

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. Октарфин – неопиоидный пептид опиоидного происхождения. *Международная конференция по биоорганической химии, биотехнологии и бионанотехнологии*, Москва, 2014, с. 38. [Navolotskaya E.V. Octarphin – nonopioid peptid of the opioid 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-NH<sub>2</sub>. *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-NH<sub>2</sub>. *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 адренкортикотропного 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.

В качестве пептидов, которые по своей ноотропной и нейропротективной активности не уступали бы семаксу, испытывали различные фрагменты АСТН: АСТН-(7-10)-PGP, АСТН-(4-10)-PGP, АСТН-(6-10)-PGP, АСТН-(5-7)-PGP. Эксперименты на животных показали, что особенно успешным с точки зрения биологических свойств оказался АСТН-(6-9)-PGP. Этот пептид не только проявлял ноотропную и анксиолитическую активности, но также увеличивал жизнеспособность культивируемых клеток глии, полученных из коры больших полушарий мозга крыс с ишемическим повреждением мозга. При исследовании влияния АСТН-(4-10)-PGP на размер некротического очага у крыс оказалось, что данный пептид, как и семакс, уменьшает размер некроза при развитии ишемического инсульта у крыс приблизительно на 50%. Все эти препараты планируется использовать в качестве лекарственных средств. При разных способах введения из исходных пептидов образуется разный набор продуктов гидролиза, а известно, что образующиеся более короткие пептиды часто имеют собственную биологическую активность [1].

Исследование пространственной структуры молекулы проводилось методом теоретического конформационного анализа. Для нахождения пространственного строения пептидной молекулы использовался метод теоретического конформационного анализа, позволяющий рассчитывать трехмерную структуру биомолекул исходя из известной аминокислотной последовательности. Специально введенная классификация (конформация, форма основной цепи, шейп) позволила ориентироваться в огромном числе рассматриваемых структур, предполагая, что низкоэнергетическая структура биомолекулы формируется из отдельных структурных блоков меньшей длины, которые потом укладываются в пространственную структуру всей молекулы. Формы остатков определялись низкоэнергетическими областями В, R, L двугранных углов основной цепи  $\phi$ - $\psi$ . Конформационное состояние каждого аминокислотного остатка обозначалось символом  $X_{ij}$ , где X означает одну из возможных форм основной цепи В, R, L, P, а индексы  $ij = 11\dots, 12\dots, 13\dots, 21\dots$  и т.д. обозначают положения углов боковой цепи  $\chi^1, \chi^2, \chi^3$ . При этом индекс 1 соответствует значению угла  $\chi$  в области (0–120°), 2– (120–120°), 3– (-120–0°). Отсчет двугранных углов вращения проводился согласно стандартной номенклатуре IUPAC-IUB [2].

Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей.

Данная работа посвящена расчету пространственной структуры молекулы АСТН-(5-7)-PGP-Glu5-His6-Phe7-Pro-Gly-Pro и является продолжением наших работ в этой области [3-5].

Пространственная структура молекулы АСТН-(5-7) PGP-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro исследована фрагментарно. На первом этапе изучены конформационные возможности N- и C-концевых трипептидных фрагментов Glu-His-Phe и Pro-Gly-Pro на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков. Результаты расчета трипептидных фрагментов показаны в таблицах 1,2.

Таблица 1 – Энергетическое распределение конформаций N-концевого трипептидного фрагмента Glu-His-Phe

Шейп	Форма основной цепи	Энергетические интервалы (ккал/моль)					
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
ee	BBB	-	-	-	1	15	11
ff	RRR	-	1	7	9	9	4
ef	BRR	1	4	4	-	2	13
fe	RBB	-	1	3	4	1	12

Таблица 2 – Энергетическое распределение конформаций C-концевого трипептидного фрагмента Pro-Gly-Pro

Шейп	Энергетические интервалы (ккал/моль)					
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
ee	-	2	-	1	-	1
ff	2	1	-	1	-	-
ef	1	2	1	-	-	-
fe	-	1	1	1	1	-

В таблице 1 приведены энергетическое распределение рассчитанных конформаций N-концевого трипептидного фрагмента, а в таблице 2 – C-концевого трипептидного фрагмента. Результаты расчета обоих трипептидных фрагментов показывают, что происходит энергетическая дифференциация по конформациям и по формам основной цепи. Низкоэнергетические формы основных цепей трипептидных фрагментов были использованы в качестве начальных приближений для исследования трехмерной структуры гексапептидной молекулы.

Пространственная структура гексапептидной молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro изучена на основе стабильных конформаций N- и C-концевых трипептидных фрагментов. Были рассчитаны конформации комбинаций восьми форм основной цепи трипептида Glu-His-Phe и шестнадцати форм основной цепи трипептида Pro-Gly-Pro.

Таблица 3 – Энергетические вклады невалентных ( $U_{нев.}$ ), электростатических ( $U_{эл.}$ ), торсионных ( $U_{торс.}$ ) взаимодействий и относительная энергия оптимальных конформаций молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад			$U_{торс.}$
			$U_{нев.}$	$U_{эл.}$	$U_{торс.}$	
1	eeefe	$B_{21}B_2B_2BLR$	-18.8	3.9	1.9	0
2	eeef	$B_{21}B_2B_2RPR$	-17.5	3.7	1.7	0.9
3	eeeff	$B_{21}B_2B_2BPR$	-16.8	3.4	2.2	1.8
4	eeee	$B_{21}B_2B_2RLR$	-16.9	3.9	2.0	2.9
5	feefe	$R_{32}B_1B_3RBR$	-18.5	3.1	3.0	0.6
6	feeff	$R_{32}B_1B_3BPR$	-16.2	2.9	2.6	2.2
7	feef	$R_{32}B_1B_3RPR$	-14.6	3.2	1.9	3.5
8	feeee	$R_{32}B_1B_3RLR$	-13.8	3.4	2.0	4.7

Из рассмотренных свыше 200 структурных вариантов гексапептидной молекулы, некоторые оказались стерически запрещенными, относительная энергия остальных распределилась от 0 до 20 ккал/моль. В таблице 3 приведены лучшие оптимальные конформации молекулы энергия которых не превышает 5.0 ккал/моль. В таблице 4 показана энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в лучших конформациях, а численные значения геометрических параметров этих конформаций приведены в таблице 5.

Таблица 4 – Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro  $B_{21}B_2B_2BLR$  ( $U_{отн.}=0$  ккал/моль, верхняя строка),  $B_{21}B_2B_2RPR$  ( $U_{отн.}=0.9$  ккал/моль, средняя строка)  $R_{32}B_1B_3RBR$  ( $U_{отн.}=0.6$  ккал/моль, нижняя строка)

Glu1	His2	Phe3	Pro4	Gly5	Pro6	
3.1	-1.0	-0.3	0	0	0.3	Glu1
3.1	-1.0	-0.3	0	0	0.3	
3.1	-1.8	-2.0	0	0	0.2	
	-0.2	-2.9	-1.9	-0.3	-1.6	His2
	-0.2	-2.9	-1.9	-0.1	0	
	-0.1	-3.2	-0.4	0	-0.1	
		-0.3	-7.7	-1.8	-2.4	Phe3
		-0.3	-3.8	-2.9	-0.5	
		0	-3.8	-1.6	-4.0	
			0.2	0.6	-1.0	Pro4
			0.3	-0.1	-2.4	
			0.3	-0.2	-1.3	
				1.4	-3.6	Gly5
				1.3	-4.1	
				1.3	-3.3	
					1.4	Pro6
					1.5	
					-1.4	

Вклад невалентных взаимодействий в общую энергию в этих конформациях изменяется в энергетическом интервале (-18.8) - (-13.8) ккал/моль. Этот интервал соответствует энергетическому интервалу относительных энергий. Глобальной конформацией молекулы является  $B_{21}B_2B_2BLR$ . Данная конформация выгодна по невалентным и торсионным взаимодействиям (см. табл. 3). В этой конформации N-концевой тетрапептидный участок находится в развернутой форме основной цепи, а C-концевой дипептидный фрагмент – в полуразвернутой форме. Образуются эффективные взаимодействия между His2-Phe3 (-2.9 ккал/моль), Phe3-Pro4 (-4.7 ккал/моль), Phe3-Pro6 (-2.4 ккал/моль), Gly5-Pro6 (-3.6 ккал/моль) (таблица 4). Конформация  $B_{21}B_2B_2RPR$  с относительной энергией 0.9 ккал/моль от глобальной отличается конформацией C-концевого трипептидного фрагмента Pro-Gly-Pro. Конформация  $R_{32}B_1B_3RBR$  шейпа feefe от глобальной отличается расположением в пространстве первого остатка Glu1. Поэтому, относительная энергия на 0.6 ккал/моль выше глобальной. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в этой конформации соответствует взаимодействиям глобальной конформации (см. табл. 4).

Таблица 5 – Геометрические параметры (град) оптимальных конформаций молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro

Остаток	Конформации		
	B <sub>21</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> BLR	B <sub>21</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> RPR	R <sub>32</sub> B <sub>1</sub> B <sub>3</sub> RBR
Glu1	-99 139 -179 -178 61 79	-99 139 -179 -178 61 79	-88 -36 177 73 -177 91
His2	-118 135 175 177 91	-118 135 177 177 89	-133 157 -179 61 69
Phe3	-101 128 180 180 87	-101 130 -173 -176 86	-140 152 164 -57 89
Pro4	-60 120 -176	-60 -62 -175	-60 -57 174
Gly5	60 69 -179	128 -72 173	-130 83 180
Pro6	-60 -54 179	-60 -51 179	-60 -55 179
U <sub>отн.</sub>	0	0.9	0.6

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

Теоретический конформационный анализ гексапептидной молекулы Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro привел к такой структурной организации молекулы, которая не исключает реализацию молекулой целого ряда функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

#### Список литературы / References:

1. Шевченко К.В., Дулов С.А., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Шевченко В.П., Радилев А.С., Мясоедов Н.Ф. Устойчивость His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro к действию лейцинаминопептидазы, карбоксипептидазы Y и ферментным системам назальной слизи, крови и плазмы крови крыс. *Биоорганическая химия*, 2016, т. 42, № 2, с. 171-181. [Shevchenko K.V., Dulov S., Andreeva L.A., Nagaev I.Yu., Shevchenko V.P., Radilov A.S., Myasoedov N.F. Stability of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro to Leucine Aminopeptidase, Carboxypeptidase Y, Nasal Slime, Blood and Plasma of Rats. *Journal of Bioorganic Chemistry*, 2016, vol. 42, no. 2, pp. 171-181 (In Russ.)]
2. IUPAC-IUB, Quantiby, Units and Sybbols in Physical Chemistry. *Blackwell Scientific Publications*, 1998, vol. 39.
3. Akhmedov N.A., Tagiyev Z.H., Hasanov E.M., Akverdieva G.A. Theoretical conformational analysis of the bovine adrenal medulla 12 residue peptide molecule. *J.Molecular Structure*, 2003, vol. 646, pp. 75-80.
4. 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.
5. Гаджиева Ш.Н., Ахмедов Н.А., Масимов Э.А., Годжаев Н.М.. Пространственная структура молекулы Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>. *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-NH<sub>2</sub>. *Biophysics*, 2013, vol. 58, pp. 587-590 (In Russ.)]

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОЛИГОМЕРНОГО БЕЛКА С ПРИСОЕДИНЁННЫМИ АМИЛОИДОГЕННЫМИ ПЕПТИДАМИ.

Балобанов В.А., Михайлина А.О., Турчина А.И., Бычкова В.Е.  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт белка РАН  
ул. Институтская, 4, г. Пушкино, Московская область, 142290, РФ  
e-mail: uralm62@rambler.ru

**Аннотация.** Поиск возможностей управлять образованием амилоидных белковых фибрилл является целью многих исследований. Для остановки и инициации процесса роста амилоидных фибрилл А-бета пептида на его основе были спроектированы мутантные пептиды, несущие замены аминокислотных остатков в ключевых положениях на пролин. Для исследования механизма действия этих пептидов была спроектирована гибридная конструкция в основе которой лежит термостабильный гексамерный белок Hfq к которому присоединены амилоидогенные пептиды. Эта конструкция была получена, выделена и очищена. Была протестирована стабильность и способность к агрегации при нагревании. Результаты экспериментов подтверждают предположения высокой стабильности и стойкости к агрегации полученной конструкции по сравнению с гибридным белком на основе тиоредоксина, который использовался ранее. Эти результаты позволяют использовать разработанную конструкцию в исследованиях амилоидообразования.

**Ключевые слова:** амилоидообразование, гибридные белки, белковая инженерия, тиоредоксин, Hfq.