

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЛНОЙ СИСТЕМЫ ПРИРОДНЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

Замятнин А.А.

Институт биохимии им. А.Н. Баха,  
Федеральный исследовательский центр “Фундаментальные основы биотехнологии” РАН  
Ленинский просп., 33, г. Москва, 119071, РФ; e-mail: aaz@inbi.ras.ru

Поступила в редакцию: 28.06.2018

**Аннотация.** Проведен анализ массива данных о структурах и функциях молекул природных пептидов. Рассмотрено понятие олигопептида не только с химической точки зрения, но и с точки зрения математических представлений о малых числах. Описаны общие принципы биогенеза природных олигопептидов из специализированных неспециализированных предшественников. На основании этих представлений сформулировано понятие полной системы молекул данного типа. Показано, какие физические принципы лежат в основе функциональной активности олигопептидов. В качестве примера на основании информации базы данных EROP-Moscow о структурно-функциональных характеристиках олигопептидов, обладающих нейрональной, антимикробной, гормональной и фермент-ингибирующей активностью, рассмотрен ряд математических, химических, физических и биологических особенностей совокупности природных олигопептидов. Показано существенное отличие этих веществ от полипептидных молекул белков по физико-химическим характеристикам. Эти характеристики могут быть ключевыми в понимании молекулярных механизмов действия олигопептидов, приводящих к проявлению физиологических эффектов.

**Ключевые слова:** олигопептид, белок, фрагмент, структура, функция, регуляция, активность, биогенез, база EROP-Moscow.

### ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что структура и функции представляют собой базовые характеристики молекул живой природы. Их тесная взаимная связь послужила основанием для И.П.Павлова в 1900 г. объединить биохимию и физиологию единым понятием “молекулярная физиология” [1], что в последствии привело к широкому распространению терминов “биологически (или физиологически) активные вещества (или соединения)”.

Среди природных физиологически активных веществ широко распространены как низкомолекулярные соединения (пурины, пиримидины, аминокислоты и многие другие) и их производные, так и высокомолекулярные полимерные соединения, среди которых особое место занимают вещества пептидной природы – олигопептиды и полипептиды (белки). Одни лишь олигопептиды обладают колоссальным структурным и функциональным разнообразием, они присутствуют во всех живых организмах и являются предметом изучения в десятках странах мира тысяч исследователей в области биохимии, биофизики, биоорганической химии, молекулярной биологии, физиологии, медицины и многих других смежных наук. Соответствующие исследования включают в себя их выделение из живого организма, очистку, определение аминокислотного состава и последовательности, выявление функциональной роли и величин активности, локализации в различных органах и тканях, нахождение структурных генов, содержащих сведения о предшественниках, исследование процессинга, искусственный синтез природных структур, дизайн и поиск новых высокоактивных пептидов, выявление механизмов связывания с рецепторными структурами, практическое применение и многие другие задачи. Подобный фронт исследования объединяет множество разных специалистов, но на многие принципиальные вопросы пока еще нет удовлетворительных ответов. Согласно библиографической базе данных PubMed количество публикаций, посвященных веществам пептидной природы превышает 120 000 в год, однако вопрос о специфических структурно-функциональных свойствах этого особого класса биологически активных соединений остается раскрытым неполностью. Так, например, при интенсивном выявлении первичных и пространственных структур, лавинообразном потоке исследований функциональных свойств нельзя считать, что нам уже в достаточной мере известны основные физико-химические принципы взаимодействия пептидных и рецепторных структур и основанные на них механизмы и общие принципы организации физиологических функций.

В связи с этим представляется важным найти способ единого рассмотрения совокупности свойств веществ пептидной природы и на данной основе попытаться выявить их универсальные структурные и функциональные характеристики. В данной работе предпринята попытка рассмотреть полную систему природных пептидов, включающую в себя как выявленные природные структуры олигопептидов, так и возможные олигопептидные фрагменты природных полипептидов – белков. Это рассмотрение основано на использовании данных базы EROP-Moscow (Endogenous Regulatory OligoPeptides, <http://erop.inbi.ras.ru/>), в которой собрана известная к настоящему времени информация о структуре и функциях выявленных олигопептидных регуляторов, образующихся обычно в результате рибосомального синтеза [2-5].

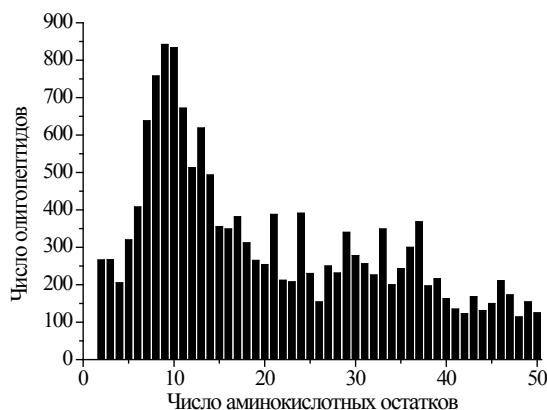
**Понятие олигопептида.** Для того, чтобы иметь представление о полной системе природных олигопептидов, прежде всего необходимо дать максимально строгое определение тому, что из себя представляют олигопептиды и выяснить, какие из них можно считать природными.

Очевидно, что точного определения олигопептида не существует. Тем не менее, широко используются термины “олигопептид” и “полипептид”, которые предназначены именно для пептидов с небольшим и большим числом аминокислотных остатков соответственно. Вторая из двух составных частей этих слов “пептид” имеет точное химическое определение (вещества, содержащие пептидную связь). Что же касается первых частей, то они, имея греческое происхождение, *о́λυο* (немного) и *πολύ* (много), не дают ясного представления о численном значении, являющемся величиной математической. В то же время для понятия “олигопептид” в различных источниках можно найти вполне определенные толкования. Так, в фундаментальном труде “Peptides: Chemistry and Biology” [6, стр. 7] олигопептидами названы вещества, в которых содержится менее 15 аминокислотных остатков, полипептидами – структуры, содержащие от 15 до 50 остатков, а более крупные молекулы считаются белками. В научной литературе и интернете существуют также доступные определения, в которых утверждается, что олигопептиды содержат не более 10 [7], 20 [8] аминокислотных остатков и некоторые другие величины.

Ввиду того, что в этой проблеме определяющими понятиями являются числа, обратимся к представлениям из математики (теории чисел). Для этого воспользуемся соображениями А.Н.Колмогорова о малых и больших числах [2, 3, 9, 10], представленные им в 1958 г. на семинаре, участником которого был автор данной работы (как позднее выяснилось, Колмогоров данные соображения никогда не публиковал). Им было предложено использовать понятие о величине системы счисления  $S$  (например,  $S = 10$  в десятичной системе счисления). Следовательно, малыми числами  $n$  следует называть те, значение которых близко к величине системы счисления  $S$ , т.е.  $S \geq n > S$ , а большими – те, которые много больше той же величины системы счисления, т.е.  $n \gg S$ . В нашем случае величиной системы счисления может служить набор так называемых стандартных аминокислотных остатков, число которых равно 20. Тогда число аминокислотных остатков  $p$  в олигопептиде должно удовлетворять условиям  $p \leq 20$  и  $p > 20$ , а в полипептиде  $p \gg 20$ . Поскольку наименьшим пептидом является дипептид (т.е.  $p \neq 1$ ), то в применении к этому случаю первое неравенство может быть преобразовано в конкретный числовой интервал, который следует записать как

$$2 \leq p < 20.$$

Эти математические соображения позволяют определить олигопептиды как молекулы, содержащие от двух до нескольких десятков аминокислотных остатков, т.е. верхняя граница между олигопептидами и полипептидами устанавливается все же лишь приблизительно. Более определенному установлению такой границы может помочь физическое рассмотрение поведения линейных пептидных структур в растворе. Очевидно, что их выступающие наружу боковые и концевые группы ввиду значительной конформационной подвижности всей молекулы [11] хорошо доступны окружению (например, рецепторам). При отсутствии сильных химических S–S связей и ввиду наличия большого числа степеней свободы малая пептидная молекула может принимать практически любую конформацию. Однако с увеличением длины из-за тенденции усиления совокупности слабых внутримолекулярных взаимодействий число степеней свободы отдельных химических групп и конформационная подвижность олигопептидов в общем случае должны уменьшаться и, как следует из термодинамических (калориметрических) исследований, при  $p > 50$  они способны образовывать достаточно устойчивые глобулы [12]. Такие структуры уже имеют ограниченный доступ ряда своих химических групп к возможным рецепторам, что может обусловить для них иной спектр функциональной активности.



**Рисунок 1.** Распределение всех природных олигопептидных структур по числу аминокислотных остатков в базе EROP-Moscow (15437 последовательностей)

Таким образом, вблизи величины  $p \sim 50$  в общем случае начинает наблюдаться стабилизация пространственной структуры пептидных молекул и их разделение на неглобулярные и глобулярные. Эта величина и была выбрана нами в качестве условной верхней границы длины олигопептидов и использована в качестве предельной длины вводимого в базу данных олигопептида, т.е. с учетом всех отмеченных представлений олигопептидный интервал должен быть записан как  $2 \leq p < \sim 50$ . Ввиду необходимости оперирования с конкретными значениями  $p$ , включая и граничные, верхнее ее значение было принято равным 50. Следовательно, область существования олигопептидов  $p$  в нашем случае (и в базе EROP-Moscow) заключена между величинами 2 и 50 и характеризуется неравенством  $2 \leq p \leq 50$ . Распределение числа всех занесенных в базу олигопептидов в этом интервале показано на рис. 1. Это распределение характеризуется максимумом при  $p \sim 10$ , положение которого пока не получило должного физико-химического и биологического обоснования.

**Гриродные олигопептиды.** Очевидно, что природными являются олигопептиды, обнаруживаемые в живой природе. Однако их биогенез может быть разным. Большинство известных регуляторных олигопептидов образуются в организме из специализированных полипептидных (белковых) предшественников в результате отщепления сигнального пептида и про-пептида(ов). Этот процесс характерен как для крупных белковых структур [13, 14], так и для олигопептидных регуляторов, содержащих от 2 до  $\sim 50$  аминокислотных остатков [3, 15]. Простым примером белка является сывороточный альбумин быка, состоящий из 583 аминокислотных остатков [16]. Его предшественник, содержащий 607 остатков, распадается на: сигнальный пептид (остатки 1-18), про-пептид (19-24) и собственно сывороточный альбумин (25-607) [17]. В случае регуляторных олигопептидов, например, гормона кортиколиберина человека [18], его предшественник (194 остатка) включает сигнальный пептид (1-24), про-пептид (25-153) и гормон (154-194) [19].

Однако часто предшественники содержат информацию не об одной функционально значимой структуре. Типичным представителем такого полипептида является про-опиомеланокортин (ПОМС). Как следует из названия, в нем присутствуют разные структуры, обладающие также и разными функциями – регуляторов нервной (опиоиды) и эндокринной систем. Предшественник ПОМС, например, человека содержит 267 аминокислотных остатков [20], от которого сначала отщепляется сигнальный пептид (1-26). Остающаяся последовательность и представляет собой ПОМС, распадающийся затем на 4 части: альдостерон-стимулирующий пептид (27-102) [21], включающий последовательность  $\gamma$ -меланотропина (77-87) [22], пептид с неизвестной функцией (105–135) [23], АКГГ (138-176) [24] с участком  $\alpha$ -меланотропина (138-150) [24] и  $\beta$ -липотропин (179-267) [25], включающий в себя  $\gamma$ -липотропин (179–234) с последовательностью  $\beta$ -меланотропина (217-234) [26], а также  $\beta$ -эндорфин (237-267) [27] с последовательностями  $\gamma$ - и [28]  $\alpha$ -эндорфинов [29]. Дипептидные участки 104-105, 136-137 и 177-178 являются лизил-аргиниловыми (RK) парами, которые узнаются расщепляющими предшественник протеазами и выщепляются [30].

Следует отметить, что первые пять аминокислотных остатков  $\beta$ -эндорфина представляют собой последовательность мет-энкефалина [31], но данный олигопептид не выщепляется из структуры ПОМС, а образуется из своего собственного специализированного предшественника [32]. Этот предшественник организован по тем же, как описано выше, принципам и содержит последовательности одного лей- и шести мет-энкефалинов. Содержание более одной копии одного и того же олигопептида не является редкостью и их число может быть весьма большим. Например, предшественник нейропептидов моллюска *Aplysia californica* содержит 28 структур тетрапептида FMRF и, кроме того, одну структуру FLRF [33]. Большинство этих олигопептидов разделены (фланкированы) лизил-аргиниловыми парами в разных сочетаниях этих аминокислотных остатков.

После выщепления из предшественников процесс формирования укороченных структур во многих случаях не заканчивается. Например, у олигопептидов уже давно отмечено сосуществование множественных форм, которые образуются в результате дальнейших ферментативных реакций, приводящих к образованию все более коротких олигопептидов. Так, расшифровка аминокислотной последовательности одного из первых известных олигопептидов – ангиотензина (ранее называвшегося гипертензином) – сразу привела к выявлению двух структур, состоящих из десяти (1-10) и восьми (1-8) аминокислотных остатков, которые были названы соответственно ангиотензинами I и II [34]. Однако позднее оказалось, что существуют еще по крайней мере четыре более короткие природные формы этих олигопептидов – ангиотензины III (2–8), IV (2-10), V (3-8) и VI (4-8) [35]. В результате детальных исследований были выявлены ферменты, участвующие в их образовании, и показано, что такие структуры могут существовать одновременно. Впоследствии стало ясно, что полиморфизм олигопептидов является довольно распространенным явлением, и он обнаружен у соматостатина [36-38], атриального натриуретического пептида [39, 40] и многих других олигопептидных регуляторов. Поэтому среди тысяч уже открытых олигопептидов может оказаться немало таких, которым также свойственен полиморфизм, но пока их частичные структуры экспериментально не идентифицированы.

Кроме того, появляется все больше и больше свидетельств тому, что в разных органах и тканях живых организмах присутствуют еще и пептидные структуры, которые образуются не из специализированных предшественников, а являются природными фрагментами хорошо известных белков. Большое число фрагментов  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей гемоглобина было выявлено в мозге [41-43] и шишковидной железе [44] быка, казеина – в коровьем молоке [45, 46] и во множестве других источников. Очевидно, что такие фрагменты белков также необходимо считать природными.

**Полная система олигопептидов.** В процессе трансляции первично всегда образуются только линейные пептидные структуры, поэтому можно провести простейший математический анализ числа возможных линейных комбинаций аминокислотных остатков, т.е. числа возможных олигопептидов с разной аминокислотной последовательностью.

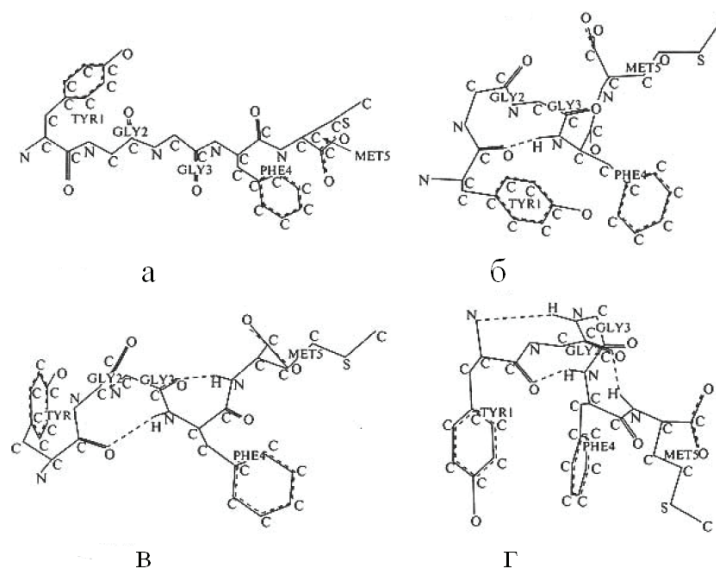
В соответствии с известной формулой число возможных природных пептидных структур  $N$ , составленных из разных комбинаций аминокислотных остатков и включающих аминокислотные повторы:

$$N_p = n^p,$$

где  $p$  – число аминокислотных остатков в молекуле, а  $n$  – число разных аминокислотных остатков, равное 20. В случае дипептидов, когда  $p = 2$ ,  $N_2 = 400$ , трипептидов при  $p = 3$ ,  $N_3 = 8000$ , тетрапептидов при  $p = 4$ ,  $N_4 = 160000$  и т.д. Таким образом, с ростом длины пептидной структуры быстро растет число возможных комбинаций остатков и на другом конце интервала  $2 \leq p \leq 50$ , т.е. при  $p = 50$ , где  $N_{50} \sim 10^{34}$ . Однако такое разнообразие аминокислотных последовательностей природой не реализуется. Еще в 1984 г. было показано, что все возможные комбинации аминокислотных остатков могут быть найдены в белках только при очень малых  $p$ , а, например, при  $p = 8$  их число составляет уже всего лишь доли процента [47]. Таким образом, далеко не все комбинации аминокислотных остатков могут существовать в природе, но все же разнообразие возможных природных первичных структур следует признать гигантским и совокупность этих структур представляет собой полную систему природных олигопептидов в рассматриваемом интервале  $p$ . В нее входят олигопептиды как образующиеся из специализированных предшественников, так и фрагменты белков.

**Физические особенности природных олигопептидов.** Рассмотрение физических особенностей обусловлено тем, что многие образующиеся в живом организме олигопептиды обладают специфическими функциональными свойствами и эти свойства проявляются в результате реального физического взаимодействия (первичного акта) олигопептидных молекул с другими молекулярными структурами, например, с рецепторами. Кроме того, внутри молекулы олигопептида также осуществляются взаимодействия, определяющие ее пространственную структуру, дающую ей возможность участвовать во внешних взаимодействиях. В то же время конформацию молекулы в данный момент времени определяет совокупность внутри- и межмолекулярных взаимодействий. Как уже отмечено выше, олигопептиды, неимеющие S–S связей, обладают большой конформационной подвижностью и способны подстраивать свою форму под конфигурацию рецепторной структуры. В результате образуются различные лиганд-рецепторные комплексы, где в роли лигандов выступают олигопептиды. Образование подобного комплекса представляет собой первый (элементарный) шаг последующей в дальнейшем функциональной реакции.

Конформационное многообразие одной молекулы олигопептида может быть продемонстрировано компьютерным моделированием с помощью многочисленных программ, позволяющих минимизировать энергию и оптимизировать конфигурацию. Это возможно при конструировании исходных молекул с разными стартовыми углами  $\phi$  и  $\psi$ . На рисунке 2 показано, что при таком подходе получаются очень разные конформации, от полностью развернутой (рис. 2а) до компактной структуры с 3 водородными связями (рис. 2г). Первая структура (рис. 2а) по конфигурации очень близка к одной из тех, которая получена в результате рентгеноструктурного анализа [11, 48].



**Рисунок 2.** Пространственные структуры мет-энкефалина, полученные в результате компьютерного моделирования при разных стартовых углах: а – максимально развернутая; б-г – с одной-тремя внутренними водородными связями

В основе многообразия всех этих взаимодействий лежит химическое разнообразие аминокислотных остатков, которые обладают различными физическими характеристиками своих химических групп. К подобным взаимодействиям обычно относят ионные, ион-дипольные, диполь-дипольные (вандерваальсовские), водородные связи [6, 49], а также стэкинг (стопочные) взаимодействия [50]. Они называются слабыми, поскольку их энергии существенно (на порядки величины) меньше, чем у химических связей (например, пептидных или S–S связей), представляющих собой сильные взаимодействия. У слабых взаимодействий наибольшими энергиями обладают ионные, в которых участвуют положительно и отрицательно заряженные боковые группы аминокислотных остатков, а также незаблокированные заряженные  $^+N$ - и  $^-C$ -концевые группы олигопептида. Причем, чем меньше число остатков в олигопептиде, тем больше роль этих групп.

Возможная роль заряженных групп в осуществлении ионных взаимодействий была нами ранее исследована [51–53] при сравнении аминокислотных составов известных к тому времени 152 физиологически активных олигопептидов и 569 случайно выбранных белков [54]. В результате анализа оказалось, что содержание отрицательно заряженных остатков аспарагиновой (D) и глутаминовых кислот (E) у исследованных олигопептидов было достоверно в два раза меньше, чем у белков. Превалирование положительно заряженных аминокислотных остатков у олигопептидов и пониженное содержание отрицательно заряженных в сравнении с белками можно наблюдать и при сравнении всей совокупности современных данных баз EROP-Moscow и UniProt [9, 10]. На возможное особое значение положительного заряда в олигопептидах указывает также и то, что почти 30% структур EROP-Moscow на C-конце амидированы, т.е. лишены отрицательного заряда, в то время как N-конец в подавляющем числе случаев несет положительный заряд.

Кроме того, заметным оказалось то, что в олигопептидах чаще, чем в белках, встречаются остатки, с циклическими группами (F, H, P, W, Y). К ним следует также отнести и циклический остаток пироглутамин, встречающийся у ~ 5% природных олигопептидов. Он образуется в результате посттрансляционной модификации замыкания боковой группы N-концевого остатка глутамин (N) на N-концевую группу [13, 55, 56]. Эти циклические группы могут быть потенциальными участниками стэкинг взаимодействий.

В дальнейшем, когда число расшифрованных структур природных олигопептидов стало достаточно большим, оказалось возможным проанализировать аминокислотный состав совокупности олигопептидов с одинаковым типом функциональной активности. Существенное превалирование положительно заряженных групп (включая N-концевые) и аминокислотных остатков, содержащих циклическую группу, было показано при анализе олигопептидных токсинов [57], нейропептидов [58] и антимикробных олигопептидов [59]. Наиболее ярко физические особенности можно представить на примере антимикробных агентов, среди которых существует множество структур с большим содержанием положительно заряженных остатков лизина (K) и/или аргинина (R), и которые образуют  $\alpha$ -спиральные структуры. Многочисленные примеры такого рода указывают на то, что положительно заряженные поверхностные области олигопептида являются основой для электростатических взаимодействий с отрицательно заряженными группами (областями) рецепторной структуры (позднее похожие выводы были сделаны при изучении возможного участия электростатических взаимодействий в системе белок-белок [60, 61]). Другие же, более слабые взаимодействия, по-видимому, участвуют в подгонке пространственных структур олигопептидного лиганда и рецептора.

Очевидно, что пространственная конфигурация (конформация) олигопептида определяет возможность взаимодействия тех или иных химических групп олигопептида с рецептором. При этом олигопептиды, содержащие остатки C и, как правило, дисульфидные связи S–S обладают меньшим числом потенциально возможных конформаций. Однако и такие олигопептиды могут отличаться по характеру действия даже в случае большой линейной гомологии (сходства) их структур. Так, первичная структура эндотелинов – мускулосуживающих олигопептидов, необходимых для поддержания гомеостаза кровеносных сосудов сосудопитающих [62], оказалась чрезвычайно близкой к структуре сильнейших токсинов – сарафотоксинов, содержащихся в яде синайской земляной гадюки *Atractaspis engaddensis* [63]. Все они состоят из 21 аминокислотного остатка, из которых четыре являются C, расположенными абсолютно одинаково в пептидной цепи. Таким образом, при наличии двух S–S связей, образующих бициклическую структуру, и сильно снижающих число степеней свободы, данные молекулы тем не менее могут принимать принципиально разные конформации и участвовать в совершенно разных лиганд-рецепторных образованиях. В результате при примерно одинаковых концентрациях эндотелин вызывает лишь некоторое повышение кровяного давления, а сарафотоксины – оказывают летальное действие, вызывая остановку сердца у подопытных животных.

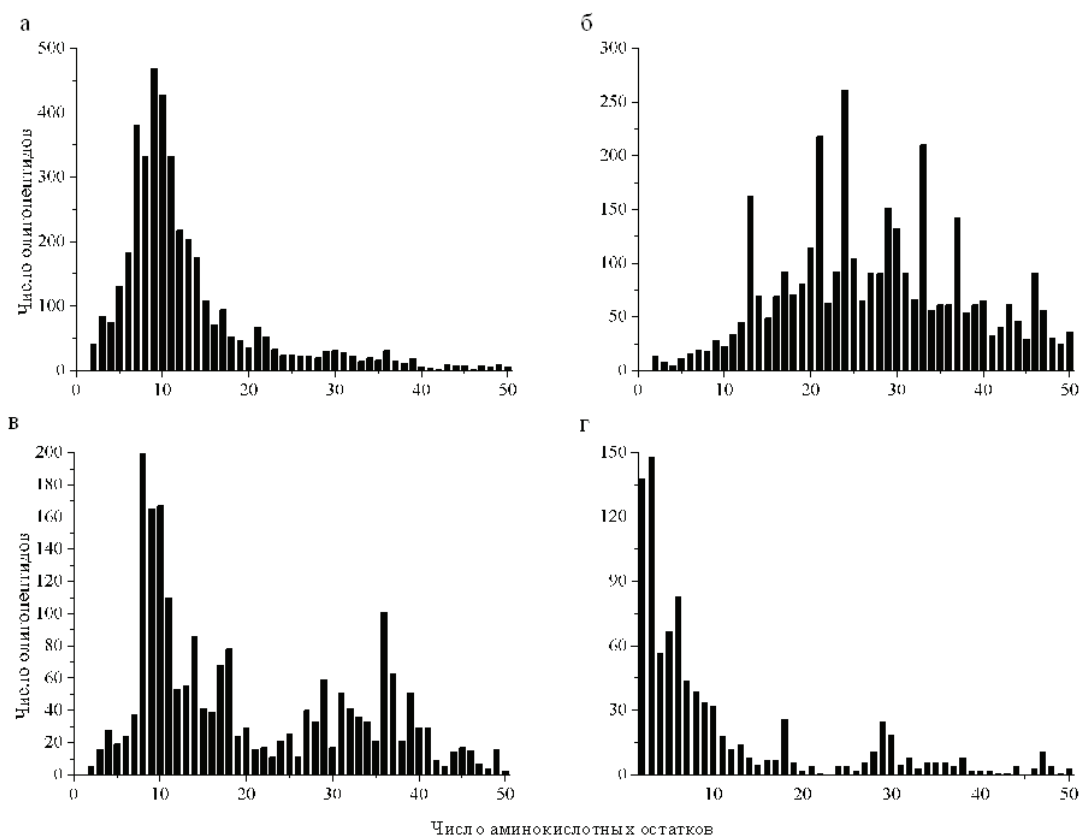
На основании анализа совокупности природных олигопептидов, обладающих широким спектром функциональной активности, нами предложен [58] двухступенчатый механизм взаимодействия олигопептидного лиганда с рецептором. Первый шаг представляет собой сближение лиганда и рецептора на основе электростатического взаимодействия положительно заряженных групп (N-концевых и/или боковых) олигопептида с отрицательно заряженными участками рецептора. В результате этого происходит неспецифическое узнавание (грубое) места присоединения одного к другому. После этого (второй шаг) осуществляется их специфическое узнавание на основе детальной (тонкой) подгонки элементов участвующих в данном процессе структур. При этом к ионным добавляются еще более слабые взаимодействия олигопептида с рецептором, например, межмолекулярные водородные связи, гидрофобные, стекинг-взаимодействия и другие.

Таким образом, у целой молекулы олигопептида или у ее части формируется определенная конформация, характерная для данного типа связывания. Она обладает определенной совокупностью свойств, которую

Г.И. Чипенс предложил назвать сигнатурой [64]. Сигнатура может быть общей для структурно разных химических соединений и эти соединения способны выполнять одинаковую функцию. Среди природных веществ существует огромное число олигопептидов, которые обладают разной аминокислотной последовательностью, но в одинаковой степени взаимодействуют с одними и теми же рецепторами, вызывая один и тот же физиологический ответ (например, вызывать сокращение гладкой мускулатуры [65]). С другой стороны, одна олигопептидная молекула, обладая возможностью образовывать разные конформации, может описываться разными сигнатурами и, следовательно, способна взаимодействовать с разными рецепторами и вызывать разный физиологический ответ. Это свойство часто называется полифункциональностью (или полипотентностью – термин, предложенный А.М.Уголевым в 1990 г.). Хорошо известно, что огромное число природных олигопептидов (энкефалины, нейротензины, ангиотензины, соматостатины и многие другие) обладают широким спектром функциональной активности, и любой из этих олигопептидов потенциально может быть регулятором и нервной, и эндокринной, и иммунной системы [66, 67].

**Взаимосвязь структуры и функций.** Функциональный спектр полной системы природных олигопептидов, по-видимому, практически безграничен. С одной стороны, это объясняется огромным числом возможных разных аминокислотных последовательностей олигопептидов. С другой стороны, как следует из рассмотрения физических особенностей олигопептидов, одна молекула, элементы которой обладают большим числом степеней свободы, может принимать множество пространственных конфигураций (конформаций), позволяющих ей взаимодействовать с самыми разными рецепторными структурами и, таким образом, участвовать в разнообразных функциональных реакциях. При этом природные фрагменты более крупных пептидных молекул могут сохранять свои функции, как, например, эндорфины и энкефалины. Однако они могут не обладать функциями исходной молекулы, проявляя другие функциональные свойства. Так, N–концевой фрагмент (13 аминокислотных остатков) адренокортикотропного гормона быка, состоящего из 39 остатков, не обладает функцией АКТГ высвобождать кортизол, а проявляет активность меланоцитостимулирующего гормона ( $\alpha$ -меланотропина) [68, 69].

Функциональное разнообразие природных олигопептидов демонстрируется базой EROP-Moscow таблицами, в которых указано число олигопептидов, обладающих данным типом активности ([http://erop.inbi.ras.ru/stat\\_func.php](http://erop.inbi.ras.ru/stat_func.php) и [http://erop.inbi.ras.ru/stat\\_func\\_a.php](http://erop.inbi.ras.ru/stat_func_a.php)). В них упоминается почти 200 различных функциональных свойств. В верхней части первой из них (ранжированной) находятся наиболее часто встречающиеся природные олигопептиды: нейропептиды, антимикробные олигопептиды, токсины, гормоны и олигопептиды с идентифицированной первичной структурой, но с неизвестной функцией.



**Рисунок 3.** Распределение природных функционально различных олигопептидных структур по числу аминокислотных остатков в базе EROP-Moscow: а – нейропептиды (4035); б – антимикробные олигопептиды (2509); в – гормоны (2058); г – ингибиторы ферментов (903)

На рисунке 3 представлены графики распределения олигопептидов с заданной функцией по шкале числа аминокислотных остатков. Наиболее ярким и простым из них является распределение для нейропептидов. Как следует из данных рис. 3а, основная часть нейропептидов заключена в интервале, выбранном для всех данных EROP-Moscow (т.е. от 2 до 50 аминокислотных остатков) и характеризуется пиком вблизи 10 остатков. Очевидно, что именно малые размеры этих регуляторов позволяют им наиболее быстро участвовать в различных проявлениях нейрорегуляции.

В случае антимикробных агентов (рис. 3б) пик распределения сдвинут вправо, а последующее снижение (но еще далекое от нуля) числа этих олигопептидов, очевидно, свидетельствует о том, данный тип активности будет наблюдаться и у молекул, содержащих более 50 аминокислотных остатков. В базе UniProt представлено значительное число таких, более крупных антимикробных олигопептидов.

Более сложная картина наблюдается для распределения олигопептидных гормонов (рис. 3в). Она характеризуется как минимум двумя пиками, и олигопептиды, обладающие этим функциональным свойством, также могут находиться в значительном количестве за пределами интервала EROP-Moscow, что и подтверждается данными базы UniProt.

Еще один тип распределения наблюдается у природных олигопептидных ингибиторов ферментов (чаще всего ингибирующих ангиотензин конвертирующий фермент). Распределение для этих структур представлено на рис. 3г. Оно существенно отличается от предыдущих и близко гиперболическому. Как следует из приведенных данных, большинство таких ингибиторов содержат всего несколько аминокислотных остатков и, таким образом, как и многие нейропептиды, могут обладать высокой подвижностью.

Отмеченные структурно-функциональные особенности характерны в основном для природных олигопептидов, образующихся из специализированных предшественников. Несколько иной спектр функциональной активности может быть у олигопептидных фрагментов, образующихся из пищевых белков под действием протеолитических ферментов [70]. Однако в настоящее время существующей информации об этих олигопептидах недостаточно для того, чтобы делать соответствующие обобщения. Тем не менее, очевидно, что совокупность и тех и других представляет собой некий континуум (континуум – понятие, введенное И.П.Ашмариним и М.Ф.Обуховой [71]), который обеспечивает различные комбинации влияния олигопептидных регуляторов на различные биологические функции организма. Таким образом, в регуляции участвует пул, как эндогенных, так и экзогенных олигопептидных регуляторов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа представляет собой попытку сделать обобщение структурно-функциональных исследований совокупности природных олигопептидов. К настоящему времени описано более 15000 олигопептидов, полученных из более чем 2000 биологических видов живых организмов. Однако число новых уникальных олигопептидных молекул быстро растет – в настоящее время каждый год открывается почти 1000 новых первичных структур. И в то же время, как бы эти исследования ни были интенсивны, многие олигопептидные регуляторы еще не идентифицированы ни структурно, ни функционально. Поэтому, обладая далеко не полной информацией, на современном этапе можно делать лишь некоторые предварительные заключения. Тем не менее, замечено, что при постоянном приросте числа идентифицированных олигопептидов некоторые определенные их общие характеристики остаются неизменными. Так, практически не изменяются как формы распределения по числу аминокислотных остатков у олигопептидов с определенным типом функциональной активности (рис. 3), так и у всей их совокупности (рис. 1). Остается практически неизменным суммарный аминокислотный состав этих молекул. И, кроме того, наибольшее число олигопептидов, содержащих около 10 аминокислотных остатков, также сохраняется в виде пика (рис. 1), несмотря на то, что такое наблюдение впервые было сделано для совокупности менее чем одной тысячи олигопептидов.

Получение в будущем новых данных о структуре и функциях природных олигопептидов позволит более полно охарактеризовывать функциональные возможности как регуляторных олигопептидов, образующихся из специализированных предшественников, так и многочисленных, но еще мало изученных фрагментов хорошо известных белков. Это поможет приблизиться к решению многих фундаментальных и прикладных проблем: например, прояснить совокупную роль олигопептидных регуляторов в эволюционных процессах или использовать их для создания лекарственных средств нового поколения.

### Список литературы / References:

1. Pavlov I.P. Thérapie expérimentale comme methode nouvelle et extrêmement féconde pour recherches physiologiques. *Compt. rend. XIII Congrès international de médecine*, Paris, 1901, pp. 55-61.
2. Замятнин А.А. Специализированный банк данных EROP-Moscow о свойствах природных регуляторных олигопептидов. *Нейрохимия*, 1990, т. 9, № 1, с. 71-82. [Zamyatin A.A. Special EROP-Moscow DB about properties of natural oligopeptides-regulators. *Neurochemistry*, 1990, vol. 9, no. 1, pp. 71-82. (In Russ.)]
3. Zamyatin A.A. EROP-Moscow: specialized data bank for endogenous regulatory oligopeptides. *Prot. Seq. Data Anal.*, 1991, vol. 4, no. 1, pp. 49-52.
4. Замятнин А.А., Борчиков А.С., Владимиров М.Г., Воронина О.Л. Клиент-серверная база данных EROP-Moscow о природных олигопептидах с Интернет-доступом. *Нейрохимия*, 2005, т. 22, № 1, с. 17-32.



- [Zamyatnin A.A., Borchikov A.S., Vladimirov M.G., Voronina O.L. Client-server ERQP-Moscow DB of natural oligopeptides with internet access. *Neurochemistry*, 2005, vol. 22, no. 1, pp. 17-32 (In Russ.)]
5. Zamyatnin A.A., Borchikov A.S., Vladimirov M.G., Voronina O.L. The ERQP-Moscow oligopeptide database. *Nucleic Acids Res.*, 2006, vol. 34, pp. D261–D266.
6. Sewald N., Jakubke H.-D. *Peptides: Chemistry and Biology*. Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002, 562 p.
7. *Advances in Food Biochemistry*. Boca Raton, CRC Press, ed. Y. Yildiz, 2010, 522 p.
8. Ji Y., Qiao H., He J., Li W., Chen R., Wang J., Wu L., Hu R., Duan J., Chen Z. Functional oligopeptide as a novel strategy for drug delivery. *J. Drug Target.*, 2017, vol. 25, pp. 597-607.
9. Замятнин А.А. Особенности совокупности природных олигопептидов. *Нейрохимия*, 2016, т. 33, № 4, с. 265-275. [Zamyatnin A.A. Features of natural oligopeptide complex. *Neurochemistry*, 2016, vol. 33, no. 4, pp. 265-275. (In Russ.)]
10. Zamyatnin A.A. Structural–functional diversity of the natural oligopeptides. *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, 2018, vol. 133, pp. 1-8.
11. Karle I.L. In: *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*. NY: Academic Press, ed. E. Gross, J. Meienhofer, 1981, pp. 1-54.
12. Привалов П.Л. Энергетика структуры белковых молекул. *Биофизика*, 1985, т. 30, № 4, с. 722-733. [Privalov P.L. Energy structure of protein molecules. *Biophysics*, 1985, vol. 30, no. 4, pp. 722-733. (In Russ.)]
13. Замятнин А.А. Биохимические проблемы олигопептидной регуляции. *Биохимия*, 2004, т. 69, № 11, с. 1565-1573. [Zamyatnin A.A. Biochemical problems of oligopeptide regulation. *Biochemistry*, 2004, vol. 69, no. 11, pp. 1565-1573. (In Russ.)]
14. Замятнин А.А. Фрагментомика природных пептидных структур. *Усп. Биол. Химии*, 2009, т. 49, с. 405-428. [Zamyatnin A.A. Fragmentomics of natural peptide structures. *Usp. Biol. Chemistry*, 2009, vol. 49, pp. 405-428. (In Russ.)]
15. Zamyatnin A.A. Protein volume in solution. *Progr. Biophys. Bioeng.*, 1984, vol. 13, pp. 145-165.
16. Zimin A.V., Delcher A.L., Florea L., Kelley D.R., Schatz M.C., Puiu D., Hanrahan F., Pertea G., Van Tassel C.P., Sonstegard T.S., Marçais G., Roberts M., Subramanian P., Yorke J.A., Salzberg S.L. A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. *Genome Biol.*, 2009, vol. 10, no. 4, pp. R42.01-R42.
17. Brown J.R. Structure of serum albumin: Disulfide bridges. *Fed. Proc.*, 1974, vol. 33, no. 5, pp. 1389-1389.
18. Shibahara S., Morimoto Y., Furutani Y., Notake M., Takahashi H., Shimizu S., Horikawa S., Numa S. Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. *EMBO J.*, 1983, vol. 2, no. 5, pp. 775-779.
19. Romier C., Bernassau J.-M., Cambillau C., Darbon H. Solution structure of human corticotropin releasing factor by 1H NMR and distance geometry with restrained molecular dynamics. *Protein Eng.*, 1993, vol. 6, no. 2, pp. 149-156.
20. Takahashi H., Teranishi Y., Nakanishi S., Numa S. Isolation and structural organization of the human corticotropin–beta-lipotropin precursor gene. *FEBS Lett.*, 1981, vol. 135, no. 1, pp. 97-102.
21. Seidah N.G., Rochemont J., Hamelin J., Lis M., Chretien M. Primary structure of the major human pituitary pro-opiomelanocortin NH2-terminal glycopeptide. Evidence for an aldosterone-stimulating activity. *J. Biol. Chem.*, 1981, vol. 256, no. 15, pp. 7977-7984.
22. Shibasaki T., Ling N., Guillemin R. A radioimmunoassay for gamma 1-melanotropin and evidence that the smallest pituitary gamma-melanotropin is amidated at the COOH-terminus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, vol. 96, no. 3, pp. 1393-1399.
23. Seidah N.G., Rochemont J., Hamelin J., Benjannet S., Chretien M. The missing fragment of the pro-sequence of human pro-opiomelanocortin: sequence and evidence for C-terminal amidation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1981, vol. 102, no. 2, pp. 710-716.
24. Harris J.I., Lerner A.B. Amino-acid sequence of the alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Nature*, 1957, vol. 179, no. 4574, pp. 1346-1347.
25. Li C.H., Chung D. Primary structure of human beta-lipotropin. *Nature*, 1976, vol. 260, no. 5552, pp. 622-624.
26. Harris J.I. Structure of a melanocyte-stimulating hormone from the human pituitary gland. *Nature*, 1959, vol. 184, no. 4681, pp. 167-169.
27. Dragon N., Seidah N.G., Lis M., Routhie R., Chretien M. Primary structure and morphine-like activity of human beta-endorphin. *Can. J. Biochem.*, 1977, vol. 55, no. 6, pp. 666-670.
28. Ling N., Burgus R., Guillemin R. Isolation, primary structure, and synthesis of alpha-endorphin and gamma-endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1976, vol. 73, no. 11, pp. 3942-3946.
29. Guillemin R., Ling N., Burgus R. Endorphins, hypothalamic and neurohypophysial peptides with morphinomimetic activity: isolation and molecular structure of alpha-endorphin. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1976, vol. 282D, no. 8, pp. 783-785.
30. Loh Y.P., Parish D.C., Tuteja R. Purification and characterization of a paired basic residue-specific pro-opiomelanocortin converting enzyme from bovine pituitary intermediate lobe secretory vesicles. *J. Biol. Chem.*, 1985, vol. 260, no. 12, pp. 7194-7205.



31. Hughes J., Smyth T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A., Morris, H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 1975, vol. 258, no. 5536, pp. 577-579.
32. Noda M., Teranishi Y., Takahashi H., Toyosato M., Notake M., Nakanishi S., Numa S. Isolation and structural organization of the human preproenkephalin gene. *Nature*, 1982, vol. 297, no. 5865, pp. 431-434.
33. Scheller R.H., Kirk M.D. Neuropeptides in identified *Aplysia* neurons: precursor structure, biosynthesis and physiological actions. *Trends Neurosci.*, 1987, no. 10, pp. 46-52.
34. Skeggs L.T., Lentz K.L., Kahn J.R., Shumway N.P., Woods K.R. The amino acid sequence of hypertensin. II. *J. Exp. Med.*, 1956, vol. 104, no. 2, pp. 193-197.
35. Tsai B.S., Peach M.J., Khoshla M.C., Bumpus F.M. Synthesis and evaluation of (Des-Asp1)angiotensin I as a precursor for (Des-Asp1)angiotensin II ("Angiotensin III"). *J. Med. Chem.*, 1975, vol. 18, no. 12, pp. 1180-1183.
36. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 1973, vol. 179, no. 4068, pp. 77-79.
37. Arakawa Y., Tachibana S. Somatostatin-20: a novel NH<sub>2</sub>-terminally extended form of somatostatin isolated from porcine duodenum together with somatostatin-28 and somatostatin-25. *Life Sci.*, 1984, vol. 35, no. 25, pp. 2529-2536.
38. Pradayrol L., Jornvall H., Mutt V., Ribet A. N-terminally extended somatostatin: the primary structure of somatostatin-28. *FEBS Lett.*, 1980, vol. 109, no. 1, pp. 55-58.
39. Geller D.M., Currie M.G., Wakitani K., Cole B.R., Adams S.P., Fok F.K., Siegel N.R., Eubanks S.R., Galluppi G.R., Needleman P. Atriopeptins: a family of potent biologically active peptides derived from mammalian atria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, vol. 120, no. 2, pp. 333-338.
40. Iimura O., Shimamoto K., Ando T., Ura N., Ishida H., Nakagawa M., Yokoyama T., Fukuyama S., Yamaguchi Y., Yamaji I. Plasma levels of human atrial natriuretic peptide in patients with hypertensive diseases. *Can. J. Physiol. Pharm.*, 1987, vol. 65, no. 8, pp. 1701-1705.
41. Takagi H., Shiomi H., Ueda H., Amano H. A novel analgesic dipeptide from bovine brain is a possible Met-enkephalin releaser. *Nature*, 1979, vol. 282, no. 5737, pp. 410-412.
42. Takagi H., Shiomi H., Fukui K., Hayashi K., Kiso Y., Kitagawa K. *Life Sci.*, 1982, vol. 31, no. 16-17, pp. 1733-1736.
43. Иванов В.Т., Карелин А.А., Михалева И.И., Васильковский Б.В., Свиричев В.И., Назимов И.В. Выделение, структура и свойства новых эндогенных пептидов. *Биоорг. Химия*, 1992, т. 18, № 10-11, с. 1271-1311. [Ivanov V.T., Karelin A.A., Mikhaleva I.I., Vaskovskiy B.V., Sviriyayev V.I., Nazimov I.V. Isolation, structure and properties of new endogenous peptides. *Bioorg. Chemistry*, 1992, vol. 18, no 10-11, pp. 1271-1311. (In Russ.)]
44. Benson B., Ebels L. Structure of a pineal gland-derived antigonadotropic decapeptide. *Life Sci.*, 1993, vol. 54, no. 24, pp. PL437-PL443.
45. Ekeke N.U., Shaw C., Johnston C.F., Thim L. Isolation of the bombesin-immunoreactive peptide from bovine milk and its tentative identification as alpha-s1 casein 101-123. *Regul. Peptides*, 1992, vol. 40, no. 2, pp. 140-140.
46. Nakamura Y., Yamamoto N., Sakai K., Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *J. Dairy Sci.*, 1995, vol. 78, no. 6, pp. 1253-1257.
47. Orcutt B.C., Barker W.C. Searching the protein sequence database. *Bull. Math. Biol.*, 1984, vol. 46, no. 4, pp. 545-552.
48. Mastroaolo D., Camerman A. Crystal structure of methionine-enkephalin. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1985, vol. 134, no. 2, pp. 698-703.
49. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. *Физика белка*. Москва: Книжный дом "Университет", 2002, 376 с. [Finkelshtein A.V., Pticyn O.B. *Peptide physics*. Moscow: Book house "University", 2002, 376 p. (In Russ.)]
50. McGaughey G.B., Gagné M., Rappé A.K. pi-Stacking interactions. Alive and well in proteins. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273, no. 25, pp. 15458-15463.
51. Замятнин А.А. Аминокислотный состав эндогенных физиологически активных олигопептидов. *Докл. Акад. наук СССР*, 1987, т. 292, № 5, с. 1261-1264. [Zamyatin A.A. Aminoacid composition of endogenic physiologically active oligopeptides. *Rep. of Acad. of Science of USSR*, 1987, vol. 292, no. 5, pp. 1261-1264. (In Russ.)]
52. Замятнин А.А. Физико-химические особенности эндогенных регуляторных олигопептидов. *Биофизика*, 1990, т. 35, № 4, с. 555-559. [Zamyatin A.A. Physico-chemical features of endogenic regulative oligopeptides. *Biophysics*, 1990, vol. 35, no. 4, pp. 555-559. (In Russ.)]
53. Zamyatin A.A. Specificity of the amino acid residue content in endogenous regulatory oligopeptides. *Prot. Seq. Data Anal.*, 1991, vol. 4, no. 1, pp. 57-60.
54. Nakashima H., Nashikama N., Ooi T. The folding type of a protein is relevant to the amino acid composition. *J. Biochem.*, 1986, vol. 99, no. 1, pp. 153-162.
55. Dimarchi R.D., Tam J.P., Kent S.B.H., Merrifield R.B. Weak acid-catalyzed pyrrolidone carboxylic acid formation from glutamine during solid phase peptide synthesis. Minimization by rapid coupling. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1982, vol. 19, no. 1, pp. 88-93.
56. Abraham G.A., Podell D.N. Pyroglutamic acid. *Mol. Cell. Biochem.*, 1981, vol. 38, № 1, pp. 181-190.
57. Замятнин А.А. Физико-химические и биологические особенности эндогенных олигопептидных токсинов. *Нейрохимия*, 1996, т. 13, № 4, с. 243-259. [Zamyatin A.A. Physico-chemical and biological features of endogenic oligopeptide toxins. *Neurochemistry*, 1996, vol. 13, no. 4, pp. 243-259. (In Russ.)]

58. Замятнин А.А., Воронина О.Л. Общие химические особенности эндогенных нейропептидов *Нейрохимия*, 1997, т. 14, № 3, с. 263-272. [Zamyatin A.A., Voronina O.L. General chemical features of endogenic oligopeptide. *Neurochemistry*, 1997, vol. 14, no. 4, pp. 243-259. (In Russ.)]
59. Замятнин А.А., Воронина О.Л. Общие физико-химические и физиологические особенности эндогенных антибактериальных олигопептидов. *Усп. Биол. Химии*, 1998, т. 38, с. 165-197. [Zamyatin A.A., Voronina O.L. General physico-chemical and physiological features of endogenic antibacterial oligopeptides. *Soc. Biol. Chem.*, 1998, vol. 38, pp. 165-197. (In Russ.)]
60. Drozdov-Tikhomirov L.N., Linde D.M., Poroikov V.V., Alexandrov A.A., Skurida G.I. Molecular mechanisms of protein-protein recognition: whether the surface placed charged residues determine the recognition process? *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2001, vol. 19, no. 2, pp. 279-284.
61. Drozdov-Tikhomirov L.N., Linde D.M., Poroikov V.V., Alexandrov A.A., Skurida G.I., Kovalev P.V., Potapov V.Y. About factors providing the fast protein-protein recognition in processes of complex formation. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2003, vol. 21, no. 2, 257-266.
62. Yanagisawa M., Kurichara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, vol. 332, no. 6163, pp. 411-415.
63. Takasaki C., Tamiya N., Bdolah A., Wollberg Z., Kochva E. Sarafotoxins S6: several isotoxins from *Atractaspis engaddensis* (burrowing asp) venom that affect the heart. *Toxicon*, 1988, vol. 26, no. 6, pp. 543-548.
64. Чипенс Г.И. *Структура и функции низкомолекулярных пептидов*. Рига: Зинатне, 1980, 20 с. [Chipens G.I. *Structure and functions of low molecular weight peptides*. Riga: Zinatne, 1980, 20 p. (In Russ.)]
65. Замятнин А.А. Биофизические проблемы олигопептидной регуляции. *Биофизика*, 2003, т. 48, № 6, с. 1030-1039.
66. Замятнин А.А. Система природных физиологически активных пептидов. *Физиол. Журн. СССР им. И.М.Сеченова*, 1989, т. 75, № 5, с. 646-655. [Zamyatin A.A. System of natural physiologically active peptides. *Physiol. Journ. of USSR of I.M. Sechenov*, 1989, vol. 75, no. 5, pp. 646-655. (In Russ.)]
67. Замятнин А.А. “Великое объединение” природных олигопептидных регуляторов. *Нейрохимия*, 1997, т. 14, № 3, с. 313-315. [Zamyatin A.A. “Great unification” of natural oligopeptide regulators. *Neurochemistry*, 1997, vol. 14, no. 3, pp. 313-315. (In Russ.)]
68. Lee T.H., Lerner A.B., Buettner-Janusch V. On the structure of human corticotropin (adrenocorticotropic hormone). *J. Biol. Chem.*, 1961, vol. 236, no. 11, pp. 2970-2974.
69. Graf L., Bajusz S., Patty A., Barat E., Cseh G. Revised amide location for porcine and human adrenocorticotropic hormone. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, 1971, vol. 6, no. 4, pp. 415-418.
70. Замятнин А.А., Воронина О.Л. Фрагменты пищевых белков – регуляторные олигопептиды. *Биохимия*, 2012, т. 77, № 5, с. 622-632. [Zamyatin A.A., Voronina O.L. Fragments of food proteins - regulatory oligopeptides. *Biochemistry*, 2012, vol. 77, no. 5, pp. 622-632. (In Russ.)]
71. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные олигопептиды. Функционально-непрерывная совокупность. *Биохимия*, 1986, т. 51, № 4, с. 531-544. [Ashmarin I.P., Obukhova M.F. Regulatory oligopeptides. Functionally-continuous set. *Biochemistry*, 1986, vol. 51, no. 4, pp. 531-544. (In Russ.)]

PHYSICO-CHEMICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS  
OF COMPLETE SYSTEM OF NATURAL OLIGOPEPTIDES

Zamyatnin A.A.

A. N. Bach Institute of Biochemistry,  
Research Center of Biotechnology, Russian Academy of Sciences  
*Leninsky prosp., 33, Moscow 119071, Russia; e-mail: aaz@inbi.ras.ru*

*There is no real difference between structure and function;  
there are two sides of the same coin.*

*If structure does not tell us anything about function,  
it means we have not looked at it correctly.*

Albert Szent-Györgdi

**Abstract.** An analysis of the array of data on the structures and functions of molecules of natural peptides is carried out. The concept of an oligopeptide is considered not only from a chemical point of view, but also from the point of view of mathematical notions of small numbers. General principles of biogenesis of natural oligopeptides from specialized and non-specialized precursors are described. Therefrom, the concept of a complete system of given type molecules is formulated. It is shown which physical principles underlie the functional activity of oligopeptides. As an illustration, based on the information of the EROP-Moscow database on structural and functional characteristics of oligopeptides possessing neuronal, antimicrobial, hormonal and enzyme inhibitory activity, a number of mathematical, chemical, physical and biological features of the set of natural oligopeptides have been considered. There is the substantial difference of these substances from polypeptide molecules of proteins according to their physicochemical characteristics. These characteristics may be critical for understanding the molecular mechanisms of the action of oligopeptides that lead to the development of physiological effects.

**Key words:** *oligopeptide, protein, fragment, structure, function, regulation, activity, biogenesis, EROP-Moscow database.*