



УДК 547.962:541.63

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МИЕЛОПЕПТИДОВ II. КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛ

### **Phe-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Thr-Pro, Val-Val-Tyr-Pro-Asp, Val-Asp-Pro-Pro**

© 2005 г. Л. И. Исмаилова<sup>#</sup>, Н. А. Ахмедов, Р. М. Аббаслы, Н. М. Годжаев

*Бакинский государственный университет,*

*370145, Баку, ул. З. Халилова, 23, Азербайджан*

Поступила в редакцию 13.10.2003 г. Принята к печати 19.05.2004 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследовано пространственное строение и конформационные свойства костно-мозговых медиаторов пептидной природы, названных миелопептидами. Найдены низкоэнергетические конформации миелопептидов Phe-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Thr-Pro, Val-Val-Tyr-Pro-Asp и Val-Asp-Pro-Pro; определены значения двугранных углов основной и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

*Ключевые слова:* миелопептиды, конформация, структура.

### ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система защищает организм от всего чужеродного, в том числе от раковых клеток. Было обнаружено, что клетки костного мозга продуцируют группу из шести низкомолекулярных пептидов (миелопептиды МП-1–МП-6), которые принимают участие в иммунорегуляции и влияют на развитие всякого рода иммунологических реакций [2–6]. Исследования показали, что миелопептиды не обладают видовой специфичностью, то есть полученные от любого животного, они могут работать с успехом на клетках других видов животных и человека. Сравнительно недавно удалось выделить эти пептиды, расшифровать их первичную структуру и синтезировать аналоги природных молекул химическим путем [5, 6]. Это позволило глубоко изучить их свойства и механизм действия. Экспериментально показано, что миелопептиды обладают широким спектром биологической активности: стимулируют антителообразование, оказывают иммунокорректирующий эффект, обладают антисептическим действием, влияют на процессы дифференцировки клеток, а также проявляют нейротропную активность [6].

На сегодняшний день пространственная структура, конформационные возможности, т.е. полный набор низкоэнергетических конформационных состояний, необходимых для понимания механизма функционирования миелопептидов, неизвестны. Поэтому была поставлена задача определения

всех конформационных возможностей шести миелопептидов, аминокислотные последовательности которых известны. Данная работа является продолжением публикации результатов исследования пространственного строения молекул миелопептидов [1] и представляет полный набор низкоэнергетических конформаций молекул Phe-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Thr-Pro (МП-4), Val-Val-Tyr-Pro-Asp (МП-5) и Val-Asp-Pro-Pro (МП-6). Относительно функциональных особенностей этих пептидных молекул известно, что МП-4, как и МП-2, имеет прямое отношение к онкологии. МП-4 вызывает терминальную конечную дифференцировку лейкозных клеток, что очень важно при лечении лейкозов. Молекулы МП-5 и МП-6, обладающие иммуностимулирующей активностью, находятся в стадии разработки их биологической активности и механизма действия [6].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. В предыдущей работе [1] описан подход к расчету пространственного строения пептидов МП-1–МП-3 с использованием метода теоретического конформационного анализа. В данной работе этот метод применен к изучению пространственной структуры молекул МП-4, МП-5 и МП-6.

#### **Phe1-Arg2-Pro3-Arg4-Ile5-Met6-Thr7-Pro8 (МП-4).**

В состав этого октапептида входят аминокислоты с достаточно большими и лабильными боковыми

Сообщение I см. [1].

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (10994-12) 38-03-49; эл. почта: Abbasli\_Rena@mail.ru).

**Таблица 1.** Энергетическое распределение конформаций тетрапептидных фрагментов Phe1-Arg2-Pro3-Arg4, Pro3-Arg4-Ile5-Met6 и Ile5-Met6-Thr7-Pro8 молекулы МП-4

Фрагмент	Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/моль					
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
Phe1	<i>BBBB, LBBB, RLBB</i>	8	12	25	17	23	58
Arg2	<i>BBRR, LBRR, RLRR</i>	2	3	3	–	2	11
Pro3	<i>RBBB, BLBB</i>	1	–	–	2	4	20
Arg4	<i>RBRR, BLRR</i>	–	2	2	3	2	15
Pro3	<i>BBBB, RLBB, BRLB</i>	–	–	9	17	14	19
	<i>BBRR, RLRR</i>	–	2	7	10	15	30
	<i>BRBB, BBLB</i>	–	5	13	13	10	22
	<i>BRRR</i>	–	9	3	–	–	2
Arg4	<i>RBBB, BLBB, RRLB</i>	1	11	12	8	6	23
Ile5	<i>RBRR, BLRR</i>	5	4	–	4	–	4
	<i>RRBB, RBLB</i>	1	3	9	1	–	7
	<i>RRRR, RRBL</i>	1	5	5	2	–	14
Ile5	<i>BBBB, RLBB, BRLB</i>	–	11	12	4	5	10
Met6	<i>BRBB, BBLB</i>	3	10	3	3	–	7
Thr7	<i>RBBB, BLBB</i>	–	13	9	9	12	13
Pro8	<i>RRBB, RBLB</i>	8	4	8	5	5	5

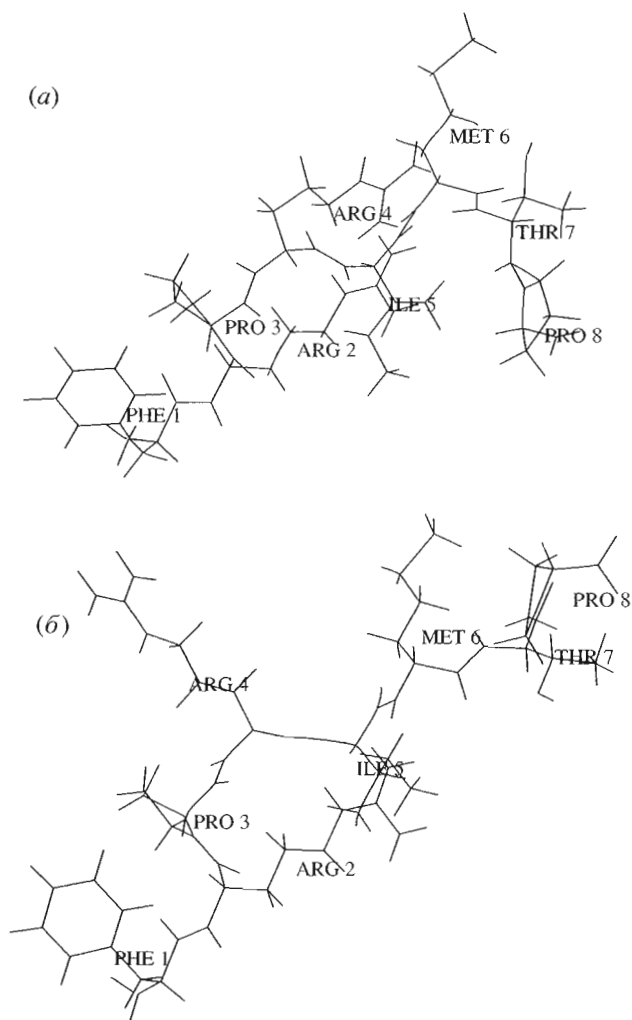
цепями. Его пространственную структуру исследовали фрагментарно. С учетом специфики аминокислотной последовательности выбрана следующая схема конформационного анализа: тетрапептиды Phe1-Arg2-Pro3-Arg4 (фрагмент содержит 87 атомов, 21 переменный двугранный угол), Pro3-Arg4-Ile5-Met6 (80 атомов, 20 переменных двугранных углов) и Ile5-Met6-Thr7-Pro8 (70 атомов, 23 переменных двугранных угла); гексапептид Phe1-Arg2-Pro3-Arg4-Ile5-Met6 (123 атома, 35 переменных двугранных углов) и октапептид Phe1-Arg2-Pro3-Arg4-Ile5-Met6-Thr7-Pro8 (151 атом, 43 переменных двугранных угла).

На первом этапе на основе низкоэнергетических конформаций аминокислот (*B*-, *R*-, *L*-форм основной цепи) были изучены конформационные возможности трех тетрапептидных фрагментов молекулы. На основе результатов расчета двух тетрапептидов Phe1-Arg4 и Pro3-Met6 был проведен теоретический конформационный анализ гексапептидного участка Phe1-Met6. На последнем этапе расчет этого гексапептида и тетрапептида Ile5-Pro8 позволил оценить конформационные возможности всей октапептидной молекулы МП-4. Проведенный расчет вышеупомянутых трех тетрапептидных фрагментов МП-4 позволил определить все конформационные состояния, выявить из них наиболее предпочтительные по энергии и оценить роль взаимодействий между соседними остатками в дифференциации форм по энергии. При расчете учитывался тот факт, что

*R*-форма остатка перед пролином является высокоэнергетичной, поэтому для остатков Arg и Thr, стоящих перед Pro, рассматривались только две формы основной цепи *B* и *L* [7]. Для боковых цепей остальных аминокислот рассматривались все

**Таблица 2.** Относительная энергия ( $E_{отн}$ ), энергетические вклады невалентных ( $E_{нв}$ ), электростатических ( $E_{эл}$ ), торсионных ( $E_{торс}$ ) (ккал/моль) взаимодействий у предпочтительных конформаций октапептидной молекулы МП-4

Номер	Конформация	$E_{нв}$	$E_{эл}$	$E_{торс}$	$E_{отн}$
1	$B_{11}B_{2222}RB_{2122}B_{3322}R_{2222}B_{32}B$	-35.7	11.5	3.4	0.0
2	$B_{11}B_{3222}RB_{3222}B_{3322}B_{2222}B_{32}B$	-33.3	11.1	3.5	1.9
3	$B_{21}B_{2122}BR_{3322}R_{3122}B_{2122}B_{32}B$	-33.1	12.3	3.1	3.0
4	$B_{21}B_{2122}BB_{3222}R_{3322}R_{3322}B_{32}B$	-33.8	12.6	3.6	3.1
5	$B_{21}B_{2122}BB_{3222}R_{3322}B_{2122}B_{32}B$	-30.8	11.1	3.2	4.2
6	$R_{21}B_{2222}RB_{3222}R_{3322}R_{3322}B_{32}B$	-34.2	12.5	5.7	4.7
7	$B_{21}B_{2222}BB_{1222}B_{2222}R_{3222}B_{32}B$	-29.5	11.7	3.2	6.1
8	$B_{21}B_{2222}BB_{1222}B_{3222}B_{1222}B_{32}B$	-29.4	12.8	3.4	7.9
9	$R_{31}B_{2222}RB_{2122}R_{2122}B_{3222}B_{32}B$	-26.9	11.3	3.3	8.4
10	$B_{21}B_{2122}BB_{3322}R_{1222}B_{3322}B_{32}B$	-31.7	14.2	4.2	9.2
11	$R_{31}B_{2222}BB_{2122}R_{2322}B_{3322}B_{32}B$	-24.0	11.5	3.4	11.6
12	$R_{32}B_{2122}RB_{2122}B_{3222}B_{3322}B_{32}B$	-24.3	12.6	2.9	12.0
13	$R_{31}B_{2222}RR_{3322}R_{3222}R_{3222}B_{32}B$	-24.1	10.9	5.2	12.7

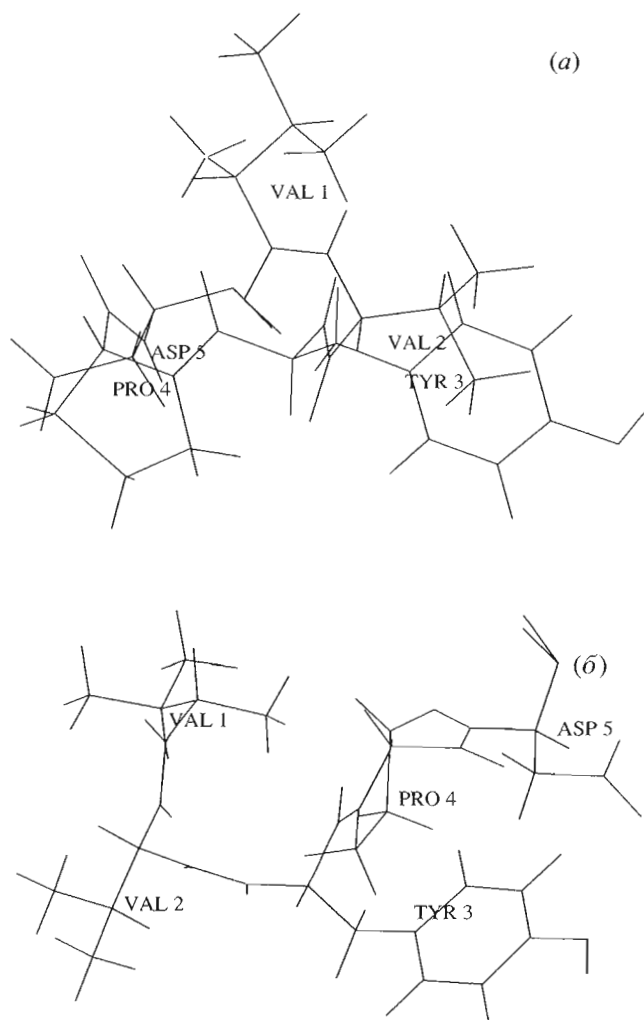


**Рис. 1.** Пространственное изображение конформаций  $B_{11}B_{2222}RB_{2122}R_{3322}R_{2222}B_{32}B$  (а) и  $B_{11}B_{3222}RB_{3222}B_{3322}B_{2222}B_{32}B$  (б) молекулы МП-4.

возможные формы основной цепи  $B, R, L$ . Так как  $R$ - и  $B$ -формы основной цепи последнего остатка друг от друга отличаются расположением атомов концевой карбоксильной группы, то распределение конформаций в формах, отличающихся только по форме основной цепи последнего остатка, фактически является одинаковым и достаточно учитывать только одну из форм основной цепи.

Энергетическое распределение конформаций тетрапептидных фрагментов МП-4 представлено в табл. 1. Всего было составлено 195 структурных вариантов. В энергетический интервал 0–4 ккал/моль попадают 77 конформаций. Это свидетельствует об отсутствии резкой энергетической дифференциации. Самой низкоэнергетической является конформация с полностью развернутой формой основной цепи  $B_{21}B_{2122}BB_{3322}$  ( $E_{\text{отн}} = 0$  ккал/моль).

Соответствующие вклады аминокислотных взаимодействий составляют –3.7, дипептидных –8.2,



**Рис. 2.** Пространственное изображение конформаций  $R_2R_2B_3RR_3$  (а) и  $R_2R_2B_2BR_2$  (б) молекулы МП-5.

трипептидных –3.5 ккал/моль, а тетрапептидные взаимодействия отсутствуют, так как при вытянутой форме основной цепи боковые цепи первого и четвертого аминокислотных остатков слишком удалены по цепи друг от друга.

Для тетрапептида Pro3-Arg4-Ile5-Met6 были рассмотрены около 280 структурных вариантов, которые были минимизированы по энергии. Из табл. 1 видно, что в энергетический интервал 0–4 ккал/моль попадают конформации всех форм основной цепи. Лучшими по энергии являются конформации со свернутым началом пептидной цепи. Глобальной конформацией является  $RB_{2122}R_{3322}R_{3322}$ . Аминокислотные вклады в этой конформации составляют –0.9, дипептидные –7.2, трипептидные –5.9, а тетрапептидные –0.4 ккал/моль.

Для тетрапептида Ile5-Met6-Thr7-Pro8 остаток Thr стоит перед Pro, поэтому при составлении вариантов для расчета учитывалась только  $B$ -фор-

ма основной цепи. Было составлено 123 варианта. Следует отметить отсутствие резкой энергетической дифференциации конформаций (табл. 1). Самой низкой энергией обладает конформация  $R_{3222}R_{3322}B_{322}B$ . Она обеспечивает сближенность как участков основной цепи, так и боковых цепей остатков, входящих в данный тетрапептидный фрагмент, поэтому низкая энергия этой конформации складывается из всех возможных для тетрапептида вкладов: монопептидных (-1.4), дипептидных (-8.5), трипептидных (-2.0) и тетрапептидных (-2.0 ккал/моль).

Расчет всех трех тетрапептидных участков позволил определить все возможные конформационные состояния, выявить наиболее предпочтительные из них и оценить роль взаимодействий между соседними остатками в дифференциации форм по энергии. Лучшие представители всех форм основной цепи были учтены при выполнении расчетов гексапептида и октапептида.

Нулевые варианты гексапептида Phe1-Arg2-Pro3-Arg4-Phe5-Met6 формировали из низкоэнергетических конформаций тетрапептидов Phe1-Arg4 и Pro3-Met6. Затем исходные приближения минимизировали при вариации всех двугранных углов основной и боковых цепей. Число рассмотренных для гексапептидной молекулы конформаций, принадлежащих 57 различным формам основной цепи, составило свыше 200. Расчет показал, что в интервал 0-7 ккал/моль попадают представители лишь половины из них, т.е. имеет место дифференциация конформаций по энергии.

На последнем этапе расчет молекулы МП-4 выполнялся на основе низкоэнергетических конформаций гексапептида Phe1-Met6 и тетрапептида Phe5-Pro8, что позволило оценить конформационные свойства всей октапептидной молекулы. В конечном счете было составлено свыше 120 нулевых вариантов. Относительная энергия конформаций молекулы МП-4 изменяется в пределах 0-13 ккал/моль. В табл. 2 представлено энергетическое распределение вкладов невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий в наиболее предпочтительных конформациях октапептидной молекулы, а на рис. 1а, б - пространственное изображение двух из них:  $B_{11}B_{2222}RB_{2122}R_{3322}R_{2222}B_{32}B$ ,  $B_{11}B_{3222}RB_{3222}B_{3322}B_{2222}B_{32}B$ .

Значения двугранных углов основной и боковых цепей лучших конформаций МП-4 даны в табл. 3. Основной вклад в стабилизацию самой низкоэнергетической конформации  $B_{11}B_{2222}RB_{2122}R_{3322}R_{2222}B_{32}B$  вносят дипептидные (-14.3), трипептидные (-7.5), тетрапептидные (-5.0) и пентапептидные (-1.1 ккал/моль) взаимодействия. Из множества рассчитанных конформаций с L-формой аминокислот, входящих в МП-4, только конформация  $R_{32}L_{2222}RB_{3222}B_{2222}R_{2122}L_{32}B$  ( $E_{отн} = 8.5$  ккал/моль) попадает в энергетический интервал 0-9 ккал/моль.

Таблица 3. Геометрические параметры (град) оптимальных конформаций молекулы МП-4

Остаток	Углы	0.0 ккал/моль	1.9 ккал/моль	3.0 ккал/моль	3.1 ккал/моль	4.7 ккал/моль
Phe1	φ	-170	-170	-81	-80	-78
	χ1	70	71	171	171	171
	χ2	85	85	79	78	79
	ψ	165	164	141	146	-64
	ω	178	178	179	178	178
	Arg2	φ	-114	-114	-123	-122
Arg2	χ1	-176	-179	178	175	-179
	χ2	171	173	65	65	179
	χ3	180	178	176	178	175
	χ4	178	179	179	179	180
	ψ	108	107	102	103	97
	ω	-171	-173	176	173	177
Pro3	ψ	-52	-49	139	136	-47
	ω	179	-178	-175	-179	-165
Arg4	φ	-118	-116	-109	-94	-90
	χ1	174	-60	-52	-60	-58
	χ2	61	180	-62	180	-179
	χ3	176	177	-178	180	180
	χ4	179	179	179	179	179
	ψ	112	120	-54	74	82
Phe5	ω	180	180	-176	-172	175
	φ	-92	-103	-111	-113	-111
	χ1	-58	-58	-55	-57	-59
	χ2	-59	-60	60	-61	-59
	χ3	169	169	176	169	170
	χ4	-172	-172	-173	-171	-171
Met6	ψ	136	135	-55	-60	-61
	ω	180	-177	180	-174	-174
	φ	-106	-117	-116	-104	-101
	χ1	-179	-179	179	-60	-61
	χ2	177	178	57	-59	-59
	χ3	178	175	-174	178	179
Thr7	χ4	179	180	180	180	180
	ψ	-52	142	143	-55	-59
	ω	178	173	175	180	-179
	φ	-127	-124	-119	-128	-125
	χ1	-57	-56	-54	-56	-56
	χ2	178	178	178	178	178
Pro8	χ3	177	176	174	177	177
	ψ	97	94	95	97	96
	ω	179	-179	174	174	174
	ψ	130	132	132	132	132
	ω	180	180	179	180	179

**Таблица 4.** Энергетическое распределение конформаций молекулы МП-5

Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/моль					
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
<i>RRBRR</i>	2	1	—	—	—	6
<i>RBLRR</i>	—	—	3	—	—	6
<i>RRBBR</i>	—	—	1	2	1	5
<i>RBLBR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>RBBRR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>RRLRR</i>	—	—	—	1	1	7
<i>RBBBR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>RRLBR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BBBBR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BRLRR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BBBRR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BRLRR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BRBBR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BBLBR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BRBRR</i>	—	—	—	—	—	9
<i>BBLRR</i>	—	—	—	—	—	9

Остальные структуры с *L*-формой являются высокоэнергетическими.

Анализ рассчитанных структур молекулы МП-4 показывает, что предпочтительными являются не полностью развернутые или полностью свернутые пространственные структуры, а структуры, имеющие вытянутый характер с определенным поворотом цепи, т. е. имеющие загиб. Так конформации с относительной энергией (0.0 ккал/моль) и (1.9 ккал/моль) имеют такую форму основной цепи, при которой изгиб основной цепи освобождает боковую цепь Arg4 от сильных взаимодействий с соседними остатками. Это имеет место при изгибе в структурах  $B_{21}B_{2122}BR_{3322}R_{3122}B_{2122}B_{32}B$  ( $E_{\text{отн}} = 3.0$  ккал/моль) и  $B_{21}B_{2122}BB_{3222}R_{3322}R_{3322}B_{32}B$  ( $E_{\text{отн}} = 3.1$  ккал/моль).

**Val1-Val2-Tyr3-Pro4-Asp5 (МП-5).** Пространственная структура и конформационные возможности молекулы МП-5 исследованы на основе стабильных конформаций соответствующих аминокислотных остатков. Первый и второй остатки Val рассмотрены в *R*- и *B*-формах основной цепи в положении боковой цепи с  $\chi_1 = 180^\circ$ . Другие положения боковой цепи валина не рассматривались, поскольку она имеет приблизительно сферическую форму и не может эффективно взаимодействовать с другими атомами при других положениях  $\chi_1$ . Остаток Tyr3 находится перед пролином и для

**Таблица 5.** Геометрические параметры стабильных конформаций молекулы Val-Val-Tyr-Pro-Asp (МП-5)

Углы	<i>RRBRR</i>	<i>RRBBR</i>	<i>RBLRB</i>	<i>RBBRR</i>	<i>RRLRR</i>	<i>BRBRR</i>
$\varphi_1$	-162	-159	-141	-141	-151	-104
$\chi_{11}$	177	176	176	178	177	166
$\chi_{21}$	182	181	181	181	181	181
$\chi_{31}$	178	177	178	178	178	175
$\psi_1$	-66	-68	-64	-62	-65	131
$\omega_1$	177	172	176	179	181	180
$\varphi_2$	-86	-80	-93	-93	-91	-92
$\chi_{21}$	177	177	181	182	179	178
$\chi_{22}$	181	181	183	185	182	181
$\chi_{32}$	179	178	179	179	180	179
$\psi_2$	-53	-50	97	98	-57	-59
$\omega_2$	181	163	187	184	184	185
$\varphi_3$	-106	-81	51	-100	51	-104
$\chi_{31}$	-58	181	187	-53	189	-56
$\chi_{32}$	90	91	69	99	70	93
$\chi_{33}$	0	0	0	0	0	0
$\psi_3$	151	135	70	151	67	150
$\omega_3$	173	178	181	172	180	173
$\psi_4$	-50	94	-55	-50	-54	-50
$\omega_4$	178	184	179	177	179	179
$\varphi_5$	-112	-122	-116	-112	-117	-112
$\chi_{51}$	-59	183	55	183	55	-59
$\chi_{52}$	87	84	107	86	109	88
$\psi_5$	-50	-52	-42	-54	-41	-51

него *R*-форма является высокоэнергетической, поэтому для него рассмотрены *B*- и *L*-формы основной цепи при возможных трех положениях боковой цепи  $\chi_1 = 60, 180$  и  $-60^\circ$ . Остаток Pro4 рассматривался в двух возможных *R*- и *B*-формах основной цепи. Поскольку остаток Asp5 является последним в аминокислотной последовательности молекулы, для него рассматривалась только одна форма основной цепи (*R*) при возможных трех положениях боковой цепи  $\chi_1 = 60, 180, -60^\circ$ . Таким образом для пентапептидной молекулы были рассмотрены 16 форм основной цепи. Во всех формах изучены все возможные взаимные ориентации боковых цепей остатков Tyr и Asp, то есть в каждой форме основной цепи рассчитывалось по девять конформаций. Формы основной цепи и относительная энергия рассчитанных конформаций представлены в табл. 4.

Результаты расчета показывают, что возникает резкая энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В энергетический интервал 0–5.0 ккал/моль попадают 16 конформаций, принадлежащих шести формам основной цепи пентапептидной молекулы МП-5. Геометрические параметры представителей каждой формы даны в табл. 5. Стерическое изображение двух самых низкоэнергетических

конформаций молекулы МП-5,  $R_2R_2B_3RR_3$ ,  $R_2R_2B_2BR_2$ , представлено на рис. 2а, 2б.

Форма основной цепи  $RRBRR$  имеет три стабильные конформации, относительная энергия которых равна 0.0, 0.3 и 1.4 ккал/моль и которые отличаются только положением боковой цепи аспарагиновой кислоты. Глобальной конформацией молекулы МП-5 является  $R_2R_2B_3RR_3$ . В стабилизацию этой конформации вносят вклад (ккал/моль): Val1–Val2 – 2.6, Val1–Tyr3 – 2.0, Val1–Asp5 – 3.3, Val2–Tyr3 – 3.3, Tyr3–Pro4 – 3.8, Tyr3–Asp5 – 1.5, Pro4–Asp5 – 1.8, что делает ее самой низкоэнергетической. Относительная энергия четырех низкоэнергетических конформаций формы основной цепи  $RRBRR$  изменяется в энергетическом интервале 2.1–4.3 ккал/моль. Самой низкоэнергетической стабильной конформацией этой формы является  $R_2R_2B_2BR_2$  с относительной энергией 2.1 ккал/моль. В этой конформации взаимодействия Val1–Val2 составляют – 2.6, Val1–Tyr3 – 2.0, Val1–Asp5 – 6.3, Val2–Tyr3 – 3.3, Tyr3–Pro4 – 5.3, Pro4–Asp5 – 1.8 ккал/моль и делают эту конформацию низкоэнергетической.

Конформация  $R_2R_2B_1BR_2$  от глобальной отличается только формой основной цепи остатка Pro4. У формы основной цепи  $RBLRR$  только две конформации  $R_2B_2L_2RB_1$  и  $R_2B_2L_2RB_2$  попадают в энергетический интервал 0–5 ккал/моль, их относительная энергия составляет соответственно 2.9 и 3.9 ккал/моль. Эти конформации друг от друга отличаются положением боковой цепи аспарагиновой кислоты. Форма основной цепи  $RRBRR$  имеет три стабильные конформации, относительная энергия которых изменяется в энергетическом интервале 3.1–4.1 ккал/моль и друг от друга отличаются только положением боковой цепи аспарагиновой кислоты. У форм  $RRLRR$  и  $BRBRR$  две конформации попадают в интервал энергии 0–5 ккал/моль. Расчет показал, что боковая цепь остатка Tyr конформационно лабильна и легко может подстраиваться при взаимодействии с другими молекулами. Боковая цепь остатка Asp направлена к растворителю и также может легко взаимодействовать с рецепторами.

**Val1-Asp2-Pro3-Pro4 (МП-6).** Пространственная структура молекулы МП-6 изучена на основе стабильных конформаций метиламидов *N*-ацетил-*L*-валина, *L*-аспарагиновой кислоты и *L*-пролина. Для валина учитывались *R*,*B*-формы основной цепи, поскольку для первого остатка молекулы *B*- и *L*-формы являются изоэнергетичными. Угол  $\chi_1$  боковой цепи валина 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.

У остатка Asp рассматривались *B*- и *L*-формы основной цепи при возможных положениях боко-

**Таблица 6.** Энергетическое распределение конформаций молекулы Val-Asp-Pro-Pro (МП-6)

Форма основной цепи	Энергетический интервал, ккал/моль					
	0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	>5
<i>BBBB</i>	2	2	2	–	–	–
<i>BBBR</i>	2	2	2	–	–	–
<i>RLBB</i>	–	1	–	1	–	4
<i>RLBR</i>	1	–	–	1	–	4
<i>RBBB</i>	2	–	–	–	–	4
<i>RBBR</i>	2	–	–	–	–	4
<i>BLBB</i>	–	–	1	1	1	3
<i>BLBR</i>	–	–	1	–	–	5

**Таблица 7.** Геометрические параметры стабильных конформаций Val-Asp-Pro-Pro (МП-6)

Углы	$R_2B_3BB$	$B_2B_3BB$	$R_2L_3BB$	$B_1L_3BB$
$\varphi_1$	–165.6	–39.7	–157.0	–75.3
$\chi_{11}$	177.5	177.1	179.6	67.9
$\chi_{12}$	183.9	187.5	181.3	177.7
$\chi_{13}$	177.5	176.7	179.5	179.9
$\psi_1$	–68.7	138.4	–61.4	148.9
$\omega_1$	182.5	180.1	176.2	182.5
$\varphi_2$	–97.6	–115.1	54.5	51.2
$\chi_{21}$	–59.7	–62.1	–55.7	–58.4
$\chi_{22}$	92.0	86.1	80.5	103.9
$\psi_2$	152.3	153.2	67.1	68.0
$\omega_2$	175.6	175.9	179.8	178.5
$\psi_3$	160.9	161.0	161.2	160.2
$\omega_3$	181.4	181.0	180.9	181.0
$\psi_4$	146.6	146.2	143.1	141.6

вой цепи 60, 180 и  $-60^\circ$ . *R*-форма основной цепи не была рассмотрена, поскольку остаток Asp в последовательности находится перед пролином и является высокоэнергетичным. Для третьего пролина выбрана только *B*-форма основной цепи, поскольку в цепи этот остаток находится перед Pro4 [1]. Остаток Pro4 учитывался в двух возможных формах цепи – *R* и *B*. Таким образом, для исследования пространственной структуры и конформационных возможностей молекулы МП-6 выбраны восемь форм основной цепи и в каждой форме – шесть конформаций. Энергетическое распределение конформаций МП-6 показаны в табл. 6.

Относительная энергия рассчитанных конформаций изменяется в энергетическом интервале 0–18.0 ккал/моль. Результаты расчета показывают, что энергетическая дифференциация происходит

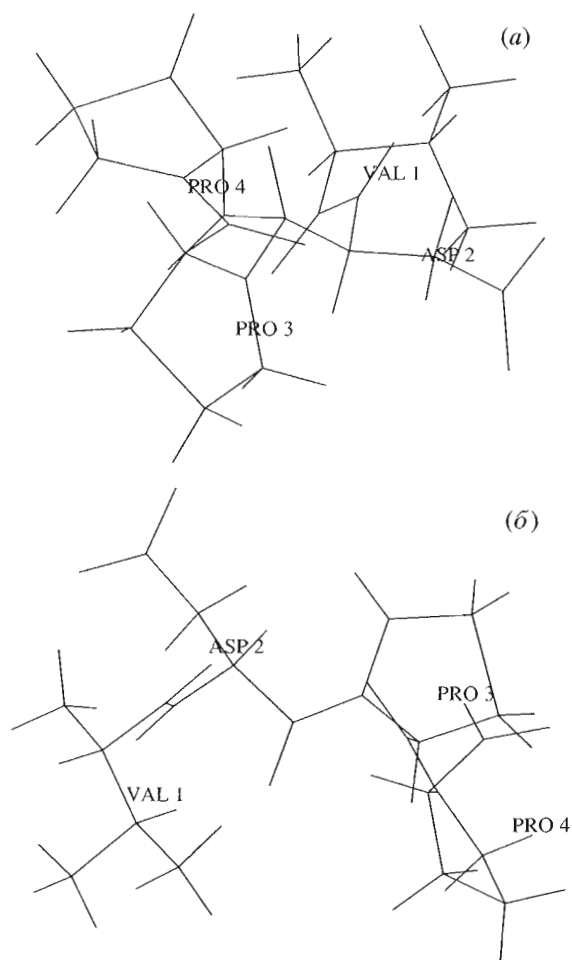


Рис. 3. Пространственное изображение конформаций  $R_2B_3BB$  (а) и  $B_2B_3BB$  (б) молекулы МП-6.

только между конформациями. В энергетический интервал 0–1 ккал/моль попадают конформации шести форм основной цепи ( $B_4B_4$ ,  $B_4B_3$ ,  $R_4B_4$ ,  $R_4B_3$ ,  $R_4L_4$ ,  $R_4L_3$ ) из восьми возможных. А в энергетический интервал 0–3 ккал/моль попадают конформации всех рассмотренных восьми форм основной цепи молекулы Val1-Asp2-Pro3-Pro4.

Известно, что  $R$ - и  $B$ -формы основной цепи последнего аминокислотного остатка друг от друга

отличаются расположением атомов  $\text{COO}^-$ -группы. Поэтому распределение конформаций в формах, отличающихся только по форме основной цепи последнего остатка Pro, фактически является одинаковым и достаточно было бы учитывать одну из этих двух форм. Геометрические параметры конформаций  $R_2B_3BB$ ,  $B_2B_3BB$ ,  $R_2L_3BB$ ,  $B_1L_3BB$  молекулы МП-6 показаны в табл. 7; пространственное изображение двух низкоэнергетических конформаций – на рис. 3а, 3б.

Глобальной конформацией молекулы МП-6 является  $R_2B_3BB$ . В стабилизацию этой конформации вносят вклад: Val1-Asp2 – 5.3, Val1-Pro4 – 1.5, Pro3-Pro4 – 3.0, Asp2-Pro3 – 2.8 ккал/моль. В формах  $R_4B_4$  и  $R_4B_3$ ,  $R_4L_4$  и  $R_4L_3$  конформации первого валина с  $\chi_1 = 180^\circ$  являются стабильными, а  $\chi_1 = 60^\circ$  – высокоэнергетическими. Относительная энергия конформаций форм  $B_4B_4$  и  $B_4B_3$  изменяется в энергетическом интервале 0–3.0 ккал/моль. Конформации формы основной цепи  $B_1L_4$  и  $B_1L_3$  имеют относительную энергию больше 2.6 ккал/моль. Следует отметить, что во всех стабильных структурах боковая цепь остатка Asp конформационно лабильна и легко может изменять свое положение при взаимодействии с другими молекулами (с соответствующим рецептором).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов Н.А., Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.Ф., Годжаев Н.М. // Биоорганич. химия. 2005. Т. 31. С. 31–38.
2. Petrov R.V., Michailova A.A., Sergeev Yu.D., Sorokin S.V. // Immunob. Immunopharmacol. 1987. V. 3. P. 88–93.
3. Michailova A.A., Sorokin S.V., Komponiec N.A. // Ann. Isp. Supper. Sanita. 1991. V. 27. P. 57–61.
4. Стрелков Л.Ф., Михайлова Ф.Ф. // Иммунология. 1989. Т. 6. С. 42–45.
5. Фонина Л.А., Гурьянов С.А., Ефремов М.А., Смирнова О.В. // Биоорганич. химия. 1998. Т. 24. С. 403–407.
6. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фонина Л.А. // Биоорганич. химия. 1999. Т. 25. С. 811–815.
7. Schimmel P.R., Flory P.J. // J. Mol. Biol. 1968. V. 34. P. 105–120.

## Spatial Structure of Myelopeptides: II. Conformational Analysis of MP-4, MP-5, and MP-6

L. I. Ismailova<sup>#</sup>, N. A. Akhmedov, R. M. Abbasli, and N. M. Godjaev

<sup>#</sup>Phone: (10994-12) 38-0349; e-mail: Abbasli.Rena@mail.ru  
Baku State University, Z. Khalilov 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 myelopeptides MP-4 (Phe-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Thr-Pro), MP-5 (Val-Val-Tyr-Pro-Asp), and MP-6 (Val-Asp-Pro-Pro) were found; the values of dihedral angles of backbone and side chains of the amino acid residues 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. 2; see also <http://www.maik.ru>.

**Key words:** myelopeptides, conformation, structure