

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АНАЛОГА [PRO3] МОЛЕКУЛЫ ОКТАРФИНА

Ахмедов Н.А., Агаева Л.Н., Аббаслы Р.М., Исмаилова Л.И.
 Бакинский Государственный Университет, Институт физических проблем
 ул. Академика Захида Халилова, 23, Баку, AZ-1148, Азербайджан
 e-mail: Namig.49@bk.ru

Аннотация. Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура аналога [Pro3] молекулы октарфина. Аминокислотная последовательность октарфина Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ соответствует фрагменту 12-19 β -эндорфина. Установлено, что октарфин связывается с макрофагами с высокой аффильностью и специфичностью. Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Пространственная структура молекулы Thr1-Pro2-Pro3-Val4-Val5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций молекулы октарфина. Показано, что пространственная структура аналога [Pro3] молекулы октарфина может быть представлена тремя низкоэнергетическими формами основной цепи. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: октарфин, аналог, теоретический конформационный анализ, пространственная структура, конформация.

SPATIAL ORGANIZATION OF THE ANALOGUE [PRO3] OF OCTARPHIN MOLECULE

Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Abbasli R.M., Ismailova L.I.
 Baku State University, Institute for Physical Problems
 Z. Khalilov str., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan
 e-mail: Namig.49@bk.ru

Abstract. The spatial structure of analogue [Pro3] of octarphin molecule has been investigated using theoretical conformational analysis method. Amino acid sequence Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ of octarphin conforms to the fragment 12-19 of β -endorphin. It is established that octarphin is related to macrophages of high affinity and specificity. Spatial structure of octarphin molecule has been investigated by method of theoretical conformational analysis. Calculations of conformational states of octarphin molecule are carried out regarding nonvalent, electrostatic and torsional interactions, hydrogen bonds as well. The spatial structure of the molecule Thr1-Pro2-Pro3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ was estimated on the low-energy conformations of octarphin molecule. It is shown that the spatial structure of analogue [Pro3] of octarphin molecule can be presented by 3 low-energy forms of the main chain. The low-energy conformations of this molecule, the values of dihedral angles of the backbone and side chains of the amino acid residues were founded and the energies of intra- and inter-residual interactions were determined.

Key words: octarphin, analogue, theoretical conformational analysis, spatial structure, conformation

Аминокислотная последовательность октарфина Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ соответствует фрагменту 12-19 β -эндорфина. Установлено, что октарфин связывается с макрофагами с высокой аффильностью и специфичностью. Молекула октарфина представляет большой биологический интерес, поэтому были синтезированы сама молекула и ее следующие аналоги:

Leu1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂

Thr1-Leu2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂

Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Val5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂

Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Leu7-Lys8-NH₂

Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂

Ингибирующая активность аналогов оказалась в 100 и более раз ниже, чем у октарфина. Показано, что октарфин стимулирует активность иммунокомпетентных клеток мыши *in vitro* и *in vivo*: при концентрации 1-10 нМ он увеличивал адгезию и распластывание перитональных макрофагов молекулы октарфина, способствовал перевариванию бактерий вирулентного штамма *Salmonella typhimurium* 415 *in vitro*. Внутривнутрибрюшинное введение пептида приводило к возрастанию активности перитональных макрофагов, а также Т- и В-лимфоцитов селезенки [1,2].

Первый аналог с конформационной точки зрения особый интерес не представляет, поскольку Leu1 находится перед пролином, у него будет такая же конформация, как и у треонина. Поэтому, нами была изучена пространственная структура аналогов [Leu2], [Val5], [Leu7] молекулы октарфина. Целью настоящей работы является исследование структурной организации аналога [Pro3] молекулы октарфина.

Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. 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 молекулы аналога октарфина

Пространственная структура молекулы Thr1-Pro2-Pro3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций молекулы октарфина. В таблице 1 приведены конформации аналога [Pro3]-молекулы октарфина, относительная энергия которых изменяется от 0 до 22.2 ккал/моль, они имеют 14 различных форм основной цепи. Там же для каждой конформации даны энергетические вклады невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий; В значение U_{нев} входит энергия водородных связей. В таблице 2 показана энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в лучших конформациях каждой группы, а численные значения геометрических параметров лучших конформаций аналога октарфина приведены в таблице 3.

В оптимальных конформациях аналога [Pro3]-молекулы октарфина вклад невалентных взаимодействий изменяется в интервале энергии (-41.9)-(-19.2) ккал/моль, электростатических взаимодействий (3.0-7.8) ккал/моль, торсионных взаимодействий (4.0-7.6) ккал/моль (см. табл. 1). У аналога [Pro3] – молекулы октарфина только три конформации группы В - являются низкоэнергетическими, а конформации группы А, С и D оказались высокоэнергетическими.

Самой стабильной конформацией молекулы является В₁₂BRR₁R₁₂R₂₁R₂R₂₁₂₂ шейпа eefffff. Вклад невалентных взаимодействий в ней самый высокий (-40.1 ккал/моль), именно благодаря невалентным взаимодействиям она стала глобальной. В этой конформации основная цепь Thr1-Pro2 находится в В форме, а основная цепь остальных остатков находится в R форме и образует спиральную структуру (см. табл. 1). В таком расположении аминокислотных остатков в пространстве эффективно взаимодействуют остатки Thr1 с Pro2; Pro2 с Thr5 и Leu6; Pro3 с Val4 и Leu6; Val4 с Phe7 и Lys8; Thr5 с Lys8; Phe7 с Lys8 (см. табл. 2).

Конформация В₁₂BRR₁R₁В₂₁В₁В₂₁₂₂ шейпа eefffee с относительной энергией 3.7 ккал/моль является второй низкоэнергетической конформацией аналога [Pro3] (см. табл. 1). В этой конформации остатки Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ находятся в развернутой форме основной цепи молекулы, создают условия для взаимодействия между соседними остатками (см. табл. 2, вторая строка). Как видно из таблицы 2, в ней возникают эффективные взаимодействия между остатками Pro2 с Leu6, Thr5 и Leu6; Phe7 с Lys8. Другой низкоэнергетической конформацией молекулы является В₁₂BRR₁R₁В₂₁R₁R₂₁₂₂ шейпа eefffef, относительная энергия которой равна 7.1 ккал/моль. Эта конформация от второй отличается С-концевым дипептидным участком (см. табл. 1). В этой структуре возникают эффективные взаимодействия между соседними аминокислотными остатками.

Расчет показал, что у самых низкоэнергетических пространственных структур аналога [Pro3]-молекулы октарфина боковые цепи аминокислотных остатков принимают положения, наиболее выгодные с точки зрения межмолекулярных взаимодействий с окружающей средой. Теоретический конформационный анализ аналога [Pro3]-молекулы октарфина привел к таким структурным организациям молекулы, которые не исключают реализацию гормоном целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

Известно, что при создании синтетических аналогов природной молекулы возникают три основные проблемы: 1) пептид должен быть стабильным в биологических средах, 2) он должен взаимодействовать со специфическими рецепторами, 3) препарат должен проникать к своим клеткам-мишеням. Аналог [Pro3]-молекулы октарфина отвечает вышеуказанным требованиям.

Таблица 3 – Геометрические параметры (град) оптимальных конформаций аналога [Pro3] – молекулы октарфина

Остаток	Шейпы	
	e e f f f f f	e e f f f e e
Thr1	-65 151 175 44 -176 179	-65 150 180 46 -175 179
Pro2	-60 147 -172	-60 127 -176
Pro3	-60 -52 -168	-60 -58 -162
Val4	-64 -36 -176 72 179 -175	-62 -37 177 72 179 -175
Thr5	-76 -42 176 63 -176 175	-81 -68 179 59 -177 173
Leu6	-60 -46 180 174 -62 180 176	-93 87 -178 -73 68 180 172
Phe7	-63 -42 -179 177 88	-92 148 -174 67 85
Lys8	-62 -52 179 176 63 174 179 180	-96 82 179 -72 69 166 -179 -178
U _{отн.}	0	3.7

Примечание: значения двугранных углов даны в последовательности $\varphi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2, \dots$

Проведенные нами исследования показывают, что пространственная структура аналога [Pro3]-молекулы октарфина представлена тремя низкоэнергетическими конформациями, с одинаковыми N-концевым пентапептидными участками, а сам октарфин - 15-ю низкоэнергетическими конформациями. Как видно число

низкоэнергетических конформаций аналога [Pro3]-молекулы октарфина резко сократилось по сравнению с самой молекулой октарфина. В этом случае можно предположить, что биологические функции молекулы октарфина уменьшились, аналог мог бы выполнять только некоторые функции октарфина. По этой причине выбранный аналог является более удачным, чем предыдущие аналоги, поэтому [Pro3] можно рекомендовать для синтеза.

Список литературы / References:

1. Некрасова Ю.Н., Садовников В.Б., Золотарев Ю.А., Наволоцкая Е.В. Свойства и механизм действия синтетического пептида октарфина. *Биоорганическая химия*, 2010, т. 36, № 5, с. 638. [Nekhasova Yu.N., Sadovnikov V.B., Zolotarev Yu.A., Navolotskaya E.V. The properties and mechanism of action of the octarphin peptide. *Journal of Bioorganic Chemistry*, 2010, vol. 36, no. 5, pp. 638-645 (In Russ.)]
2. Новолоцкая Е.В. Октафин – неопиоидный пептид опиоидного происхождения. *Международная конференция по биоорганической химии, биотехнологии и бионанотехнологии*, Москва, 2014, с. 38. [Navolotskaya E.V. Octarphin – nonopioid peptid of the opiooid orgin. *International conference on bioorganic chemistry, biotechnology and bionanotechnology*, Moscow, 2014, p. 35 (In Russ.)]
3. IUPAC-IUB, Quantiby, Units and Sybbols in Physical Chemistry. *Blackwell Scientific Publications*, 1998, p. 39.
4. Akhmedov N.A., Tagiyev Z.H., Hasanov E.M., Akverdieva G.A. Theoretical conformational analisis of the bovine adrenal medulla 12 residue peptide molecule. *J.Molecular Structure*, 2003, vol. 646, pp. 75-80.
5. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Agayeva L.N., Gocayev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Peptid and Protein Research*, 2010, vol. 11, pp.87-93.
6. Гаджиева Ш.Н., Ахмедов Н.А., Масимов Э.А., Годжаев Н.М. Пространственная структура молекулы Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. *Биофизика*, 2013, т. 58, вып. 4, с. 587-590. [Gadjieva Sh.N., Akhmedov N.A., Masimov E.A., Godjaev N.M. Spatial Structure of Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. *Biophysics*, 2013, vol. 58, iss. 4, pp. 587-590 (In Russ.)]

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ АСТН-(5-7)-PGP

Ахмедова С.Р., Ахмедов Н.Ф., Агаева Л.Н., Ахмедов Н.А.,
Азербайджанский Технический Университет
Бакинский Государственный Университет, Институт физических проблем
ул. Академика Захида Халилова, 23, Баку, AZ-1148, Азербайджан
e-mail: Namig.49@bk.ru

Аннотация. Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура молекулы АСТН-(5-7)-PGP. Аминокислотная последовательность N-концевого трипептидного участка молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro соответствует фрагменту 5-7 адренокортикотропного гормона. Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Пространственная структура молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков. Показано, что пространственная структура гексапептидной молекулы может быть представлена восемью низкоэнергетическими формами основной цепи. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: АСТН-(5-7), теоретический конформационный анализ, пространственная структура, конформация.

SPATIAL STRUCTURE OF THE ACTH-(5-7)-PGP MOLECULE

Akhmedova S.R., Akhmedov N.F., Agayeva L.N., Akhmedov. N.A.
Azerbaijan Technical University
Baku State University, Institute for Physical Problems
Z.Khalilov str., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan
e-mail: Namig.49@bk.ru

Abstract. The spatial structure of ACTH-(5-7)-PGP molecule has been investigated using theoretical conformational analysis method. Amino acid sequence of the N-terminal tripeptide fragment of Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro molecule conforms to the fragment 5-7 of ACTH hormone. Spatial structure of the molecule has been investigated by method of theoretical conformational analysis. Calculations of conformational states of this molecule are carried out regarding nonvalent, electrostatic and torsional interactions and the energy of hydrogen bonds. The spatial structure of the Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro molecule was estimated on the low-energy conformations of amino acid residues.

It is shown that the spatial structure of hexapeptide molecule can be presented by 8 low-energy forms of the main chain. The low-energy conformations of this molecule, the values of dihedral angles of the backbone and side chains of the amino acid residues were founded and the energies of intra- and inter-residual interactions were determined.

Keywords: ACTH-(5-7), theoretical conformational analysis, spatial structure, conformation.