



УДК 547.962:541.63

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МИЕЛОПЕПТИДОВ. I. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛ Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr, Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp, Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln

© 2005 г. Н. А. Ахмедов, Л. И. Исмаилова, Р. М. Аббаслы[#], Н. Ф. Ахмедов, Н. М. Годжаев

Бакинский государственный университет, 370145, Баку, ул. З. Халилова, 23, Азербайджан

Поступила в редакцию 20.10.2003 г. Принята к печати 19.06.2004 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследовано пространственное строение и конформационные свойства костно-мозговых медиаторов пептидной природы, названных миелопептидами. Найдены низкоэнергетические конформации трех гексапептидных молекул Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr, Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp и Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln, определены значения двугранных углов основной и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в эти молекулы, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: миелопептиды, конформация, структура.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система защищает организм от многих заболеваний, в том числе и от такого грозного заболевания, как рак. Функционирование иммунной системы, защита организма от всего чужеродного контролируется сложной сетью информационных сигналов. Для этого костный мозг, например, являясь центральным органом иммунной системы, продуцирует группу биорегуляторных пептидных медиаторов, названных миелопептидами [1–3].

Для этих молекул сравнительно недавно были определены аминокислотные последовательности, функциональные особенности, механизм действия [4–7]. Авторы в качестве исходного материала использовали супернатант кратковременной культуры клеток костного мозга свиньи, откуда были выделены шесть новых биологически активных пептидов:

Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr	МП-1
Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp	МП-2
Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln	МП-3
Phe-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Thr-Pro	МП-4
Val-Val-Tyr-Pro-Asp	МП-5
Val-Asp-Pro-Pro	МП-6

О функциональных особенностях этих молекул известно, что МП-1 обладает иммунокорректирующим действием, МП-2 создает помехи в росте злокачественных опухолей, МП-3 обладает антибактериальным эффектом [4]. На основе эн-

догенной системы миелопептидов был создан иммунокорректирующий препарат Миелопид, успешно применяющийся в клинической и ветеринарной практике для профилактики и коррекции иммунологических нарушений и лечения некоторых форм лейкоза [8, 9]. Однако вопрос о прост-

Таблица 1. Энергетическое распределение конформаций тетрапептидного фрагмента Phe1-Leu2-Gly3-Phe4 пептида МП-1

Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/моль					
	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	>5
<i>B B B B</i>	3	4	10	5	7	7
<i>B R L B</i>	1	2	1	1	2	1
<i>R R R B</i>	–	–	1	–	3	17
<i>R B P B</i>	–	–	1	4	2	2
<i>R R B B</i>	1	–	3	–	3	2
<i>R B L B</i>	–	2	2	2	1	4
<i>R B R B</i>	–	–	–	1	2	6
<i>R R P B</i>	–	–	3	–	3	3
<i>R B B B</i>	–	1	1	4	1	2
<i>R R L B</i>	–	–	–	1	3	5
<i>B R R B</i>	–	–	–	–	1	8
<i>B B P B</i>	–	2	1	–	–	6
<i>B R B B</i>	–	–	1	4	3	1
<i>B B L B</i>	–	–	2	2	1	4
<i>B B R B</i>	–	2	2	1	1	3
<i>B R P B</i>	6	–	–	1	2	–

[#] Автор для переписки (тел.: (10994-12) 38-03-49; эл. почта: Abbasli_Rena@mail.ru).

Таблица 2. Энергетическое распределение конформаций молекулы Phe1-Leu2-Gly3-Phe4-Pro5-Thr6 (МП-1)

Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/моль					
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	>10
B B B B B B					6	3
B R L B B B					4	5
R R R B R R		2	2			5
R B P B R R	2	1	2	2		2
B B R B B B					7	2
B B P B B B				6	3	
B B R B R R					3	6
B R P B R R				2	3	4
B R B B B B						9
B B L B B B						9
B R B B R R					4	5
B B L B R R				2	1	6
B R R B B B						9
B B P B B B			3	3	2	1
B R R B R R				2	1	6
B B P B R R			3		2	4
R B B B B B						9
R R L B B B						9
R B B B R R					2	7
R R L B R R						9
R B R B B B						9
R R P B B B						9
R B R B R R						9
R R P B R R					5	4
R R R B B B				2	3	4
R B P B B B				2	3	4
R R B B R R						9
R B L B R R				1	2	6
R R B B B B						9

пространственном строении этих молекул на сегодняшний день остается открытым.

Цель данной работы – исследование пространственной структуры и конформационных возможностей трех из перечисленных выше гексапептидов: МП-1, МП-2, МП-3. В С-концевую часть всех трех миелопептидов включен остаток пролина, который ограничивает их конформационную подвижность. Кроме того, следует отметить, что эти молекулы состоят преимущественно из гидрофобных аминокислот с объемными и лабильными боковыми цепями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение структурной организации молекул МП-1, МП-2, МП-3 и определение у них всех предпочтительных по энергии и, следовательно, потенциально физиологически активных конформаций осуществлялось с помощью метода теоретического конформационного анализа на основе предложенного ранее и многократно апробированного подхода [10–15]. Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей.

Для обозначения конформационного состояния аминокислотного остатка используются идентификаторы X_{ij} , где X определяет низкоэнергетические области конформационной карты ϕ – ψ : R (ϕ , $\psi = -180^\circ-0^\circ$); B ($\phi = -180^\circ-0^\circ$; $\psi = 0^\circ-180^\circ$); L (ϕ , $\psi = 0^\circ-180^\circ$); P ($\phi = 0^\circ-180^\circ$; $\psi = -180^\circ-0^\circ$); $i, j, \dots = 11, 12, 13, \dots, 21, \dots$ и т.д. отвечают положениям боковой цепи остатка χ_1, χ_2, \dots , причем индекс i соответствует углу $\chi = 0^\circ-120^\circ$; $2 - \chi = 120^\circ \dots -120^\circ$ и $3 - \chi = -120^\circ-0^\circ$. Численные значения двугранных углов вращения основной и боковых цепей приводятся на завершающей стадии конформационного анализа. Отсчет углов производится согласно общепринятой номенклатуре [16]. В качестве стартовых точек при оптимизации конформаций боковых цепей использовались комбинации *gauche*–(60°)–, *gauche*–(-60°)– и *trans*–(180°)–конформаций. Библиотеки ротамеров не использовались. Используемые в расчете потенциальные функции и полуэмпирические параметры для оценки невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий, водородных связей взяты из работы [17]. Конформационные возможности миелопептидов рассчитывались применительно к условиям водного окружения, поэтому величина диэлектрической проницаемости принята равной 10 [18].

Phe1-Leu2-Gly3-Phe4-Pro5-Thr6 (МП-1). Расчет пространственного строения молекулы МП-1 выполнялся в два этапа. Сначала было исследовано пространственное строение и конформационные возможности тетрапептидного фрагмента Phe1-Leu2-Gly3-Phe4, затем рассчитана структура всего гексапептида. Пространственная структура тетрапептида изучена на основе стабильных конформаций метиламидов *N*-ацетил-*L*-фенилаланина, *L*-лейцина и *L*-глицина. Для фенилаланина учитывались *R*-, *B*-формы основной цепи, поскольку для первого остатка молекулы *B*- и *L*-формы изоэнергетичны. Угол χ_1 боковой цепи остатка Phe рассматривался в двух положениях -60° и 180° , так как при значении $\chi_1 = -60^\circ$ боковая цепь отвернута от молекулы и не может эффективно взаимодействовать с остальными атомами молекулы. Для остатка Leu рассматривались *B*-, *L*- и *R*-формы основной цепи и все возможные значения углов боковой цепи. Остаток Gly в расчетах имел

четыре формы основной цепи *B*, *R*, *L*, *P*. И, наконец, последний остаток Phe4 рассматривался в форме *B*, так как известно, что *B*- и *R*-формы основной цепи последнего остатка друг от друга отличаются расположением атомов концевой карбоксильной группы, поэтому достаточно учитывать одну из этих форм.

Для тетрапептидного фрагмента было составлено свыше 200 конформаций, которые были минимизированы по энергии. Энергетическое распределение конформаций этого участка представлено в табл. 1. Результаты расчета показывают, что резкой энергетической дифференциации между формами основной цепи и конформациями не наблюдается. Так, в интервал 0–4 ккал/моль попадают представители 15 форм основной цепи. Вероятно, входящие в состав этого фрагмента аминокислоты с достаточно большими и лабильными боковыми цепями образуют энергетически выгодные контакты друг с другом во всех формах основной цепи тетрапептида. Поэтому низкоэнергетические представители всех форм основной цепи тетрапептида были включены в дальнейший расчет гексапептидной молекулы МП-1.

Для исследования пространственной структуры гексапептида использовались представители всех 16 форм основной цепи и стабильные конформации метиламидов *L*-пролина и *L*-треонина. Остаток Phe4 находится перед пролином и для него *R*-форма основной цепи является высокоэнергетичной [19], поэтому этот остаток рассматривался в *B*-форме основной цепи при трех возможных положениях боковой цепи 60, 180 и –60°. Надо отметить, однако, что в настоящее время в банке структур белков PDB есть примеры, когда остаток перед пролином имеет *R*-конформацию основной цепи. Таблица 2 демонстрирует энергетическое распределение конформаций МП-1, свидетельствующее о резкой энергетической дифференциации. Геометрические параметры (значения двугранных углов основной и боковых цепей) отражены в табл. 3. На рис. 1а, б представлено пространственное изображение двух низкоэнергетических конформаций молекулы МП-1.

Глобальной конформацией молекулы МП-1 является $R_2B_{21}PB_2RR_{11}$. Основной вклад в стабилизацию этой структуры вносят дипептидные (–12.6), трипептидные (–9.3) и гексапептидные (–10 ккал/моль) взаимодействия. Свой вклад вносят тетрапептидные (–2.6) и пентапептидные (–2.1 ккал/моль) взаимодействия. Таким образом, мы показали, что для молекулы МП-1 энергетически выгодной оказывается изогнутая форма основной цепи.

Leu1-Val2-Val3-Tyr4-Pro5-Trp6 (МП-2). Расчет пространственной структуры МП-2 и исследование конформационных свойств гексапептида производились на основе низкоэнергетических

Таблица 3. Геометрические параметры (град) низкоэнергетических конформаций $R_2B_{21}PB_2RR_{11}$ (1), $R_2R_{21}RB_3RR_{11}$ (2), $B_1B_{21}PB_3RR_{11}$ (3), $B_1B_{21}PB_1BB_{31}$ (4) молекулы МП-1

Углы	1	2	3	4
φ_1	–68	–77	–78	–79
χ_1^1	171	171	66	66
χ_2^1	77	77	88	89
ψ_1	–69	–72	155	153
ω_1	178	180	179	178
φ_2	–124	–106	–111	–111
χ_1^2	175	173	176	176
χ_2^2	61	61	61	61
χ_3^2	179	179	179	179
χ_4^2	175	176	176	176
ψ_2	117	–66	117	115
ω_2	–176	176	179	180
φ_3	81	–60	86	84
ψ_3	–69	–49	–92	–95
ω_3	179	176	180	178
φ_4	–89	–86	–98	–101
χ_1^4	–62	–62	–62	61
χ_2^4	92	90	91	90
ψ_4	153	136	141	139
ω_4	179	179	176	179
ψ_5	–41	–44	–45	132
ω_5	177	176	179	179
φ_6	–84	–87	–87	–88
χ_1^6	60	60	62	–61
χ_2^6	90	89	88	90
ψ_6	–52	–56	–40	140

Таблица 4. Энергетическое распределение конформаций молекулы Leu1-Val2-Val3-Tyr4-Pro5-Trp6 (МП-2)

Но- мер	Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/мол					
		0–2	2–4	4–6	6–8	8–10	>10
1	<i>B B B B B B</i>					5	67
2	<i>R R R B R R</i>	1	3	3	7	5	53
3	<i>B B R B B B</i>						12
4	<i>B B R B R R</i>						12
5	<i>B R B B B B</i>					1	17
6	<i>B R B B R R</i>					1	14
7	<i>B R R B B B</i>						20
8	<i>B R R B R R</i>					1	17
9	<i>R B B B B B</i>					3	9
10	<i>R B B B R R</i>				3	1	14
11	<i>R B R B B B</i>						20
12	<i>R B R B R R</i>				1		5
13	<i>R R R B B B</i>					1	5
14	<i>R R B B R R</i>				2	1	15
15	<i>R R B B B B</i>					1	5
16	<i>B B B B R R</i>				3	3	30

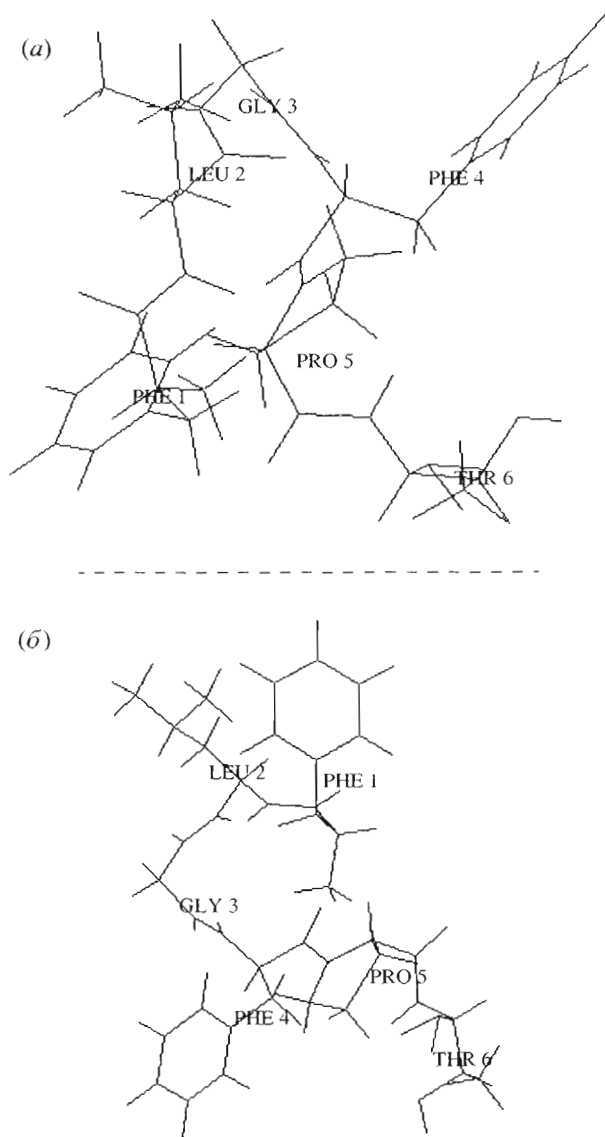


Рис. 1. Пространственное изображение конформаций $R_2B_21PB_2RR_{11}$ (а) и $R_2R_21RB_3RR_{11}$ (б) молекулы МП-1.

конформаций входящих в него аминокислотных остатков. Остаток Тур4 рассматривался только в *B*-форме основной цепи, так как стоит перед пролином. Энергетическое распределение конформаций МП-2 представлено в табл. 4. Максимальное число конформаций было рассмотрено для полностью развернутой (*BBBBBB*) и практически свернутой (*RRRBRR*) форм основной цепи (по 72 конформации). В случае остальных форм основной цепи число рассмотренных конформаций диктовалось сближенностью соответствующих аминокислот МП-2. Расчет обнаружил резкую энергетическую дифференциацию конформаций этой молекулы, так как большая часть конформаций попадает в энергетический интервал 8.6–17.8 ккал/моль. Самая лучшая конформация с полностью развернутой структурой $B_2B_2B_2B_1BB_{11}$ имеет относитель-

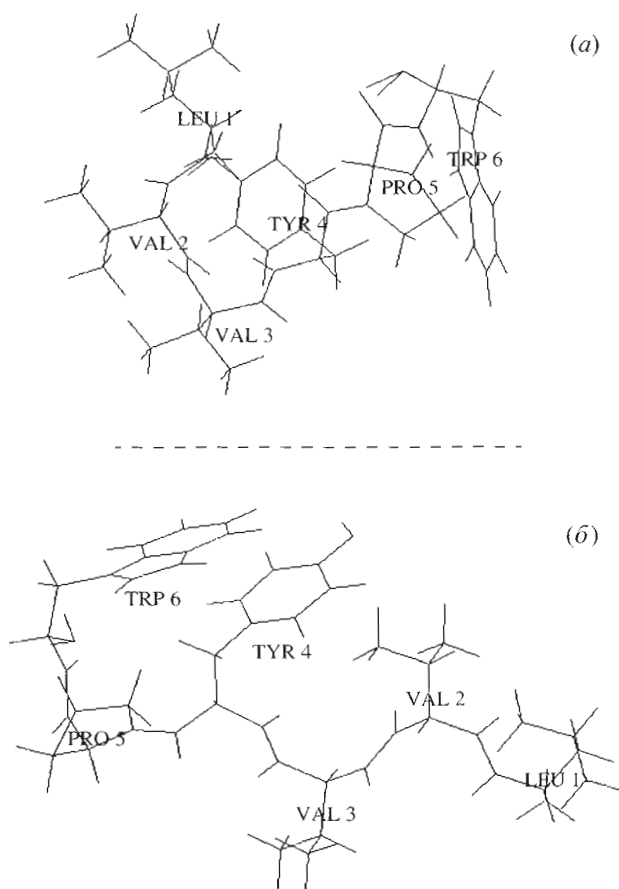


Рис. 2. Пространственное изображение конформаций $R_{21}R_2R_2B_1RB_{11}$ (а) и $R_{21}B_2B_2B_3RR_{13}$ (б) молекулы МП-2.

ную энергию 8.6 ккал/моль. В этой форме основной цепи, где основной вклад вносят ди- и трипептидные взаимодействия, специфика боковых цепей остатков Leu и Val не позволяет им эффективно реализовываться. В интервал энергии 0–6 ккал/моль попадают лишь конформации формы основной цепи *RRRBRR*. В более широкий интервал 0–8 ккал/моль попадают конформации форм *RRRBRR*, *RBBBRR*, *BBBBRR* и *RRBBRR*.

Глобальной конформацией молекул МП-2 является $R_{21}R_2R_2B_1RR_{11}$. Вклад стабилизирующих невалентных взаимодействий в этой конформации составляет –31.7, торсионных 4.9, электростатических 1.0 ккал/моль. В этой конформации основной вклад межостаточных взаимодействий составляет (ккал/моль): Leu1-Val2 (–2.4); Leu1-Tyr4 (–5.2); Leu1-Pro5 (–1.8); Leu1-Trp6 (–6.7); Val2-Val3 (–3.3); Tyr4-Trp6 (–6.1); Pro5-Trp6 (–3.8). Следует отметить, что участок Leu1-Val2-Val3 имеет свернутую структуру, Tyr4-Pro5 – вытянутую. Основная цепь в этой конформации изогнута так, что способствует максимальной реализации всех видов внутри- и межостаточных взаимодействий. Эта форма основной цепи выгодна не только энтальпийно, но и энтропийно. Для нее в

энергетический интервал 0–6 ккал/моль попадает семь конформаций. Именно такая форма основной цепи обеспечивает сближенность аминокислотных остатков Leu1, Tyr4, Trp6, взаимодействия между которыми вносят основной вклад в стабилизацию этих конформаций. Пространственное изображение низкоэнергетических конформаций $R_{21}R_2R_2B_1RB_{11}$, $R_{21}B_2B_2B_3RR_{13}$ представлено на рис. 2а, б, а их геометрические параметры – в табл. 5.

Leu1-Val2-Cys3-Tyr4-Pro5-Gln6 (МП-3). Низкоэнергетические конформации аминокислотных остатков, входящих в молекулу МП-3, послужили основой для составления исходных вариантов для расчета пространственной структуры данного гексапептида. Для всех аминокислот рассматривались *B*- и *R*-формы основной цепи, кроме Tyr4, стоящего перед пролином. Для него высокоэнергетическая *R*-форма в расчетах не учитывалась так же, как и в случае молекулы МП-2.

Наиболее подробно проводился расчет полностью вытянутой *BBBBBB*-формы основной цепи (составлено 54 конформации) при вариации всех возможных двугранных углов боковых цепей остатков Leu1, Val2, Tyr4, Gln6 и свернутой формы основной цепи *RRRBRR* (36 конформаций). Было рассмотрено свыше 300, возможных для данного гексапептида, конформаций, принадлежащих 16 формам основной цепи. Энергетическое распределение конформаций молекулы МП-3 (табл. 6) обнаруживает и для этой молекулы резкую энергетическую дифференциацию конформаций. В интервал 0–6 ккал/моль попадают всего 12 конформаций, принадлежащих формам основной цепи *RRRBRR* и *RRRBBB*, причем 11 из них относились к первой из этих форм. В более широкий энергетический интервал попадают 12 конформаций формы *RRRBRR*, 11 – формы *BRBBRR*, 5 – *BRRBRR*, 4 – *RRRBBB*, 3 – *BBBBBB* и 1 конформация формы *BBRBBB*. В табл. 7 приведены значения двугранных углов четырех низкоэнергетических структур молекулы МП-3, а на рис. 3а, б – стерическое изображение двух из них.

Самой низкоэнергетической конформацией данного гексапептида является $R_{21}R_2R_2B_1RB_{313}$. В данной конформации вклад невалентных взаимодействий составляет – 24.9, электростатических – 0.7 ккал/моль. В стабилизацию этой конформации основной вклад (ккал/моль) вносят взаимодействия: Leu1-Val2 (–3.1), Leu1-Tyr4 (–5.3), Leu1-Pro5 (–1.4), Leu1-Gln6 (–8.7), Val2-Cys3 (–1.5), Tyr4-Pro5 (–3.0), Tyr4-Gln6 (–2.5), Pro5-Gln6 (–3.1). Для *RRRBRR*-формы основной цепи в интервал 0–2 ккал/моль попадает 1 конформация, в 2–4 ккал/моль – 4, 4–6 ккал/моль – 6, 6–8 ккал/моль – 1 конформация. Изогнутый ход основной цепи позволяет реализоваться почти всем возможным взаимодействиям для гексапептидной молекулы.

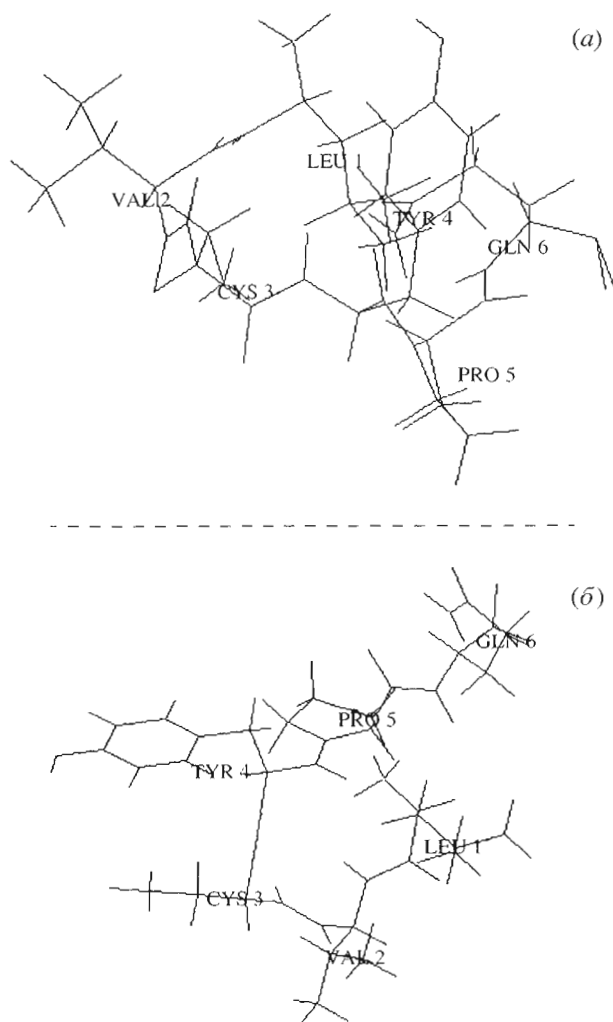


Рис. 3. Пространственное изображение конформаций $R_{21}R_2R_2B_1RR_{313}$ (а) и $R_{21}R_2R_2B_3BB_{211}$ (б) молекулы МП-3.

При анализе аминокислотных последовательностей гексапептидов МП-1, МП-2 и МП-3 можно видеть, что в четвертом положении у них находится остаток Phe (МП-1) или Tyr (МП-2, МП-3), обладающие объемной и конформационно лабильной ароматической боковой цепью. В пятом положении у всех трех молекул находится остаток Pro с жестко фиксированной боковой цепью. Наличие этого остатка ограничивает конформационные возможности этих молекул, так как остаток перед пролином не может находиться в *R*-форме основной цепи.

Как было отмечено выше, миелопептиды принимают участие в иммунорегуляции и влияют на развитие всевозможных иммунологических реакций. МП-1 оказывает иммунокорректирующее действие. МП-2 создает серьезные помехи в росте злокачественных опухолей. МП-3 обладает антибактериальным эффектом.

Таблица 5. Геометрические параметры низкоэнергетических конформаций молекулы Leu1-Val2-Val3-Tyr4-Pro5-Trp6 (МП-2)

Углы	$R_{21}R_2B_1RB_{11}$	$R_{21}B_2B_2B_3RR_{13}$	$B_{21}B_2B_2B_1RR_{13}$	$R_{21}R_2B_2B_3RR_{13}$
Φ_1	-53	-43	-93	-46
χ_1^1	175	176	178	175
χ_2^1	60	62	68	61
χ_3^1	177	180	179	176
χ_4^1	179	177	178	177
Ψ_1	-59	-60	138	-57
ω_1	174	177	176	177
Φ_2	-77	-100	-99	-61
χ_1^2	177	-177	-179	172
χ_2^2	-179	-179	-179	-178
χ_3^2	179	-179	-179	178
Ψ_2	-49	103	102	-41
ω_2	180	-186	-177	176
Φ_3	-72	-99	98	-96
χ_1^3	174	180	180	180
χ_2^3	-179	-179	181	-179
χ_3^3	179	179	179	179
Ψ_3	-60	108	109	107
ω_3	178	180	179	-178
Φ_4	-107	-83	-83	-85
χ_1^4	51	-65	-64	-64
χ_2^4	87	95	95	93
χ_3^4	180	180	180	180
Ψ_4	144	151	152	151
ω_4	-167	170	170	169
Ψ_5	-56	-44	-44	-42
ω_5	-169	177	177	178
Φ_6	-65	-86	-86	-85
χ_1^6	61	57	57	57
χ_2^6	86	-92	-92	-91
Ψ_6	-35	-52	-51	-51

Таблица 6. Энергетическое распределение конформаций молекулы Leu1-Val2-Cys3-Tyr4-Pro5-Gln6 (МП-3)

Но- мер	Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/моль					
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	>10
1	<i>B B B B B B</i>	-	-	-	3	16	35
2	<i>R R R B R R</i>	1	4	6	1	3	21
3	<i>B B R B B B</i>	-	-	-	1	8	9
4	<i>B B R B R R</i>	-	-	-	-	9	9
5	<i>B R B B B B</i>	-	-	-	-	8	10
6	<i>B R B B R R</i>	-	-	-	11	7	-
7	<i>B R R B B B</i>	-	-	-	-	3	21
8	<i>B R R B R R</i>	-	-	-	5	-	13
9	<i>R B B B B B</i>	-	-	-	-	1	15
10	<i>R B B B R R</i>	-	-	-	-	-	12
11	<i>R B R B B B</i>	-	-	-	-	6	16
12	<i>R B R B R R</i>	-	-	-	-	-	12
13	<i>R R R B B B</i>	-	-	1	3	2	16
14	<i>R R B B R R</i>	-	-	-	-	-	12
15	<i>R R B B B B</i>	-	-	-	-	4	18
16	<i>R B B B R R</i>	-	-	-	-	-	12

Таблица 7. Геометрические параметры низкоэнергетических конформаций молекулы Leu1-Val2-Cys3-Tyr4-Pro5-Gln6 (МП-3)

Углы	$R_{21}R_2R_2B_1RR_{313}$	$R_{21}R_2R_2B_3BB_{211}$	$B_{21}R_2B_2B_1RR_{211}$	$B_{21}R_2R_2B_1RR_{311}$
φ_1	-42	-100	-99	-99
χ_1^1	176	180	-176	-176
χ_2^1	62	60	64	63
χ_3^1	180	180	180	-179
χ_4^1	176	180	178	180
ψ_1	-65	-62	141	146
ω_1	-175	180	-177	-172
φ_2	-78	-101	-98	-74
χ_1^2	171	180	180	172
χ_2^2	-172	180	180	-178
χ_3^2	179	180	180	179
ψ_2	-54	-59	-61	-48
ω_2	-177	-178	-178	-167
φ_3	-72	-89	-110	-66
χ_1^3	177	180	180	177
χ_2^3	180	180	180	180
ψ_3	-61	-49	138	-69
ω_3	180	-177	180	178
φ_4	-111	-89	-91	-117
χ_1^4	52	-60	-61	52
χ_2^4	88	90	90	89
χ_3^4	180	180	180	180
ψ_4	150	149	149	150
ω_4	-167	179	178	-167
ψ_5	-48	132	-50	-49
ω_5	180	180	179	-179
φ_6	-54	-99	-100	-55
χ_1^6	-79	-177	-179	-79
$\chi_{2,3}^6$	68, -94	63, 89	62, 88	68, 95
ψ_6	-42	139	-60	-42

Проведенный нами расчет обнаружил, что у всех трех молекул низкоэнергетической является конформация с RRRBRR-формой основной цепи, а также RBPBRR у МП-1. Эти формы основной цепи являются абсолютными лидерами среди остальных структур, так как они выгодны и энтальпийно, и энтропийно. Распределение остальных структур у этих молекул различно. Из полученных данных можно предположить, что связь миелопептидов с Т-лимфоцитами посредством специальных рецепторов осуществляется именно посредством этой структуры. В пользу этого предположения говорит и тот факт, что боковая цепь остатков Phe4 или Tyr4 в низкоэнергетических структурах обращена в растворитель и конформационно свободна, что создает предпосылки для взаимодействия с соответствующим рецептором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petrov R.V., Mikhailova A.A., Sergeev Yu.D., Sorokin S.V. // Immunob. Immunopharmacol. 1987. V. 3. P. 88-93.
2. Michailova A.A., Sorokin S.V., Komponiec N.A. // Ann. Isy. Supper. Sanita. 1991. V. 27. P. 57-61.
3. Michailova A.A. // Vesth. Res. Akad. Med. Nauk. 1999. V. 4. P. 49-52.
4. Petrov R.V., Mikhailova A.A., Fonina L.A. // Bioscience Reports. 1995. V. 15. P. 1-14.
5. Petrov R.V., Mikhailova A.A., Fonina L.A. // Biopolymers. 1997. V. 43. P. 139-146.
6. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фоница Л.А. // Био-орган. химия. 1999. Т. 25. С. 811-815.
7. Strelkov L.A., Mikhailova A.A., Fonina L.A., Petrov R.V. // FEBS Lett. 2000. V. 470. P. 281-284.
8. Petrov R.V. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1993. V. 685. P. 351-361.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. // Лечащий врач. 1998. №. 4. С. 46-51.
10. Попов Е.М. // Int. J. Quant. Chem. 1979. V. 16. P. 707-737.
11. Попов Е.М. // Молекулярн. биол. 1985. Т. 19. С. 1107-1138.
12. Попов Е.М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989. С. 352.
13. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Ахмедова С.Р. // Биофизика. 1997. Т. 42. С. 796-799.
14. Исмаилова Л.И., Ахмедов Н.А., Ахмедова С.Р. // Биофизика. 1997. Т. 42. С. 800-805.
15. Akhverdieva G., Godjaev N., Akyuz S. // J. of Molecular Structure. 2002. V. 609. P. 115-128.
16. IUPAC-IUB. Quantity, Unit and Symbols in Physical Chemistry. 1998. V. 39.
17. Motany F., Mcguire R., Burges A., Sheraga H. // J. Phys. Chem. 1975. V. 79. P. 3261-3281.
18. Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Попов Е.М. // Журн. структ. химии. 1970. Т. 11. С. 121-126.
19. Schimmel P.R., Flory P.J. // J. Mol. Biol. 1968. V. 34. P. 105-120.

Spatial Structure of Myelopeptides: I. Conformational Analysis of MP-1, MP-2, and MP-3

**N. A. Akhmedov, L. I. Ismailova, R. M. Abbasly*#,
N. F. Akhmedov, and N. M. Godjaev**

*#Phone: (10994-12) 38-0349; e-mail: Abbasli_Rena@mail.ru
Baku State University, ul. Z. Khalilova 23, Baku, 370145 Azerbaijan*

Theoretical conformational analysis was used to study the spatial structure and conformational properties of myelopeptides, bone-marrow peptide mediators. The low-energy conformations of three hexapeptides MP-1 (Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr), MP-2 (Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp), and MP-3 (Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln) were found, the values of dihedral angles of the backbone and side chains of the amino acid residues constituting these peptides were determined, and the energies of intra- and interresidual interactions were estimated. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: myelopeptides, conformation, structure