



УДК 547.962:541.63

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ПЕПТИДА ВАМ-12Р И ЕГО АНАЛОГОВ

© 2005 г. Н. А. Ахмедов<sup>\*,#</sup>, З. Г. Тагиев<sup>\*\*</sup>, Э. М. Гасанов<sup>\*\*</sup>, Т. А. Махмудова<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Бакинский государственный университет, 370148, Баку, ул. З. Халилова, 23, Азербайджан;

<sup>\*\*</sup>Азербайджанский медицинский университет, Баку

Поступила в редакцию 20.10.2004 г. Принята к печати 15.11.2004 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследованы пространственная структура и конформационные возможности молекулы Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8-Gly9-Arg10-Pro11-Glu12, обозначенного ВАМ-12Р (bovine adrenal medulla 12 residue peptide). Показано, что пространственная организация молекулы может быть представлена 23 низкоэнергетическими состояниями основной цепи. Решена обратная структурная задача и предложены синтетические аналоги, пространственные структуры которых отвечают набору низкоэнергетических, потенциально физиологически активных конформаций природной молекулы.

*Ключевые слова:* теоретический конформационный анализ; пептид, структура, функции.

### ВВЕДЕНИЕ

Из мозгового слоя надпочечников крупного рогатого скота выделен опиоидный додекапептид Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8-Gly9-Arg10-Pro11-Glu12, обозначенный ВАМ-12Р (bovine adrenal medulla 12 residue peptide). Опиатная активность данного пептида в 2.4 раза выше активности [Met]энкефалина и в 1.8 раза выше активности  $\beta$ -эндорфина [1]. ВАМ-12Р входит в последовательность опиоидных пептидов E и I [2].

Изучение структурно-функциональной организации гормона на атомно-молекулярном уровне требует, прежде всего, знания полного набора низкоэнергетических и, следовательно, потенциально физиологически активных конформационных состояний молекулы. Цель настоящей работы заключалась в теоретическом изучении пространственной организации молекулы ВАМ-12Р и предложении искусственных аналогов природной молекулы для синтеза.

### МЕТОДИКА РАСЧЕТА

Расчет молекулы выполнен на основе теории и метода, развитых в работах [3–5], и апробирован на многих пептидных молекулах, как, например, в работах [6, 7]. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия учитывались с помощью потенциала Леннарда-Джонса. Параметры для расчета невалентных

взаимодействий, длины валентных связей и значения валентных углов, заряды на атомах и барьеры для расчета торсионных взаимодействий взяты из работ [8, 9]. Энергия водородных связей рассчитана с помощью потенциала Морзе, подробно представленного в работе [10].

При изложении результатов расчета использована предложенная в работах [3–5] классификация пептидных структур по конформациям, формам основной цепи и шейпам пептидного скелета. Конформационные состояния полностью определяются значениями двугранных углов основной и боковых цепей всех аминокислотных остатков, входящих в данную молекулу. Формы основной цепи фрагмента образуются сочетаниями форм *R*, *B*, *L*, *P* остатков в данной последовательности. Формы основной цепи дипептида могут быть разделены на два класса – свернутых (*f*) и развернутых (*e*) форм, которые названы шейпами. Используемая классификация пептидных структур построена по принципу “дерева”: все конформации группируются по формам основной цепи, а формы – по шейпам. Для обозначения конформационных состояний остатков использованы идентификаторы типа  $X_{ij}$ , где *X* определяет низкоэнергетические области конформационной карты  $\varphi$ – $\psi$ : (*R* ( $\varphi = -180^\circ-0^\circ$ ), *B* ( $\varphi = -180^\circ-0^\circ$ ,  $\psi = 0^\circ-180^\circ$ ), *L* ( $\varphi = 0^\circ-180^\circ$ ), *P* ( $\varphi = 0^\circ-180^\circ$ ,  $\psi = -180^\circ-0^\circ$ )),  $ij = 11, \dots, 12, \dots, 13, \dots, 21, \dots$  определяет положение боковой цепи ( $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \dots$ ), причем индекс “1” соответствует значению угла в пределах от 0 до  $120^\circ$ , “2” – от  $120$  до  $-120^\circ$  и “3” – от  $-120$  до  $0^\circ$ . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [11].

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: +99412-38-03-49; эл. почта: Abbasli\_Rena@mail.ru).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При расчете пептида ВAM-12P был учтен накопленный авторами статьи опыт по исследованию пространственной структуры пептидов. Результаты предшествующих работ, в частности, показали, что большую роль в конформационном анализе сложных пептидов играет рациональный способ разбиения последовательности на фрагменты, позволяющий максимально ускорить поиск пространственной структуры. Мы предполагали, что принятый при исследовании пептида ВAM-12P подход к выбору фрагментов приблизит нас к более глубокому пониманию механизма формирования нативной конформации, поскольку он отвечает реальному процессу самопроизвольного свертывания пептидной цепи. Так, наращивание цепи мы производили, начиная с самого короткого физиологически активного фрагмента, затем переходили к среднему по длине активному пептиду и завершали расчет исследованием полной молекулы ВAM-12P.

Пространственная структура *N*-концевого пентапептида молекулы ВAM-12P, являющегося [Met]энкефалином, и *N*-концевого октапептида, представляющего собой также активный пептид адренорфин, были исследованы нами ранее [12, 13]. Отметим, что расчет адренорфина был проведен на основе 16 низкоэнергетических состояний 11 различных форм основной цепи [Met]энкефалина, попадающих в интервал относительной энергии 0–5 ккал/моль, взятых из работы [12]. И, наконец, в представляемой работе пространственная структура молекулы ВAM-12P исследована на основе стабильных конформаций молекулы адренорфина Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8, монопептида Gly9 и трипептидного фрагмента Arg10-Pro11-Glu12. А именно, в основу расчета легли координаты оптимальных конформаций адренорфина, энергия которых не превышает 8.0 ккал/моль, имеющих 17 различных форм основной цепи, взятых из работы [13], для глицина в девятой позиции стартовыми были взяты все возможные четыре формы основной цепи *R*, *B*, *L*, *P* и, наконец, для *C*-концевого трипептида Arg10-Glu12 была использована геометрия оптимальных по энергии конформаций двух возможных форм основной цепи на основе его предварительного расчета.

Остановимся более подробно на отборе конформаций в качестве стартовых точек для трипептида Arg10-Glu12. Известно, что аргинин может находиться в *R*-, *B*- и *L*-областях конформационного пространства. Однако остаток пролина в последовательности ограничивает число допустимых для фрагмента структур. Благодаря жестко фиксированной связи N-C<sup>α</sup> пролин не может находиться в *L*-состоянии и, к тому же, ограничивает конформационную подвижность предшествующего ему аминокислотного остатка, для кото-

рого становится недопустимой *R*-форма основной цепи. Поэтому Arg10 рассматривался в *L*- и *L*-формах основной цепи. Для остатка Glu12 были рассмотрены две формы основной цепи из трех возможных. *B*-форма не рассматривалась, так как она отличается от *R*-формы лишь ориентацией концевой пептидной группы, которая мало сказывается на энергии фрагмента. Перебор конформационных состояний боковых цепей аргинина и глутаминовой кислоты проводился по всем углам  $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4$ . Таким образом, для трипептида Arg10-Glu12 были рассмотрены конформации четырех форм основной цепи. Расчет выявил, что лишь две формы основной цепи *LRR* и *BRR* являются для него более выгодными ( $E_{\text{отн}} \leq 4$  ккал/моль). Именно конформации трипептида, имеющие указанные формы основной цепи, были использованы при дальнейшем наращивании цепи. Таким образом, общее число начальных приближений, выбранных для процедуры минимизации полной конформационной энергии всего додекапептида на первом этапе, составило 600. Двугранные углы адренорфиновой части молекулы были фиксированы, варьировалась лишь сегмент Gly9-Glu12. В результате 67% из исследованных состояний оказались стерически запрещенными, относительная энергия остальных распределилась от 0 до 40 ккал/моль. Затем ограниченное число конформаций с относительной энергией в достаточно широком интервале 0–15 ккал/моль было отобрано для дальнейшего рассмотрения. В этих конформациях варьированием двугранных углов боковых цепей всех аминокислотных остатков были уточнены их оптимальные значения, соответствующие наиболее приемлемым положениям боковых цепей остатков. В табл. 1 приведены оптимальные конформации молекулы ВAM-12P, энергия которых не превышает 10.0 ккал/моль. Здесь даны также основные энергетические вклады конформационной энергии. Как видно из представленной таблицы, предпочтительные структуры исследуемой молекулы представляют собой комбинации восьми низкоэнергетических конформаций адренорфина, двух состояний Gly9 и двух – трипептида Arg10-Glu12.

Четыре конформации [Met]энкефалина (Tyr1-Met5) и одиннадцать конформаций адренорфина (Tyr1-Val8) (ср. [12, 13]) оказались среди низкоэнергетических конформаций ВAM-12P и представлены в табл. 1. В отношении геометрии адренорфинового фрагмента представленные в данной таблице предпочтительные по энергии конформации молекулы ВAM-12P распадаются на четыре группы (A–D). Численные значения двугранных углов вращения  $\varphi, \psi, \omega, \chi^1, \chi^2$  молекулы ВAM-12P для четырех наиболее стабильных конформаций каждой группы приведены в табл. 2.

Наименьшую потенциальную энергию имеет конформация  $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2BL_{22}RR_{32}$  груп-

**Таблица 1.** Относительная энергия ( $U_{отн}$ ) и энергетические вклады невалентных ( $U_{нев}$ ), электростатических ( $U_{эл}$ ), торсионных ( $U_{торс}$ ) взаимодействий в предпочтительных конформациях молекулы ВАМ-12Р (в ккал/моль)

| Группа | №  | Конформация   | $U_{нев}$ | $U_{эл}$ | $U_{торс}$ | $U_{отн}$ |
|--------|----|---|-----------|----------|------------|-----------|
| А      | 1  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | -41.4     | 8.5      | 6.4        | 0         |
|        | 2  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | -39.6     | 14.7     | 8.0        | 9.7       |
|        | 3  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2PB_{21}RR_{32}$ | -44.2     | 18.0     | 7.7        | 8.0       |
|        | 4  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2PL_{22}RR_{32}$ | -42.7     | 18.7     | 5.9        | 8.5       |
|        | 5  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2LL_{22}RR_{32}$ | -42.2     | 18.2     | 6.4        | 9.1       |
| В      | 6  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | -41.1     | 10.3     | 6.0        | 1.8       |
|        | 7  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2PB_{21}RR_{32}$ | -37.4     | 13.4     | 7.1        | 9.7       |
|        | 8  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | -39.8     | 11.2     | 8.0        | 6.1       |
|        | 9  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | -39.7     | 10.9     | 8.8        | 6.5       |
|        | 10 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | -42.7     | 15.9     | 7.0        | 6.8       |
|        | 11 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | -41.4     | 15.3     | 6.7        | 7.2       |
|        | 12 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2BB_{21}RR_{32}$ | -42.2     | 15.2     | 7.8        | 7.4       |
|        | 13 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2RL_{22}RR_{32}$ | -39.9     | 16.3     | 5.3        | 8.3       |
| С      | 14 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | -40.2     | 10.1     | 5.8        | 2.2       |
|        | 15 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | -40.0     | 9.1      | 9.6        | 5.3       |
|        | 16 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | -38.4     | 11.7     | 8.4        | 8.4       |
|        | 17 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}R_{2222}B_2BB_{21}RR_{32}$ | -41.6     | 14.8     | 7.2        | 7.0       |
|        | 18 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}R_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | -41.7     | 15.7     | 7.3        | 8.0       |
|        | 19 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}R_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | -40.2     | 15.8     | 6.6        | 8.7       |
|        | 20 | $B_{132}PRB_{33}R_{222}B_{1222}R_{3222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | -42.8     | 14.8     | 9.5        | 8.1       |
|        | 21 | $B_{132}PRB_{33}R_{222}B_{1222}R_{3222}B_2BB_{21}RR_{32}$ | -40.9     | 15.5     | 8.2        | 9.3       |
| D      | 22 | $B_{212}BPR_{21}R_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | -43.3     | 11.8     | 9.1        | 4.1       |
|        | 23 | $B_{212}BPR_{21}R_{212}B_{1222}B_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | -43.4     | 11.8     | 12.9       | 7.9       |

пы А. В ней два спиральных участка на пентапептидных фрагментах Tyr1–Met5 и Arg6–Arg10 из-за развернутой формы соединяющего их дипептидного сегмента Met5–Arg6 смещены друг относительно друга и образуют  $\beta$ -поворот. Форма основной цепи данной структуры способствует оптимальной реализации невалентных взаимодействий атомов основной цепи ввиду спирализации основной цепи большинства составляющих молекулу остатков, а также установлению благоприятных контактов между удаленными по цепи, но сближенными в пространстве ее участками из-за  $\beta$ -поворота на центральном сегменте. По этой причине указанная конформация является компактной глобулой, что делает ее предпочтительной как по невалентным, так и по электростатическим взаимодействиям. Другие конформации группы А проигрывают в основном по электростатическим взаимодействиям. Конформации группы В и С предпочтительны как по внутренней энергии, так и по энтропии, так как представлены большим числом низкоэнергетических структур. Группа D представлена всего двумя конформациями.

Вклад невалентных взаимодействий и энергии водородных связей в формирование оптималь-

ных конформаций ВАМ-12Р изменяется от -39.6 до -44.2 ккал/моль, а электростатических взаимодействий – в интервале 8.5–18.7 ккал/моль. Поэтому суммарное значение конформационной энергии ( $U_{отн}$ ) этих состояний может претерпевать заметное изменение под влиянием растворителя или контактов с рецепторами. Из-за высокой чувствительности положения конформационного равновесия молекулы ВАМ-12Р к природе внешней среды и характеру межмолекулярных взаимодействий все состояния групп А–D потенциально физиологически активны и должны учитываться в последующем изучении структурно-функциональной организации молекулы.

Установление зависимости между структурой и функцией природного олигопептида, согласно предложенному в работе [14] подходу, требует решения обратной структурной задачи – целенаправленного конструирования искусственных аналогов, пространственное строение которых отвечает набору низкоэнергетических конформационных состояний исходного гормона. Такая задача нами решена, и ниже приводится набор аналогов, удовлетворяющих отмеченному требованию:

**Таблица 2.** Геометрические параметры (град) предпочтительных конформаций различных форм основной цепи молекулы ВАМ-12Р\*

| Остаток                       | Номер конформации (см. табл. 1) |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------------------------------|---------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                               | 1                               |     |      | 6    |      |      | 14   |      |      | 22   |      |      |
| Tyr1                          | -173                            | 154 | 176  | -93  | 158  | -179 | 167  | 158  | 179  | -59  | 140  | -177 |
|                               | -177                            | 75  | 0    | 50   | -98  | 0    | 59   | -95  | 178  | -169 | 92   | 180  |
| Gly2                          | 80                              | -83 | 180  | -86  | 92   | 175  | 80   | -71  | 180  | -151 | 79   | 172  |
| Gly3                          | -67                             | -42 | -176 | 90   | -60  | 179  | -161 | -70  | 178  | 80   | -79  | -176 |
| Phe4                          | -84                             | -52 | 180  | -139 | 148  | -179 | -137 | 63   | 179  | -94  | -43  | -172 |
|                               | 180                             | 74  |      | 180  | 71   |      | -60  | -77  |      | 179  | -113 |      |
| Met5                          | -148                            | 126 | 174  | -73  | 109  | -179 | -155 | 146  | -179 | -135 | -69  | -160 |
|                               | -75                             | -60 | 180  | 174  | 58   | -179 | -167 | 177  | -177 | -171 | 60   | -178 |
|                               | 180                             |     |      | 180  |      |      | 180  |      |      | 180  |      |      |
| Arg6                          | -96                             | -55 | 177  | -164 | 170  | 170  | -144 | 170  | 170  | -159 | 170  | 170  |
|                               | -64                             | 180 | 179  | 64   | -175 | -178 | 64   | -175 | -178 | 64   | -175 | -178 |
|                               | 180                             |     |      | 179  |      |      | 179  |      |      | 179  |      |      |
| Arg7                          | -131                            | 134 | 180  | -117 | 126  | -176 | -117 | 126  | -176 | -117 | 126  | -176 |
|                               | -177                            | 177 | 180  | -179 | 178  | 180  | -179 | 178  | 180  | -179 | 178  | 180  |
|                               | 180                             |     |      | 180  |      |      | 180  |      |      | 180  |      |      |
| Val8                          | -100                            | -60 | -172 | -109 | -60  | 179  | -109 | -60  | -174 | -109 | -60  | -175 |
|                               | 180                             |     |      | -179 |      |      | 179  |      |      | 179  |      |      |
| Gly9                          | -71                             | 101 | -178 | -68  | 117  | 178  | -67  | 118  | 178  | -68  | 117  | 179  |
| Arg10                         | 58                              | 84  | 175  | 58   | 84   | 175  | 58   | 84   | 175  | 58   | 84   | 175  |
|                               | -177                            | 180 | 178  | -177 | 180  | 178  | -177 | 180  | 178  | -177 | 180  | 178  |
|                               | 180                             |     |      | 180  |      |      | 180  |      |      | 180  |      |      |
| Pro11                         | -60                             | -53 | 180  | -60  | -53  | 180  | -60  | -53  | 180  | -60  | -53  | 180  |
| Glu12                         | -103                            | -63 | -    | -103 | -63  | -    | -103 | -63  | -    | -103 | -63  | -    |
|                               | -60                             | 180 | 90   | -60  | 180  | 90   | -60  | 180  | 90   | -60  | 180  | 90   |
| $U_{\text{отн}}$<br>ккал/моль | 0                               |     |      | 1.8  |      |      | 2.2  |      |      | 4.1  |      |      |

\* Значения двугранных углов приведены в последовательности  $\varphi, \psi, \omega, \chi^1, \chi^2, \dots$

Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8-Gly9-Arg10-Pro11-Glu12-ВАМ-12Р.

Аналоги: [Ala<sup>2</sup>]ВАМ-12Р, [D-Ala<sup>2</sup>]ВАМ-12Р, [Ala<sup>3</sup>]ВАМ-12Р, [D-Ala<sup>3</sup>]ВАМ-12Р, [MeMet<sup>5</sup>]ВАМ-12Р, [MeArg<sup>6</sup>]ВАМ-12Р, [MeArg<sup>7</sup>]ВАМ-12Р, [MeVal<sup>8</sup>]ВАМ-12Р, [Ala<sup>9</sup>]ВАМ-12Р, [D-Ala<sup>9</sup>]ВАМ-12Р.

Низкоэнергетические конформации природной молекулы ВАМ-12Р (табл. 1) использованы в качестве исходных структурных вариантов для исследования конформационных возможностей искусственных аналогов. Выбор определялся исключительно стерическими соображениями. В природной цепи остатки Gly2, Gly3, Gly9 последовательно заменялись на более объемные остатки L-Ala и D-Ala или остатки Met5, Arg6, Arg7 и Val8 – на их N<sup>α</sup>-метилпроизводные. Мы исходили из достаточно очевидного предположения, что такие замены

приведут к заметному ограничению конформационной свободы при сохранении всех функциональных групп и даже запрещению ряда конформаций природной молекулы, но не вызовут образования новых низкоэнергетических состояний. В табл. 3 показана относительная энергия предпочтительных конформаций природного пептида ВАМ-12Р и его синтетических аналогов.

Аналог [Ala<sup>2</sup>]ВАМ-12Р представлен девятью низкоэнергетическими конформациями. Из них только одна принадлежит группе А, остальные – группе В. В стабильных конформациях геометрические параметры основной и боковых цепей аминокислот остались такими же, как у природной молекулы. Этот аналог представляет интерес

**Таблица 3.** Относительная энергия (ккал/моль) предпочтительных конформаций природной молекулы ВАМ-12Р и его синтетических аналогов

| №  | Конформация   | ВАМ-12Р | Аналоги |        |      |        |        |        |        |        |      |        |
|----|---|---------|---------|--------|------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|
|    |   |         | Ala2    | D-Ala2 | Ala3 | D-Ala3 | MeMet5 | MeArg6 | MeArg7 | MeVal8 | Ala9 | D-Ala9 |
| 1  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | 0       | 2.8     | 6.0    | 0    | 0      | -      | 4.6    | 11.6   | 24.6   | 0    | 0      |
| 2  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | 9.7     | 14.8    | 13.7   | 9.7  | 9.8    | -      | 13.3   | 18.7   | 3.0    | 8.7  | 9.9    |
| 3  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2PB_{21}RR_{32}$ | 8.0     | 10.6    | -      | 7.4  | 7.9    | -      | 0      | -      | -      | 25.3 | 23.7   |
| 4  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2PL_{22}RR_{32}$ | 8.5     | 11.0    | -      | 7.8  | 8.5    | -      | 0.6    | -      | -      | 26.2 | 25.6   |
| 5  | $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{2222}R_{3222}R_2LL_{22}RR_{32}$ | 9.1     | 12.5    | -      | 9.0  | 9.5    | -      | 0.4    | -      | -      | 21.9 | 23.3   |
| 6  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | 1.8     | 0       | 9.9    | 7.3  | 0.2    | 7.6    | 2.9    | 5.1    | 19.4   | 1.8  | 1.3    |
| 7  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2PB_{21}RR_{32}$ | 9.7     | 7.7     | 17.5   | 14.6 | 7.9    | 15.2   | 10.1   | 9.6    | 8.6    | 13.8 | 5.5    |
| 8  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2RB_{21}RR_{32}$ | 6.1     | 4.1     | 13.9   | 11.0 | 4.3    | 11.5   | 6.9    | 3.7    | 0.5    | 3.9  | 4.2    |
| 9  | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | 6.5     | 5.4     | 14.4   | 11.5 | 4.7    | 12.0   | 9.5    | 2.8    | 0      | 6.4  | 6.1    |
| 10 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | 6.8     | 4.8     | 14.7   | 11.8 | 5.0    | 12.2   | 29.7   | 5.5    | 22.2   | 5.7  | 17.8   |
| 11 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | 7.2     | 5.2     | 15.1   | 12.2 | 5.4    | 12.7   | 29.3   | 5.4    | 22.8   | 6.6  | 16.6   |
| 12 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2BB_{21}RR_{32}$ | 7.4     | 5.2     | 15.1   | 12.3 | 5.4    | 12.7   | 30.4   | 6.0    | 26.2   | 6.5  | 15.4   |
| 13 | $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}R_{2222}B_2RL_{22}RR_{32}$ | 8.3     | 6.2     | 16.0   | 13.1 | 6.4    | 13.5   | 30.7   | 6.3    | 26.3   | 7.5  | 20.1   |
| 14 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | 2.2     | 11.0    | 0      | 2.3  | 2.4    | 0      | 4.4    | 2.2    | 18.9   | 2.2  | 0.9    |
| 15 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | 5.3     | 14.0    | 2.7    | 5.2  | 9.6    | 3.0    | 12.4   | 2.9    | 1.4    | 5.1  | 8.2    |
| 16 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | 8.4     | 17.1    | 5.8    | 8.3  | 12.7   | 6.0    | 13.5   | 0      | 1.5    | 8.2  | 8.2    |
| 17 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}R_{2222}B_2BB_{21}RR_{32}$ | 7.0     | 14.5    | 4.7    | 7.0  | 10.8   | 2.5    | 30.0   | 16.0   | 26.1   | 6.8  | 18.8   |
| 18 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}R_{2222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | 8.0     | 15.9    | 5.8    | 7.9  | 8.6    | 4.6    | 15.5   | 8.9    | 23.2   | 6.8  | 23.7   |
| 19 | $B_{132}PRB_{33}B_{222}B_{1222}R_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | 8.7     | 16.2    | 6.5    | 8.6  | 9.3    | 4.7    | 18.2   | 8.7    | 24.3   | 8.0  | 16.2   |
| 20 | $B_{132}PRB_{33}R_{222}B_{1222}R_{3222}B_2BL_{22}RR_{32}$ | 8.1     | 17.6    | 6.0    | 8.4  | 12.6   | 4.4    | 25.1   | 25.0   | 23.4   | 7.7  | 24.9   |
| 21 | $B_{132}PRB_{33}R_{222}B_{1222}R_{3222}B_2BB_{21}RR_{32}$ | 9.3     | -       | -      | -    | -      | -      | 26.4   | 30.8   | 29.3   | -    | -      |
| 22 | $B_{212}BPR_{21}R_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}$ | 4.1     | 10.7    | 5.7    | 8.7  | 1.4    | -      | -      | 13.6   | 31.6   | 3.8  | 3.5    |
| 23 | $B_{212}BPR_{21}R_{212}B_{1222}B_{2222}B_2RB_{21}RR_{32}$ | 7.9     | 14.4    | 9.8    | 13.0 | 5.2    | -      | -      | 13.4   | 3.9    | 7.8  | 9.9    |

для синтеза и можно предположить, что будет биологически активным, хотя и не будет выполнять все функции природной молекулы. У [D-Ala<sup>2</sup>]-, [Ala<sup>3</sup>]-, [D-Ala<sup>3</sup>]-, [MeArg<sup>6</sup>]-, [MeVal<sup>8</sup>]-, [Ala<sup>9</sup>]- и [D-Ala<sup>9</sup>]-аналогов ВАМ-12Р все группы (А, В, С, D) представлены низкоэнергетическими конформациями, поэтому можно предположить, что они будут выполнять почти все функции природной молекулы ВАМ-12Р и не представляют особого интереса для синтеза. У [MeMet<sup>5</sup>]- и [MeArg<sup>7</sup>]-аналогов ВАМ-12Р низкоэнергетическими являются конформации группы В и С, они представлены соответственно семью и тринадцатью конформациями. Эти аналоги представляют интерес для синтеза.

Отметим, что у аналогов, предложенных для синтеза, значения двугранных углов основной и боковых цепей остаются приблизительно такими же, как у природной молекулы ВАМ-12Р. На основе этого факта можно предположить, что рас-

смотренные аналоги молекулы ВАМ-12Р будут также биологически активными.

Таким образом, каждый из предложенных для синтеза искусственных аналогов может принимать очень ограниченное количество конформаций из набора низкоэнергетических и, следовательно, физиологически активных пространственных форм природной молекулы. В той же мере сужаются спектры их биологического действия по сравнению с полифункциональным спектром молекулы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mizuno K., Minamino N., Kandawa K., Matsuo H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1980. V. 95. P. 1482–1488.
2. Kupruszewski G. // Wiss. Beitr. M.-Luther-Univ. Halle Wittenberg. 1988. № 32. P. 218–240.
3. Popov E.M. // Int. J. Quant. Chem. 1979. V. 16. P. 707–737.

4. Попов Е.М. // Молекулярн. биол. 1985. Т. 19. С. 1107–1138.
5. Попов Е.М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989. 352 с.
6. Akhmedov N.A., Akhverdieva G.A., Godjaev N.M., Popov E.M. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. P. 95–111.
7. Godjayev N.M., Akyuz S., Akverdieva G.A. // J. of Molecular Structure. 1997. V. 403, P. 95–110.
8. Momany F.A., Carruthers L.M., Mc Guire R.F., Scheraga H.A. // J. Phys. Chem. 1974. V. 78. P. 1595–1620.
9. Momany F.A., Mc Guire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. // J. Phys. Chem. 1975. V. 79. P. 2361–2381.
10. Попов Е.М., Дашевский В.Г., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф. // Молекулярн. биол. 1968. Т. 2. С. 612–620.
11. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature // Biochem. et Biophys. Acta. 1971. V. 229. P. 1–17.
12. Попов Е.М., Годжаев Н.М., Ахмедов Н.А., Сулейманова Е.В. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. С. 482–491.
13. Ахмедов Н.А., Махмудова Т.А., Попов Е.М. // Биоорган. химия. 1993. V. 19. P. 623–628.
14. Попов Е.М. // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. С. 1229–1243.

## Spatial Structure of BAM-12P Dodecapeptide and Its Analogues

N. A. Akhmedov<sup>#</sup>, Z. H. Tagiev<sup>\*\*</sup>, E. M. Hasanov<sup>\*\*</sup>, and T. A. Makhmudova<sup>\*</sup>

<sup>#</sup>Phone: +99412-38-0349; e-mail: Abbasli\_Rena@mail.ru

<sup>\*</sup>Baku State University,

Z. Khalilov 23, Baku, AZ-107311 Azerbaijan

<sup>\*\*</sup>Azerbaijan Medical University,

Bakikhanov 23, Baku, 370022 Azerbaijan

Theoretical conformational analysis was used to study the spatial structure and conformational properties of the bovine adrenal medulla dodecapeptide BAM-12P (Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8-Gly9-Arg10-Pro11-Glu12). Twenty-three low-energy conformations of the BAM-12P backbone were shown to represent the spatial structure of the peptide. The inverse structural problem was solved, and synthetic analogues of BAM-12P were proposed, the spatial structures of which correspond to a set of low-energy potentially physiologically active conformations of the natural dodecapeptide. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* BAM-12P, structure and function, theoretical conformational analysis