

ЭЛЕКТРОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ КОНФОРМАЦИОННЫХ СОСТОЯНИЙ БЕТА-АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА (25-35)

Агаева Г.А.¹, Наджафова Г.З.²

¹ Институт физических проблем, Бакинский государственный университет
ул. Захара Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан

² Азербайджано-Французский Университет УФАЗ
ул. Низами, 183, г. Баку, AZ-1010, Азербайджан; e-mail: gulshen@mail.ru

Поступила в редакцию 12.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0583

Аннотация. Методами молекулярного моделирования исследованы электронные характеристики стабильных конформационных состояний бета-амилоидного пептида (25-35). Бета-амилоидный пептид (A β) является основным компонентом сенильных бляшек, обнаруживаемых в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. A β (25-35) фрагмент молекулы с аминокислотной последовательностью Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met. Показано, что конформационные особенности молекулы во многом определяются ее окружением, поэтому целью настоящей работы было изучение различий конформаций бета-пептида амилоида (25-35) в вакууме и в слабополярной среде методами молекулярной механики и квантово-химических расчетов. Исследования были проведены в два этапа: 1) определены геометрические и энергетические параметры низкоэнергетических конформационных состояний указанного пептида, 2) рассчитаны электронные характеристики установленных низкоэнергетических конформаций данных молекулы. Расчеты показали, что конформационное поведение этого пептида может быть описано набором подобных низкоэнергетических конформаций, имеющих α -спиральную структуру на C-концевой последовательности. Было показано также, что низкоэнергетические структуры амилоидного бета-пептида (25-35) обладают наиболее благоприятными дисперсионными контактами и, следовательно, можно ожидать, что они станут наиболее предпочтительными в слабополярной среде, когда электростатические взаимодействия не играют существенной роли. Были также исследованы допустимые изменения значений двугранных углов амилоидного бета-пептида (25-35) в энергетически предпочтительной конформации и стабильность элементов вторичной структуры. Были получены и сопоставлены распределение электронной плотности и эквипотенциальные поверхности в энергетически предпочтительных конформациях бета-амилоидного пептида (25-35). Квантовохимический расчет показал, что наиболее большие отрицательные заряды в пептиде сконцентрированы именно на атомах кислорода карбонильных групп и атомах азота аминогруппы. Были получены и сопоставлены распределение электронной плотности и эквипотенциальные поверхности в энергетически предпочтительных конформациях бета-амилоидного пептида (25-35).

Ключевые слова: бета-амилоидный пептид (25-35), квантово-химический расчет, метод молекулярной механики, конформация.

Знание конформационного поведения биологически активных пептидов позволяет более рационально исследовать механизм действия и структурно-функциональные связи этих молекул. Бета-амилоидный пептид (A β) является основным компонентом сенильных бляшек, обнаруживаемых в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. A β (25-35) фрагмент молекулы с аминокислотной последовательностью Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met, которая содержит как гидрофильные, так и гидрофобные остатки, является биологически активным фрагментом A β [1-3].

Под термином "пространственное строение" подразумевают положение в пространстве ядер атомов, составляющих данную молекулу. Как известно, положение же электронов, т.е. распределение электронной плотности в молекуле, называют электронным строением. Очевидно, что пространственное и электронное строение молекулы тесно взаимосвязаны: при изменении положения ядра меняется электронное строение. Перемещение одних атомных групп относительно других меняет электронное распределение и геометрические параметры, в результате меняется характер взаимодействия и функциональные свойства молекулы. Химическая реакция является наиболее важной предпосылкой для определения структурно-функциональных взаимосвязей, и, следовательно, электронная структура пептидной молекулы, содержащей как полярные, так и неполярные радикалы, является ключом для продуктивного пептид-рецепторного взаимодействия. Перемещение полярных групп в пределах пептидной молекулы в зависимости от заряда, электростатического поля или конформационного изменения играют важную роль в определении структуры и связывающих свойств молекулы. Было показано, что перемещение атомных зарядов при конформационных изменениях достигают нескольких десятых единиц заряда электрона. Этот эффект является одним из проявлений электронно-конформационного взаимодействия и может вносить существенный вклад в изменение энергии взаимодействия между функциональными группами и в изменение реакционной способности молекулы. Электронное строение молекулы бета-амилоидного пептида (25-35) изучалось с помощью полуэмпирического метода квантовой химии AM1, позволяющего количественно оценить суммарное влияние структурных изменений на распределение электронной плотности молекулы в целом и в любой ее части. С помощью этого комплекса

программ строились карты распределения электростатического потенциала, а также карты зарядовой плотности. Для установления пространственного строения исследуемого пептида в работе использовался метод молекулярной механики.

Для реализации поставленной цели необходимо решение задачи, которая предусматривает анализ полученных квантово-химическим методом величин, характеризующих электронное строение исследуемой молекулы – эффективных зарядов и электронных плотностей на атомах, энергетических характеристик и дипольных моментов. Кроме этого, интересно было проследить изменение перечисленных параметров α , следовательно, и протоноакцепторной способности потенциального реакционного центра в молекуле в зависимости от электронной природы растворителя и конформационной перестройки. Исследования были проведены в два этапа: 1) определены геометрические и энергетические параметры низкоэнергетических конформационных состояний указанного пептида, 2) рассчитаны электронные характеристики установленных низкоэнергетических конформаций данной молекулы. Исследование конформационных возможностей пептида (25-35) проводилось фрагментарно. В таблице 1 приведены величины относительной энергии стабильных структур в отдельных фрагментах $\text{A}\beta$ (25-35) пептида. Как видно из таблицы практически все С-концевые последовательности, кроме N-концевого тетрапептида, энергетически предпочтительно формируют спиральные структуры. Конформационное состояние каждого остатка определялось значениями двугранных углов φ , ψ и ω основной цепи и χ^i , боковых цепей. Введено понятие формы остатка, которое характеризует область (R, B, L или P) значений углов φ и ψ . Углы φ и ψ основной цепи в конформациях находятся из низкоэнергетических областей стерической карты: R ($\varphi, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$), B ($\varphi = -180^\circ \div 0^\circ, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$), L ($\varphi, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$) и P ($\varphi = 0^\circ \div 180^\circ, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$). Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работе [4]. Отсчет двугранных углов вращения φ, ψ, ω и χ^i проведен согласно общепринятой номенклатуре IUPAC-IUB [5]. Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы [6]. Расчеты электронной структуры проводились с использованием комплекса сервисных программ HyperChem v. 8.0 [7], позволяющего проводить квантово-химические расчеты молекул методом AM1.

Полученные расчеты показали, что пространственная структура этого пептида имеет тенденцию принимать α -спиральную конформацию от Lys28 до Met35. Ряд спектральных исследований показывают, что этот пептид имеют альфа-спиральные структуры в своих С-концевых областях. Показано, что конформационные особенности молекулы во многом определяются ее окружением, поэтому целью настоящей работы было изучение различий конформаций бета-пептида амилоида (25-35) в вакууме и в слабополярной среде методами молекулярной механики и квантово-химических расчетов. Расчеты показали, что конформационное поведение

Таблица 1. Величины относительной энергии стабильных структур в отдельных фрагментах $\text{A}\beta$ (25-35) пептида

Gly-Ser-Asn-Lys тетрапептид		Lys-Gly-Ala-Ile тетрапептид	
Форма пептидной цепи	Относительная энергия(kcal/mol)	Форма пептидной цепи	Относительная энергия (kcal/mol)
RRBB	0,0	RRRR	0,0
BRBB	1,1	BRRR	1,0
RRRR	2,4	BBRR	1,9
BBBB	2,7	RBRR	2,0
RBBB	2,8	RBBB	2,4
BRRR	2,9	BRBB	2,8
RBRR	3,2	RRRR	3,0
BBRR	3,2	RRBB	3,7
Ile-Ile-Gly-Leu-Met пентапептид		Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met октапептид	
Форма пептидной цепи	Относительная энергия (kcal/mol)	Форма пептидной цепи	Относительная энергия(kcal/mol)
RRRRR	0,0	RRRRRRR	0,0
RRBRR	3,0	BRRRRRR	1,6
BRBBB	3,1	BBRRRRR	5,4
RBBRR	3,1	RBRRRRR	6,6
BRBRR	3,6	RLRRRRR	7,1
RBBBB	3,7	RRRRBRR	7,3
RBBBBR	3,8	BRBRRRR	8,0
BBBBB	4,6	BRRBRBR	8,2

этого пептида может быть описано набором подобных низкоэнергетических конформаций, имеющих α -спиральную структуру на С-концевой последовательности. Было показано также, что низкоэнергетические структуры амилоидного бета-пептида (25-35) обладают наиболее благоприятными дисперсионными контактами и, следовательно, можно ожидать, что они станут наиболее предпочтительными в слабополярной среде, когда электростатические взаимодействия не играют существенной роли. Были также исследованы допустимые изменения значений двугранных углов амилоидного бета-пептида (25-35) в энергетически предпочтительной конформации и стабильность элементов вторичной структуры.

В представленной работе было исследовано как распределение заряда молекулы может быть связано с ее конформационными возможностями. Распределение атомного парциального заряда устойчивой конформации молекулы позволяет также прогнозировать взаимосвязь ее структурной и реакционной способности. На рис. 1(a) представлены энергетически предпочтительных конформаций молекулы. Как видно из рисунка в самой стабильной конформации молекулы образуется устойчивая водородная связь: Pe7CO...HNMet11 . Электростатический потенциал молекулы часто позволяет интерпретировать электрофильные и нуклеофильные свойства молекулы в основном и электронно-возбужденном состояниях. Электростатический потенциал чувствителен даже к малым изменениям молекулярной структуры. В последние годы это привело к использованию электростатического потенциала молекулы в качестве показателей реакционной и селективной способности молекулы. Области отрицательного потенциала обозначены пунктирными линиями, положительного потенциала – сплошными линиями. Сопоставление электростатического потенциала стабильных конформаций пептида (рис. 1) показало, что конформационные перестройки N-концевого участка молекулы, приводят к оттоку электростатического потенциала от N-конца на периферию молекулы. Из-за этого электростатический потенциал молекулы в С- конце пептида становится менее отрицательным, и форма его изменяется. Квантовохимический расчет показал, что наиболее большие отрицательные заряды в пептиде сконцентрированы именно на атомах кислорода карбонильных групп и атомах азота аминокетильной группы. На рисунке 1 приведены также распределение электронной плотности и эквипотенциальная поверхность в энергетически предпочтительных конформациях бета-амилоидного пептида (25-35). Поскольку предварительно, с помощью метода молекулярной механики были изучены конформационные возможности исследуемого пептида, определяющиеся в основном углами вращения вокруг связей, которые использовались в качестве исходных геометрических параметров для пептида. В таблице 2 приведены величины электронных характеристик для конформаций молекулы, рассчитанные по методу AM1. Как видно из таблицы 2, величины электронные характеристики распределения зарядов в отдельных случаях одинаковы, да и сами значения зарядов практически не меняются. Поэтому в дальнейшем расчеты проводились только с оптимизацией геометрических параметров заместителя бензольного кольца, тем самым прослеживая влияние другого заместителя на распределение электронной плотности бензольного кольца. При квантово-химическом расчете бета-амилоидного пептида (25-35) суммарный заряд системы был равен нулю, учитывалось 417 электронов, количество заселенных уровней 207 и исходное число орбиталей – 374.

Спиральные конформации пептида реализуются взаимодействием пептидных групп остова, т.е. орбиталями карбонильной группы и неподеленных электронных пар атомов азота и кислорода, что приводит к высокой полярности таких молекул и лабильности их электронного строения при перемещении и под влиянием межмолекулярных взаимодействий. Наличие в молекуле пептида двух потенциально реакционноспособных центров – атома кислорода карбонильной группы и атома азота аминокетильной группы – позволяет им в принципе образовывать два типа связей с молекулами донорами протона. На стабильность образующихся соединений значительно влияет делокализованная р-электронная система амидов $-\text{NH}_2$, способная перераспределять заряд на карбонильную группу – $\text{C}=\text{O}$ молекулы. В настоящее время известно, что если в молекуле пептида отсутствуют другие координационно-активные заместители, то в качестве акцептора протона при образовании комплексов выступает карбонильный кислород. Связь $\text{C}=\text{O}$ пептидной группы является эффективным акцептором протонов, обладает высокой химической активностью и способностью к образованию межмолекулярных комплексов. Расчеты показывают высокую электронную плотность вблизи атомов кислорода.

Результаты исследований показали, что предпочтительными конформациями бета-амилоидного пептида (25-35) являются пространственные структуры со стабильным спиральным участком в С-концевой части молекулы. Наши теоретические результаты могут быть важны для разработки состава и концентрации раствора для предупреждения отложения амилоида, наблюдаемого у пациентов с болезнью Альцгеймера. Эти результаты будут иметь значение для изучения того, как изменить условия для принятия необходимой конформации $\text{A}\beta_{25-35}$.

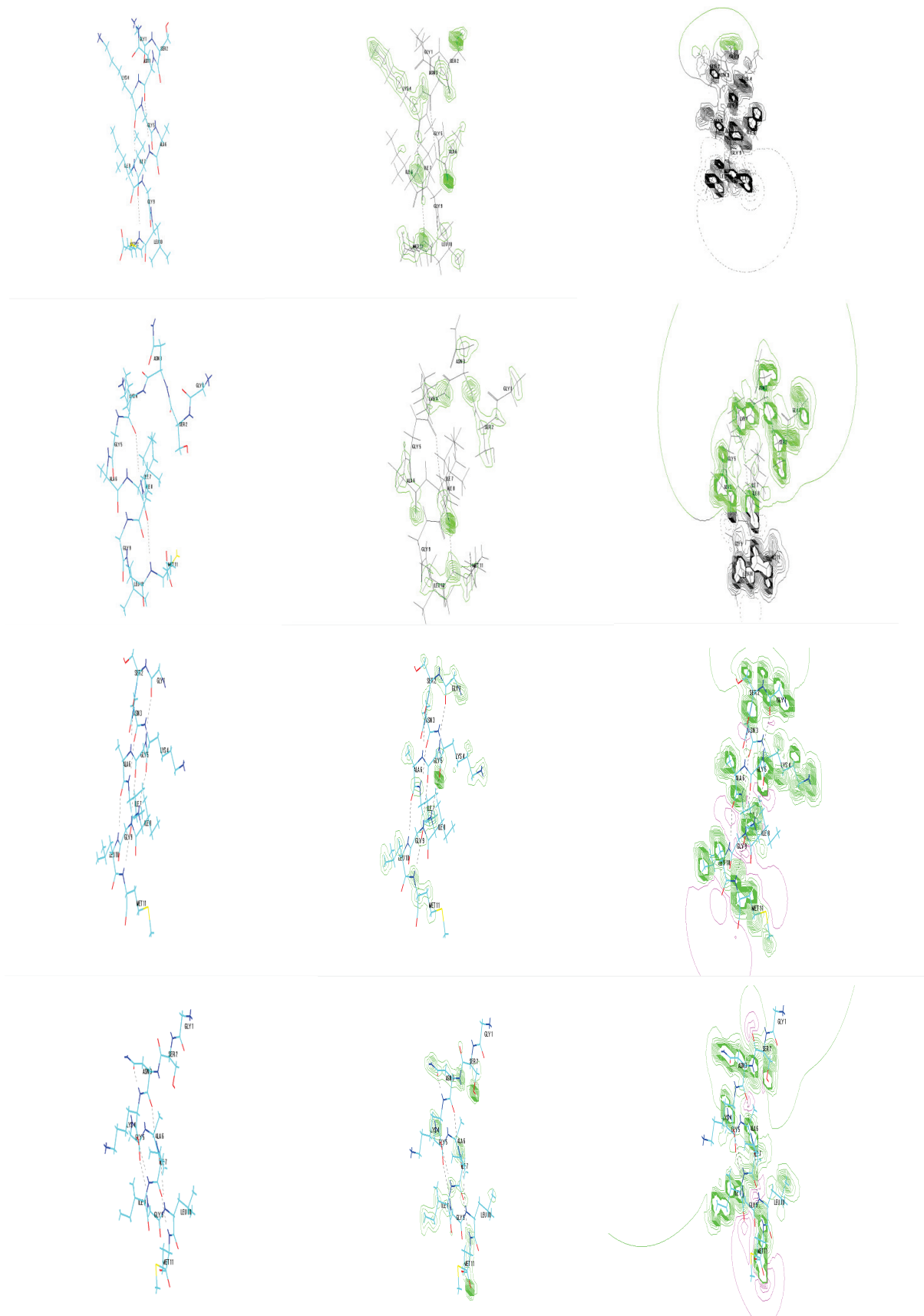


Рисунок 1. Молекулярные модели четырех энергетически наиболее предпочтительных пространственных структур бета-амилоидного пептида (25-35), распределения парциальных зарядов и электростатического потенциала соответственно

Таблица 2. Электронные характеристики в энергетически предпочтительных конформациях молекулы бета-амилоидного пептида (25-35)

Конформация	Полная энергия	Энергия связывания	Энергия изолированных атомов	Электронная энергия	Энергия взаимодействия ядер	Суммарный дипольный момент (Debay)
Конформер1	-328730	-14648	-314082	-5036778	4708048	39
Конформер2	-328730	-14637	-314082	-5078596	4749876	27
Конформер3	-328602	-14520	-314082	-4916048	4587446	33
Конформер4	-320702	-14435	-304082	-4847421	4526719	42

Список литературы / References:

1. Beyreuther K., Masters C.L. Alzheimer's disease: the ins and outs of amyloid. *Nature*, 1997, vol. 389, pp. 677-678.
2. Kohno T., Kobayashi K., Maeda T., Sato K., Takashima A. Three-dimensional structures of the amyloid β -peptide (25–35) in membrane-mimicking environment. *Biochemistry*, 1996, vol. 35, pp. 16094-16104.
3. Shanmugam G., Jayakumar R. Structural analysis of amyloid beta peptide fragment (25-35) in different microenvironments. *Biopolymers*, 2004, vol. 76, pp. 421-434.
4. Агаева Г.А., Агаева У.Т., Годжаев Н.М. Особенности пространственной организации молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы. *Биофизика*, 2015, т. 60, вып. 3, с. 457-470 [Agaeva G.A., Agaeva U.T., Gojaev N.M. Features of the spatial organization of human hemokinin-1 and mouse/rat hemokinin-1 molecules. *Biophysics*, 2015, vol. 60, iss. 3, pp. 457-470. (In Russ.)].
5. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and symbols for description of conformation of polypeptide chains. *Pure Appl. Chem.*, 1974, vol. 40, pp. 291-308.
6. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полуэмпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ. *Журнал структурной химии*, 1983, т. 24, № 4, с. 147-148 [Maksumov I.S., Ismailova L.I., Gojaev N.M. The program of semi-empirical calculation of conformations of molecular complexes on a computer. *Journal of Structural Chemistry*, 1983, vol. 24, no. 4, pp. 147-148 (In Russ.)].
7. Chem 3D Pro, "Molecular Modeling and Analysis", Cambridge Soft Corporation, 875 Massachusetts, 02139 U.S.A (2005).

ELECTRONIC PARAMETERS OF CONFORMATIONAL STATES OF ABETA-AMYLOID PEPTIDE (25-35)Agaeva G.A.¹, Najafova G.Z.²¹ Institute for Physical Problems, Baku State University
Z. Khalilov str. 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan² French-Azerbaijan University – (UFAZ) under Azerbaijan State Oil and Industry University
Nizami str. 183, Baku, AZ1010, Azerbaijan, e-mail: gulshen@mail.ru

Received 12.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0583

Abstract. The electronic characteristics of stable conformational states of beta-amyloid peptide (25-35) have been studied by molecular modeling methods. Beta-amyloid peptide (A β) is the main component of senile plaques found in the brains of patients with Alzheimer's disease. A β (25-35) fragment of a molecule with the amino acid sequence Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met. It has been shown that the conformational features of a molecule are largely determined by its environment; therefore, the aim of this work was to study the differences in the conformations of amyloid beta-peptide (25-35) in vacuum and in a low-polarity medium using the methods of molecular mechanics and quantum chemical calculations. The studies were carried out in two stages: 1) the geometric and energy parameters of the low-energy conformational states of the indicated peptide were determined, 2) the electronic characteristics of the established low-energy conformations of these molecule were calculated. Calculations showed that the conformational behavior of this peptide can be described by a set of similar low-energy conformations with structure on the C-terminal sequence. It has also been shown that the low-energy structures of the amyloid beta-peptide (25-35) have the most favorable dispersion contacts and, therefore, it can be expected that they will become most preferable in a low-polarity environment, when electrostatic interactions do not play a significant role. Permissible changes in the dihedral angles of the amyloid beta-peptide (25-35) in the energetically preferred conformation and the stability of secondary structure elements were also investigated. The distribution of electron density and equipotential surfaces in the energetically preferred conformations of the beta-amyloid peptide were obtained and compared (25-35). Quantum chemical calculations showed that the largest negative charges in the peptide are concentrated precisely on the oxygen atoms of the carbonyl groups and the nitrogen atoms of the amino group. The distribution of electron density and equipotential surfaces in the energetically preferred conformations of the beta-amyloid peptide (25-35) were obtained and compared.

Key words: beta-amyloid peptide (25-35), quant-chemical calculations method, molecular mechanics method, conformation.