

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ АСТН-(7-10)

© 2021 г. Л.Н. Агаева*, А.А. Абдинова**, С.Р. Ахмедова***, Н.А. Ахмедов*

*Бакинский государственный университет, AZ1148, Баку, ул. Академика З. Халилова, 23, Азербайджан

**Азербайджанский государственный педагогический университет,
AZ1000, Баку, ул. Узеира Гаджибейли, 68, Азербайджан

***Азербайджанский технический университет, AZ1073, Баку, просп. Г. Джавида, 25, Азербайджан
E-mail: leylanamig@mail.ru

Поступила в редакцию 29.12.2019 г.

После доработки 29.12.2019 г.

Принята к публикации 14.04.2021 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура молекулы АСТН-(7-10) – фрагмента 7-10 адренокортикотропного гормона с аминокислотной последовательностью Phe-Arg-Trp-Gly. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Пространственная структура молекулы Phe-Arg-Trp-Gly рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков. Показано, что пространственная структура тетрапептидной молекулы может быть представлена восемью низкоэнергетическими формами основной цепи. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: АСТН-(7-10), теоретический конформационный анализ, пространственная структура, конформация.

DOI: 10.31857/S0006302921040013

В качестве пептидов, которые по своей ноотропной и нейропротективной активности не уступали бы семаксу – синтетическому пептидному препарату, относящемуся к классу регуляторных пептидов и оказывающему ноотропное, психостимулирующее, нейрозащитное, антиоксидантное и антигипоксическое действие, испытывали различные фрагменты молекулы адренокортикотропного гормона АСТН: АСТН-(7-10)-PGP, АСТН-(4-10)-PGP, АСТН-(6-10)-PGP, АСТН-(5-7)-PGP. Эти пептиды проявляли не только ноотропную и анксиолитическую активность, но также увеличивали жизнеспособность культивируемых клеток глии, полученных из коры больших полушарий мозга крыс с ишемическим повреждением мозга. При исследовании влияния АСТН-(4-10)-PGP на размер некротического очага у крыс оказалось, что данный пептид, как и семакс, уменьшает размер некроза при развитии ишемического инсульта у крыс приблизительно на 50%. Все эти препараты планируются использовать в качестве лекарственных средств. При разных способах введения из исходных пептидов образуется разный набор продуктов гидролиза, при этом известно, что образующиеся более

короткие пептиды часто имеют собственную биологическую активность [1–4].

Данная работа посвящена расчету пространственной структуры молекулы АСТН-(7-10) – Phe7-Arg8-Trp9-Gly10 – и является продолжением наших исследований в этой области [5–11]. Для нахождения пространственного строения пептидной молекулы использовали метод теоретического конформационного анализа, позволяющий рассчитывать трехмерную структуру биомолекул исходя из известной аминокислотной последовательности.

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда–Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монопольном приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности молекулы

Таблица 1. Энергетические вклады разных видов взаимодействий и относительная энергия предпочтительных конформаций молекулы АСТН-(7-10)

№	Шейп	Конформация	$U_{\text{нев}}$	$U_{\text{эл}}$	$U_{\text{торс}}$	$U_{\text{отн}}$
1	efe	$B_2R_{3122}B_{21}B$	-73.9	14.3	12.2	0
2	fee	$R_2B_{332}B_{13}B$	-69.7	16.0	10.9	4.2
3	eee	$B_2B_{2322}B_{11}B$	-63.0	13.9	6.3	4.6
4	ffe	$R_2R_{3322}B_{13}B$	-66.8	16.4	8.8	5.5
5	fef	$R_2B_{3322}R_{31}R$	-67.2	18.1	8.0	6.3
6	ecf	$B_2B_{2322}R_{13}P$	-64.7	11.3	11.8	6.3
7	eff	$B_1R_{3122}R_{33}R$	-70.1	16.8	13.9	8.0
8	fff	$R_2R_{3322}R_{21}R$	-64.3	18.1	8.0	9.2

Примечание. $U_{\text{нев}}$ — энергия невалентных взаимодействий, $U_{\text{эл}}$ — электростатических, $U_{\text{торс}}$ — торсионных; $U_{\text{отн}}$ — относительная энергия предпочтительных конформаций; величины взаимодействий приведены в кДж/моль.

АСТН-(7-10) изучены в условиях водного окружения, в связи с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергию водородных связей оценивали с помощью потенциала Морзе.

При изложении результатов расчета использована 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 и L остатков в данной последовательности. Формы основной цепи дипептида могут быть разделены на два класса — свернутые (f) и развернутые (e) формы, которые названы шейпами. 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 ϕ - ψ : $R(\phi, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$, $B(\phi = -180^\circ - 0^\circ, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$, $L(\phi, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$, и $P(\phi = 0^\circ - 180^\circ, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$, $ij... = 11..., 12..., 13..., 21...$ определяет положение боковой цепи ($\chi_1, \chi_2...$), причем индекс 1 соответствует значению угла в пределах от 0 до 120° , индекс 2 — от 120° до (-120°) и индекс 3 — от -120° до 0° . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [12].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пространственная структура молекулы АСТН-(7-10) — Phe7-Arg8-Trp9-Gly10 — исследо-

вана на основе низкоэнергетических конформаций метиламида N-ацетил-L-фенилаланина, метиламида N-ацетил-L-аргинина, метиламида N-ацетил-L-триптофана и метиламида N-ацетил-глицина. Результаты расчета представлены в табл. 1–3. Относительная энергия и энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий этих конформаций молекулы АСТН-(7-10) представлены в табл. 1. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий самой низкоэнергетической конформации каждой формы даны в табл. 2, а геометрические параметры этих конформаций — в табл. 3. Пространственное расположение аминокислот в низкоэнергетических конформациях $B_2R_{3122}B_{21}B$, $R_2B_{3322}B_{13}B$, $B_2B_{2322}B_{11}B$ и $R_2R_{3322}B_{13}B$ представлено на рисунке.

Результаты расчета молекулы АСТН-(7-10) показывают, что происходит энергетическая дифференциация по конформациям и по формам основной цепи. В энергетический интервал 0–10 кДж/моль попадают конформации всех возможных восьми шейпов. В этих конформациях вклады энергии невалентных взаимодействий изменяются в энергетическом интервале $(-63.0) - (-73.9)$ кДж/моль, электростатических взаимодействий — в энергетическом интервале 11.3–18.1 кДж/моль, торсионных взаимодействий — в энергетическом интервале 6.3–13.9 кДж/моль (табл. 1). Глобальной конформацией молекулы АСТН-(7-10) является $B_2R_{3122}B_{21}B$ (табл. 1). Такая конформация одновременно выгодна по невалентным и электростатическим взаимодействиям. В этой структуре возникают эффективные взаимодействия Phe7 с Arg8, с Trp9 и Gly10, которые вносят вклад в общую энергию, равный

Таблица 2. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (кДж/моль) для разных конформаций молекулы АСТН-(7-10)

Phe7	Arg8	Trp9	Gly10	
–0.4	–21.0	–12.2	–4.6	Phe7
–1.7	–20.0	–11.8	0	
0	–11.8	–12.2	–0.4	
–1.7	–18.5	–5.0	–1.3	
	2.1	–6.7	–2.1	Arg8
	0.4	–8.8	–2.1	
	5.0	–17.6	–4.6	
	0	–10.9	–2.1	
		–2.1	–18.5	Trp9
		–3.8	–11.3	
		–3.4	–10.1	
		–4.6	–11.8	
			5.5	Gly10
			5.5	
			5.5	
			5.5	

Примечание. Первая строка – конформация $B_{11}PRB_{11}$ ($U_{отн} = 0$ кДж/моль), вторая строка – $B_{11}BRB_{11}$ ($U_{отн} = 15.5$ кДж/моль), третья строка – $B_{11}BLR_{11}$ ($U_{отн} = 21.8$ кДж/моль), четвертая строка – $B_{11}PLR_{11}$ ($U_{отн} = 23.5$ кДж/моль).

Таблица 3. Геометрические параметры оптимальных конформаций молекулы АСТН-(7-10)

Остаток	Конформации			
	$B_2R_{3122}B_{21}B$	$R_2B_{33}B_{13}B$	$B_2B_{2322}B_{11}B$	$R_2R_{3322}B_{13}B$
Phe7	–106 144 180 –179 88	–94 –44 177 –169 85	–113 149 –172 –177 83	–96 –46 178 –170 85
Arg8	–111 –68 –174 –69 81 171 –174	–101 113 –179 –58 –63 –172 –178	–113 134 177 178 –66 179 –176	–99 –54 178 –56 –62 –174 –178
Trp9	–158 149 –178 176 76	–157 152 –179 50 –86	–127 164 178 62 93	–147 150 –177 55 –87
Gly10	–85 112 180	–86 112 179	–76 112 180	–76 112 180
$U_{отн.}$	0	4.2	4.6	5.5

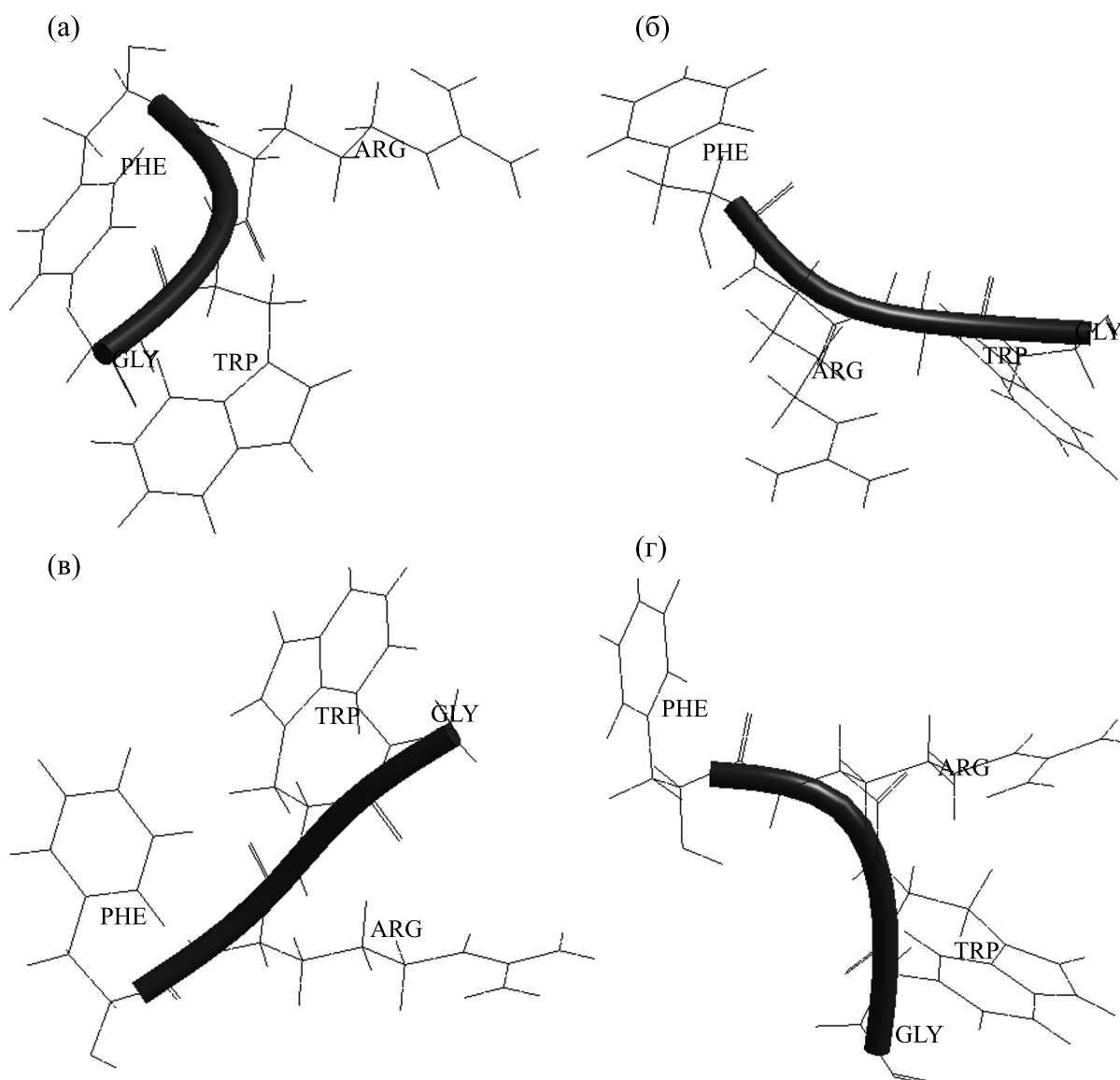
Примечание. Значения двугранных углов приведены в градусах и даны в последовательности $\phi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2 \dots$

–37.8 кДж/моль, Arg8 – с Trp9 и Gly10 (–8.8 кДж/моль), Trp9 – с Gly10 (–18.8 кДж/моль) (табл. 2). Конформация $R_2B_{3322}B_{13}B$ шейпа fee имеет относительную энергию 4.2 кДж/моль. В этой конформации взаимодействия Phe7 с Arg8, с Trp9 и Gly10 вносят вклад в общую энергию, равный –31.8 кДж/моль, Arg8 с Trp9 и Gly10 дают –10.9 кДж/моль, Trp9 с Gly10 – вклад –11.3 кДж/моль (табл. 2). Как видно из табл. 1, сильной энергетической дифференциации между

шейпами не происходит, так как в последовательность молекулы входят аминокислотные остатки с ароматическими и заряженными боковыми цепями и во всех шейпах возникают эффективные взаимодействия между атомами боковых и основных цепей (см. рисунок).

ВЫВОДЫ

Теоретический конформационный анализ молекулы АСТН-(7-10) показал, что пространствен-



Пространственное расположение аминокислот в низкоэнергетических конформациях: (а) — $B_2R_{3122}B_{21}B$, (б) — $R_2B_{33}B_{13}B$, (в) — $B_2B_{2322}B_{11}B$, (г) — $R_2R_{3322}B_{13}B$.

ная структура молекулы может быть представлена восемью структурными типами, приводящими к таким структурным организациям молекулы, которые не исключают реализацию целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. Ашмарин, Р. А. Данилова и О. И. Рудько, Биомедицина **6**, 103 (2007).
2. Н. Г. Левицкая и А. А. Каменский, Природа **1058** (10), 24 (2003).

3. Е. А. Чеснокова, Н. Ю. Сарычева, В. А. Дубынин и А. А. Каменский, *Успехи физиол. наук* **46** (1), 22 (2015).
4. К. В. Шевченко, С. А. Дулов, Л. А. Андреева и др., *Биоорган. химия* **42** (2), 171 (2016).
5. Ш. Н. Гаджиева, Н. А. Ахмедов, Э. А. Масимов и Н. М. Годжаев, *Биофизика* **58** (4), 587 (2013).
6. С. Р. Ахмедова, Л. Н. Агаева, Н. Ф. Ахмедов и Н. А. Ахмедов, *Sci. Pages (Чехия)*, 37 (2017).
7. Э. М. Гасанов, З. Г. Тагиев, Н. Ф. Ахмедов и Н. А. Ахмедов, *Актуальная наука*, 12 (2017).
8. G. A. Akverdieva, N. A. Akhmedov, and N. M. Godjajev, *Fizika* **XXII** (4), 6, (2017).
9. E. M. Hasanov and N. A. Akhmedov, *Int. J. Innovative Sci. Res. Technol.* **3** (3), 72 (2018).
10. N. A. Akhmedov, R. M. Abbasli, L. N. Agayeva, and L. I. Ismailova, in *Proc. Conf. "Modern Trends in Physics"* (2019), p. 201.
11. L. N. Agayeva, A. A. Abdinova, and N. F. Akhmedov, in *Proc. Conf. "Modern Trends in Physics"* (2019), p. 157.
12. *IUPAC-IUB, Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry* (Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988), V. **39**.

Spatial Structure of the ACTH-(7-10) Molecule

L.N. Agayeva*, A.A. Abdinova**, S.R. Akhmedova***, and N.A. Akhmedov*

*Baku State University, ul. Z. Khalilova 23, Baku, AZ1148 Azerbaijan

**Azerbaijan State Pedagogical University, ul. Uzeyir Hajibeyli 68, Baku, AZ1148 Azerbaijan

***Azerbaijan Technical University, prosp. H. Javid 25, Baku, AZ1073 Azerbaijan

The spatial structure of the ACTH-(7-10)-PGP molecule – *adrenocorticotrophic hormone* fragment 7-10 with amino acid sequence Phe-Arg-Trp-Gly has been investigated using theoretical conformational analysis method. The potential function of the system is the sum of nonvalent, electrostatic and torsional interactions and the energy of hydrogen bonds. The spatial structure of the Phe-Arg-Trp-Gly molecule was estimated based on low-energy conformations of appropriate amino acid residues. It is shown that the spatial structure of tetrapeptide molecule can be represented by eight low-energy forms of the main chain. The low-energy conformations of this molecule, the values of dihedral angles of the backbone and side chains of the amino acid residues were found and energies of intra- and inter-residue interactions were evaluated.

Keywords: ACTH-(7-10), theoretical conformational analysis, spatial structure, conformation