



УДК 577.1 + 547.962

РАСЧЕТ СТАБИЛЬНЫХ КОНФОРМАЦИЙ МОЛЕКУЛЫ
ЛЮЛИБЕРИНА*Ахрем А. А., Голубович В. П., Кирнарский Л. И.,
Галактионов С. Г.**Институт биоорганической химии Академии наук БССР, Минск*

Пептидный гормон люлиберин $\langle \text{Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$ в последнее время интенсивно исследуется физико-химическими методами [1]; получены обширные данные о биологической активности его аналогов. Интерпретация этих результатов требует детализированных сведений о пространственном строении и конформационной подвижности молекулы. Предпринятый недавно Момани [2] расчет вероятных стабильных структур люлиберина дает весьма фрагментарные сведения. Им рассматривались лишь те конформации остова целой молекулы люлиберина, которые соответствовали комбинациям наиболее стабильных конформаций фрагментов: $\langle \text{Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly}^6$ и $\text{Gly}^6\text{-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$.

При таком отборе потенциально стабильных структур игнорировалась важная группа близких внутримолекулярных взаимодействий в окрестности изгиба, приходящегося во всех рассматриваемых конформациях на участок Tyr-Gly-Leu ; круг исследуемых стабильных структур фрагментов $\langle \text{Glu} \dots \text{Gly}^6$ и $\text{Gly}^6 \dots \text{Gly-NH}_2$ ограничивался произвольным образом путем использования визуальных оценок, полученных с помощью моделей.

Эти обстоятельства побудили нас предпринять более тщательное исследование конформационной подвижности молекулы люлиберина. Расчет стабильных конформаций этой молекулы осуществлен с использованием алгоритмических средств, описанных в работе [3].

С использованием процедуры, описанной в работе [4], были отобраны низкоэнергетические конформации пентапептида $\langle \text{Glu} \dots \text{Tyr}^5$ и гексапептида $\text{Ser}^4 \dots \text{Pro}^9$, уступающие наиболее стабильной не более 10 ккал/моль. На основании этих данных осуществлялся расчет энергии близких внутримолекулярных взаимодействий во всех совместных комбинациях стабильных конформаций пентапептидов $\langle \text{Glu} \dots \text{Tyr}^5$, $\text{Gly}^6 \dots \text{Gly-NH}_2$ и гексапептида $\text{Ser}^4 \dots \text{Pro}^9$. Полученные таким образом оценки отличались от внутримолекулярной энергии целой молекулы лишь на величину вкладов взаимодействий групп остатков ($\langle \text{Glu} \dots \text{Trp}^3$) и ($\text{Gly}^6 \dots \text{Gly-NH}_2$), ($\text{Ser}^4 - \text{Tyr}^5$) и $-(\text{Gly-NH}_2)$. Конформации, образовавшие группу наиболее стабильных по близким взаимодействиям структур (≤ 10 ккал/моль), рассчитывались на уровне целой молекулы.

Таким образом, в подавляющем большинстве конформаций С-концевой остаток Gly-NH_2 обладает значительной конформационной подвижностью; он почти не взаимодействует с остальной частью молекулы.

Основной набор стабильных структур молекулы люлиберина

Остаток	Угол	Структуры молекулы, рассчитанные нами *				Структуры из работы [2]	
		I	II	III	IV	AA	CC
<Glu	ψ	170,0	-36,0	143,0	-38,0	173,0	137,0
His	ϕ	-117,0	-135,0	-102,0	-132,0	-87,6	-68,0
	ψ	134,0	144,0	-10,0	149,0	87,1	-48,2
	χ_1	-50,0	175,0	65,0	167,0	-160,0	-157,4
	χ_2	91,0	101,0	-107,0	90,0	-62,4	-56,8
Trp	ϕ	-132,0	-137,0	-100,0	-139,0	-79,7	-123,9
	ψ	-64,0	-51,0	-11,0	-53,0	166,6	163,7
	χ_1	-39,0	-57,0	64,0	-32,0	-60,2	-63,4
	χ_2	93,0	88,0	-96,0	84,0	-70,9	-75,4
Ser	ϕ	-175,0	-144,0	-120,0	-130,0	-74,2	-76,9
	ψ	-43,0	169,0	134,0	-43,0	94,6	95,3
	χ_1	-172,0	-176,0	-176,0	61,0	66,9	67,2
	χ_2	99,0	90,0	90,0	97,0	50,6	50,2
Tyr	ϕ	-96,0	-100,0	-129,0	-131,0	-79,7	-82,2
	ψ	143,0	129,0	148,0	157,0	88,1	96,7
	χ_1	75,0	-66,0	-54,0	75,0	-54,8	-56,9
	χ_2	92,0	96,0	95,0	95,0	122,0	-52,7
	χ_3	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0
Gly	ϕ	72,0	96,0	88,0	133,0	80,8	79,8
	ψ	-70,0	-65,0	-68,0	-100,0	-76,2	-91,4
Leu	ϕ	-114,0	-110,0	-118,0	-118,0	-149,6	-138,7
	ψ	137,0	132,0	126,0	125,0	49,0	58,4
	χ_1	-73,0	-163,0	162,0	-75,0	-158,3	-161,9
	χ_2	92,0	88,0	89,0	93,0	86,0	86,2
Arg	ϕ	-126,0	-136,0	-129,0	-130,0	-151,9	-152,2
	ψ	140,0	135,0	132,0	128,0	87,6	85,6
	χ_1	-77,0	-74,0	-71,0	-80,0	-164,6	-166,6
	χ_2	-172,0	170,0	175,0	-176,0	165,9	-175,3
	χ_3	178,0	-171,0	179,0	171,0	170,0	177,4
	χ_4	-91,0	90,0	96,0	-92,0	-78,4	75,8
Pro	ψ	130,0	-40,0	-39,0	-39,0	-17,5	-28,5
Gly-NH ₂	ϕ	83,0	-93,0	-93,0	-93,0	-159,5	-144,9
	ψ	-67,0	66,0	65,0	66,0	152,6	142,5
Энергия, ккал/моль		0	0,43	0,73	2,57		

* Значения углов внутреннего вращения даны в градусах.

Низкоэнергетические структуры целой молекулы (≤ 10 ккал/моль) представлены четырьмя основными типами конформаций остова, наиболее стабильные из которых описаны в таблице. Основные различия между результатами двух расчетов относятся к N-концевому пентапептиду. Согласно оценкам Момани, в обоих случаях он оказывается сильно вытянутым, а структура целой молекулы — не очень компактной. Минимизация энергии внутримолекулярных взаимодействий в окрестности значений углов внутреннего вращения, соответствующих обоим структурам, полученным Момани, привела к величинам, почти на 20 ккал/моль уступающим наиболее стабильной конформации. Это в значительной мере связано с невыгодной внутримолекулярной упаковкой боковых цепей. Здесь следует отметить, что внутримолекулярные взаимодействия с участием боковых радикалов, остатков His², Trp³, Tyr⁵ являются важным фактором стабилизации структур I—IV, описанных в таблице. Их подвижность в пределах одного типа конформации остова довольно ограничена. В структурах II, III и IV наблюдается сближение ароматических ядер

боковых радикалов остатков His² и Tyr⁵ с гуанидиновой группой Arg⁸, предсказываемое Шинитцким и Фридкиным [1] на основании данных флуоресцентных измерений; эти же авторы получили оценку расстояния между ароматическими ядрами остатков Tyr⁵ и Trp³ $\leq 8,4$ А. Этому удовлетворяют расчетные структуры типа II, III, IV.

Все наиболее стабильные расчетные структуры люлиберина характеризуются значительной компактностью и отсутствием сильных внутримолекулярных водородных связей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shinitzky M., Fridkin M. (1976) *Biochim. et biophys. acta*, 434, 137—143.
2. Momany F. A. (1976) *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 2990—2996.
3. Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Перельман Т. Л. (1974) Диффузия в сложных молекулярных структурах, с. 82—176, «Наука и техника», Минск.
4. Галактионов С. Г., Шерман С. А., Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Леонова В. И. (1977) *Биоорг. химия*, 3, 1190—1197.
5. Ахрем А. А., Кирнарский Л. И., Голубович В. П., Галактионов С. Г. (1977) Тезисы докладов IV Всесоюзного симпозиума по химии белков и пептидов, с. 137, Минск.

Поступило в редакцию
6.XII.1977

После доработки
1.II.1978

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF LULIBERIN MOLECULE

AKHREM A. A., GOLUBOVICH V. P., KIRNARSKY L. I.,
GALAKTIONOV S. G.

Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the BSSR, Minsk

The conformational analysis of the three-dimensional structure of luliberin molecule has been carried out. The most stable conformations calculated are characterized by enough compacted structures without strong intramolecular H-bonds. The calculation results are in agreement with the experimental data.

Технический редактор *Е. С. Кузьминкина*

Сдано в набор 20.03.78 г. Подписано к печати 05.05.78	Т-00360	Формат бумаги 70×108/16.
Высокая печать Усл. печ. л. 11,2 Уч.-изд. л. 11,3	Бум. л. 4,0	Тираж 850 экз. Зак. 301

Издательство «Наука», 103717, Москва, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука». 121099, Москва, Шубинский пер., 10