



УДК 547.962 : 541.63

СОПОСТАВЛЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ  
МОЛЕКУЛ БРАДИКИНИНА И ИГЕРЦИНА

Никифорович Г. В., Балодис Ю. Ю., Чиненс Г. И.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

С помощью методов теоретического конформационного анализа в попарно-аддитивном приближении показано, что структурное сходство аминокислотных последовательностей известного пептидного биорегулятора брадикинина (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) и потенциального цитофильного центра молекулы иммуноглобулина Е человека игерцина (Arg-Ala-Val-Ser-Val-Asn-Pro-Gly-Lys) сопровождается определенным сходством пространственного строения обеих молекул. Однако предложенные ранее «биологически активные» конформации брадикинина не обладают пространственным сходством с низкоэнергетическими конформациями игерцина.

В работах [1—3] было высказано предположение, что потенциальным цитофильным центром молекулы иммуноглобулина Е человека является С-концевой нонапептид ее  $\epsilon$ -цепи Arg-Ala-Val-Ser-Val-Asn-Pro-Gly-Lys, названный игерцином; там же был описан синтез игерцина. Было отмечено также значительное сходство аминокислотных последовательностей игерцина и ряда других биологически активных пептидов, в частности брадикинина (рис. 1), указывающее на сходные принципы структурно-функциональной организации их молекул и, следовательно, на возможное сходство некоторых биологических эффектов. В связи с этим предположением особый интерес приобретает сопоставление конформационных возможностей молекул брадикинина и игерцина, поскольку известно, что многие фармакологические эффекты аналогов пептидных биорегуляторов зависят от их способности принимать определенные низкоэнергетические «биологически активные» конформации; круг низкоэнергетических конформаций пептидного остова брадикинина, включающий «биологически активные» структуры, найден расчетным путем в работе [4].

С этой целью нами проведен расчетный поиск низкоэнергетических структур остова молекулы игерцина; основные этапы расчета описаны в табл. 1. При расчете использовалась модель «жесткой» валентной геометрии молекулы (недеформируемые длины валентных связей и величины валентных углов) с *транс*-конформацией остатка пролина. Использовались параметры потенциальных функций атом-атомных взаимодействий, приведенные в работе [5]; электростатические взаимодействия учитывались в монополю-монополюном приближении со значением макроскопической диэлектрической постоянной, равной 3,5, что до известной степени моделирует ситуацию, возникающую при связывании биологически активного пептида с рецептором [6]. В качестве возможных конформаций пептидного остова рассматривались сочетания локальных минимумов потен-

Номер остатка

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Игерцин	Arg	Ala	Val	Ser	Val	Asn	Pro	Gly	Lys
Брадикинин	Arg	Pro	Pro	Gly	Phe	Ser	Pro	Phe	Arg

Рис. 1. Сопоставление аминокислотных последовательностей игерцина и брадикинина. Совпадающие и эквивалентные остатки обведены рамкой

Схема поиска низкоэнергетических структур пептидного остова  
молекулы игерцина  
Расчет потенциальной внутримолекулярной энергии,  $U$

Этап	Объект расчета *	Количество рассмотренных структур	Критерий отбора $U-U_{\min}$ , ккал/моль	Количество отобранных структур
1	VSVNP	72	10	78
2	AVSVNPG	936	9	151
3	RAVSVNPGK	604	10 15	41 102

\* Обозначения аминокислот однобуквенные.

циальных карт монопептидов:  $B$  ( $\varphi \sim -140^\circ$ ,  $\psi \sim 140^\circ$ ),  $R$  ( $\varphi$ ,  $\psi \sim -60^\circ$ ),  $L$  ( $\varphi$ ,  $\psi \sim 60^\circ$ ) и  $H$  — для остатка глицина ( $\varphi \sim 80^\circ$ ,  $\psi \sim -80^\circ$ ). Для предпролинового остатка Asn рассматривались лишь конформации  $B$  и  $L$  так же как и для С-концевого остатка Lys; соответственно для N-концевого остатка Arg и для пролина рассматривались лишь конформации  $B$  и  $R$ . Эти же структуры рассматривались для остатка Val<sup>3</sup> на первом этапе расчета (табл. 1); при последующем отборе конформаций наряду со структурами пентапептида с конформацией  $B$  остатка Val<sup>3</sup> отбирались также такие же структуры с конформацией  $L$ , чем и объясняется увеличение числа структур, отобранных для этапа 2 (табл. 1) по сравнению с их исходным количеством. Следует отметить, что на каждом этапе расчета проводилась оптимизация расположения боковых цепей рассматриваемого пептида в соответствии с алгоритмом, описанным в работе [7].

По данным табл. 1 видно, что низкоэнергетическим ( $\Delta U = 10$  ккал/моль) может считаться 41 тип структуры пептидного остова молекулы игерцина. С другой стороны, набор низкоэнергетических структур молекулы брадикинина, найденный в работе [4], обладает характерной особенностью: однотипной конформацией остова двух первых остатков —  $BB$ . В наборе низкоэнергетических структур игерцина оказалось 16 конформаций с такой особенностью, в том числе и конформация с наименьшей энергией; значения двугранных углов остова этих конформаций приведены в табл. 2 вместе с такими же значениями для 12 структур молекулы брадикинина, заимствованных из работы [4].

Если считать, что геометрическое сходство конформаций пептидных молекул определяется в основном сходным взаимным пространственным расположением эквивалентных боковых цепей, то критерием сходства может служить дисперсия наилучшего пространственного совмещения координат  $C^\alpha$ - и  $C^\beta$ -атомов этих боковых цепей, принадлежащих двум сопоставляемым конформациям соответственно:

$$D = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - x_i')^2 + (y_i - y_i')^2 + (z_i - z_i')^2,$$

где  $N$  — количество пар совмещаемых атомов;  $x$ ,  $y$ ,  $z$  — декартовы координаты этих атомов; штрихом помечены величины, относящиеся ко второй конформации из сравниваемой пары. Задавшись значением  $D \leq D_0$ , можно провести, таким образом, «кластеризацию» наборов низкоэнергетических структур остова, выделив типы геометрически сходных конформаций.

Для достижения наилучшего пространственного совмещения пары конформаций был использован алгоритм [8]. Были получены результаты сравнения низкоэнергетических конформаций остова молекул игерцина и брадикинина, содержащихся в наборах, описанных в табл. 2, между собой и друг с другом; совмещались все пары  $C^\alpha$ - и  $C^\beta$ -атомов. На рис. 2 схематически изображены результаты сравнения: матрицы величин  $D$ ,

## Описание низкоэнергетических структур остова сопоставляемых конформаций игерцина и брадикинина

Игерцин

№ п.п.	$\Delta U$ , ккал/моль	Arg		Ala		Val		Ser		Val		Asn		Pro		Gly		Lys	
		φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ
1	9,4	-126	138	-130	145	-106	-4	-93	-10	-117	-48	-135	142	-34	-79	89	-122	148	
2	0,0	-133	150	-144	122	-79	-22	-67	-21	-108	-49	-143	120	-39	-65	-49	-128	98	
3	7,5	-124	153	-112	150	-122	115	57	32	-123	-46	-126	120	-37	-60	60	-137	122	
4	6,0	-124	144	-127	166	-93	-22	-108	175	-86	106	-151	130	120	46	71	-137	141	
5	4,0	-125	141	-132	113	-159	141	-135	28	-115	-52	-143	137	119	57	56	-127	148	
6	7,3	-128	159	-124	137	-126	136	57	34	-125	-49	-135	138	126	58	61	-133	140	
7	9,7	-123	127	-141	109	-154	158	-91	-33	-126	139	-124	120	-21	93	40	-144	146	
8	9,7	-122	143	-127	143	-127	154	-114	-39	-134	161	-107	100	-29	24	24	-153	151	
9	8,1	-123	136	-138	118	-145	152	-93	-33	-127	133	-131	133	133	89	-69	-140	134	
10	7,8	-121	136	-131	99	-151	159	-74	-37	-124	128	-115	114	-32	117	-36	-118	143	
11	8,4	-122	136	-126	139	-126	153	-115	-37	-137	160	-101	101	-32	121	-34	-121	144	
12	3,3	-124	143	-135	145	-137	143	-99	-22	-120	126	52	100	-42	-81	78	-138	165	
13	4,5	-125	144	-128	147	-154	156	-98	-22	-123	133	41	97	-37	-62	-81	-132	132	
14	4,8	-126	139	-133	139	-138	148	-96	-17	-135	147	47	87	129	59	47	-149	140	
15	8,7	-124	157	-119	160	-118	-34	-87	-12	-115	-42	-119	120	137	64	59	46	31	
16	7,2	-121	144	-138	161	-111	-45	-49	-47	-145	145	52	108	-32	-93	-65	-42	91	

Брадикинин (данные из [4])

№ п.п.	$\Delta U$ , ккал/моль	Arg		Pro		Phe		Gly		Ser		Pro		Phe		Arg	
		φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ	φ	ψ
1	0,0	-123	128	-	121	-	143	81	-79	-119	147	-144	131	-128	166	-103	137
2	2,9	-126	153	-	145	-	-31	-69	-47	-76	-56	-146	122	-129	149	51	35
3	2,0	-126	130	-	141	-	138	87	-91	-140	151	-128	136	-81	-47	-144	133
4	3,1	-124	133	-	141	-	157	95	-48	-89	-24	-145	135	-26	-113	-119	148
5	4,6	-125	132	-	134	-	-32	-52	-46	-92	-55	-167	119	105	143	-126	138
6	7,8	-121	157	-	142	-	144	96	-46	-87	-26	-117	133	-44	-155	-143	108
7	7,9	-125	123	-	142	-	144	78	-78	-123	143	-133	123	-33	-85	60	103
8	8,2	-125	155	-	134	-	141	93	-46	-77	-31	-125	123	-42	-146	138	84
9	8,3	-127	133	-	137	-	-29	-50	-50	-128	118	40	87	-151	142	-124	137
10	8,6	-116	146	-	112	-	145	95	-49	-92	-40	-143	124	158	60	-86	146
11	8,9	-122	135	-	135	-	-38	-43	-47	-128	83	53	109	-106	154	-124	142
12	9,7	-111	128	-	123	-	-27	102	22	-134	-49	-125	138	-142	170	-117	141

Примечание. Угол φ остатков Pro фиксирован при  $-60^\circ$ .

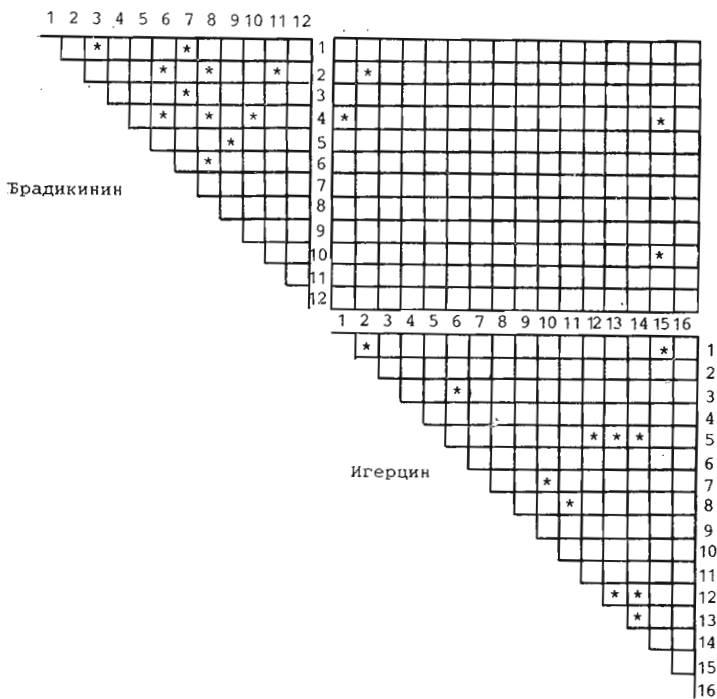


Рис. 2. Матрицы величин  $D$  для попарного сопоставления структур внутри наборов низкоэнергетических конформаций молекул брадикинина (слева вверху), игерцина (внизу) и между наборами (прямоугольник). Цифры обозначают номера структур в соответствии с табл. 2. Помечены звездочкой элементы матриц, для которых  $D_0 = 2,5 \text{ \AA}^2$

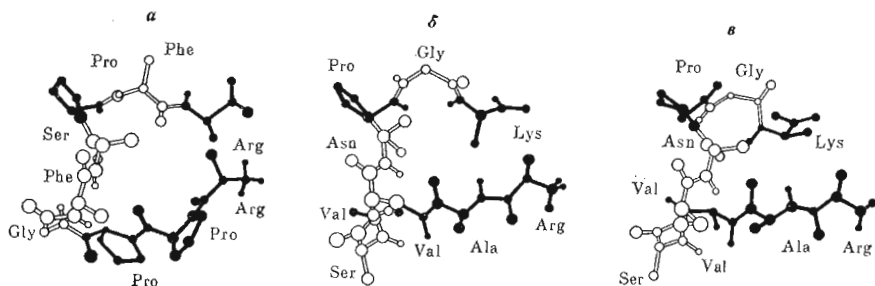


Рис. 3. Изображения структур пептидного остова, соответствующих конформации 4 брадикинина (а), конформациям 1 (б) и 15 (в) игерцина. На рисунке выделены части молекул, относящиеся к эквивалентным остаткам; боковые цепи опущены, кроме  $C^{\beta}$ -атомов

на которых выделены элементы, соответствующие  $D_0 = 2,5 \text{ \AA}^2$ . Видно, что набор конформаций молекулы брадикинина можно условно разделить на следующие кластеры геометрически сходных структур: структуры 1, 3, 7; 2, 4, 6, 8, 10, 11; 5, 9; структура 12. Для молекулы игерцина подобными кластерами будут: структуры 1, 2, 15; 3, 6; структура 4; структуры 5, 12, 13, 14; 7, 10; 8, 11; структура 9; структура 16 (нумерация структур по табл. 2). В то же время геометрически сходными оказываются следующие пары структур брадикинина и игерцина: 2—2; 4—1; 4—15 и 10—15. Следует отметить, что описанная кластеризация структур брадикинина и игерцина не слишком зависит от величины критерия отбора  $D_0$ ; при  $D_0 = 2,0 \text{ \AA}^2$ , однако сходство структур обеих молекул ограничивается парами 4—1 и 4—15.

Таким образом, данные расчетов показывают, что определенное сходство между молекулами игерцина и брадикинина может, вообще говоря, существовать и на уровне пространственных структур. На рис. 3 приведена структура 4 пептидного остова брадикинина вместе со сходными с ней структурами 1 и 15 остова игерцина; видно, что эквивалентные ос-

татки, отмеченные на рис. 1, у обеих молекул расположены в пространстве почти одинаково.

Однако структура 4 молекулы брадикинина не относится к числу «биологически активных» конформаций этой молекулы, необходимых для связывания со специфическими рецепторами брадикинина (см. [4]); можно предположить поэтому, что игерцин не должен проявлять ни брадикиноподобных свойств, ни антагонистических им при «классическом» тестировании депрессорного эффекта *in vivo* или миотропного на изолированных органах. Тем не менее отмеченное конформационное сходство в сочетании со сходством аминокислотных последовательностей может служить причиной возможного взаимодействия обеих молекул с тем же типом рецепторов в других биологических тестах.

Изложенное предположение в целом не противоречит результатам экспериментальных работ по сравнительному исследованию биологических эффектов брадикинина и игерцина [9, 10], где было показано, что игерцин не влияет на миотропный эффект брадикинина и обладает гипотензивным эффектом *in vivo* в дозах, на 3 порядка больших, чем брадикинин. В то же время в работах [9, 10] обнаружено, что игерцин в дозе 25 мкг/кг полностью ингибирует эффект увеличения капиллярной проницаемости, вызываемой той же дозой брадикинина в опытах *in situ* на коже морских свинок, а также в тех же концентрациях, что и брадикинин ( $10^{-5}$  М), стимулирует секрецию гистамина в перитонеальных тучных клетках крыс *in vitro*, которые являются клетками-мишенями иммуноглобулина Е в аллергических реакциях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чипенс Г. И., Анцанс Ю. Е., Бисенице Д. А., Зариньш П. П., Осис Л. П. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1984. № 3. С. 362—365.
2. Чипенс Г. И., Анцанс Ю. Е., Бисенице Д. А., Зариньш П. П., Осис Л. П., Секацис И. П. // Биоорг. химия. 1985. Т. 11. № 5. С. 590—597.
3. Chipens G. I. // Survey Immun. Res. 1985. V. 4. P. 220—229.
4. Никифорович Г. В., Подишньш Л. У. // Биоорг. химия. 1982. Т. 8. № 4. С. 453 — 461.
5. Nikiforovich G. V., Leonova V. I., Galaktionov S. G., Chipens G. I. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1979. V. 13. P. 363—373.
6. Nikiforovich G. V., Rozenblit S. A., Chipens G. // Chemistry of Peptides and Proteins. V. 1 / Eds Voelter W., Wunsch E., Ovchinnikov J., Ivanov V. B.— N. Y.: Walter de Gruyter & Co, 1982. P. 407—414.
7. Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Балодис Ю. Ю. // Биоорг. химия. 1981. Т. 7. № 2. С. 179—188.
8. Nyburg S. C. // Acta Cryst. 1974. V. B30. P. 251—253.
9. Мышлякова Н. В., Тайван И. Л., Анцанс Ю. Е., Зариньш П. П., Осис Л. П., Клуша В. Е., Чипенс Г. И. // Синтез и изучение физиологически активных веществ. Вильнюс, 1984. С. 87—88.
10. Мышлякова Н. В., Раткевич М. П. // Олигопептиды как регуляторы функций организма. М.: 2-й Моск. мед. ин-т, 1987.

Поступила в редакцию  
19.V.1987

#### COMPARISON OF CONFORMATIONS OF BRADYKININ AND IGERCIN MOLECULES NIKIFOROVICH G. V., BALODIS J. J., CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences  
of the Latvian SSR, Riga*

A certain resemblance of three-dimensional molecular organizations of the known peptide bioregulator bradykinin (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) and the tentative cytophilic centre of the human IgE igercin (Arg-Ala-Val-Ser-Val-Asn-Pro-Gly-Lys) existing along with their pronounced structural similarity was shown by means of energy calculations. This is, however, not the case with the «biologically active» bradykinin conformations suggested earlier.