

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛ АЛЛАТОСТАТИНОВ

Велиева Л.И., Алиев Р.Э.

Бакинский государственный университет

ул. З. Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан; e-mail: rashid_aliev@mail.ru, lala_yeliyeva@rambler.ru

Поступила в редакцию: 11.07.2021

Аннотация. В данной работе методом молекулярной механики MM+ исследованы динамические свойства молекул аллатостатинов, выявлены устойчивые элементы пространственной структуры, проведена количественная оценка пределов изменения двугранных углов основной цепи пептидных молекул в процессе динамических перестроек. Полуэмпирическим методом квантовой химии MNDO в стандартной параметризации было исследовано также электронное строение аллатостатинов и проведен сопоставительный анализ полученных результатов.

Ключевые слова: аллатостатины, пространственная структура, электронное строение, динамические свойства.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение электронной структуры и конформационно-динамических свойств биологических молекул, в том числе нейропептидов, становится все более актуальным в связи с высоким уровнем развития компьютерных технологий и все большим распространением соответствующих программных продуктов. Исследования в этом направлении актуальны также с точки зрения решения одной из важных проблем современной науки, связанной с установлением взаимосвязи между структурой молекул и их функциональной активностью. К числу объектов интенсивного исследования последнего десятилетия можно отнести нейропептиды семейства аллатостатинов, обладающих уникальной способностью регулировать процессы синтеза и выделения ювенильных гормонов у различных видов насекомых [1-4]. Семейство аллатостатинов включает в себя пептидные молекулы, известные под названием аллатостатины I-IV или Dipru-ASTs.

В данной работе методами MNDO и MM+ исследовано электронное строение и динамические свойства молекул аллатостатинов, выявлены устойчивые элементы пространственной структуры, проведена количественная оценка пределов изменения двугранных углов основной цепи пептидных молекул в процессе динамических перестроек.

МЕТОДЫ РАСЧЕТА

Методы квантовой химии и молекулярной динамики получили широкое распространение в численном моделировании электронной и атомной структур сложных молекулярных систем. В настоящее время известно достаточно много современных вычислительных комплексов, реализующих расчеты методами квантовой химии и молекулярной динамики. К числу таких функционирующих программных продуктов относится комплекс квантово-химических и молекулярно-динамических программ **HyperChem**. Все результаты электронного и молекулярно-динамического моделирования, представленные в данной работе получены с использованием этой программы, демонстрационная версия которой доступна на сайте <http://www.hyper.com> [5-7]. Расчетные модели молекул были построены на основе координат атомов, полученных методом теоретического конформационного анализа в рамках механической модели атома [8-11]. Оптимальная электронная структура нейропептидов установлена в процессе оптимизации электронной энергии валентных электронов при фиксированных координатах ядер атомов. При расчетах электронной структуры общий заряд молекул в основном состоянии взят равным нулю. Были рассчитаны величины полной, атомной и электронной энергии молекул, дипольные моменты и исследовано распределение зарядов на атомах исследуемых молекул. Изучен характер изменения парциальных зарядов атомов в зависимости от конформационных состояний исследуемых молекул. С целью уменьшения влияния краевых эффектов от сильно полярных концевых групп N-конец нейропептидов модифицировался ацетилом (ACE), а C-конец N-метиламином (NME) с образованием двух дополнительных пептидных связей.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунках 1-4 приведены низкоэнергетические конформационные состояния аллатостатинов до и после молекулярной динамики, проведенной в течение 30 псек при постоянной температуре 273 К. Перед началом расчета проводилась релаксация молекул нейропептидов с использованием силового поля MM+. Электронные параметры исследуемых молекул, рассчитанные методом MNDO, обобщены в таблице 1.

Аллатостатин I. Аллатостатин I-нейропептид в химической структуре которого содержатся тринадцать аминокислотных остатков Ala1-Pro2-Ser3-Gly4-Ala5-Gln6-Arg7-Leu8-Tyr9-Gly10-Phe11-Gly12-Leu13. Конформация, соответствующая глобальному минимуму конформационной энергии, согласно данным

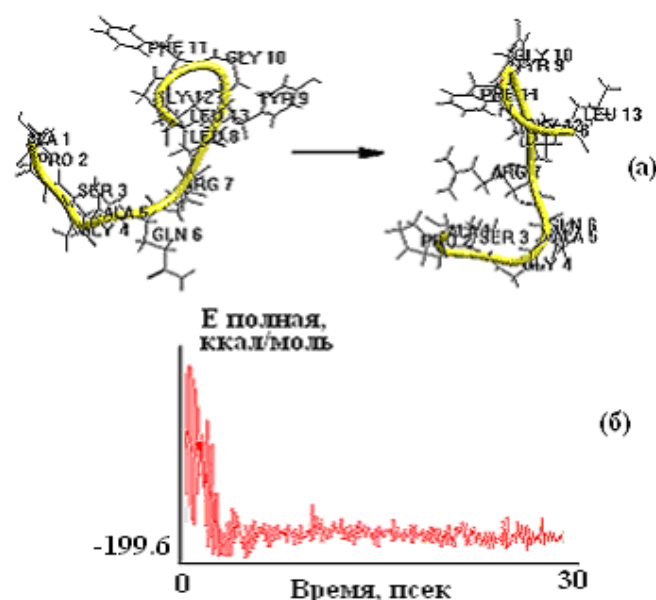


Рисунок 1. Конформационные превращения (а) и изменение полной энергии (б) молекулы аллатостатина I в процессе молекулярной динамики

конформационного анализа и конформация, полученная к концу динамических превращений в процессе молекулярной динамики, приведены на рисунке 1а. Анализ полученных результатов показал, что в течение первых пяти пикосекунд происходят резкие изменения энергии молекулы, далее в процессе симуляции характер флуктуаций становится монотонным. К концу временного интервала (5-30 псек) энергия достигает своего минимального значения, что свидетельствует о стабилизации пространственной структуры. Как следует из результатов расчета, участок пептидной цепи Leu8-Leu13, формирующий β -поворот, более стабилен по сравнению с участком Ala1-Gln6 на N-конце пептидной молекулы. Этот результат согласуется с данными конформационного анализа, согласно которому β -поворот на участке Leu8-Leu13 реализуется в 70% рассчитанных низкоэнергетических состояний молекулы аллатостатина I.

Аллатостатин II. Аллатостатин II-нейропептид, состоящий из последовательности десяти аминокислотных остатков Gly1-Asp2-Gly3-Arg4-Leu5-Tyr6-Ala7-Phe8-Gly9-Leu10. Конформация, соответствующая глобальному минимуму конформационной энергии, согласно данным конформационного анализа, приведена на рисунке 2а [8]. Молекула содержит остаток аргинина (Arg4) с положительно заряженным боковым радикалом и остатки с ароматическими боковыми цепями (Tyr6, Phe8). Отрицательно заряженная карбоксилатная группа боковой цепи остатка аспарагиновой кислоты (Asp2) и объемная боковая цепь в остатке лейцина (Leu10) также относятся к числу функционально важных групп, определяющих особенности пространственной структуры молекулы. Согласно результатам конформационного анализа особенностью пространственной структуры молекулы является наличие лабильного C-концевого участка при относительно жестком N-концевом фрагменте. Как следует из результатов расчета, изменение энергии молекулы носит немонотонный характер, наблюдаются флуктуации энергии на всем протяжении процесса динамики. К концу симуляции наблюдается резкое понижение энергии, которое достигает минимального значения -128,3 ккал/моль. В пространственной структуре аллатостатина II прослеживается формирование двух β -поворотов, в вершине которых находятся остатки Arg4 и Phe8. После релаксации молекулы были проведены квантово-химические расчеты методом MNDO. Любой квантово-химический расчет основан на минимизации энергии системы N электронов и M ядер. Методы поиска минимума позволяют отыскать на поверхности потенциальной энергии точку, отвечающую равновесной конфигурации молекулы с наименьшей энергией (или минимумы, если их несколько). Важную роль здесь играет выбор начальной геометрии и симметрии молекулы: при правильном учете симметрии из-за уменьшения количества варьируемых параметров время расчета может сократиться в несколько раз. В расчетах был использован метод сопряженных градиентов. Квантово-химический метод был также использован для расчетов дипольного момента и построения картины распределения молекулярного электростатического потенциала и плотности заряда для молекул аллатостатинов. Молекулярный электростатический потенциал определяется электронной плотностью $\rho(r)$ и зарядами ядер Z. Потенциал характеризует энергию электростатического взаимодействия между молекулярным (отрицательным и положительным) распределением заряда и единичным положительным бесконечно малым зарядом.

Аллатостатин III. Аллатостатин III-нейропептид с первичной структурой, содержащей последовательность из девяти аминокислотных остатков Gly1-Gly2-Ser3-Leu4-Tyr5-Ser6-Phe7-Gly8-Leu9. Стартовая структура для молекулярно-динамических расчетов соответствует состоянию с минимальным значением конформационной энергии, полученной в результате конформационного анализа молекулы

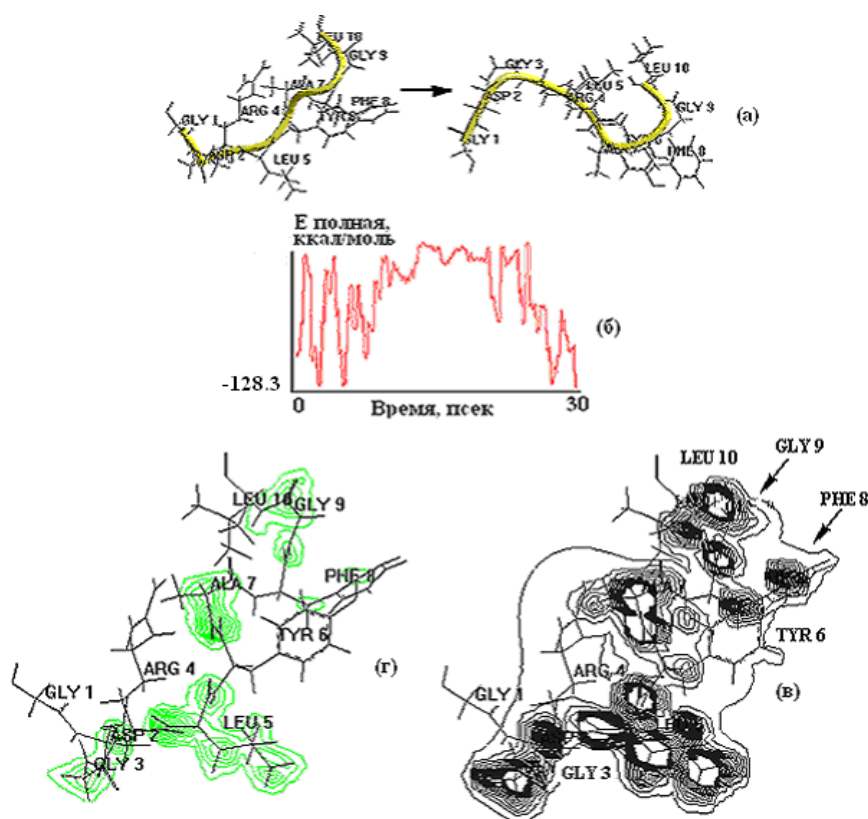


Рисунок 2. Конформационные превращения (а), изменение полной энергии (б), распределение электростатического потенциала (в) и плотности заряда (г) на плоскости XY, полученные для аллатостатина II

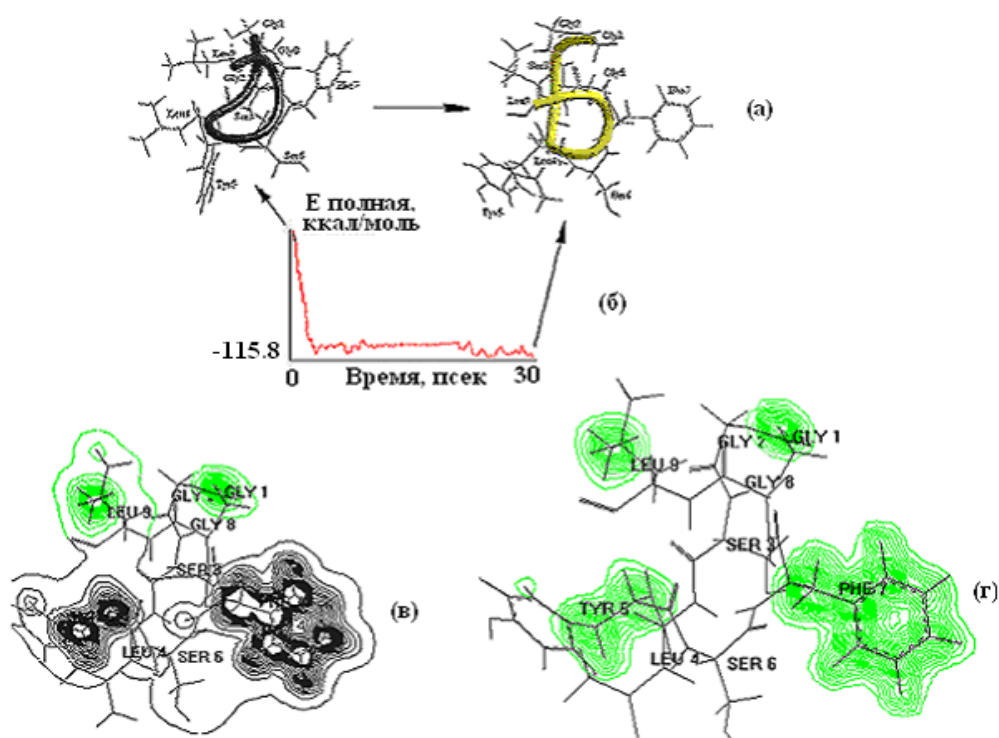


Рисунок 3. Молекулярная динамика аллатостатина III (а), изменение полной энергии молекулы (б), распределение электростатического потенциала (в) и плотности заряда (г) на плоскости XY

аллатостатина III [9]. Как следует из результатов расчета, резкое изменение энергии молекул в процессе симуляции происходит в течение первых пяти пикосекунд. Результатом такого изменения является увеличение расстояния между концевыми группами остатков Gly1 и Leu9 (увеличение происходит в пределах 6,1÷7,3 Å), которое однако не разрушает характерные элементы пространственной структуры молекулы аллатостатина III, в частности, свернутая структура на участке Leu4-Phe7 сохраняется на всем протяжении молекулярной динамики.

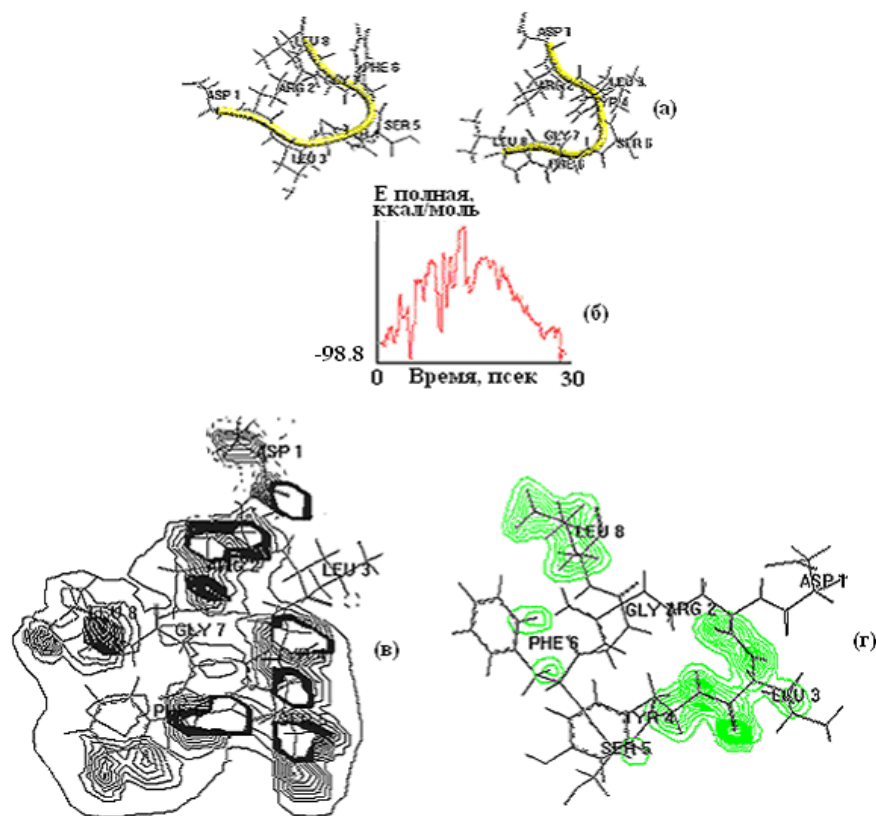


Рисунок 4. Молекулярная динамика аллатостатина IV (а), изменение полной энергии молекулы (б), распределение электростатического потенциала (в) и плотности заряда (г) на плоскости XY

Аллатостатин IV. В первичной структуре аллатостатина IV содержится восемь последовательно соединенных аминокислотных остатков Asp1-Arg2-Leu3-Tyr4-Ser5-Phe6-Gly7-Leu8. Конформация, соответствующая глобальному минимуму конформационной энергии, согласно данным конформационного анализа, приведена на рисунке 4а [10,11].

В процессе молекулярной динамики была установлена значительная конформационная подвижность N-концевой последовательности по сравнению с тетрапептидным фрагментом Tyr4-Leu8. Изменение энергии носит немонотонный характер, достигает максимального значения на 12-й псек, затем происходит монотонное уменьшение и дальнейшая релаксация структуры молекулы.

Полученные результаты будут использованы для молекулярного моделирования аналогов нейропептидов и изучения их структурно-функциональной взаимосвязи с целью выявления общих элементов пространственной структуры, ответственных за фармакологические эффекты исследуемых соединений.

Список литературы / References:

1. Veelaert D., Devreese B., Schoofs L. et al. Isolation and characterization of eight myoinhibiting peptides from the desert locust, *Schistocerca gregaria*: new members of the cockroach allatostatin family. *Mol. Cell Endocrinol.*, 1996, vol. 122, no. 2, pp.183-190.
2. Veelaert D., Devreese B., Schoofs L. et al. Isolation and characterization of schistostatin-2 (11-18) from the desert locust, *Schistocerca gregaria*: a truncated analog of schistostatin-2. *Regulatory peptides*, 1996, vol. 67, no. 3, pp. 195-199.
3. Bendena W.G., Donly B.C., Tobe S.S. Allatostatins: A growing family of neuropeptides with structural and functional diversity. *Ann.N.-Y.Academy of Sciences*, 1999, vol. 897, pp. 311-329.
4. Edwards J.P., Audsley N., Marris G.C., Weaver R. The role of allatostatic and allatropic neuropeptides in the regulation of juvenile hormone biosynthesis in *Lacania oleracea*. *Peptides*, 2001, vol. 22, no. 2, pp. 255-261.
5. Шноль Э.Э., Гривцов А.Г. и др. *Метод молекулярной динамики в физической химии*. М.: Наука, 1996.
6. Шайтан К.В., Сарайкин С.С. *Метод молекулярной динамики*. 1999, <http://www.moldyn.ru/library/md/default.htm>
7. <http://www.hyper.com>
8. Велиева Л.И., Мусаев М.А., Алиева И.Н. Структурное исследование молекулы аллатостатина-II. В материалах Международной научной Конференции *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем*, Минск, Беларусь, 2006, с. 111-113. [Velieva L.I., Musaev M.A., Alieva I.N. Structural study of the allatostatin-II molecule. In the materials of the International Scientific Conference *Molecular, membrane and cellular foundations of the functioning of biosystems*, Minsk, Belarus, 2006, pp. 111-113. (In Russ.)]

9. Alieva I.N., Veliyeva L.I., Musayev M.A., Gojajev N.M. Conformational features of the Dippu-AST 8 neuropeptide from Cockroach *Diploptera punctata*. *Protein and Peptide Letters*, 2006, vol. 13, pp. 1007-1015.
10. Мусаев М.А., Велиева Л.И., Алиева И.Н., Годжаев Н.М. Пространственная структура нейропептида аллатостатина-4. *Вестник Бакинского Университета*, серия физ-мат. наук, 2005, № 2, с. 167-178. [Musaev M.A., Veliyeva L.I., Alieva I.N., Godzhaev N.M. Spatial structure of the neuropeptide allatostatin-4. *Bulletin of Baku University*, Phys. nauk, 2005, no. 2, pp. 167-178. (In Russ.)]
11. Велиева Л.И., Мусаев М.А., Алиева И.Н., Годжаев Н.М. Молекулярная динамика нейропептидов семейства аллатостатинов. *Вестник Бакинского Университета*, серия физ-мат. наук, 2006, № 1, с. 120-131. [Veliyeva L.I., Musaev M.A., Alieva I.N., Godzhaev N.M. Molecular dynamics of neuropeptides of the allatostatin family. *Bulletin of Baku University*, Phys. nauk, 2006, no. 1, pp. 120-131. (In Russ.)]

STUDY OF THE ELECTRONIC STRUCTURE AND DYNAMIC PROPERTIES OF ALLATOSTATIN MOLECULES

Velieva L.I., Aliev R.E

Baku State University

Z. Khalilov str.23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan; e-mail: rashid_aliev@mail.ru , lala_veliyeva@rambler.ru

Abstract. In this work, the dynamic properties of allatostatin molecules are investigated by the method of molecular mechanics MM +, stable elements of the spatial structure are revealed, and a quantitative assessment is made of the limits of changes in the dihedral angles of the main chain of peptide molecules in the process of dynamic rearrangements. The electronic structure of allatostatins was also investigated by the semiempirical method of quantum chemistry MNDO in standard parametrization, and a comparative analysis of the obtained results was carried out.

Key words: *allatostatins, spatial structure, electronic structure, dynamic properties,*