



УДК 547.960.02:541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ ПРОКТОЛИНА

Бетинги Я. Р., Никифорович Г. В.

*Институт органического синтеза Академии наук
ЛатвССР, Рига*

Пентапептид с последовательностью Arg¹-Tyr²-Leu³-Pro⁴-Thr⁵, выделенный из внутренних органов тараканов *Periplaneta americana* (L.) [1, 2], является единственным миотропным агентом, влияющим на мускулатуру проктодеума этих насекомых, действие которых обратимо ингибируется блокатором постсинаптических рецепторов — тирамином, что может свидетельствовать об идентичности рецепторов проктолина и тирамина [3].

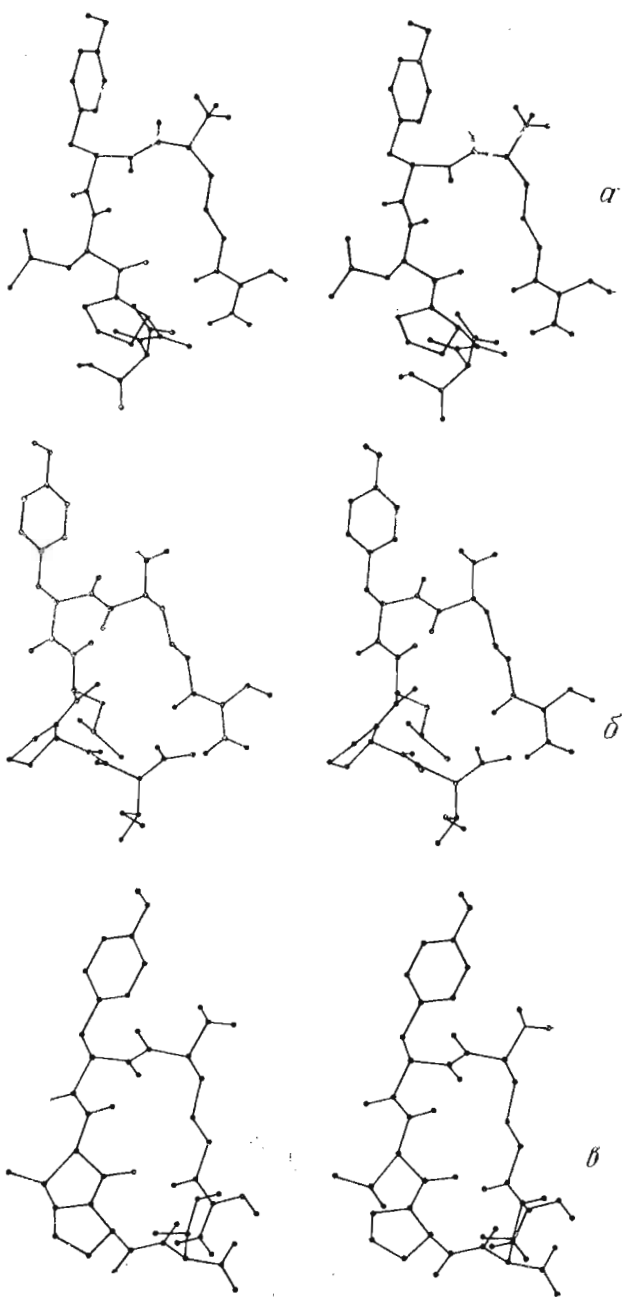
Методика тотального теоретического конформационного анализа проктолина (включая систему потенциальных функций, геометрических параметров и исходных конформаций молекулы), использованная ниже, не отличалась от описанной, например, в работах [4, 5]; в работе [5] описаны также основные детали схемы предварительного отбора конформаций модельного фрагмента Arg-Ala-Ala-Pro-Ala, допускающих наиболее эффективные электростатические взаимодействия ионогенных групп (α -ами-

Типы стабильных пространственных структур молекулы проктолина

Типы структур	Arg ¹						Tyr ²				
	ϕ	ψ	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4	ϕ	ψ	χ_1	χ_2	χ_3
I	-123	141	-141	188	181	104	-113	-42	-56	96	91
II	-116	-49	-164	184	176	96	46	43	-60	95	91
III	-126	122	-160	176	175	94	-124	-42	-56	96	91
IV	-123	136	-140	177	174	99	-105	-24	82	96	88
V	-122	153	-164	198	172	99	-124	152	59	89	88

Типы структур	Leu ³				Pro ⁴	Thr ⁵				ΔU , ккал/моль
	ϕ	ψ	χ_1	χ_2	ψ	ϕ	ψ	χ_1	χ_2	
I	-109	148	-79	92	-29	-107	144	50	120	0,0
II	-132	136	-132	82	-34	-119	141	52	125	2,55
III	-116	133	-158	90	100	-143	141	52	123	4,81
IV	-112	132	-160	90	126	45	18	52	114	8,04
V	54	110	-161	82	96	-149	156	49	139	9,70

Примечание. Значения углов внутреннего вращения приведены в градусах в соответствии с [6].



Стереонизображения стабильных конформаций молекулы проктолина, различающихся типом пространственной формы пептидного остова: *a* - тип I, *б* - тип II, *в* - тип III структур таблицы

ногруппа, С-концевой карбоксил и гуанидиновая группа остатка Arg) при $\epsilon=3,5$. Такой подход в сочетании с минимизацией конформационной энергии U отобранных структур модельного фрагмента, в результате которой были выделены 9 структур, удовлетворяющие энергетическому критерию $\Delta U = U - U_{\min} \leq 15$ ккал/моль, способен сохранить в числе выделенных структур конформации, характерные для молекулы при первичном контакте («узнавании») с биофазой рецептора, обладающей меньшей поляр-

ностью, чем водное окружение. Затем были рассчитаны конформационные энергии структур, перекрывающихся по последовательности фрагментов 1-4, 3-5 и 3-4, что позволило найти оптимальное взаимное расположение боковых цепей молекулы (без учета взаимодействий боковых цепей остатков Arg-Thr и Tyr-Thr) для каждой из стабильных конформаций пептидного остова. Дальнейший расчет конформационной энергии этих структур на уровне полной молекулы проктолина был дополнен уточнением ориентаций боковых цепей остатков Arg, Tyr, Thr в тех случаях, когда они оказывались зависящими друг от друга.

В результате было выявлено 5 типов структур пептидного остова, которые при наиболее энергетически выгодном расположении боковых цепей удовлетворяют критерию $\Delta U \leq 10$ ккал/моль (таблица). Как видно из таблицы, общая пространственная организация структур I и IV, а также III и V весьма сходна; эти пары структур различаются лишь поворотами примерно на 180° плоскостей пептидных групп между остатками Pro-Thr и Tyr-Leu соответственно. Таким образом, существенно различаются по пространственной организации лишь структуры I, II и III (см. рисунок). Важно отметить, что эффективное электростатическое взаимодействие боковой цепи остатка Arg и C-концевого карбоксила лишь «закрепляет», но не предопределяет квазициклизацию молекулы; по данным расчета фрагмента Ala-Ala-Ala-Pro-Ala, структуры пептидного остова I и III остаются в числе наиболее стабильных ($\Delta U = 1,46$ и $2,17$ ккал/моль соответственно). Наибольшая подвижность боковых цепей остатков Tyr, Leu и Thr характерна, по данным расчета, для конформации типа I.

Таким образом, при взаимодействии с рецепторами молекула проктолина может представлять собой квазицикл, с внешней стороны которого расположена боковая цепь остатка Tyr, способная моделировать фенольную группу тирамина. В связи с этим можно, по-видимому, констатировать, что результаты теоретического конформационного анализа молекулы проктолина не противоречат предположению [3] о взаимодействии этого пептида с постсинаптическими рецепторами тирамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown B. E., Starratt A. N. (1975) *J. Insect Physiol.*, **21**, 1879-1886.
2. Starratt A. N., Brown B. E. (1975) *Life Sciences*, **17**, 1253-1256.
3. Brown B. E. (1975) *Life Sciences*, **17**, 1241-1252.
4. Balodis Yu. Yu., Nikiforovich G. V., Grinsteine I. V., Vegner R. E., Chipens G. I. (1978) *FEBS Letters*, **86**, 239-242.
5. Никифорович Г. В. (1978) *Биоорг. химия*, **4**, 1427-1430.
6. IUPAC-IUB Commission on biochemical nomenclature (1974) *Pure Appl. Chem.*, **40**, 291-308.

Поступило в редакцию
20.III.1979

После доработки
3.V.1979

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF PROCTOLIN MOLECULE

BETINS J. R., NIKIFOROVICH G. V.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences
of the Latvian SSR, Riga*

The total theoretical conformational analysis of proctolin, the myotropic pentapeptide from the insect viscera, was performed. The most stable spatial structures of the molecule were shown to be quasicyclic, the Tyr² side-chain being situated «outside» of the quasicycle. The calculation results do not contradict the assumption that proctolin molecule interacts with the tyramine postsynaptic receptors.