

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛЫ GLY-PRO-ARG-PRO

Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А.

Бакинский государственный университет, Институт физических проблем
ул. 3. Халалива, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан; e-mail: lara.ismailova.52@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.06.2021

Аннотация. Компьютерное моделирование помогает решить одну из основных проблем молекулярной биофизики – определить структурно-функциональную организацию пептидных молекул. Данная работа посвящена изучению пространственного строения и конформационных свойств тетрапептидной молекулы глипролинов Gly-Pro-Arg-Pro. Расчеты проводились с помощью метода теоретического конформационного анализа и специальной компьютерной программы. Сначала была найдена пространственная структура природной глипролиновой молекулы Gly-Pro-Gly-Pro, затем его аналога Gly-Pro-Arg-Pro. Эти молекулы участвуют в жизненно важных процессах в живых организмах и используются в качестве лекарственных препаратов. Потенциальная энергия каждой из этих молекул рассматривалась как сумма невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найдены низкоэнергетические конформации тетрапептидных молекул, значения двугранных углов основной и боковых цепей, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Расчет показал, что низкоэнергетическими для данных молекул являются свернутые и полусвернутые формы основной цепи. Такие формы сближают участки основной цепи и боковые цепи аминокислот, входящих в эти молекулы, и приводят к их эффективным взаимодействиям.

Ключевые слова: конформация, тетрапептид, молекула, аналог, структура.

В настоящее время активно исследуется роль регуляторных пептидов в жизни и деятельности организмов. Регуляторные пептиды относятся к группе нейромодуляторов. Выяснение структурно-функциональных свойств этих пептидов имеет большое прикладное значение в медицине и фармакологии. При создании новых лекарственных препаратов исследователи все чаще обращаются к использованию собственных резервов человеческого организма. Единый механизм регуляции функций объединяет нервную, эндокринную и иммунную системы, управляющие жизнедеятельностью организма. Одной из актуальных задач современной медицины и биотехнологии является создание высокоэффективных лекарств, которые характеризуются не только широким спектром действия, но и минимальным числом побочных эффектов.

В последнее время открываются новые семейства регуляторных пептидов. Среди них класс глипролинов, коротких пептидных молекул, состоящих из аминокислотных остатков глицина и пролина, привлекает внимание ученых, так как они являются источниками фармацевтических препаратов, которые производит сам организм. Глипролины – это нейрхимические молекулы психотропного действия, регулируют систему свертывания крови, влияют на работу иммунной и нервной систем [1, 2]. Создание новых лекарственных препаратов на основе глипролинов – современное направление фармакологии. Понять механизмы действия этих биомолекул можно, если решить задачу их структурно-функциональной организации.

Создание синтетических аналогов глипролинов, молекулы которых отличаются высокой стабильностью и эффективностью, является важной задачей молекулярной биофизики. Целью данной работы является определение трехмерной структуры глипролиновой тетрапептидной молекулы с аминокислотной последовательностью Gly-Pro-Gly-Pro и её аналога Gly-Pro-Arg-Pro. Молекула аналога получается заменой аминокислотного остатка Gly в третьем положении на аминокислоту Arg. Следует отметить, что боковая цепь аминокислоты Pro жесткая, у Gly боковая цепь отсутствует, а боковая цепь Arg - длинная, лабильная, несет положительный заряд.

Компьютерное моделирование, основанное на использовании метода теоретического конформационного анализа и программ, позволяющих получать графическое изображение пространственной структуры молекулы, было выполнено для данных молекул. Метод теоретического конформационного анализа дает возможность рассчитывать трехмерную структуру пептидных молекул исходя из известной аминокислотной последовательности [3]. В расчетах использовалась разработанная специальная классификация (конформация, форма основной цепи, шейп). Формы остатков определялись областями В, R, L и P двугранных углов основной цепи φ - ψ . При расчете рассматривались развернутые формы дипептидной молекулы (BB, BR, LB, LR, RL, PL, PP- шейп e) и свернутые формы основной цепи (RB, RR, BL, LL, PR, PB- шейп f). Для глицина начальные приближения формировались из низкоэнергетических конформаций (R форма – $\varphi = -90^\circ$; $\psi = -90^\circ$; B форма – $\varphi = -90^\circ$; $\psi = 100^\circ$; L форма – $\varphi = 90^\circ$; $\psi = 90^\circ$ и P форма основной цепи – $\varphi = 90^\circ$; $\psi = -90^\circ$). Для аминокислоты пролин учитывались два положения (B форма – $\psi = 130^\circ$ и R форма – $\psi = -50^\circ$), а для Arg только B и R формы. Положения боковой цепи Arg определялись четырьмя двугранными углами $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4$.

Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учётом невалентных ($E_{нв}$), электростатических ($E_{эл}$), торсионных взаимодействий ($E_{тор}$) и энергии водородных связей ($E_{вс}$). Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда-Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монополярном

приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности каждой молекулы изучены в условиях водного окружения, в связи, с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергия водородных связей оценивалась с помощью потенциала Морзе.

Конформационное состояние каждого аминокислотного остатка обозначалось через X_{ij} , где X – характеризует форму основной цепи остатка (R, B, L, P), а символы $ij = 11\dots, 12\dots, 13\dots, 21\dots$, и т.д. отвечают положениям боковой цепи (χ^1, χ^2, \dots); индекс 1 соответствует значениям углов области $0-120^\circ$, индекс 2 – области $120^\circ -(-120^\circ)$, а индекс 3 – области $(-120^\circ)-0^\circ$. Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют принятой международной номенклатуре [4]. Для нахождения пространственного строения данных пептидных молекул использовалась специально разработанная программа [5]. Расчеты трехмерной структуры пептидных молекул позволяют определить геометрические и энергетические параметры пептидов, значения двугранных углов основной цепи и боковых цепей аминокислот, входящих в молекулу, а также энергетические вклады внутримолекулярных взаимодействий. Данная работа является продолжением исследований пространственного строения пептидных молекул [6-10].

Определение пространственной структуры тетрапептида Gly-Pro-Gly-Pro мы начали с выяснения конформационных возможностей дипептидной молекулы Gly-Pro, затем трипептида Gly-Pro-Gly, и, наконец, всей тетрапептидной молекулы.

Расчет данной дипептидной молекулы выполнялся на основе стабильных конформаций монопептидов N-ацетил-L-пролина и L-глицина. Для аминокислоты пролин учитывались R и B формы основной цепи. Остаток глицина в расчетах имел четыре формы основной цепи R, B, L, P. Так же для глицина в расчет были включены граничные начальные приближения углов ϕ, ψ . Для дипептида Gly-Pro, содержащего 27 атомов и 6 переменных двугранных углов, возможны 2 шейпа и 8 форм основной цепи. Развернутый шейп e включает шесть форм BB, BR, LB, LR, RP, RL, а свернутый шейп f включает формы основной цепи RB, RR, PR, PB, BL, BP.

Учитывая специфику боковых цепей аминокислотных остатков глицина и пролина, важно подчеркнуть, что остаток Gly лишен боковой цепи (в боковой цепи находится один атом водорода), а боковая цепь остатка Pro представляет жестко фиксированное кольцо. Конформационные возможности дипептидной молекулы определяются углами только основной цепи этих остатков: ϕ, ψ, ω . Расчет показал, что основной вклад в энергию молекулы вносят дипептидные взаимодействия, их энергия варьируется от -1,0 до -3,0 ккал/моль.

Формы основной цепи шейпа e имеют одинаковый развернутый ход основной цепи, при этом боковые цепи Gly и Pro находятся по разные стороны от основной цепи, а формы шейпа f имеют одинаковый свернутый ход основной цепи, где боковые цепи аминокислот оказываются сближенными. Низкой энергией для дипептидной молекулы обладают конформации PR, RR, RB, которые имеют свернутую форму основной цепи.

Трипептидная молекула Gly-Pro-Gly имеет 34 атома и 9 переменных двугранных углов. Для нее возможны 32 формы основной цепи. Расчет показал, что из них низкую энергию имеют формы RRB, PRB, которые также имеют свернутую форму основной цепи. Всего 0,7 ккал/моль проигрывает глобальной конформации RRB полусвернутая форма LRB.

Тетрапептид Gly-Pro-Gly-Pro включает 48 атомов и 11 переменных двугранных углов. Было составлено свыше 200 начальных приближений, которые были проминимизированы по энергии. В результате только ограниченное число конформаций попадает в энергетический интервал 0–4 ккал/моль. Возможные структуры Gly-Pro-Gly-Pro описываются низкоэнергетическими конформациями свернутых RRRR, PRRB (fff) и полусвернутых LRRR (eff), RRBR (ffe) форм основной цепи (табл. 1).

Таблица 1. Энергетические параметры низкоэнергетических конформаций тетрапептида Gly-Pro-Gly-Pro и его аналогов

№	Конформация (шейп)	Е нв	Е эл	Е торс	Е общ	Е отн
Молекула Gly-Pro-Gly-Pro						
1.	BRRR (eff)	-6,5	-2,6	1,3	-7,8	0,0
2.	BRRB (eff)	-3,0	-3,0	0,9	-5,0	2,8
3.	BBPR (eff)	-3,3	-3,3	1,3	-5,1	2,7
4.	RRRR (fff)	-5,3	-2,6	1,2	-6,7	1,1
5.	PRRB (fff)	-4,7	-2,6	1,0	-6,3	1,5
6.	RRBR (ffe)	-4,5	-3,0	1,0	-5,7	2,1
7.	RBRR (fef)	-4,1	-2,5	1,5	-5,0	2,8
Молекула Gly-Pro-Arg-Pro						
1	RRB ₂₁₂₂ R (ffe)	-10,5	-2,1	1,7	-11,8	0,0
2	PRB ₃₂₂₂ R (ffe)	-9,3	-2,6	1,0	-10,8	1,0
3	RBR ₃₂₂₂ R (fee)	-8,3	-3,7	1,8	-10,3	1,5
4	RB B ₃₂₂₂ B (fee)	-7,2	-3,6	1,8	-9,1	2,7
5	LRB ₃₂₂₂ BB(efe)	-6,9	-1,9	0,9	-7,9	3,9

Таблица 2. Геометрические параметры низкоэнергетических конформаций тетрапептида Gly-Pro-Gly-Pro

Остаток	Углы	BRRR	RRRR	RRBR	RBRR
Gly	φ_1	-86	-112	-78	-62
	Ψ_1	-177	-86	-76	-70
	ω_1	176	180	175	175
Pro	Φ_2	-60	-60	-60	-60
	Ψ_2	-52	-46	-54	157
	ω_2	179	-172	-178	179
Gly	φ_3	-72	-54	-123	-50
	Ψ_3	-69	-71	87	-64
	ω_3	-174	178	174	175
Pro	φ_4	-60	-60	-60	-60
	Ψ_4	-52	-49	-55	-53
	ω_4	-178	180	179	178
Е отн (ккал/ моль)		0.0	1.1	2,1	2,8

В таблице 1 представлены энергетические вклады невалентных (Е нв), электростатических (Е эл), торсионных (Е торс) взаимодействий, общая (Е общ) и относительная (Е отн) энергии тетрапептида. Глобальная конформация с относительной энергией 0,0 ккал/моль представлена на рисунке 1. В самой низкоэнергетической конформации этого тетрапептида вклад невалентных взаимодействий составляет -6,5 ккал/моль, электростатических взаимодействий -2,6 ккал/моль, торсионных 1,3 ккал/моль. В этой конформации вклад дипептидных взаимодействий равен -7,6 ккал/моль, трипептидных -2,5 ккал/моль, тетрапептидных -4,1 ккал/моль. Расстояние между атомами углерода N- С- концов тетрапептида составляет 3,9 Å. Из таблицы 1 видно, что всего 1,1 и 1,5 ккал/моль уступают по энергии конформации с полностью свернутой формой основной цепи RRRR и PRRB. Геометрические параметры низкоэнергетических конформаций тетрапептида Gly-Pro-Gly-Pro приведены в таблице 2. Таким образом, расчет дает количественные характеристики энергетических и геометрических параметров тетрапептидной молекулы.

Полученные результаты использованы при определении пространственной структуры тетрапептида Gly-Pro-Arg-Pro, который является аналогом природной молекулы Gly-Pro-Gly-Pro. Этот тетрапептид применяется в качестве средства для лечения тромбообразований, снижает повышенный уровень глюкозы в крови при инсулинзависимом диабете. Аминокислота Arg снижает риск развития сахарного диабета. Молекула содержит 65 атомов и 15 переменных двугранных углов. Боковая цепь аргинина представляет собой длинную, объемную и положительно заряженную цепь, конформационные возможности которой задаются четырьмя углами $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4$.

Для тетрапептида Gly-Pro-Arg-Pro самыми низкоэнергетическими оказались конформации с формой основной цепи RRBB, PRBR, RBBR, имеющие полусвернутую основную цепь (табл. 1). Расчет показал, что

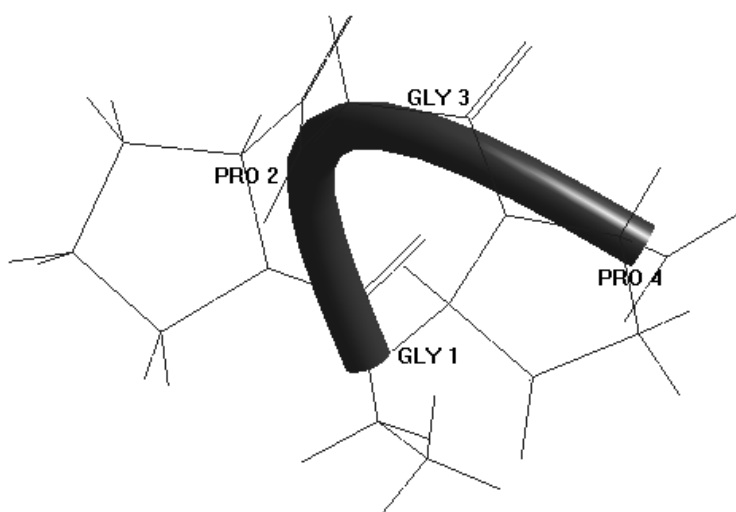


Рисунок 1. Низкоэнергетическая пространственная структура глипролина Gly-Pro-Gly-Pro

глобальной конформацией молекулы является RRB₂₁₂₂R (ffe) (0,0 ккал/моль). В этой низкоэнергетической конформации данного тетрапептида вклад невалентных взаимодействий составляет -10,5 ккал/моль, электростатических взаимодействий -2,1 ккал/моль, торсионных 1,7 ккал/моль. Вклад дипептидных взаимодействий равен -12,3 ккал/моль, трипептидных -3,0 ккал/моль, тетрапептидных -2,9 ккал/моль. Расстояние между атомами углерода N- C- концов тетрапептида составляет 6,9 Å°.

Таким образом, пространственную структуру молекулы Gly-Pro-Arg-Pro можно представить пятью низкоэнергетическими конформациями, в которых тетрапептидная молекула выподняет свои функции. Теоретический конформационный анализ тетрапептидов привел к таким структурным организациям молекул, которые не исключают реализацию ими функций, требующих специфических взаимодействий с различными рецепторами.

Список литературы / References

1. Falalyeyeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V. et al. Effects of glyprolines PGP, PG and GP on homeostasis of gastric mucosa in rats with experimental ethanol-induced gastric ulcers. *Bull Exp Biol Med*, 2010, vol. 149, № 6, pp. 699-701.
2. Мартынова К.В., Андреева Л.А., Климова П.А. и др. Структурно-функциональные исследования глицин и пролин содержащих пептидов, являющихся нейропротекторами. *Биорг.хим.*, 2009, том 35, № 2, с. 165-171. [Martynova K.V., Andreeva L.A., Klimova P.A. et al Structure-functional investigation of the glysin and prolin containing peptides, which are neuroprotectors. *Bioorg.chim.*, 2009, vol. 35, № 2, pp. 165-171. (In Russ.)]
3. Попов Е.М. *Белки и пептиды*. М.: Наука, 1995, с. 49-52. [Popov E.M. *Proteins and peptides*. Moscow: Scenes, 1995, pp. 49-52. (In Russ.)]
4. IUPAC-IUB, Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry, 1988. vol. 39, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
5. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полуэмпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ. *Журнал структурной химии*, 1983, том 24, № 4, с. 147-148. [Maksumov I.S., Ismailova L.I., Godjajev N.M. Program of the semi-empirical calculation of the conformations of the molecular complexes on the IBM. *Journal of structural chemistry*, 1983, vol. 24, no. 4. pp. 147-148. (In Russ.)]
6. Akhmedov N.A., Gadjeva Sh.N., Abbasli R.M. Structural organization of Asp-Pro- Lys-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ molecule. *Current Topics in Peptide Protein Research*, 2009, vol. 10, pp. 57-62.
7. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Agayeva L.N., Godjaev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Current Topics in Peptide Protein Research*, 2010, vol. 11, pp. 87-93.
8. Ismailova L.I., Abbasli R.M., Akhmedov N.A. Use of Informational Technologies in Study of the spatial structure of glyprolines, AICT 2012, *VI International Conference Application of Information and Communication Technologies*, Tbilisi, Georgia, 2012, pp. 389-392.
9. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Abbasli R.M., Agayeva L.N., Akhmedova S.R. Spatial structure of Octarphin Molecule. *IOSR Journal of Applied Physics*, 2016, vol. 8, pp. 66-70.
10. Ismailova L.I., Abbasli R.M., Akhmedov N.A. Use of Informational Technologies in Study of the spatial structure of glyprolines, AICT 2012, *VI International Conference Application of Information and Communication Technologies*, Tbilisi, Georgia, 2012, pp. 389-392.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE GLY-PRO-ARG-PRO MOLECULE

Ismailova L.I., Abbasli R.M, Akhmedov N.A.

Baku State University, Institute for Physical Problems

Z. Khalilov Str., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan; e-mail: lara.ismailova.52@mail.ru

Abstract. Computer modeling helps us to solve the problem of the investigating of structure–functional organization of the peptide molecules. This work is devoted to study the spatial organization and conformational possibilities of the glyproline tetrapeptide molecule Gly-Pro-Arg-Pro. The calculations were carried out by the method of theoretical conformational analysis and a special computer program. Using this glyproline peptides of the human body, you can create new and effective drugs. The potential energy of the each molecule was chosen as the sum of the non-valent, electrostatic and torsional interaction energies and the energy of hydrogen bonds. The low-energy conformations of these molecules, the dihedral angles of the backbone and side chains of the amino acid residues of the tetrapeptides, and the energies of intra- and inter-residual interactions were determined. It is revealed that low energy conformations of this molecules have the folded and half-folded type of backbone. These forms bring parts of the backbone and the side chains of the amino acids together, and they result in convenient interactions.

Key words: conformation, tetrapeptide, molecule, analogue, structure.