

экспонированности ее атомов в водную среду. В результате были отобраны долгоживущие (~50-100 нс) состояния, которые теоретически подходят для захвата «ловушкой».

Совмещением структур комплекса в растворе с выбранными состояниями липида-II в мембране по пирофосфатной группе в большинстве случаев были получены потенциально возможные, стерически не затрудненные модели. Расчет МД длиной 100 нс показал их стабильность на поверхности бислоя. Следующим этапом станет изучение структурно-динамических свойств полученных систем.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-14-00871).*

#### **Список литературы / References:**

1. Breukink E., Wiedemann I., Van Kraaij C., Kuipers O.P., Sahl H.-G., de Kruijff B. Use of the cell wall precursor lipid II by a pore-forming peptide antibiotic. *Science*, 1999, vol. 286, pp. 2361-2364.
2. Breukink E., de Kruijff B. Lipid II as a target for antibiotics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, vol. 5, pp. 321-332.
3. Hsu S.-T.D., Breukink E., Tischenko E., Lutters M.A.G., de Kruijff B., Kaptein R., Bonvin A.M.J., van Nuland N.A.J. The nisin-lipid II complex reveals a pyrophosphate cage that provides a blueprint for novel antibiotics. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2004, vol. 11, pp. 963-967.
4. Breukink E., Van Kraaij C., Demel R.A., Siezen R.J., Kuipers O.P., de Kruijff B. The C-terminal region of nisin is responsible for the initial interaction of nisin with the target membrane. *Biochemistry*, 1997, vol. 36, pp. 6968-6976.
5. Hasper H. E., de Kruijff B., Breukink E. Assembly and stability of nisin-lipid II pores. *Biochemistry*, 2004, vol. 43, pp. 11567-75.
6. Prossnigg F., Hickel A., Pabst G., Lohner K. Packing behaviour of two predominant anionic phospholipids of bacterial cytoplasmic membranes. *Biophys. Chem.*, 2010, vol. 150, pp. 129-35.
7. Chugunov A., Pyrkova D., Nolde D., Polyansky A., Pentkovsky V., Efremov R. Lipid-II forms potential «landing terrain» for lantibiotics in simulated bacterial membrane. *Sci. Rep.*, 2013, vol. 3, p. 1678.

### **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА МОЛЕКУЛЫ CYS-ARG-GLU-LYS-ALA**

Аббасова Г.Д., Гаджиева Л.С.

Бакинский государственный университет  
ул. З. Халилова, 23, г. Баку, AZ 1148, Азербайджан  
e-mail: lala-h@mail.ru

**Аннотация.** Полуэмпирическим методом квантовой химии CNDO и методами молекулярной динамики исследованы электронная структура, молекулярно-динамические и электронно-конформационные свойства молекулы CREKA. Были выявлены относительно консервативные и чувствительные к конформационным перестройкам участки молекулы.

**Ключевые слова:** CREKA, конформация, пептидные молекулы, метод CNDO, конформационно-динамических свойства.

### **MOLECULAR DYNAMICS OF THE MOLECULES CYS-ARG-GLU-LYS-ALA**

Abbasova G.J. Hajiyeva L.S.

Baku State University  
Optics and Molecular Physics Department  
St.23,Z.Khalilov, AZ 1148, Baku, Azerbaijan  
e-mail: lala-h@mail.ru

**Abstract.** The electronic structure, molecular dynamics and conformational properties of electron-molecule CREKA are researched by Half-empirical methods of quantum chemistry CNDO and methods of molecular dynamics. Relatively conservative and sensitive to conformational rearrangements portions of the molecule have been identified.

**Key words:** CREKA, conformation, the peptide molecule, CNDO method, conformational and dynamic properties.

#### **Введение.**

В 2006 году американскими учеными был синтезирован новый лекарственный препарат, обладающий ярко выраженным противоопухолевым эффектом в отношении рака простаты [1-6]. Этот препарат, в химической структуре которого имеется пять последовательно соединенных аминокислотных остатков цистеин (С), аргинин (R), глутаминовая кислота (E), лизин (K) и аланин (A) получил название CREKA. Ранее нами были исследованы конформационные свойства и изучена динамика боковых цепей молекулы в условиях неявно заданного водного окружения. В данной работе методами квантовой химии и молекулярной динамики исследованы электронно-конформационные и молекулярно-динамические свойства молекулы CREKA [1, 3, 4].

#### **Методы расчета.**

Электронная структура молекулы CREKA, парциальные заряды на атомах, распределение электронной плотности, электрический дипольный момент и другие параметры были исследованы полуэмпирическим методом квантовой химии CNDO, а динамические свойства - изучены методом молекулярной динамики. При оптимизации электронной энергии молекулы в качестве нулевых приближений были рассмотрены равновесные

конфигурации ядер, соответствующие геометрии шести предпочтительных конформаций, рассчитанных ранее методом теоретического конформационного анализа [7, 8].

#### Метод CNDO.

Метод CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap или полное пренебрежение дифференциальным перекрытием) является простейшим методом самосогласованного поля. Он используется для расчетов основного состояния электронных характеристик систем с открытой и закрытой оболочками, оптимизации геометрии и полной энергии [5]. Основные приближения, используемые в полуэмпирических методах, следующие:

1) Рассматриваются только валентные электроны, электроны атомных остовов лишь экранируют ядра, поэтому эти электроны учитывают в функциях, описывающих энергию остов-остовного отталкивания (в которое включается ядер-ядерное отталкивание). Поляризацией остовов пренебрегают.

2) В МО учитывают только АО с главным квантовым числом, соответствующим высшим заселенным электронами орбиталем изолированных атомов (минимальный базис), причем считают, что базисные функции образуют набор ортонормированных АО.

В методе CNDO параметризуемым свойством является электронная плотность. Метод хорошо воспроизводит дипольные моменты, длины связей, валентные углы, силовые константы и т.д. Максимальное число циклов, при котором удается получить решение уравнений самосогласованного поля с параметром сходимости  $10^{-8}$  не более, чем 500. Основным параметром критерия сходимости являются разности полной энергии на предыдущем и текущем шаге итерации.

#### Метод молекулярной динамики.

Для описания динамического поведения пептидных молекул при различных условиях широко используется метод молекулярной динамики, прогресс в развитии которого базируется на достижениях компьютерных технологий [7, 8]. Расчеты проводились при условии, что исследуемая молекула находится в вакууме. Во всех случаях рассчитанная равновесная геометрия использовалась в качестве начальной для молекулярно-динамического расчета, проводимого в потенциалах полуэмпирического метода MM+ без учета симметрии. Оптимизация геометрии молекулы проводилась с параметром сходимости 0.01 [2, 3].

#### Результаты расчетов и их обсуждение.

Энергетические параметры низкоэнергетических структур молекулы CREKA после оптимизации полной энергии даны в таблице 1. Как видно из таблицы 1 состояние с глобальным минимумом энергии (конформация 1, табл. 1) сохраняет свое преимущество и при сравнении значений полной электронной энергии. Самое низкое значение полной электронной энергии обеспечивается благоприятным балансом энергии стабилизации электронных облаков и отталкивания атомных остатков. Несмотря на то, что электронная энергия этой структуры уступает по значению некоторым другим конформациям, благоприятное расположение атомных ядер компенсирует этот проигрыш. В итоге, конформация 1 обладает самой большой величиной энергии связывания, которая является основным критерием стабильности. Следующее состояние с относительной энергией 0,27 ккал/моль, полученное с помощью метода молекулярной механики, по значениям энергии связывания уступает трем следующим структурам (конформации 3, 4 и 5, табл.1). Этому способствует низкое значение электронной энергии. При благоприятном расположении атомных остатков отсутствует эффективное стабилизирующее распределение электронов. В итоге, можно подчеркнуть, что наблюдается определенная энергетическая дифференциация по результатам квантово-химических расчетов. Между конформациями, попадающими в интервал относительной энергии 0-1 ккал/моль по расчетам молекулярной механики и квантовой химии не наблюдается существенного расхождения по характеру дифференциации низкоэнергетических состояний. Сравнительный анализ электронной структуры низкоэнергетических

Таблица 1 – Энергетические параметры (ккал/моль) низкоэнергетических конформационных состояний молекулы CREKA по данным метода CNDO

Конформация	Относительная энергия	Полная энергия	Энергия связывания	Электронная энергия	Энергия ядерных взаимодействий	Энергия теплообразования
1	0,0	-288622	-21920	-2004372	1715750	-14137
2	0,3	-288603	-21901	-2005934	1717332	-14118
3	0,3	-288607	-21905	-2033603	1744996	-14123
4	0,5	-288609	-21907	-2080778	1792169	-14125
5	0,9	-288608	-21907	-2042134	1753526	-14124
6	1,0	-288565	-21864	-2080225	1791659	-14081

конформаций проведен на основе значений эффективных зарядов, орбитальной энергии, дипольных моментов. Изменение этих параметров при переходе от одной конформации к другой позволяет определить конформационно-электронную обусловленность низкоэнергетических структур. Анализируя динамику изменения эффективных зарядов конкретных атомов можно выявить относительно консервативные и чувствительные к конформационным перестройкам участки молекулы.

Дипольных моментов молекулы в разных конформациях заметно отличаются и наблюдается тенденция к увеличению дипольного момента с увеличением относительной энергии. Исключение составляет конформация 4, которая имеет относительно компактное пространственное строение со сближенными противоположно заряженными участками. Поэтому молекула в этом состоянии характеризуется меньшей величиной дипольного момента. Эта тенденция наблюдается и при анализе энергий верхней заполненной и нижней свободной молекулярных орбиталей молекулы в этой конформации. Как видно из таблицы 3, наблюдается уменьшение величины энергии верхней заполненной молекулярной орбитали с увеличением относительной конформационной энергии для конформаций 1-3, 5 и 6. Исключение составляет конформация 4, для которой характерно изменение пространственной структуры, связанной с конформационными перестройками концевых участков. Аналогичные выводы можно сделать и при анализе величин эффективных зарядов, рассчитанных для всех конформаций молекулы. Существенные различия касаются, в основном, атомов молекулы в конформации 4.

Методом молекулярной динамики исследованы динамические свойства молекулы CREKA. Полученные результаты согласуются с данными квантово-химических расчетов и будут использованы для изучения конформационно-динамических свойств аналогов молекулы CREKA.

#### **Список литературы / References:**

1. Farokhzad O.C., Cheng J.J., Teply B.A., Sherifi I., Jon S., Kantoff P.W., Ritchie J.P., Langer R. Targeted nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer chemotherapy *in vivo*. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103 (116), p. 6315-6320.
2. Montet X., Weissleder R., Josephson L. Imaging pancreatic cancer with a Peptide-nanoparticle conjugate targeted to normal pancreas. *Bioconjug. Chem.*, 2006, vol. 17, no. 4, pp. 905-911.
3. Couvreur P., Vauthier C. Nanotechnology: Intelligent Design to Treat Complex Disease. *Pharmaceutical Research*, 2006, vol. 23 (7), pp. 1417-1450.
4. Sunderland C.J., Steiert M., Talmadge J.E., Derfus A.M., Barry S.E. Targeted nanoparticles for detecting and treating cancer. *Drug Dev. Res.*, 2006, vol. 67, pp. 70-93.
5. Yih T.C., Al-Fandi M. Engineered Nanoparticles as Precise Drug Delivery Systems. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2006, vol. 97, pp. 1184-1190.
6. Simberg D., Duza T., Park J.H., Essler M., Pilch J., Zhang L., Derfus A.M., Yang M., Hoffman R.M., Bhatia S., Sailor M.J., Ruoslahti E. Biomimetic amplification of nanoparticle homing to tumors. *PNAS*, 2007, vol. 104, no. 3, pp. 932-936.
7. Popov E.M. Quantitative approach to conformations of proteins. *Int. J. Quantum Chem.*, 1979, vol. 16, pp. 707-737
8. Попов Е.М. *Структурная организация белков*. М.: Наука, 1989, 352 с. [Popov E.M. *Strukturnaya organizatsiya belkov*. М.: Nauka, 1989, 352 p. (In Russ.)]

#### **ПРЯМОЕ НАБЛЮДЕНИЕ АМИЛОИДНОЙ АГРЕГАЦИИ А-БЕТА ПЕПТИДА 1-40 НА ПОВЕРХНОСТИ СТЕКЛА**

Балобанов В.А., Турчина А.И., Елисеева И.А., Бычкова В.Е.

ФГБУН Институт белка РАН

ул. Институтская, 4, г. Пуццоно, 142290, РФ

e-mail: [uralm62@rambler.ru](mailto:uralm62@rambler.ru)

**Аннотация.** Поиск закономерностей и физических основ первых стадий амилоидной агрегации вот уже на протяжении десятилетий остаётся важной задачей физики белковых молекул. Существуют определённые аналогии между процессами амилоидной агрегации и кристаллизации. В обоих случаях раствор является пересыщенным, и появление затравки новой фазы приводит к лавинообразному переходу растворённого белка в кристаллы или амилоидные фибриллы. В данной работе проведено спектральное и микроскопическое исследование агрегации А-бета пептида на поверхности стекла. Экспериментально показано, что стеклянная поверхность может сорбировать молекулы А-бета пептида и тем самым приводить к увеличению их способности к агрегации, в том числе и амилоидной. Появление фазы сорбированного белка на поверхности может влиять на агрегацию пептидов в толще раствора. Необходимость учёта такого влияния является очевидной в любом исследовании белковой агрегации.

**Ключевые слова:** амилоидная агрегация, А-бета пептид, нуклеация, адсорбция.