

СТРУКТУРНЫЕ И КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛЫ ГИЛАМБАТИНА

Агаева Г.А., Сеферли Г.Р., Годжаев Н.М.

Бакинский государственный университет

ул. З. Халилова, 23, г. Баку, AZ1148, Азербайджан; e-mail: gulshen@mail.ru

Поступила в редакцию: 09.07.2020

Аннотация. Молекула гиламбатина по своим структурным особенностям и функциональным действиям относится к тахикининовым нейропептидам. Расчет стабильных конформационных состояний фрагментов молекулы позволил определить локальные элементы вторичной структуры и энергетически предпочтительную взаимную ориентацию остатков в стабильных конформационных состояниях фрагментов. В полученных стабильных конформационных состояниях фрагментов были уточнены и энергетически оценены взаимовыгодные взаимодействия боковых цепей остатков и водородные связи. Расчет показал, что С-концевой пентапептид молекулы энергетически предпочтительно формирует алфа-спиральную конформацию, стабилизированную образованием водородных связей между атомами концевых групп. На основе рассчитанных значений двугранных углов были построены визуальные модели энергетически предпочтительных конформационных состояний исследуемых участков молекулы гиламбатина.

Ключевые слова: гиламбатин, тахикинин, фрагмент, конформация, метод молекулярной механики.

Гиламбатин состоит из двенадцати аминокислотных остатков и впервые был выделен из кожи африканской лягушки *Hylambates maculatus* [1]. Однако в отличие от других тахикининов, гиламбатин обладает остатком метионилметионина на С-конце, а не С-концевым трипептидом -Gly-Leu-Met-NH₂, который до сих пор был характерной особенностью всех членов семейства тахикининов. Кроме того, было показано, что вводимый внутривенно гиламбатин значительно повышает уровень глюкозы и инсулина в плазме крови, но на секрецию глюкагона то не влияет [1]. Этот механизм действия не наблюдается у других тахикининовых нейропептидов и тем самым если в ткани млекопитающих присутствует гиламбатин, то, он может играть существенную роль в регуляции углеводного обмена. Молекула гиламбатина оказалась более активной по отношению к тахикининовым рецепторам NK1 и NK2, чем другие тахикинины. В работе [2] было проведено исследование структурно-функциональных взаимосвязей 12 фрагментов гиламбатина на сократительную активность гладкой мускулатуры. Была установлено, все фрагменты С-концевой части молекулы в той или иной степени проявляют данную активность нативной молекулы. Поэтому создание высокоактивных антагонистов рецепторов NK1 и NK2 на основе гиламбатина позволит блокировать или стимулировать его физиологические воздействия в лечении ряда заболеваний.

В данной работе было проведено исследование конформационных свойств отдельных фрагментов молекулы гиламбатина, методом молекулярной механики. Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работах [4,5].

При расчете стабильных конформаций фрагментов учитывались невалентные и электростатические взаимодействия, водородные связи и торсионные потенциалы. Параметризация потенциальных функций была аппроксимирована к условиям полярной среды: величина диэлектрической проницаемости принята равной 10 [5], а водородные связи предполагались ослабленными (максимальная энергия при $r_0=1,8$ Å составляла -1,5 ккал/моль. Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работах [4, 5].

При обсуждении результатов расчета была использована принятая классификация пептидных структур [5]. Выбор структурных вариантов при расчете конформаций отдельных пептидов осуществлялся на основе известных значений двугранных углов (ϕ и ψ) соответствующих низкоэнергетическим областям конформационной карты R,B,L и P для каждого монопептида. Для всех неглициновых монопептидов варианты составлялись из R, B и L областей.

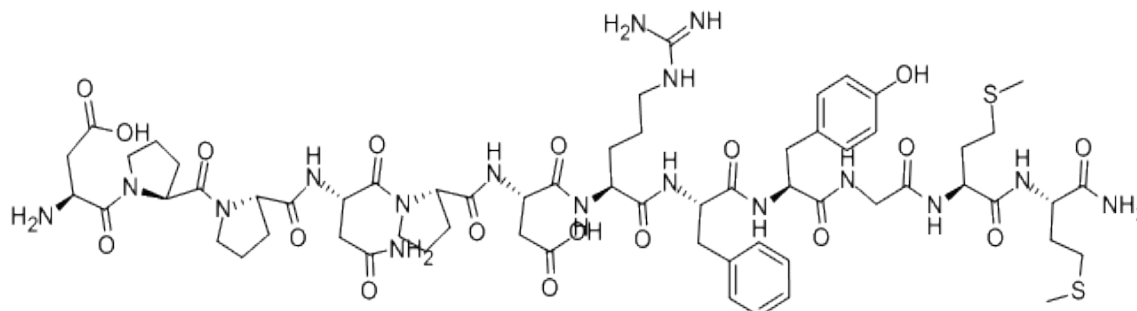


Рисунок 1. Первичная структура тахикининового пептида гиламбатина DPPDPNRFYGMMAмид

Таблица 1. Энергетические параметры внутримолекулярных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях дипептида L-Met-L-Met

Шейп	Конформация	Энергетические параметры, ккал/моль				
		$E_{нев}$	$E_{эл.}$	$E_{тор.}$	$E_{общ.}$	$E_{отн.}$
f	R ₂₂ R ₃₂	-6,8	1,5	0,6	-4,6	0
	R ₁₂ R ₃₂	-5,0	0,9	0,6	-3,8	0,8
	R ₃₁ R ₃₁	-4,9	1,3	0,1	-3,6	1,0
	R ₃₂ R ₁₂	-5,6	1,5	0,2	-3,0	1,6
	B ₂₁ L ₃₂	-4,3	0,9	1,6	-2,2	2,4
e	B ₂₁ B ₂₁	-5,9	0,8	0,6	-4,3	0,3
	B ₃₃ B ₃₂	-5,3	0,9	0,5	-3,9	0,7
	B ₂₂ B ₃₂	-5,1	0,8	0,5	-3,7	0,8
	B ₂₂ B ₂₂	-5,0	0,9	0,5	-3,5	1,1
	L ₂₃ B ₂₃	-4,3	0,9	1,0	-2,3	2,3
	L ₂₁ B ₁₂	-4,4	1,4	0,9	-2,0	2,6

Конформационное исследование фрагментов гиламбатина проводилось на основе низкоэнергетических структур, составляющих его свободных монопептидов. Начальные структурные варианты для расчета оптимальных конформаций составлялись с учетом всех возможных для фрагмента шейпов. При выборе вариантов боковые цепи остатков пептида варьировались таким образом, чтобы создать максимальное количество, стабилизирующих структуру, межостаточных взаимодействий. Для определения оптимальных конформаций составлялись соответствующие структурные варианты. В таблице 1 приведены энергетические параметры внутримолекулярных взаимодействий в стабильных конформациях оригинального дипептида L-Met-L-Met в двух возможных шейпах- e-развернутом и f- свернутом формах. Как видно данный дипептид одинаково стабильно формирует оба шейпа пептидной цепи. Расчет конформаций C-концевого пентапептида Phe-Туг-Gly-Met-Met показал, что самая низкоэнергетическая конформация фрагмента формирует один виток правой α -спирали, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью между H-атомом, связанным с электроотрицательным атомом азота пептидной цепи первого остатка и атомом кислорода карбонильной группы пятого по счету остатка. В таблице 2 представлены энергетические вклады различных внутримолекулярных взаимодействий в оптимальных конформациях C-концевого пентапептида гиламбатина. В интервал относительной энергии 0-5 ккал/моль кроме α -спиральных структур попадают также конформации двух типов, которые также характеризуются образованием стабильных ди- и трипептидных межостаточных взаимодействий. Во всех низкоэнергетических конформациях молекулы пентапептида основополагающий стабилизирующий вклад вносят невалентные взаимодействия, а электростатические взаимодействия, из-за наличия гидрофобных остатков, вносят незначительный вклад. Наличие в пентапептиде остатков с громоздкими циклическими боковыми цепями таких как Туг и Phe, способствует образованию эффективных межостаточных взаимодействий в большинстве конформаций фрагмента. На основе рассчитанных значений двугранных углов были построены визуальные модели энергетически предпочтительных конформационных состояний исследуемых участков молекулы гиламбатина. На рисунке 1 показана молекулярная модель альфа-спирального витка C-концевого пентапептида гиламбатина.

Таблица 2. Энергетические параметры внутримолекулярных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях C-концевого пентапептида гиламбатина

№	Конформация	Энергетические параметры, ккал/моль				
		$E_{нев}$	$E_{эл.}$	$E_{тор.}$	$E_{общ.}$	$E_{отн.}$
1	R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-22,9	4,0	3,0	-16,6	0
2	B ₂ R ₂ RR ₂₁ R ₃₂	-22,7	4,5	4,8	-13,4	3,2
3	R ₂ B ₂ PB ₂₂ B ₂₂	-18,3	3,7	2,3	-12,4	4,2
4	B ₂ B ₃ BB ₂₁ B ₂₁	-15,8	3,7	1,6	-10,5	6,1
5	B ₂ B ₃ RB ₂₁ B ₂₁	-15,7	4,0	1,4	-10,3	6,3
6	B ₂ B ₁ BB ₂₁ R ₂₂	-16,8	3,8	3,1	-9,9	6,7
7	R ₂ B ₁ PL ₃₂ B ₃₂	-15,6	3,8	2,2	-9,7	6,9
8	R ₂ B ₁ LB ₂₂ R ₂₂	-14,5	4,0	1,5	-9,0	7,6
9	B ₂ B ₂ LR ₂₂ B ₂₂	-14,2	3,9	1,4	-8,8	7,8
10	B ₂ B ₂ PL ₂₂ B ₃₂	-13,3	4,0	1,8	-7,7	8,9
11	R ₂ B ₁ BR ₂₁ B ₁₂	-16,8	4,1	2,6	-7,0	9,6
12	R ₂ B ₁ BB ₂₂ B ₂₂	-15,4	3,7	5,5	-6,1	10,5

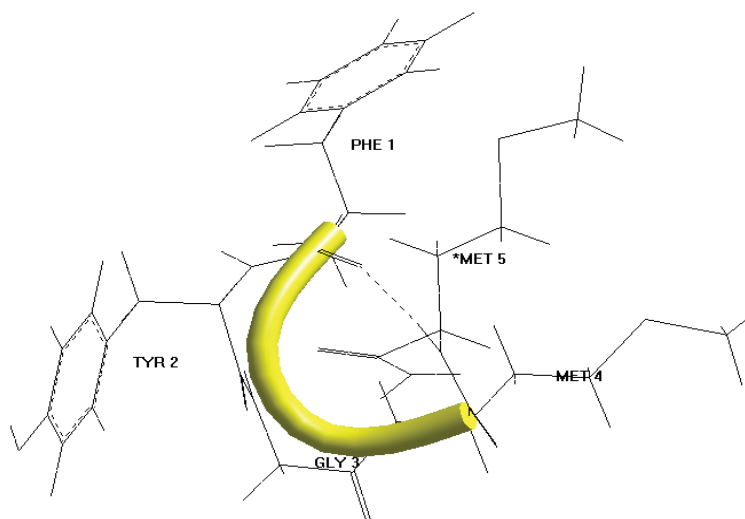


Рисунок 1. Молекулярная модель энергетически наиболее предпочтительных пространственной структуры С-концевого пентапептида. Желтой линией указан пептидный остов молекулы

Таким образом, можно предположить, что С-концевой пентапептид Phe-Тур-Гли-Мет-Мет самопроизвольно принимает α -спиральную конформацию, поскольку из всех возможных форм именно эта форма является наиболее стабильной, т.е. обладает наименьшей внутримолекулярной энергией. При образовании этой конформации ни одна из боковых цепей остатков, входящих в аминокислотную последовательность, не вносит стерических затруднений. Именно α -спиральная конформация благоприятствует образованию эффективных ди-, три- и тетрапептидных межостаточных взаимодействий.

Расчет стабильных конформационных состояний фрагментов молекулы гиламбатина позволил определить локальные сегменты вторичной структуры и энергетически предпочтительную взаимную ориентацию остатков в стабильных конформационных состояниях фрагментов. В полученных стабильных конформационных состояниях были уточнены и энергетически оценены взаимовыгодные взаимодействия боковых цепей остатков и водородные связи

Список литературы / References:

1. Güllner H.G., Harris V., Yajima H., Unger R.H., Hylambatin, a structurally unique tachykinin: effects on insulin and glucagon secretion. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, 1984, vol. 272, no. 2, pp. 304-309.
2. Inoue A., Fukuyasu T., Nakata Y., Yajima H., Nomizu M., Inagaki Y., Asano K., Segawa T. Structure-activity relationship of hylambatin and its fragments as studied in the guinea-pig ileum. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1988, vol. 40, iss. 1, pp. 72-73.
3. Maksumov I.S., Ismailova L.I., Godjaev N.M, The program for semiempirical calculation of conformations of the molecular complexes *J. Struct. Khim.*, 1983, vol. 24, pp. 147-148.
4. Agaeva G.A., Agaeva U.T., Godjaev N.M, The spatial organization of human hemokinin-1 and mouse/rat hemokinin-1 molecules. *Biophysics*, 2015, vol. 60, pp. 365-377.

THE STRUCTURAL AND CONFORMATIONAL PARTICULARITIES OF FRAGMENTS OF HYLAMBATIN MOLECULE

Agaeva G.A., Seferli G.R., Godjaev N.M.

Baku State University, Z.Khalilov str., 23, Baku, Azerbaijan, Az1148; e-mail: gulshen@mail.ru

Abstract. The molecule hylambatin on its structured particularities and physiologic functions pertains to tachykinin neuropeptides. The molecule hylambatin on its structured particularities and physiologic functions pertains to tachykinin neuropeptides. The spatial structure and conformational properties of some fragments of hylambatin tachykinin peptide have been investigated by molecular mechanics method. It is known that this molecule has different dipeptide segment L-Met-L-Met at the C-terminus in change from tachykinins. As results of given investigation were determined the conformational properties of some dipeptide, tripeptide, tetrapeptide and pentapeptide fragments of hylambatin. The calculation of stable conformational states of fragments of the molecule has allowed to define the local elements of the secondary structure and energy preferred mutual orientation of residues in stable structures. Calculations showed that C-terminal pentapeptide of hylambatin molecule preferentially adopt the alpha-helical conformation, stabilized by hydrogen bonds between the end groups of molecule. On the base of calculated values of dihedral angles of stable conformations of fragments have been constructed their molecular models.

Key words: hylambatin, tachykinin, fragment, conformation, molecular mechanics method.