_{отн} = 2,5 ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь			
		φ	ψ	ω	χ ₁	χ ₂	χ ₃	χ ₄
Tyr ¹	I	-126	153	174	-65	99	180	-
	II	-109	145	176	58	77	180	-
	III	-123	150	179	-68	96	180	-
Pro ²	I	-	-41	182	-	-	-	-
	II	-	-69	185	-	-	-	-
	III	-	-46	189	-	-	-	-
Leu ³	I	-93	-59	182	-53	177	185	180
	II	-116	-65	188	-57	176	183	180
	III	-95	-60	185	-54	178	184	180
Gly ⁴	I	-88	83	180	-	-	-	-
	II	-90	-83	180	-	-	-	-
	III	-88	-93	181	-	-	-	-

Список литературы / References:

1. Kastin A.J., Pan W. MIF-1/Tyr-MIF-1. *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition)*, 2013, 2032 p.
2. Petersheim M.I., Moldow R.L., Halladay H.N., Kastin A.J., Fischman A.J. Conformational studies of N-Tyr-MIF-1 in aqueous solution by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Int J Pept Protein Res.*, 1992, vol. 40(1), pp. 41-8.
3. Xu D. Preliminary report on the effect of PLG (MIF-1) in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai*, 1986, vol. 6, pp. 328-329.
4. Khan R.S., Yu C., Kastin A.J., He Y., Ehrensing R.H., Hsueh H., Stone K.P., Pan W. Brain Activation by Peptide Pro-Leu-Gly-NH₂ (MIF-1). *International Journal of Peptides*, 2010, vol. 7, no. 5, pp. 112-118.
5. Kastin A.J., Pan W. Concepts for Biologically Active Peptides. *Curr Pharm Des.*, 2010, vol. 16(30), pp. 3390-3400.
6. Pan W., Kastin A.J. From MIF-1 to endomorphin: the Tyr-MIF-1 family of peptides. *Peptides*, 2007, vol. 12, pp. 2411-34.
7. Popov E.M. Quantative approach to conformations. *Int. J. Quantum Chem.*, 1979, vol. 16, pp. 707-737.
8. Maksumov I.S., Ismailova L.I., Godjaev N.M. The program for semiempirical calculation of conformations of the molecular complexes. *Russ. J. Struct. Khim.*, 1983, vol. 24, pp. 147-148.
9. Agaeva G.A., Agaeva U.T., Godjaev N.M. The spatial organization of human hemokinin-1 and mouse/rat hemokinin-1 molecules. *Russ. Biophysics*, 2015, vol. 60, pp. 365-377.
10. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Abbreviations and symbols for the description of the conformation, of poly-peptide chains. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1971, vol. 229, pp. 1-17.

CONFORMATIONAL PARTICULARITIES OF TWO ENDOGENOUS PEPTIDES MIF-1 AND TYR-MIF-1Agaeva G.A.^{1,2}, Babaeva M.N.²¹Baku State University

Z. Khalilov str., 33, Baku, AZ-1148, Azerbaijan; e-mail: gulshen@mail.ru

²Baku Engineering University

Sumqait Road, 16 km, Baku, AZ-0101, Azerbaijan

Abstract. By theoretical conformational analysis method have been investigated the spatial structure and conformational properties of Pro-Leu-Gly-NH₂-melanocyte-stimulating hormone-release-inhibiting factor (MIF-1) and Tyr-MIF-1 [Tyr-Pro-Leu-Gly-NH₂]. Conformational analysis indicate that the spatial structure of these can be described by set of low-energy conformations. It is shown that each of endogenous peptides forms energetically favoured conformations with compact quasicyclic structure. Calculations produced the values of all dihedral angles of the backbones and side chains and also intra- and inter-residue interactions energy contributions at the preferred conformations of peptides. The comparison of the geometric and energetic parameters of stable conformations of two brain peptides permit to determine the conformational flexible and conservative segments of molecules.

Key words: Pro-Leu-Gly-NH₂-melanocyte-stimulating hormone-release-inhibiting factor (MIF-1), Tyr-MIF-1 [Tyr-Pro-Leu-Gly-NH₂] conformation, theoretical conformational analysis.