

ОСОБЕННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЛЕКУЛ ГЕМОКИНИНА-1 ЧЕЛОВЕКА И ГЕМОКИНИНА-1 МЫШИ/КРЫСЫ

© 2015 г. Г.А. Агаева*, У.Т. Агаева*, Н.М. Годжаев* **

*Институт физических проблем Бакинского государственного университета,
AZ-1148, Баку, ул. З. Халилова, 23, Азербайджан;

E-mail: gulshen@mail.ru

**Университет «Кавказ», AZ-0101, Баку, пос. Хырдалан, 16-й км Сумгаитского шоссе, Азербайджан

E-mail: nqosayev@qu.edu.az

Поступила в редакцию 08.08.14 г.

После доработки 02.12.14 г.

Методом молекулярной механики были исследованы конформационные свойства двух молекул тахикининового семейства, гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы, состоящих из 11 аминокислотных остатков каждый. На основе поэтапного подхода были определены энергетически предпочтительные пространственные структуры молекул гемокининов и их отдельных фрагментов, которые были представлены в виде набора конформаций, характеризующихся относительно лабильным N-концевым трипептидом и конформационно жестким C-концевым сегментом. Было показано, что конформационно консервативный C-концевой октапептид молекул предпочтительно формируют две конформации с различными структурными типами пептидной цепи, одна из которых представляет собой альфа-спиральную структуру, а другая формирует один изгиб цепи, переходящий в виток альфа-спирали на C-конце. В результате расчетов были определены энергетически предпочтительные области величин двугранных углов и взаимное расположение остатков в низкоэнергетических конформационных состояниях молекул. Конформационный анализ отдельных фрагментов позволил проследить процесс формирования вторичной структуры в молекулах. На основе полученных результатов были определены энергетические вклады межостаточных взаимодействий и определена структурообразующая роль каждого остатка в формировании оптимальных пространственных структур молекул гемокининов.

Ключевые слова: нейропептид, тахикинины млекопитающих, гемокинин-1 человека, гемокинин-1 мыши/крысы, конформация, метод молекулярной механики.

Исследование конформационного поведения природных пептидов и их биологически испытанных активных фрагментов позволяет выделить структурные критерии, необходимые для их функционирования, и может способствовать созданию более эффективных аналогов в качестве потенциальных лекарственных препаратов. В настоящее время выявлено и исследовано множество пептидов с ярко выраженной нейротрансмиттерной активностью, участвующих в регуляции ряда физиологических процессов в организме млекопитающих. Среди них определенное место занимают гемокинины, которые выделены сравнительно недавно с помощью клонированного препратахикининового гена (TAC-4) у млекопитающих и у человека. К гемокипинам относятся молекулы гемокинина-1 человека hNK-1, его усеченного октапептидного фрагмента hNK-1(4–11) и гемокинина-1

мыши/крысы m/g НК-1. Молекулы гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы состоят из 11 аминокислотных остатков каждый. Гемокинины по своему структурному строению и физиологическим воздействиям относятся к семейству тахикининов млекопитающих [1,2]. Молекулы гемокининов называют аналогами вещества P, другого тахикинина, обладающего большим структурным сходством и одинаковыми физиологическими воздействиями. Аминокислотная последовательность вещества P, молекулы гемокинина-1 человека, его усеченного фрагмента hNK-1(4–11) и гемокинина-1 мыши/крысы представлены в табл. 1. Тахикинины играют важную роль в патогенезе бронхиальных, воспалительных и желудочно-кишечных болезней, а также приступов мигрени, депрессии, эпилепсии и переносе болевых ощущений. Установлено, что гемокинины в той

Таблица 1. Аминокислотные последовательности пептидных молекул гемокинина-1 человека hНК-1, его усеченного октапептидного фрагмента hНК-1(4–11) и гемокинина-1 мыши/крысы m/г НК-1

Агонисты тахикининового рецептора NK ₁	
Название молекулы	Аминокислотная последовательность
Вещество Р	Arg ¹ -Pro ² -Lys ³ -Pro ⁴ -Gln ⁵ -Gln ⁶ -Phe ⁷ -Phe ⁸ -Gly ⁹ -Leu ¹⁰ -Met ¹¹ -NH ₂
hНК-1	Thr ¹ -Gly ² -Lys ³ -Ala ⁴ -Ser ⁵ -Gln ⁶ -Phe ⁷ -Phe ⁸ -Gly ⁹ -Leu ¹⁰ -Met ¹¹ -NH ₂
hНК-1(4–11)	Ala ⁴ -Ser ⁵ -Gln ⁶ -Phe ⁷ -Phe ⁸ -Gly ⁹ -Leu ¹⁰ -Met ¹¹ -NH ₂
m/г НК-1	Arg ¹ -Ser ² -Arg ³ -Thr ⁴ -Arg ⁵ -Gln ⁶ -Phe ⁷ -Tyr ⁸ -Gly ⁹ -Leu ¹⁰ -Met ¹¹ -NH ₂

или иной мере могут взаимодействовать с тремя различными типами тахикининовых рецепторов – NK₁, NK₂ и NK₃, но предпочтительно взаимодействуют с NK₁-рецептором. Помимо физиологических свойств, присущих всем тахикининам, вещество Р и гемокинин-1 стимулируют продукцию антител, усиливают генерацию клеток памяти человека [3], участвуют в бронхоспазме [4], проявляют также антимикробную активность против микроорганизмов кожи [5]. Эти молекулы являются селективными агонистами NK₁ тахикининового рецептора. Было показано также, что эти родственные пептиды одинаково проявляют ингибиторный эффект на пролиферацию и дифференциацию раковых клеток линии HL-60 при лейкемии человека, т.е. подавляют размножение и видоизменения таких клеток, аккумулируя их развитие на ранней стадии [6]. Полагается, что благодаря такой способности молекула гемокинина-1 человека и его усеченный фрагмент hНК-1(4–11) могут быть использованы как иммуномодулирующие факторы при химиотерапии рака. Было показано также, что молекула гемокинина-1 человека, его усеченный фрагмент hНК-1(4–11) и гемокинина-1 мыши/крысы оказывают влияние на сердечную деятельность и на коронарные сосуды изолированной сердечной мышцы морской свинки [7]. При этом было выяснено, что молекулы гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы производят свое воздействие на сердечную мышцу посредством активации тахикининового рецептора NK₁, а усеченный фрагмент hНК-1(4–11) оказывает аналогичное воздействие главным образом через активацию тахикининового рецептора NK₂. Кроме того, известно, что молекулы вещества Р и гемокинина мыши/крысы в той или иной мере обладают вазоактивными и анальгезирующими эффектами, по-разному модулируя болевые ощущения [8,9]. Оказалось, что N-концевые остатки молекулы играют роль в активации аденилатциклазы посредством внутриклеточных сигнальных G-белков. Это показывает, что гемокинин-1 и его усеченные C-концевые фрагменты являются агонистами рецептора NK₁ тахикинина, но с измененной функциональной селектив-

ностью. Вероятно, эффективные и селективные агонисты и антагонисты рецепторов гемокининов могут иметь большой терапевтический потенциал для лечения многих заболеваний. Поэтому поиск высокоактивных агонистов или антагонистов тахикининовых рецепторов на основе исследования особенностей пространственной организации гемокининов позволит создать препараты, способные или стимулировать или блокировать конкретное физиологическое воздействие в лечении ряда заболеваний.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании пространственной организации и определении конформационно-динамических свойств родственных нейропептидов – гемокинина-1 человека, его усеченного октапептидного фрагмента и гемокинина-1 мыши/крысы методом молекулярной механики, позволяющим определить все стабильные конформационные состояния биологически активных молекул и их фрагментов, сопоставление которых может дать возможность выделить структурные критерии, необходимые для их взаимодействия с рецепторами.

В данной статье приведены результаты исследования конформационных особенностей молекулы гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы.

МЕТОД РАСЧЕТА

Исследование конформационных свойств молекул гемокининов проводили методом молекулярной механики с использованием стандартной геометрии. При конформационном расчете пептидов учитывали невалентные и электростатические взаимодействия, водородные связи и торсионные потенциалы. Невалентные взаимодействия оценивали сначала по потенциалу Леннарда–Джонса с параметрами Скотта и Шераги [10], а затем и по потенциалам, взятым из работы [11] с учетом имеющихся экспериментальных ограничений на расстояния и двугранные углы. Как известно, при параметризации силовых полей пептидных молекул наибольшее значение придается возможности

точного расчета разности энергий конформеров. С этой целью были проведены расчеты стабильных конформаций молекул гемокининов и их фрагментов с применением двух силовых полей [10,11], результаты которых показали, что, за исключением нескольких небольших расхождений в энергетических вкладах отдельных конформаций, оба силовых поля приводят к сходным результатам и не нарушают иерархию стабильности конформеров исследуемых пептидов. Расчеты оптимальных конформаций целых молекул и их фрагментов проводили на основе механической модели, согласно которой величины валентных связей и валентных углов в аминокислотных остатках молекул брались неизменными. Электростатическую энергию рассчитывали в монополярном приближении по закону Кулона с использованием зарядов, предложенных в работе [12]. Параметризация потенциальных функций была аппроксимирована к условиям полярной среды: величина диэлектрической проницаемости бралась равной 10 [13], а водородные связи, оцениваемые по потенциалу Морзе [14], предполагались ослабленными (максимальная энергия при $r_0 = 1,8 \text{ \AA}$ составляла $-1,1$ ккал/моль). Торсионные потенциалы и величины барьеров взяты такими же, как в работе [14]. При обсуждении результатов расчета были использованы понятия «форма» и «шейп» пептидной цепи [15,16]. Под формой основной цепи молекулы подразумевается последовательность форм остатков, определяемых низкоэнергетическими областями R ($\varphi = -180^\circ - 0^\circ$, $\psi = -180^\circ - 0^\circ$), B ($\varphi = -180^\circ - 0^\circ$, $\psi = 0^\circ - 180^\circ$), L ($\varphi = 0^\circ - 180^\circ$, $\psi = 0^\circ - 180^\circ$) и P ($\varphi = 0^\circ - 180^\circ$, $\psi = -180^\circ - 0^\circ$) на конформационной карте по двугранным углам основной цепи φ - ψ . Разнообразные формы, в свою очередь, распределены по шейпам пептидного остова, определяющим направленность хода основной цепи. В случае фрагмента из двух аминокислотных остатков все формы основной цепи могут быть сгруппированы в два класса – шейпы e и f . Символом e обозначаются формы с развернутой основной цепью (BB, BR, RL, PR, LR, PL, LB и PP), а f – со свернутой (RR, RB, BL, BP, PB, LL, LP и PP). Отсчет двугранных углов проводили согласно общепринятой номенклатуре [17]. В расчетах были использованы программа и техника расчета, разработанные и примененные авторами в работах [18–21]. В качестве начальных приближений при расчете конформаций отдельных молекул послужили известные значения двугранных углов, соответствующих низкоэнергетическим состояниям монопептидов [22–30].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конформационный анализ молекул гемокина-1 человека и гемокина-1 мыши/крысы проводили на основе поэтапного подхода. В свою очередь, этапы делятся на ряд последовательно решаемых структурных задач. Расчетные атомные модели и двугранные углы вращения молекул гемокина-1 и гемокина-1 мыши/крысы приведены на рис. 1. Схема поэтапного расчета конформаций фрагментов для обеих молекул была выбрана одинаковой, что позволяет провести сопоставление конформационных свойств родственных пептидов (рис. 2).

N-концевые пентапептиды гемокининов. На первом этапе исследования молекулы гемокина-1 человека были изучены конформационные особенности N-концевого пентапептидного фрагмента Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ молекулы, который содержит гидрофильный остаток лизина с положительно заряженным боковым радикалом, подвижный остаток глицина и два полярных остатка треонина и серина. Эти остатки стремятся к полярному окружению и совсем невыгодно существуют в неполярной среде клеточной мембраны. Поэтому расчеты проводили с учетом полярной среды с соответствующим значением диэлектрической постоянной. Структурные варианты для данного фрагмента были составлены с учетом особенностей всех 16-ти возможных для пентапептидов шейпов. Начальные приближения пептидов были составлены на основе низкоэнергетических конформационных состояний соответствующих монопептидов. При этом боковые цепи остатков пентапептида были соориентированы как в сторону, так и вовнутрь фрагмента. Остаток глицина из-за отсутствия у него боковой цепи в пептидной цепи играет роль шарнира. Оптимальные конформационные состояния глицина реализуются во всех четырех областях конформационной карты: R, B, L и P. Благодаря особенностям остатка глицина для каждого шейпа возможны по две формы основной цепи пентапептида. Энергетическое распределение оптимальных структур пентапептида после минимизации представлено в табл. 1. Исходя из данных, приведенных в этой таблице, можно судить о конформационной подвижности пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵. В интервал относительной энергии 0–1 ккал/моль вошли конформации двух шейпов, в интервал 0–3 ккал/моль попали конформации уже десяти шейпов и, наконец, в интервал 0–5 ккал/моль попали конформации всех 16-ти возможных шейпов. Такое энергетическое распределение оптимальных конформаций пентапептида свидетельствует о заметной конформационной под-

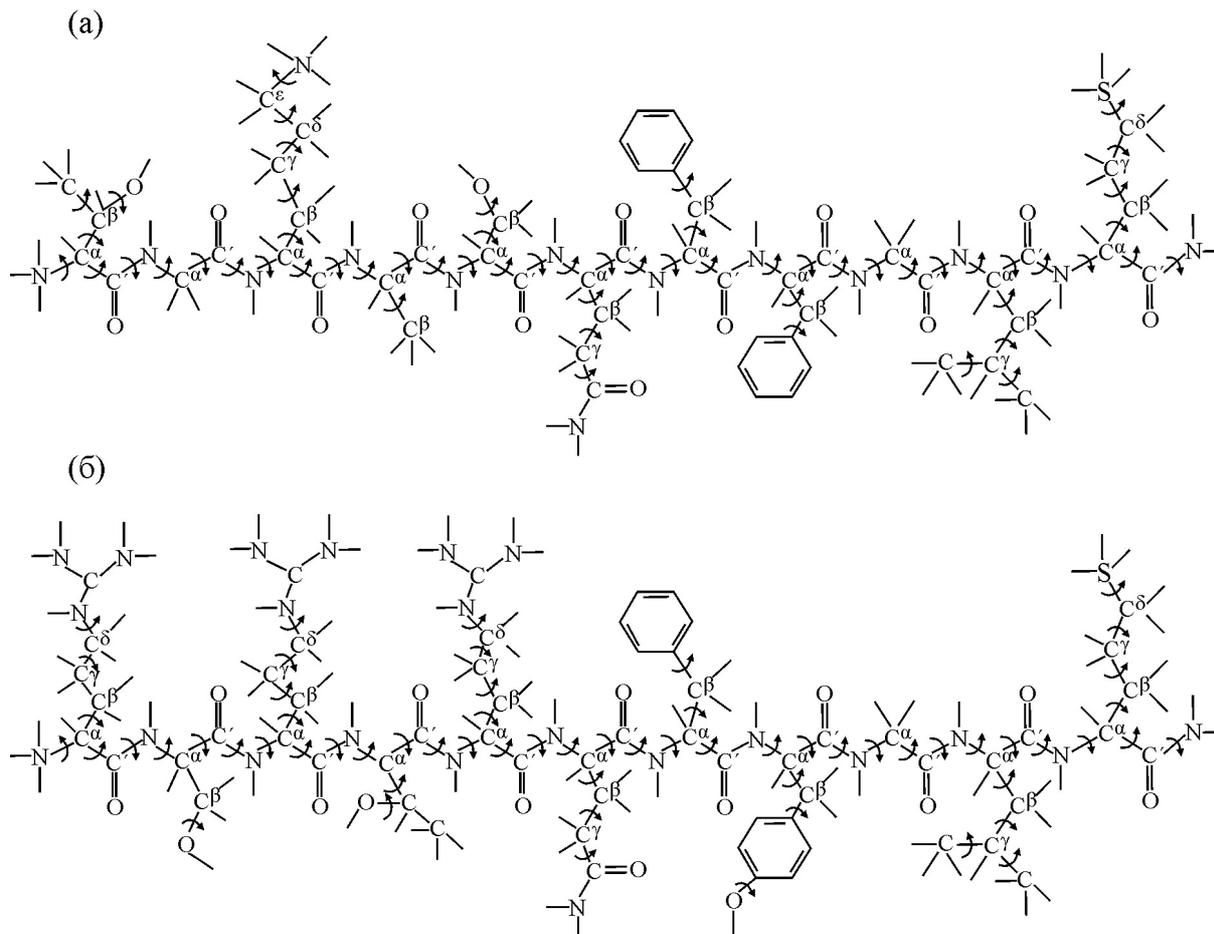


Рис. 1. Атомная расчетная модель и переменные двугранные углы: молекулы гемокинина-1 человека (а) и гемокинина-1 мыши/крысы (б).

Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹-NH₂
 Arg¹-Ser²-Arg³-Thr⁴-Arg⁵-Gln⁶-Phe⁷-Tyr⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹-NH₂

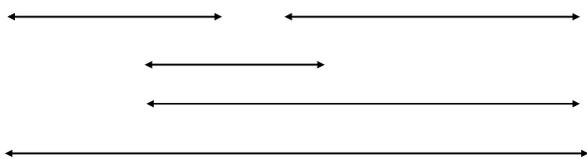


Рис. 2. Схема расчета стабильных конформаций молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы.

вижности фрагмента. Как видно из табл. 2, энергетически предпочтительными оказались конформации пяти шейпов: *efff*, *efef*, *effe*, *eeff* и *ffff*. Среди них находятся конформации как полностью свернутого шейпа *ffff*, так и относительно развернутого шейпа *efef*. Конформации двух других шейпов *ffef* и *eeef* относительно неупорядочены и имеют полусвернутую форму основной цепи. Почти во всех стабильных конформациях основную долю энергетического

вклада составляют дисперсионные и электростатические взаимодействия. Самыми низкоэнергетическими конформациями свободного пентапептидного участка Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ оказались структуры шейпа *efff* ($E_{\text{отн}} = 0$ ккал/моль). Немного от них отличаются конформации очень похожего шейпа *efef* ($E_{\text{отн}} = 0,4$ ккал/моль).

Конформации шейпа *efef* характеризуются образованием эффективного трипептидного взаимодействия между заряженным боковым радикалом остатка Lys³ и полярного остатка Ser⁵. Эти взаимодействия вносят существенный энергетический вклад в стабильность конформаций. Так, например, в конформации R₃PB₂₂R₂R₂ это трипептидное взаимодействие вносит соответствующий энергетический вклад: $-4,1$ ккал/моль. Следует отметить, что во всех конформациях пентапептида остатки треонина и серина эффективно вступают в различные межостаточные взаимодействия с соседними остатками. Итак, расчет оптимальных структурных вариантов пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-

Таблица 2. Энергетическое распределение оптимальных конформаций N-концевого пентапептидного фрагмента молекулы гемокина-1 человека

Шейп	Форма	Интервал относительной энергии, ккал/моль					
		0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–10
eeee	BBBBB				1	1	25
	RLBBB						27
efee	BRBBB			1	–	2	24
	RPBBB		1	2	1	2	21
eefe	BBRBB					2	25
	RLRBB						27
effe	BRRBB				1	3	23
	RPRBB		1	–	2	4	20
eeff	BBRRR		1	2	1	3	20
	RLRRR				2	2	23
efff	BRRRR	1	–	1	2	2	21
	RPRRR		1	1	1	3	21
efef	BRBRR	1	1	2	2	–	21
	RPBRR	1	1	3	1	2	19
eeef	BBBRR			1	1	2	23
	RLBRR						27
feee	RBBBB				1	–	26
	BLBBB						27
ffee	RRBBB				1	3	23
	BPBBB				1	1	25
fefe	RBRBB					1	26
	BLRBB						27
fffe	RRRBB			1	1	4	21
	BPRBB						27
feff	RBRRR			1	2	1	23
	BLRRR						27
ffff	RRRRR		1	6	1	2	17
	BPRRR						27
ffef	RRBRR				1	3	23
	BPBRR			2	–	2	23
feef	RBBRR				1	–	26
	BLBRR					1	26

Ala⁴-Ser⁵ показал, что конформации пяти шейпов – *efff*, *efef*, *effe*, *eeff* и *ffff* – являются для этого свободного фрагмента почти равновероятными. Эти конформации формируют изгибы, о чем свидетельствует расстояние между атомами C^α остатков во второй и пятой позициях, которое составляет меньше 7 Å. Несмотря на небольшую дифференциацию по шейпам и конформациям пентапептида, для последующего исследования больших фрагментов молекул были отобраны стабильные конформации всех форм основной цепи и шейпов. Энергетически предпочтительными для пентапептида оказались α-спиральные конформации, которые образуют регулярную водородную связь: CO(Thr¹)...NH(Ser⁵). Результаты исследования

показали, что N-концевая пентапептидная последовательность Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ оказалась относительно подвижным участком и способной образовывать как α-спиральные конформации, так и различные β- и γ-изгибы, благодаря наличию в цепи остатка глицина.

Конформационный анализ N-концевого пентапептида молекулы гемокина-1 мыши/крысы с существенно отличающейся аминокислотной последовательностью Arg¹-Ser²-Arg³-Thr⁴-Arg⁵ показал несколько отличные от предыдущего N-концевого пентапептида результаты, поскольку фрагмент содержит три остатка аргинина с положительно заряженной разветвленной боковой цепью. Аргинины в этой последовательности разделены между собой по-

Таблица 3. Энергетическое распределение оптимальных конформаций N-концевого пентапептидного фрагмента Arg¹-Ser²-Arg³-Thr⁴-Arg⁵ молекулы гемокинина-1 мыши/крысы

Шейп	Форма	Интервал относительной энергии, ккал/моль					
		0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–10
eeee	BBBBB						21
efee	BRBBB						23
eefe	BBRBB						31
effe	BRRBB						30
eeff	BBRRR						25
efff	BRRRR	2	4	6	2	3	19
efef	BRBRR	1	2	3	4	2	22
eeef	BBBRR						18
feee	RB BBB						11
ffee	RRBBB						9
fefe	RBRBB				1	1	17
fffe	RRRBB						32
feff	RBRRR						27
ffff	RRRRR				2	4	25
ffef	RRBRR						14
feef	RB BRR					2	16

лярными остатками серина и треонина. Начальные варианты конформаций составлялись с особой тщательностью с учетом всех возможных ориентаций боковых цепей остатков аргининов для 16-ти возможных для пентапептидов шейпов. Энергетическое распределение оптимальных структур пентапептида Arg¹-Ser²-Arg³-Thr⁴-Arg⁵ после минимизации представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, энергетическое распределение оптимальных конформаций данного пентапептида свидетельствует о конформационной консервативности фрагмента. Расчет начальных структурных вариантов показал, что энергетически предпочтительными оказались конформации только двух шейпов: *efff* и *efef*. В интервал относительной энергии 0–3 ккал/моль из 16-ти возможных шейпов вошли стабильные конформации лишь двух шейпов. Оптимальные конформации трех других шейпов – *fefe*, *ffff* и *feef* – уже входят в интервал относительной энергии 0–4 и 0–5 ккал/моль соответственно. Столь заметная конформационная консервативность безусловно происходит благодаря наличию в последовательности трех остатков аргинина, межостаточные взаимодействия которых играют основную роль в стабилизации конформаций данного пентапептида. Большой энергетический вклад в стабилизацию конформаций вносит второй аргинин, при этом первый аргинин относительно меньше участвует

ет в межостаточных взаимодействиях. Боковые цепи аргининов участвуют в образовании отдельных водородных связей, но только с атомами основной цепи фрагмента. Для последующего расчета были отобраны низкоэнергетические конформации, вошедшие в интервал относительной энергии 0–6 ккал с охватом по одной конформации из каждого шейпа пентапептида.

С-концевые октапептиды гемокининов. На втором этапе было проведено исследование конформационных особенностей биологически активного октапептидного фрагмента (4–11) молекулы гемокинина-1 человека. Расчет оптимальных конформаций С-концевого октапептида hНК-1(4–11): Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹-NH₂ проводился на основе стабильных конформаций перекрывающихся по двум остаткам тетрапептида Asp⁴-Phe⁷ и С-концевого пентапептида Phe⁷-Met¹¹-NH₂. Из аминокислотной последовательности молекулы гемокинина-1 человека видно, что в С-концевой части этой молекулы сосредоточены главным образом остатки с объемными гидрофобными боковыми цепями. Согласно экспериментальным данным именно гидрофобный участок молекулы, локализованный на С-конце, ответственен за связывание с рецептором на поверхности реагирующей клетки. Надо отметить, что пентапептид Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹-NH₂ считается сигнальной последовательностью для тахики-

нинов. Почти все остатки, составляющие этот пентапептид, являются носителями объемных неполярных боковых цепей. Исключение составляет остаток глицина, у которого нет боковой цепи. Для уменьшения числа возможных начальных приближений для С-концевого пентапептида сначала были определены оптимальные конформации составляющих его дипептидных фрагментов: Phe-Phe и Leu-Met. Конформационный анализ этих дипептидов выявил для каждого из них набор разрешенных конформационных состояний, которые послужили основой для выбора начальных структурных вариантов для С-концевого пентапептида. При составлении вариантов для пентапептида учитывались конформационные особенности остатка Gly, а также взаимные расположения боковых цепей остатков в пептидной цепи в зависимости от типа шейпа. Расчет выявил, что энергетически предпочтительной для пентапептида оказалась α -спиральная структура ($R_2R_2RR_{21}R_{32}$), принадлежащая шейпу *ffff*. Спиральный виток способствовал сближению N- и С-концевых участков фрагмента, о чем свидетельствует водородная связь: NH (Met¹⁰)...CO (Phe⁶). При этом бензольное кольцо боковой цепи Phe⁶ сильно сближено с боковыми цепями остатков Leu⁹ и Met¹⁰, что благоприятствует образованию эффективных взаимодействий между ними, энергетические вклады которых составляют -3,8 и -4,1 ккал/моль соответственно.

Расчет начальных структурных вариантов С-концевого октапептида hНК-1(4-11) показал, что наиболее низкоэнергетичными оказались полностью α -спиральные конформации, а все другие стабильные конформации формируют виток спирали на С-конце молекулы. Иными словами, чем длиннее α -спираль на С-конце пептида, тем стабильнее структура октапептида. Эти конформации отличаются в основном энергией дисперсионных взаимодействий, т.е. в конечном счете плотностью упаковки. Практически самые низкоэнергетические конформации октапептида отличаются друг от друга относительной стабильностью N-концевого тетрапептидного участка фрагмента. Самой низкоэнергетической конформацией октапептида является α -спиральная конформация: $R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ шейпа *ffffff*. Эта конформация превосходит следующую по стабильности конформацию $R_1B_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ шейпа *feffff* на 1,6 ккал/моль. В табл. 4 приведены величины двугранных углов четырех стабильных конформаций С-концевого октапептида. По суммарному вкладу тетра- и пентапептидных взаимодействий (-18,3 ккал/моль) α -спиральная конформация октапептида замет-

но превосходит другие стабильные конформации $R_1B_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$, $B_2B_2B_{311}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ и $B_2R_2B_{311}B_3R_3RR_{21}R_{32}$. В последней конформации, однако, благодаря формированию β -изгиба на N-конце фрагмента, сближаются удаленные по цепи остатки и образуются взаимодействия между остатками Ser⁵ и Met¹¹ (-1,2 ккал/моль) и взаимодействие между Ala⁴ и Met¹¹ (-2,7 ккал/моль).

Глобальная α -спиральная конформация образует характерные для спирали регулярные водородные связи между атомами кислорода карбонильной группы и атомами водорода амидной группы пептидных звеньев: NH(Gly⁹)-OC(Ser⁵), NH(Leu¹⁰)-OC(Gln⁶) и NH(Met¹¹)-OC(Phe⁷). Водородные связи образуются и в других конформациях, но они не носят упорядоченный характер.

Для последующего расчета С-концевого октапептида гемокинина-1 мыши/крысы были выбраны стабильные конформации всех восьми шейпов тетрапептида Thr⁴-Phe⁷. На основе низкоэнергетических конформаций С-концевого пентапептида Phe⁶-Tyr⁷-Gly⁸-Leu⁹-Met¹⁰-NH₂ и перекрывающегося с ним тетрапептида Thr⁴-Phe⁷ были исследованы конформационные особенности С-концевого октапептида гемокинина-1 мыши/крысы. Результаты конформационного анализа почти одинакового для обоих гемокининов С-концевого пентапептида были практически идентичными, и наиболее стабильными структурами оказались спиральные конформации. При составлении структурных вариантов С-концевого октапептида конформационные состояния и ориентации боковых цепей остатков перекрывающегося участка выбирались с учетом различных конформаций тетрапептида Thr⁴-Phe⁷ и пентапептида Phe⁶-Met¹⁰-NH₂. После минимизации энергии структурных вариантов октапептида был получен набор низкоэнергетических конформаций этого фрагмента. Расчет конформаций С-концевого октапептида гемокинина-1 мыши/крысы позволяет сделать заключение, что этот фрагмент обладает более четкой конформационной ограниченностью, чем аналогичный С-концевой октапептид гемокинина-1 человека, хотя и их аминокислотные последовательности заметно различаются тремя остатками.

Самая низкоэнергетическая конформация октапептида, т.е. конформация с глобальным минимумом, $R_2R_{12}R_{211}R_2R_2RR_{21}R_{32}$ относится к шейпу *ffffff*, и она на 3,3 ккал/моль стабильнее последующей по энергетической шкале конформации, принадлежащей шейпу *eeffff*. Затем по шкале стабильности следует конформация шейпа *efefff*, относительная энергия которой на

Таблица 4. Двугранные углы (град) аминокислотных остатков С-концевого октапептида молекулы гемокинина-1 человека в низкоэнергетических конформациях I – $R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0,0$ ккал/моль), II – $R_1B_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 1,6$ ккал/моль), III – $B_2B_2B_{311}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,7$ ккал/моль) и IV – $B_2R_2B_{311}B_3R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 4,2$ ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь			
		φ	ψ	ω	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4
Ala ⁴	I	-57	-51	174	180	-	-	-
	II	-91	-60	176	178	-	-	-
	III	-115	140	180	180	-	-	-
	IV	-114	141	180	180	-	-	-
Ser ⁵	I	-91	-40	-168	180	180	-	-
	II	-103	130	189	186	179	-	-
	III	-102	143	181	178	180	-	-
	IV	-97	-53	173	183	178	-	-
Gln ⁶	I	-75	-54	-172	179	62	86	-
	II	-101	-48	188	-77	55	-112	-
	III	-94	137	180	-71	65	76	-
	IV	-92	148	182	-78	60	79	-
Phe ⁷	I	-67	-52	184	176	90	-	-
	II	-66	-56	180	176	90	-	-
	III	-69	-51	178	177	90	-	-
	IV	-124	149	177	-60	87	-	-
Phe ⁸	I	-69	-33	-184	-64	89	-	-
	II	-72	-32	-182	-60	90	-	-
	III	-68	-32	-181	-58	90	-	-
	IV	-70	-33	-183	-59	91	-	-
Gly ⁹	I	-65	-40	-178	-	-	-	-
	II	-62	-39	-180	-	-	-	-
	III	-63	-39	-178	-	-	-	-
	IV	-63	-39	-179	-	-	-	-
Leu ¹⁰	I	-82	-63	-175	176	64	60	58
	II	-83	-62	-174	176	64	60	58
	III	-82	-62	-174	176	64	60	58
	IV	-83	-65	-176	176	64	60	58
Met ¹¹	I	-92	-52	-181	-59	180	180	180
	II	-91	-52	-181	-59	180	180	180
	III	-91	-52	-181	-60	180	180	180
	IV	-94	-52	-181	-60	181	179	180

4,4 ккал/моль хуже глобальной конформации. В интервал относительной энергии 0–5 ккал/моль попадают конформации только трех шейпов. Расчет выявил, что энергетически предпочтительной структурой для этого фрагмента является α -спиральная конформация. Благодаря упорядоченности пептидного остова в α -спиральной структуре, как правило, наряду с ди- и трипептидными взаимодействиями образуются эффективные тетра- и пентапептидные взаимодействия. Анализ межостаточных взаимодействий, образуемых в стабильных конформациях октапептида, показал, что если в α -спиральной конформации суммарные энергетические вклады ди- и трипептидных взаимодействий (–18,0 ккал/моль) практически равны общему вкладу

тетра- и пентапептидных взаимодействий (–17,6 ккал/моль), но не образуются гекса- и гептапептидные взаимодействия, то в следующей по стабильности конформации наибольший энергетический вклад вносят ди- и трипептидные взаимодействия (–16,5 ккал/моль), а вклад тетра- и пентапептидных взаимодействий менее эффективен (–11,3 ккал/моль).

Молекулы гемокининов. На следующем этапе согласно схеме расчета были рассчитаны оптимальные конформационные состояния всей молекулы гемокинина-1 человека на основе стабильных конформаций N-концевого пентапептида Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵ и С-концевого октапептида гемокинина-1: Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹-NH₂. В результате расче-

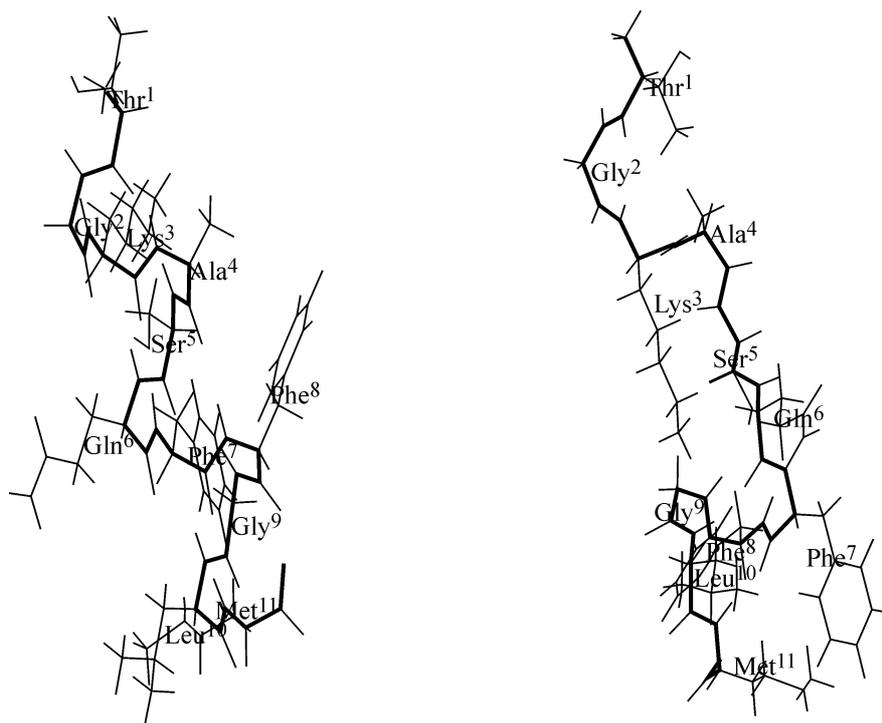


Рис. 3. Проекция двух самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинаина-1 человека.

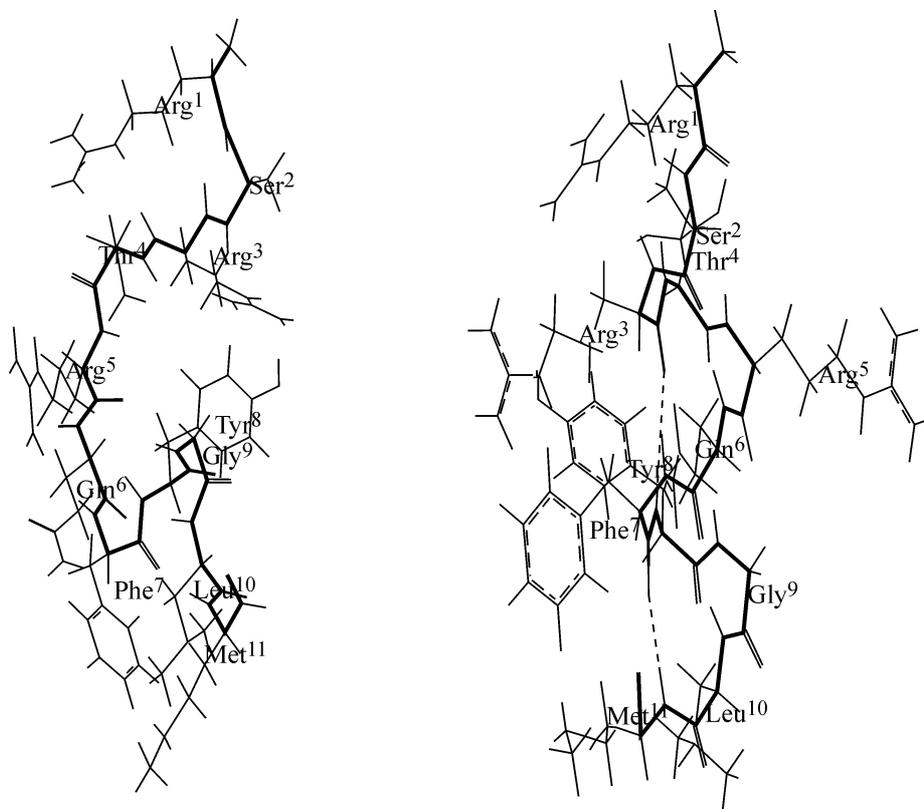


Рис. 4. Проекция двух самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинаина-1 мыши/крысы.

Таблица 5. Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях I – $V_{12}R_{33}R_3R_1R_2R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0$ ккал/моль) и II – $V_{22}R_{33}V_3R_3V_1R_3R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,8$ ккал/моль) молекулы гемокинина-1 человека

№	Thr ¹	Gly ²	Lys ³	Ala ⁴	Ser ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Phe ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹	Остаток
I	0,7	-1,4	0,3	-2,0	-2,2	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	Thr ¹
II	0,4	-1,7	-0,1	-2,1	-0,2	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	
	I	1,2	0,5	-1,1	-1,9	-1,9	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	Gly ²
	II	1,3	-0,8	-0,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	
		I	2,7	-1,3	-1,0	-1,6	-2,4	-0,4	0,0	0,1	0,4	Lys ³
		II	2,3	-1,2	-1,4	-4,7	-0,3	0,0	0,1	-0,1	0,3	
			I	1,4	0,0	-1,0	-1,4	-2,8	-0,4	0,0	0,0	Ala ⁴
			II	1,1	-1,1	-0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
				I	0,9	-0,8	-0,7	-0,7	-1,0	-0,1	0,0	Ser ⁵
				II	1,1	-1,1	-0,9	-2,2	-1,5	-0,1	0,0	
					I	-0,7	-1,9	-0,9	-1,2	-3,2	-0,2	Gln ⁶
					II	-0,7	-1,9	-0,9	-1,2	-3,2	-0,2	
						I	0,1	-4,3	-1,1	-2,1	-3,1	Phe ⁷
						II	0,1	-4,3	-1,1	-2,1	-3,1	
							I	0,3	0,7	-1,1	-2,4	Phe ⁸
							II	0,3	0,7	-1,1	-2,4	
								I	1,7	-0,7	-0,8	Gly ⁹
								II	1,7	-0,7	-0,8	
									I	-1,0	-3,6	Leu ¹⁰
									II	-1,0	-3,6	
										I	-2,2	Met ¹¹
										II	-2,2	

тов были определены похожие энергетически предпочтительные области величин двугранных углов и оптимальное взаимное расположение остатков в низкоэнергетических конформациях гемокинина-1 человека. На рис. 3 показаны проекции двух энергетически предпочтительных конформаций – $V_1RR_{22}R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0,0$ ккал/моль) и $V_3RB_{22}R_1B_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,5$ ккал/моль) гемокинина-1 человека. Первая из них, за исключением N-концевого остатка Thr¹ в развернутой форме, образует большой α -спиральный сегмент на C-концевом участке. Вторая же конформация формирует β -изгиб на участке Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴, продолженный неупорядоченной структурой, завершившейся небольшим α -спиральным сегментом на C-концевом участке Gln⁶-Met¹¹-NH₂. О наличии β -изгиба свидетельствует расстояние между атомами C ^{α} остатков Thr¹ и Ala⁴, которое меньше 7 Å, признак, по которому определяют образование β -изгиба в пептидной цепи. В табл. 5 приведены энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в двух самых низкоэнергетических конформациях молекулы гемокинина-1 человека. Из табл. 5 видно, что в стабилизацию первой глобальной конформации основной энергетический вклад

вносят тетра- и пентапептидные взаимодействия остатков.

Следует отметить, что в следующей по стабильности конформации в N-концевой части молекулы наиболее стабилизирующие взаимодействия осуществляет остаток лизина, общий суммарный энергетический вклад которых составляет -6,0 ккал/моль. Взаимодействие остатка лизина с остатком глутамина в этой конформации сопровождается образованием водородной связи между атомом водорода NH₃⁺ группы его боковой цепи с атомом кислорода карбонильной группы боковой цепи глутамина.

В оптимальных конформациях молекулы спиральный виток на C-конце стабилизируется главным образом благодаря эффективным межостаточным взаимодействиям остатка фенилаланина в позиции 7. В табл. 6 приведены величины двугранных углов двух самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинина-1 человека. Расчет показал, что в α -спиральной конформации образуется система регулярных водородных связей, характерных для правой α -спирали.

Для расчета стабильных конформаций всей молекулы гемокинина мыши/крысы были ото-

Таблица 6. Двугранные углы (град) аминокислотных остатков молекулы гемокинина-1 человека в низкоэнергетических конформациях I – $B_1RR_{22}R_2R_{21}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0$ ккал/моль) и II – $B_3RB_{22}R_1B_2R_{331}R_2R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,8$ ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь				
		φ	ψ	ω	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4	χ_5
Thr ¹	I	-35	160	185	55	184	180	–	–
	II	-44	124	177	-59	181	183	–	–
Gly ²	I	-65	-35	-186	–	–	–	–	–
	II	-76	-57	177	–	–	–	–	–
Lys ³	I	-50	-55	-174	181	178	180	180	180
	II	-105	98	179	180	178	180	180	180
Ala ⁴	I	-65	-55	-177	180	–	–	–	–
	II	-93	-56	182	182	–	–	–	–
Ser ⁵	I	-50	-40	-172	-56	180	–	–	–
	II	-103	140	173	-61	180	–	–	–
Gln ⁶	I	-77	-55	-169	179	62	86	–	–
	II	-77	-55	-169	179	62	86	–	–
Phe ⁷	I	-68	-56	184	178	90	–	–	–
	II	-68	-56	184	178	90	–	–	–
Phe ⁸	I	-71	-32	-184	-68	89	–	–	–
	II	-71	-32	-183	-68	89	–	–	–
Gly ⁹	I	-64	-40	-179	–	–	–	–	–
	II	-64	-40	-179	–	–	–	–	–
Leu ¹⁰	I	-82	-64	-175	175	64	60	57	–
	II	-82	-64	-175	175	64	60	57	–
Met ¹¹ -NH ₂	I	-92	-52	-181	-59	180	181	179	–
	II	-91	-52	181	-59	180	181	179	–

браны стабильные структуры С-концевого октапептида, относящиеся к 10 шейпам, низкоэнергетические конформации которых входят в интервал относительной энергии 0–10 ккал/моль. Результаты конформационного анализа N-концевого пентапептида Arg¹-Arg⁵ и С-концевого октапептида Thr⁴-Met¹¹-NH₂ легли в основу расчета стабильных конформаций ундекапептидамида. В расчетных вариантах учитывались различные конформационные состояния и ориентации боковой цепи перекрывающегося остатка Thr⁴ для максимального сохранения благоприятных межостаточных взаимодействий этого остатка. Результаты минимизации структурных вариантов ундекапептидамида Arg¹-Met¹¹-NH₂ определили оптимальные конформации с величинами относительной энергии в интервале 0–10 ккал/моль, которые образуют набор конформаций. Низкоэнергетические конформации объединяют общий структурный тип С-концевого октапептида. При этом различаются конформационные состояния N-концевого трипептидного участка Arg¹-Ser²-Arg³. Отсюда можно заключить, что самые лучшие по энергии конформации молекулы происходят от энергетически

предпочтительных конформаций С-концевого октапептида. Например, глобальная конформация ундекапептидамида происходит от глобальной α -спиральной конформации С-концевого октапептида. На рис. 3 показаны проекции двух энергетически предпочтительных конформаций I – $B_{12}R_3B_{32}R_1B_{22}R_{331}R_2R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0$ ккал/моль) и II – $B_{22}R_3R_{32}R_3R_{12}R_{331}R_3R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,3$ ккал/моль) молекулы гемокинина-1 мыши /крысы. В табл. 7 приведены энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в двух самых низкоэнергетических конформациях молекулы гемокинина-1 мыши/крысы. Как видим, начиная с небольших фрагментов и кончая самой молекулой, сохраняется преимущество структур. В табл. 8 приведены величины двугранных углов двух самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинина-1 мыши/крысы.

Таким образом, настоящее исследование показало, что конформационной особенностью обеих молекул гемокининов является наличие лабильности на N-концевом участке молекул при относительно жестком С-концевом окта-

Таблица 7. Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях I – $V_{12}R_{33}B_3R_1B_2R_2R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0$ ккал/моль) и II – $V_{22}R_{33}R_3R_3R_1R_3R_2RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,3$ ккал/моль) молекулы гемокинина-1 мыши/крысы

№	Arg ¹	Ser ²	Arg ³	Thr ⁴	Arg ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Tyr ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹	Остаток
I	1,2	-1,5	1,4	-5,0	-3,1	-0,3	0,0	-0,3	0,1	0,0	0,3	Arg ¹
II	1,8	-1,1	2,8	-3,4	1,2	0,0	0,0	-0,3	0,0	0,0	0,3	
	I	0,6	2,3	-0,7	-0,1	0,0	0,0	-0,7	0,0	0,0	0,0	Ser ²
	II	0,6	-0,5	-1,3	-2,0	-1,8	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	
		I	0,5	-0,8	1,3	-0,4	-0,2	-3,0	-1,3	-0,5	0,2	Arg ³
		II	-0,1	-1,3	0,8	-0,8	-1,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	
			I	-1,0	-2,1	-0,3	0,0	-0,6	-0,1	0,0	0,0	Thr ⁴
			II	0,1	-0,8	-0,9	-0,8	-1,1	-0,1	0,0	0,0	
				I	-0,2	-1,7	-1,6	-2,9	-1,8	-0,1	0,4	Arg ⁵
				II	-0,1	-1,7	-0,9	-1,5	-1,8	-0,2	0,2	
					I	0,3	-0,3	-1,1	-1,6	-2,1	-0,1	Gln ⁶
					II	1,0	-1,5	-1,1	-1,9	-2,8	-0,1	
						I	0,0	-1,0	-1,0	-2,1	-4,1	Phe ⁷
						II	0,0	-1,0	-1,0	-2,3	-4,0	
							I	1,0	-0,4	-1,2	-3,1	Tyr ⁸
							II	1,0	-0,5	-1,2	-3,0	
								I	1,2	-0,7	-0,8	Gly ⁹
								II	1,2	-0,7	-0,8	
									I	-1,0	-3,6	Leu ¹⁰
									II	-1,0	-3,6	
										I	-2,3	Met ¹¹
										II	-2,3	

пептидном фрагменте. Из-за конформационной лабильности N-конца пептида количество низкоэнергетических конформаций молекулы не уменьшилось, а, наоборот, увеличилось. Однако в пределах каждого семейства стабильных структур происходит существенная дифференциация между различными конформационными состояниями N-концевого трипептида. Тем самым, несмотря на лабильность N-конца молекулы, его конформационные особенности вносят свои определенные коррективы во взаимодействия, образованные в каждой из низкоэнергетических структур. Конформационный анализ последовательно наращиваемых C-концевых фрагментов молекул выявил значительную преэминентность результатов по мере увеличения длины рассматриваемой пептидной цепи. Как видим, в результате расчетов были определены энергетически предпочтительные области двугранных углов, взаимное расположение остатков и выявлена тенденция к образованию регулярной α -спиральной структуры в низкоэнергетических конформациях молекулы. Было показано, что возможность образования развернутых структур по сравнению со свернутой

спиральной формой выше на N-конце и ниже на C-конце этой молекулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По-видимому, в зависимости от окружающей среды молекулы гемокининов могут принимать ту или иную оптимальную конформацию. Можно предположить, что α -спиральный сегмент на C-конце гемокининов является минимальным структурным элементом, необходимым для связывания с рецептором, а N-концевая часть этого пептида может выполнять двойную роль, с одной стороны, стабилизировать конформацию целой молекулы, а с другой – обеспечивать селективность к одному из тахикининовых рецепторов NK₁ и NK₂. Следует отметить, что две самые низкоэнергетические конформации гемокининов формируют одинаковые формы пептидной цепи. Одна из них энергетически предпочтительна для гемокинина человека, а другая для гемокинина мыши/крысы.

Полученные данные позволяют заключить, что молекулы гемокининов содержат устойчивые элементы пространственной структуры, ко-

Таблица 8. Двугранные углы (град) аминокислотных остатков молекулы гемокинина-1 мыши/крысы в низкоэнергетических конформациях I – $B_1RR_{22}R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0,0$ ккал/моль) и II – $B_3RB_{22}R_1B_2R_{312}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 2,8$ ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь			
		ϕ	ψ	ω	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4
Arg ¹	I	-40	125	188	180	173	183	178
	II	-35	160	182	-62	182	180	180
Ser ²	I	-91	-44	182	59	180	-	-
	II	-83	-38	180	58	180	-	-
Arg ³	I	-111	103	184	-57	-60	181	181
	II	-63	-37	-175	182	177	179	180
Thr ⁴	I	-95	-53	180	-58	180	179	-
	II	-72	-39	180	58	180	180	-
Arg ⁵	I	-115	165	178	-60	180	180	180
	II	-60	-35	180	181	178	180	180
Gln ⁶	I	-75	-35	180	-60	-60	90	-
	II	-75	-35	180	-60	-60	90	-
Phe ⁷	I	-64	-44	180	179	90	-	-
	II	-64	-44	180	179	90	-	-
Tyr ⁸	I	-75	-31	-185	177	90	180	-
	II	-75	-31	-185	177	90	180	-
Gly ⁹	I	-61	-38	-181	-	-	-	-
	II	-61	-38	-181	-	-	-	-
Leu ¹⁰	I	-81	-62	-174	176	64	60	57
	II	-81	-62	-174	176	64	60	57
Met ¹¹ -NH ₂	I	-93	-54	180	-59	180	180	180
	II	-93	-54	180	-59	180	181	180

торые могут быть ответственны за формирование конформаций, необходимых для связывания с тахикининовыми рецепторами. Результаты могут быть полезны при исследовании механизма действия гемокининов и создании новых, более эффективных агонистов или антагонистов рецепторов тахикининового ряда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Zhang, L. Lu, C. Furlonger, et al., *Nat. Immunol.* **1**, 392 (2000).
2. Y. Zhang and C. J. Paige, *Blood* **102**, 2165 (2003).
3. M. M. Kurtz, R. Wang, M. K. Clements, et al., *Gene* **296**, 205 (2002).
4. M. Lazarczyk, E. Matyja, and A. Lipkowski, *Folia Neuropathol.* **45** (3), 99 (2007).
5. S. Grassin-Delyle, E. Naline, A. Buenestado, et al., *Respir. Res.* **11** (1), 139 (2010).
6. Y. L. Zhao, Y. Tao, C. Y. Fu, et al., *Peptides* **30** (8), 1514 (2009).
7. Z. Q. Kong, W. L. Yang, Y. Tao, et al., *Neuropeptides* **44** (5), 437 (2010).
8. L. Mou, Y. Xing, Z. Kong, et al., *Biochem. Pharmacol.* **81** (5), 661 (2011).
9. R. Naono-Nakayama, T. Ikeda, O. Matsushima, et al., *Neuroscience* **259**, 172 (2014).
10. R. A. Scott and H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* **45**, 2091 (1966).
11. G. Nemethy, M. S. Pottle, and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **87**, 1883 (1983).
12. F. A. Momany, R. F. McGuire, A. W. Burgess, and H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **79**, 2361 (1975).
13. Г. М. Липкинд, С. Ф. Архипова и Е. М. Попов, *Молекуляр. биология* **4**, 331 (1970).
14. H. A. Scheraga, *Adv. Phys. Org. Chem.* **61**, 103 (1968).
15. Е. М. Попов, В. Г. Дашевский, Г. М. Липкинд и С. Ф. Архипова, *Молекуляр. биология* **2**, 612 (1968).
16. Е. М. Попов, *Int. J. Quant. Chem.* **16**, 707 (1979).
17. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Biochim. Biophys. Acta* **121**, 121 (1971).
18. Н. М. Годжаев, И. С. Максумов и Л. И. Исмаилова, *Журн. структур. химии* **24**, 147 (1983).
19. Г. А. Агаева, Н. А. Ахмедов и Е. М. Попов, *Молекуляр. биология* **20** (1), 164 (1987).
20. Г. А. Агаева, Н. Н. Керимли и Н. М. Годжаев, *Биофизика* **50** (2), 203 (2005).
21. Н. М. Годжаев и Г. А. Агаева, *Биофизика* **45** (4), 581 (2000).

22. Е. М. Попов, Г. М. Липкинд, С. Ф. Архипова и В. Г. Дашевский, Молекуляр. биология **2**, 622 (1968).
23. G. M. Lipkind, S. F. Arkhipova, and E. M. Popov, Int. J. Pept. Prot. Res. **5**, 381 (1973).
24. M. A. Kreissler, G. M. Lipkind, S. F. Arkhipova, and E. M. Popov, J. Chem. Phys. **70**, 1371 (1973).
25. M. A. Kreissler, S. F. Arkhipova, G. M. Lipkind, and E. M. Popov, J. Chem. Phys. **71**, 907 (1974).
26. Б. С. Жоров, Е. М. Попов и В. А. Говырин, Молекуляр. биология **9**, 710 (1975).
27. Г. М. Липкинд, С. Ф. Архипова, В. Н. Будковская и Е. М. Попов, Молекуляр. биология **8**, 902 (1984).
28. Г. М. Липкинд, С. Ф. Архипова и Е. М. Попов, Изв. АН СССР. Сер. хим. **315** (1970).
29. P. R. Schimmel and P. J. Flory, J. Mol. Biol. **34**, 105 (1968).
30. P. K. Ponnuswamy, R. F. McGuire, and H. A. Scheraga, Int. J. Pept. Prot. Res. **5**, 73 (1973).

Particularities of Spatial Organization of Human Hemokinin-1 and Mouse/Rat Hemokinin-1 Molecules

G.A. Agaeva*, U.T. Agaeva*, and N.M. Godjaev* **

*Institute for Physical Problems, Baku State University, ul. Z. Khalilova 23, AZ-1148 Azerbaijan

**Qafqaz University, Sumqayitskoe shosse 16 km, Baku, AZ-0101 Azerbaijan

By molecular mechanics method the conformational properties of two molecules of the tachykinin family, human hemokinin-1 and mouse/rat hemokinin-1, each consisting of 11 amino acids, have been investigated. On the basis of a step-by-step approach we determined the energetically favorable spatial structures of these molecules and their fragments represented as a set of conformations characterized by the relatively labile N-terminal tripeptide and conformationally rigid C-terminal segment. It was shown that conformationally conservative C-terminal octapeptide of the molecules preferably forms two conformations with different structural types of the peptide chain. One of these conformations has an alpha-helical structure, and the other forms the chain's turn that led to an alpha helical turn at the C-terminus. As a result of calculations the energetically favorable ranges of the values of the dihedral angles and orientations of all the residues in low energy conformational states of the molecules were shown. Due to conformational analysis of separate fragments it was possible to trace the process of the second structure formation in these molecules. Based on the results obtained the contribution of inter-residues interaction energy was determined and the role of the each residue in the formation of the optimal spatial structures of hemokinin-1 molecules was estimated.

Key words: neuropeptide, tachykinins of mammals, human hemokinin-1, mouse/rat hemokinin-1, conformation, molecular mechanics method