

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ НЕЙРОПЕПТИДОВ СЕМЕЙСТВА АЛЛАТОСТАТИНОВ

У.Т.АГАЕВА, М.А.МУСАЕВ, Л.И.ВЕЛИЕВА, И.Н.АЛИЕВА, Н.М. ГОДЖАЕВ*

Бакинский Государственный Университет
Университет Кавказ*

Баку / АЗЕРБАЙДЖАН

Lala_Veliyeva@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В работе методами теоретического конформационного анализа и молекулярной динамики исследованы пространственная структура, конформационные свойства и подвижность боковых цепей молекул Leu-галлатостатина-4, дростатина-3, шистостатина-6 и аллатостатинов 1-4, принадлежащих семейству аллатостатинов.

Ключевые слова: нейропептиды; структура; конформационный анализ; молекулярная динамика

MODELING OF THE STRUCTURES OF ALLATOSTATIN FAMILY NEUROPEPTIDES

ABSTRACT

The spatial structure, conformational peculiarities and the side chains mobility of the Leu-callatostatin-4, drostatin-3, shistostatin-6 and allatostatins 1-4 allatostatin family neuropeptides had been investigated by the method of theoretical conformational analyses and molecular dynamics simulations.

Key words: neuropeptides; structure; conformational analyses; molecular dynamics

Введение

Одной из актуальных проблем современности является поиск и целенаправленный синтез соединений, используемых для регуляции численности вредителей сельскохозяйственных культур. К числу таких соединений относятся нейропептиды, синтезируемые нейросекреторными клетками мозга различных видов насекомых, в частности, *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria* [1-3]. Нейропептиды ингибируют синтез и выделение ювенильных гормонов в процессе онтогенеза насекомых, участвуют в нейропередаче и регуляции функций нервной системы. Важнейшим аспектом в исследованиях функциональной активности нейропептидов является

изучение молекулярных основ механизма их действия и создание эффективных аналогов этих соединений с пролонгированным эффектом действия. Целью настоящего исследования явилось изучение пространственной структуры, конформационных свойств и электронно-динамических характеристик нейропептидов—Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатинов 1-4, секретируемых нейросекреторными клетками мозга насекомых *Calliphora Vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistostocerca gregaria*. Молекулы Leu галлатостатина-4, дростатина-3 и шистотатина-6 являются октапептидами, содержат одинаковую последовательность аминокислотных остатков на участке 2-8 пептидной цепи и различаются лишь структу-

рой аминокислотного остатка в положении 1 пептидной последовательности (рис.1). В работе проведен сопоставительный анализ результатов, полученных полуэмпирическими методами молекулярной механики и квантовой химии [4-7]. Динамические свойства нейропептидов изучались на основе метода молекулярной динамики. Все расчеты были проведены с помощью вычислительных компьютерных программ, апробированных на большом классе биологически активных соединений-антибиотиков, гормонов, полипептидов и белков.

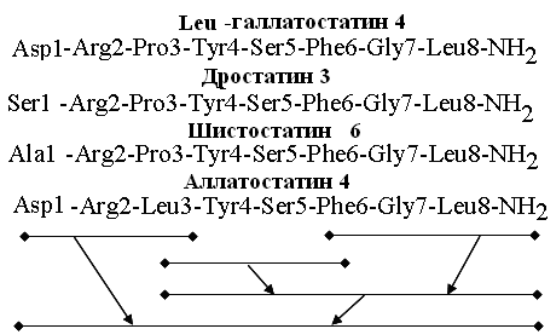


Рис. 1. Аминокислотная последовательность и схема поэтапного расчета нейропептидов Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатина-4

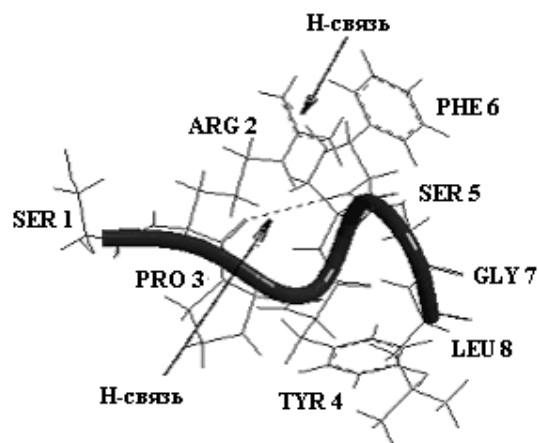
Метод и Результаты Расчета

Моделирование структуры молекул проводилось методом теоретического конформационного анализа с учетом полярного окружения атомов на основе пакета прикладных компьютерных программ [8]. Используемые в работе полуэмпирические потенциальные функции и их параметризация были взяты из работы [4].

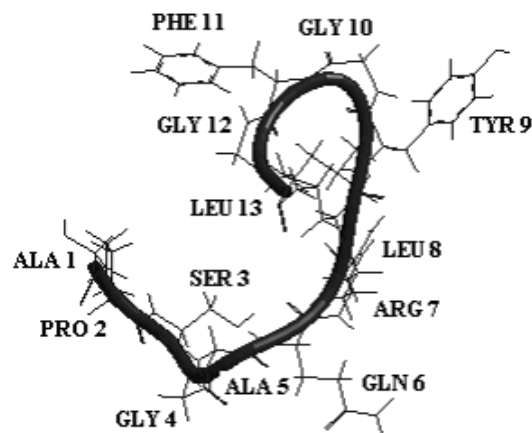
Пространственная структура молекул изучены на основе стабильных конформаций метиламидов N-ацетил-α-аминокислот с учетом различных ориентаций их боковых цепей. Поэтапный расчет пространственной структуры этих нейропептидов включал изучение конформационных состояний последовательно

наращиваемых фрагментов согласно схеме, приведенной на рис.1.

Согласно результатам исследования нейропептиды-Leu галлатостатин-4, дростатин-3, шистотатин-6 обладают компактной пространственной структурой и содержат α-спиральный сегмент, включающий остатки Arg2-Pro3-Tyr4-Ser5-Phe6-Gly7-Leu8 (рис.2).



(а)



(б)

Рис.2. Структура молекулы дростатина-3 (а) и аллатостатина-1 (б) по данным теоретических расчетов

Низкоэнергетические конформационные состояния молекул нейропептидов стабилизированы водородными связями, в образовании которых участвуют атомы основной цепи остатков Arg2 и Ser5, а также функционально активные участки их боковых цепей (табл.1).

Таблица 1. Водородные связи нейропептидов Leu галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатинов 1-4

Нейропептиды	Водородная связь	Межатомные расстояния (Å)
Leu галлатостатин-4	Asp1(CO)...Arg2(HN)	2.61
	Arg2(CO)...Tyr4(HN)	2.80
	Ser5(NH)...Leu(OH)	2.55
	Ser5(CO)...Leu8(HN)	2.93
	Phe(CO)...Leu8(HN)	2.01
Дростатин-3	Ser1(NH)...Ser1(OG)	2.48
	Ser1(OG)...Arg2(NH)	2.21
	Arg2(CO)...Ser5(NH)	2.10
	Arg2(CO)...Phe6(NH)	2.39
	Pro3(CO)...Leu8(NH)	2.41
	Phe6(CO)...Leu8(NH)	2.02
Шистотатин-6	Arg2(CO)...Ser5(NH)	2.10
	Arg2(CO)...Phe6(NH)	2.02
	Pro3(CO)...Leu8(NH)	2.46
	Phe6(NH)...Phe6(CO)	2.56
	Phe6(CO)...Leu8(NH)	2.07
Аллатостатин-1	Ala1(CO)...Ser3(NH)	2.97
	Ser3(NH)...Leu8(CO)	3.98
	Gly4(NH)...Arg7(CO)	1.27
	Gln(CO)...Phe11(NH)	2.68
	Tyr9(NH)...Phe11(CO)	0.79
	Gly10(NH)...Leu13(CO)	2.31
Аллатостатин-2	Gly1(NH)...Gly3(CO)	2.73
	Asp2(NH)...Leu5(CO)	2.11
	Arg4(CO)...Ala7(NH)	3.01
	Gly3(CO)...Gly9(NH)	1.98
	Leu5(NH)...Leu10(CO)	0.67
	Tyr6(CO)...Leu10(NH)	2.34
Аллатостатин-3	Gly1(CO)...Ser(NH)	2.10
	Ser3(OH)...Tyr5(NH)	1.90
	Leu4(NH)...Gly8(CO)	2.78
	Phe7(CO)...Leu9(NH)	2.00
Аллатостатин-4	Asp1(CO)...Arg2(HN)	2,83
	Tyr4(CO)...Gly7(HN)	2,75
	Ser5(NH)...Ser5(CO)	2,50
	Phe6(CO)...Leu8(NH)	2,12

Следует отметить, что именно остаток аргинина в положении 2 пептидной цепи образует максимально большое число внутримолекулярных контактов, в

то время как алифатическая боковая цепь Leu8 ориентирована в сторону от пептидной цепи. Боковые цепи двух других остатков Tyr4 и Phe6 также ориентированы в окружающую среду, поэтому можно утверждать, что молекулы нейропептидов имеют гидрофобную оболочку, которая и будет определять их функциональную активность при взаимодействии с рецепторными участками белков.

Аллатостатины принадлежат семейству нейропептидов, пространственная структура которых была установлена на основе количественной оценки стабильности и пределов конформационной подвижности двугранных углов вращения в основной и боковых цепях составляющих молекулу аминокислотных остатков. Глобальный минимум конформационной энергии и равновесная геометрическая конфигурация молекул были найдены путем поиска стационарных точек на многомерной потенциальной поверхности исследуемых молекул (табл.2). Установлено, что в глобальной конформации участок пептидной цепи Leu8-Leu13 в аллатостатине 1 формирует β -поворот, конформационная подвижность которого ограничена по сравнению с участком Ala1-Gln6 на N-конце пептидной молекулы.

Таблица 2. Энергетические вклады глобальных конформаций нейропептидов Leu-галлатостатина-4, дростатина-3, шистотатина-6 и аллатостатинов 1-4

Нейропептиды	Энергетические вклады (ккал/моль)			
	Енев	Еэл	Егорс	Еполн
Leu-галлатостатин-4	-48.34	2.49	5.26	-41.59
Дростатин-3	-45.23	3.66	3.07	-38.51
Шистотатин-6	-43.09	3.39	3.26	-35.86
Аллатостатин-1	-57.30	3.96	4.15	34.76
Аллатостатин-2	-44.81	3.70	3.60	-37.52
Аллатостатин-3	-47.53	2.76	2.85	-37.11
Аллатостатин-4	-44.30	3.00	4.30	-36.90

Полученные результаты были подтверждены также исследованием молекулярно-динамических свойств нейропептидов. Молекулярная динамика нейропептидов, проведенная в условиях вакуума и в водной среде в течение 30 пикосекунд, выявила устойчивость структур к действию молекул воды. Установлено, что нейропептиды сохраняют виток α -спирали и β -изгибы несмотря на образование большого числа межмолекулярных водородных связей с молекулами воды. Такие связи не вносят существенного вклада в энергию, однако они участвуют в дополнительной стабилизации пространственных структур нейропептидов. Наличие гидрофобной поверхности подтверждают результаты исследования распределения электронной плотности и молекулярного электростатического потенциала.

Полученные в данном исследовании результаты будут использованы для изучения зависимости структурных и электронно-динамических свойств нейропептидов с функциональными характеристиками и биологической ролью молекул в процессах ингибирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lenz C., Williamson M. et al. Molecular cloning and genomic organization of a second probable allatostatin receptor from *Drosophila melanogaster* // *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, v. 273, No.2, p. 571-577
2. Hewes R.S., Taghert P.H. Neuropeptides and Neuropeptide Receptors in the *Drosophila melanogaster* Genome // *Genome Res.*, 2001, v. 11, No. 6, p. 1126-1142
3. Audsley N., Weaver R.J. et al. Juvenile hormone biosynthesis by corpora allata of larval tomato moth, *Lacanobia oleracea*, and regulation by *Manduca sexta* allatostatin and allatotropin // *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2000, v. 30, No.8-9, p. 681-689
4. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides: Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interaction for naturally occurring amino acid // *Phys. Chem.*, 1975, v.79, p.2361-2381
5. IUPAC-IUB Quantity, Units and Symbols in *Physical Chemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, v. 39, 1988
6. Balabaev N.K., Lemak A.S. Molecular dynamics simulation of ferredoxin in different electronic states. In: *Laser Spectroscopy of Biomolecules*, E.I. Korppi-Tommola, Ed., Proc. SPIE 1921, 1993, p.375-385
7. Brooks B.R., Bruccoleri R.E., Olafson B.D., States D.J., Swaminathan S., Karplus M. CHARMM: A program for macromolecular energy minimization, and dynamics calculations // *J.Comput.Chemistry*, 1983, v.4, No.2, p.187-217
8. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полуэмпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ // *Журнал структурной химии*, 1983, т.24, №4, с.147-148.