

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ МОЛЕКУЛ LEU-ГАЛЛАТОСТАТИНА-4, ДРОСТАТИНА-3, ШИСТОСТАТИНА-6 И АЛЛАТОСТАТИНА-4

Велиева Л.И., Алиев Р.Э.

Бакинский Государственный Университет

ул. З.Халилова, 23, Баку, AZ 1148, Азербайджан; e-mail: Lala\_Veliyeva@rambler.ru

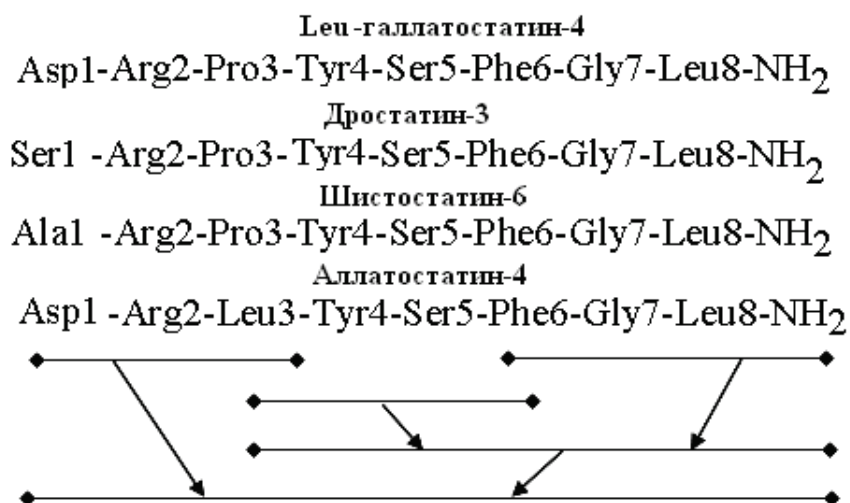
Поступила в редакцию: 05.05.2018

**Аннотация.** Одной из актуальных проблем в современной науке является поиск и целенаправленный синтез соединений, используемых для регуляции численности вредителей сельскохозяйственных культур. К числу таких соединений относятся молекулы Leu-галлатостатин-4, дростватин-3, шистостатин-6 и аллатостатин-4, которые принадлежат семейству аллатостатинов и играют ключевую роль в регуляции процессов синтеза и выделения ювенильных гормонов у различных видов насекомых, в частности, *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria*. Важную роль в реализации функций аллатостатинов играют их конформационные свойства и трехмерная пространственная организация, изучение которых необходимо для понимания механизмов функционирования этих соединений на молекулярном уровне. В данной работе методами теоретического конформационного анализа и молекулярной динамики и на основе поэтапного подхода, проведено исследование пространственной структуры, конформационных свойств и подвижность боковых цепей этих соединений.

**Ключевые слова:** *нейропептиды; структура; конформационный анализ; молекулярная динамика.*

### ВВЕДЕНИЕ

Аллатостатины, синтезируемые нейросекреторными клетками мозга различных видов насекомых [1-3] ингибируют синтез и выделение ювенильных гормонов в процессе онтогенеза насекомых и участвуют в нейротрансмиссии и регуляции функций нервной системы. Важнейшим аспектом в исследованиях функциональной активности этих соединений является изучение молекулярных основ механизма их действия и создание эффективных аналогов этих соединений с пролонгированным эффектом действия. Целью настоящего исследования явилось изучение пространственной структуры, конформационных свойств и электронно-динамических характеристик молекул Leu галлатостатина-4, дростватина-3, шистостатина-6 и аллатостатина-4, секретируемых нейросекреторными клетками мозга насекомых *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria*. Все эти молекулы являются октапептидами, содержат одинаковую последовательность аминокислотных остатков на участке 4-8 пептидной цепи и различаются лишь структурой аминокислотного остатка в положении 1 и 3 пептидной последовательности (рис. 1). В работе проведен сопоставительный анализ результатов, полученных полуэмпирическими методами молекулярной механики и квантовой химии [4-7]. Динамические свойства молекул изучались на основе метода молекулярной динамики. Все расчеты были проведены с помощью вычислительных компьютерных программ, апробированных на большом классе биологически активных соединений-антибиотиков, гормонов, полипептидов и белков.



**Рисунок 1.** Аминокислотная последовательность и схема поэтапного расчета молекул Leu галлатостатина-4, дростватина-3, шистостатина-6 и аллатостатина-4

МЕТОД И РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА

Моделирование структуры молекул проводилось методом теоретического конформационного анализа с учетом полярного окружения атомов на основе пакета прикладных компьютерных программ [8]. Используемые в работе полуэмпирические потенциальные функции и их параметризация были взяты из работы [4].

Пространственная структура молекул изучены на основе стабильных конформаций метиламидов N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот с учетом различных ориентаций их боковых цепей. Поэтапный расчет пространственной структуры этих нейропептидов включал изучение конформационных состояний последовательно наращиваемых фрагментов согласно схеме, приведенной на рисунке 1.

Согласно результатам исследования нейропептиды - Leu галлатостатин-4, дростатин-3, шистотатин-6 и аллатостатин-4 обладают компактной пространственной структурой и содержат  $\alpha$ -спиральный сегмент, включающий остатки Arg2-Pro3(Leu3)-Tyr4-Ser5-Phe6-Gly7-Leu8 (рис. 2).

Низкоэнергетические конформационные состояния молекул нейропептидов стабилизированы водородными связями, в образовании которых участвуют атомы основной цепи остатков Arg2 и Ser5, а также функционально активные участки их боковых цепей (табл. 1).

Следует отметить, что именно остаток аргинина в положении 2 пептидной цепи образует максимально большое число внутримолекулярных контактов, в то время как алифатическая боковая цепь Leu8 ориентирована в сторону от пептидной цепи. Боковые цепи двух других остатков Tyr4 и Phe6 также ориентированы в окружающую среду, поэтому можно утверждать, что молекулы имеют гидрофобную оболочку, которая и будет определять их функциональную активность при взаимодействии с рецепторными участками белков.

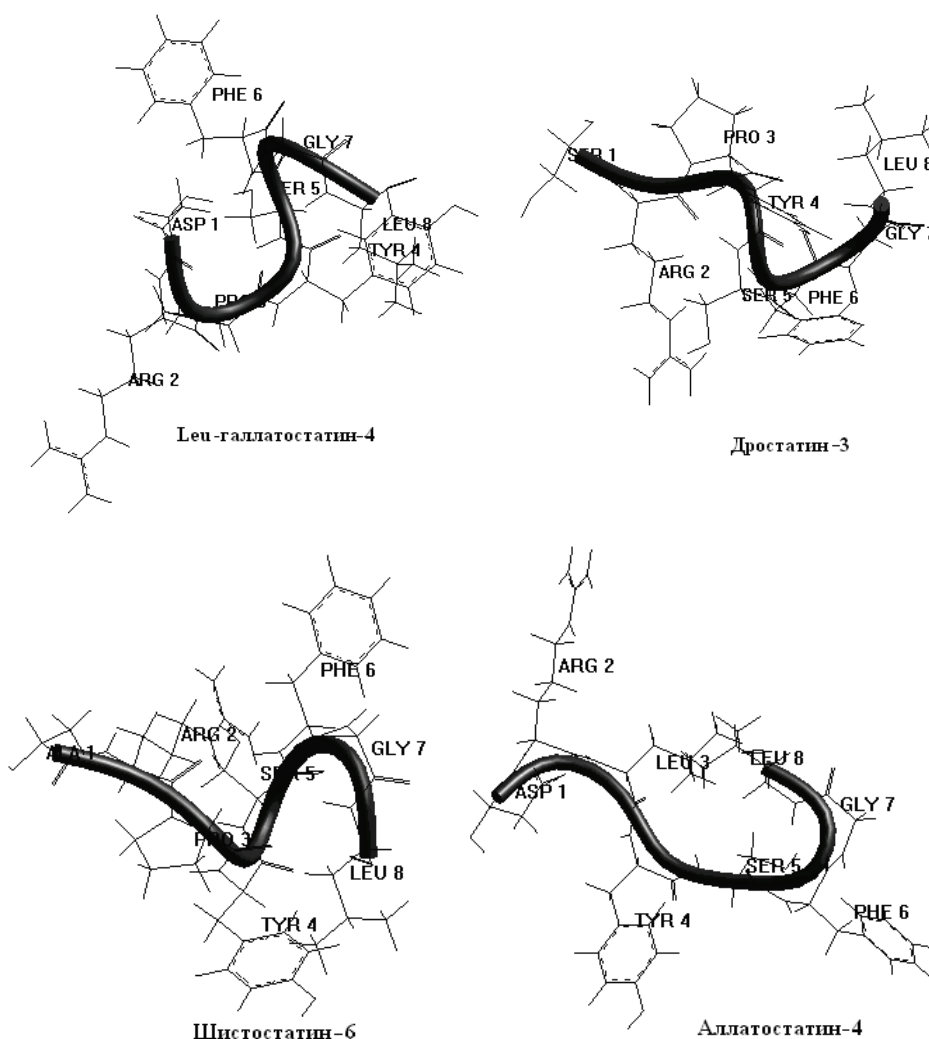


Рисунок 2. Структура молекул Leu-галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатина-4 по данным теоретических расчетов

**Таблица 1.** Водородные связи молекул Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатина-4

Молекулы	Водородная связь	Межатомные расстояния (Å)
Leu галлатостатин-4	(Asp1) CO...HN (Arg2)	2,61
	(Arg2) CO...HN (Tyr4)	2,80
	(Ser5) NH...OH (Leu8)	2,55
	(Ser5) CO...HN (Leu8)	2,93
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2,01
Дростатин-3	(Ser1) NH...OH (Ser1)	2,48
	(Ser1) OH...HN (Arg2)	2,21
	(Arg2) CO...HN (Ser5)	2,10
	(Arg2) CO...HN (Phe6)	2,39
	(Pro3) CO...HN (Leu8)	2,41
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2,02
Шистотатин-6	(Arg2) CO...HN (Ser5)	2,10
	(Arg2) CO...HN (Phe6)	2,02
	(Pro3) CO...HN (Leu8)	2,46
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2,07
Аллатостатин-4	(Asp1) CO...HN (Arg2)	2,83
	(Tyr4) CO...HN (Gly7)	2,75
	(Ser5) NH...OC (Ser5)	2,50
	(Phe6) CO...HN (Leu8)	2,12

На основе количественной оценки стабильности и пределов конформационной подвижности двугранных углов вращения в основной и боковых цепях, составляющих молекулу аминокислотных остатков, была установлена пространственная структура этих соединений. Глобальный минимум конформационной энергии и равновесная геометрическая конфигурация молекул были найдены путем поиска стационарных точек на многомерной потенциальной поверхности исследуемых молекул (табл.2). Установлено, что в глобальной конформации участок пептидной цепи Leu3-Leu8 в аллатостатине-4 формирует  $\beta$ -поворот, конформационная подвижность которого ограничена по сравнению с участком Asp1-Leu3 на N-конце пептидной молекулы.

Полученные результаты были подтверждены также исследованием молекулярно-динамических свойств этих соединений. Молекулярная динамика молекул, проведенная в условиях вакуума и в водной среде в течение 30 пикосекунд, выявила устойчивость структур к действию молекул воды. Установлено, что эти соединения сохраняют виток  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -изгибы несмотря на образование большого числа межмолекулярных водородных связей с молекулами воды. Такие связи не вносят существенного вклада в энергию, однако они участвуют в дополнительной стабилизации пространственных структур молекул. Наличие гидрофобной поверхности подтверждают результаты исследования распределения электронной плотности и молекулярного электростатического потенциала.

Полученные в данном исследовании результаты будут использованы для изучения зависимости структурных и электронно-динамических свойств молекул с функциональными характеристиками и биологической ролью в процессах ингибирования.

**Таблица 2.** Энергетические вклады глобальных конформаций молекул Leu-галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатина-4

Нейропептиды	Энергетические вклады (ккал/моль)			
	Е <sub>нев</sub>	Е <sub>эл</sub>	Е <sub>торс</sub>	Е <sub>полн</sub>
Leu-галлатостатин-4	-48,34	2,49	5,26	-41,59
Дростатин-3	-45,23	3,66	3,07	-38,51
Шистотатин-6	-43,09	3,39	3,26	-35,86
Аллатостатин-4	-44,30	3,00	4,30	-36,90

**Список литературы / References:**

1. Lenz C., Williamson M. et al. Molecular cloning and genomic organization of a second probable allatostatin receptor from *Drosophila melanogaster*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, vol. 273, no. 2, pp. 571-577.
2. Hewes R.S., Taghert P.H. Neuropeptides and Neuropeptide Receptors in the *Drosophila melanogaster* Genome. *Genome Res.*, 2001, vol. 11, no. 6, pp. 1126-1142.

3. Audsley N., Weaver R.J. et al. Juvenile hormone biosynthesis by corpora allata of larval tomato moth, *Lacanobia oleracea*, and regulation by *Manduca sexta* allatostatin and allatotropin. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2000, vol. 30, no. 8-9, pp. 681-689.
4. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides: Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interaction for naturally occurring amino acid. *Phys. Chem.*, 1975, vol. 79, pp. 2361-2381.
5. Mills I., et al. *IUPAC-IUB Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988, vol. 39.
6. Balabaev N.K., Lemak A.S. Molecular dynamics simulation of ferredoxin in different electronic states. *Laser Spectroscopy of Biomolecules*, E.I. Korppi-Tommola, Ed., Proc. SPIE 1921, 1993, pp. 375-385.
7. Brooks B.R., Brucoleri R.E., Olafson B.D., States D.J., Swaminathan S., Karplus M. CHARMM: A program for macromolecular energy minimization, and dynamics calculations. *J.Comput.Chemistry*, 1983, vol. 4, no. 2, pp. 187-217.
8. Maksumov I.S., Ismailova L.I., Gojayev N.M. Program for semiempirical calculation of conformations of molecular complexes on a computer. *Journal of Structural Chemistry*, 1983, vol. 24, no. 4, pp.147-148.

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SPATIAL STRUCTURE OF LEU-CALLOTOSTATIN-4, DROSTATIN-3, SHISTOSTATINE-6 AND ALLATOSTATINE-4 MOLECULES

Veliyeva L.I., Aliyev R.E.

Baku State University

Z. Khalilov str., 23, AZ 1148, Baku, Azerbaijan; e-mail: Lala\_Veliyeva@rambler.ru

**Abstract.** One of the urgent problems in contemporary science is the searching and targeted synthesis of compounds, which is used to regulate the number of pests of agricultural crops. The molecules Leu-gallatostatin-4, drostatin-3, schistostatin-6 and allatostatin-4, which belong to the family of allatostatin and play a key role in regulating the processes of synthesis and isolation of juvenile hormones in various insect species, in particular, *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria* are among these compounds. An important role in the realization of the functions of allatostatin is played by their conformational properties and three-dimensional spatial organization, the study of which is necessary for understanding the mechanisms of the functioning of these compounds at the molecular level. In this paper, methods of theoretical conformational analysis and molecular dynamics and based on a step-by-step approach are used to study the spatial structure, conformational properties, and mobility of the side chains of these compounds.

**Key words:** *neuropeptides; structure; conformational analysis; molecular dynamics.*