

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ КОНФОРМАЦИИ ДЕЛЬТОРФИНОВ И ПОСТРОЕНИЕ ФАРМАКОФОРНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С δ -РЕЦЕПТОРАМИ

Ахвердиева Г.А.

Бакинский государственный университет, Институт физических проблем
ул. З. Халилова 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан; e-mail: hagverdighnara@gmail.com
Поступила в редакцию: 09.07.2019

Аннотация. В работе методами молекулярной механики, молекулярной динамики и квантовой химии с применением современных компьютерных программ исследованы конформационно-электронные аспекты, важные для функционирования дельторфина I и дельторфина II. Установлено, что стабильность пространственной структуры исследованных пептидов определяется взаимным расположением фармакофорных элементов: α -аминогруппы, фенольного кольца остатка Tyr1, ароматического кольца остатка Phe3, отрицательно заряженных групп остатков Asp/Glu и характеризуется специфическим распределением электронной плотности, что играет важную роль при взаимодействии с рецептором. На основе полученных результатов и данных структурно-функциональных отношений оценены биологически активные конформации дельторфинов и построена модель фармакофора для их связывания с δ -рецепторами. Показано, что биологически активные конформации этих молекул характеризуются полусвернутой формой основной цепи: в них C-концевой участок Val-Val-Gly-NH₂, имеющий вытянутую конформацию, благодаря обратному повороту на остатке Val5 сближен в пространстве с N-концевым спиральным участком Tyr-D-Ala-Phe-Asp/Glu, что придает этим молекулам компактность. Можно предположить, что за анальгетическое действие дельторфинов ответственны стерически вероятные пространственные структуры их N-концевого физиологически активного тетрапептидного фрагмента, стабилизирующиеся солевыми мостиками между протонированным атомом азота и атомами кислорода боковых цепей отрицательно заряженных остатков Asp/Glu, а связывание с рецепторами осуществляется формированием водородных связей с участием ионизируемых функциональных групп.

Ключевые слова: дельторфины, биологически активная конформация, фармакофорная модель, методы компьютерного моделирования.

Поскольку биологическая активность пептидных молекул связана непосредственно с их пространственной структурой и характеризующими ее динамическими и электронными свойствами, развитие представлений о механизме их действия является возможным благодаря структурно-функциональным исследованиям, проводимым на молекулярном уровне. Знание пространственной структуры биомолекул является также основой для разработки эффективных лекарственных средств.

Дельторфин I (H-Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH₂) и дельторфин II (H-Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂) являются эндогенными линейными пептидами, изолированными из кожи лягушек, принадлежащих семейству *Phyllomedusa* [1]. Связываясь с δ -опиатными рецепторами, они воздействуют на центральную и периферическую нервную систему. В последовательность этих пептидов входит N-концевой физиологически активный тетрапептид Tyr-D-Ala-Phe-Xaa (Xaa – Asp в дельторфине I, Glu – в дельторфине II). Дельторфины являются объектами как структурных модификаций, так и конформационных исследований. Синтез и биологическое тестирование различных аналогов дельторфинов с модификациями аминокислотных остатков в их последовательностях были проведены с целью изучения структурно-функциональных отношений и получения мощных анальгетических препаратов, устойчивых к расщепляющему действию аминопептидаз [2-5]. Установлено, что локальные конформационные ограничения, вводимые в позиции 2 и 3, могут привести к потере биологической активности, α -аминогруппа и фенольное кольцо остатка Tyr1, ароматическое кольцо остатка Phe3, отрицательно заряженные группы атомов остатков Asp/Glu являются фармакофорными элементами, необходимыми для связывания с опиоидным рецептором. В работах [6-8] на основе исследований методами ЯМР спектроскопии предложены модели пространственной структуры дельторфинов. Проведены также спектральные исследования структуры надклеточного кармана рецептора, связывающегося с дельторфинами [9]. Однако до сих пор взаимосвязь конформации дельторфинов с их физиологической деятельностью не изучена достаточно глубоко. Основной проблемой в решении этого вопроса является выявление конформаций, отвечающих физиологически активным состояниям данных молекул. Отметим, что полифункциональность и способность стимулировать с различной эффективностью одни и те же процессы требуют конформационной лабильности молекул и наличия в равновесии общих для пептидов данного семейства структур. Очевидно, что для понимания важных биологических свойств данных пептидов необходимо знать прежде всего полный набор низкоэнергетических структур, отражающих потенцию молекул к конформационным изменениям, что может быть достигнуто с помощью теоретического подхода.

В работе методами молекулярной механики, молекулярной динамики и квантовой химии с применением современных компьютерных программ исследованы конформационно-электронные аспекты, важные для

функционирования дельторфина I и дельторфина II, для молекулярного моделирования был использован пакет прикладных компьютерных программ HyperChem (<http://www.hyper.com/>) [10-13].

На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ пространственных структур физиологически активных N-концевых тетрапептидов дельторфинов, выявлены их конформационные особенности, а также отвечающие за их анальгетическую активность общие конформационные свойства. Установлено, что более половины допустимых конформаций исследованных фрагментов пептидных молекул (56-58%) имеют полусвернутую или полностью свернутую форму основной цепи, близкую к спиральной, что может объясняться благоприятным условием для реализации в них как взаимодействий боковых цепей, так и эффективных стабилизирующих структуру дисперсионных контактов атомов основной цепи из-за свернутости форм основной цепи всех остатков. Именно, в этих конформациях взаимодействия ароматических колец друг с другом наиболее эффективны и имеет место сближение положительно заряженной аминогруппы N-конца с отрицательно заряженной группой атомов боковой цепи остатков Asp или Glu, сопровождающееся эффективными электростатическими контактами и установлением водородных связей между H-атомами N-конца, и атомами указанных боковых цепей. Значительный вклад в конформационную энергию тетрапептидных фрагментов вносят также невалентные взаимодействия боковых цепей остатков Tyr и Phe, несущие в боковой цепи ароматические кольца, обладающие определенной мобильностью. Эти остатки эффективно взаимодействуют как друг с другом, так и с аминокислотным остатком в 4-ой позиции, содержащим отрицательно заряженную атомную группу в боковой цепи. Кроме того, такие структуры стабилизируются также интенсивными дисперсионными контактами атомов основной цепи и характеризуются компактностью пространственного строения, о чем свидетельствуют значения дистанций между тяжелыми атомами концов исследованных фрагментов. Следующим этапом исследования, непосредственно предшествующим анализу пространственного строения молекул дельторфинов, был расчет конформационных возможностей общего для них C-концевого фрагмента Val5-Gly7. Результаты расчета данного фрагмента показали, что оптимальными для данной последовательности являются конформации, характеризующиеся свернутой формой C-концевого дипептидного участка данного трипептида. Пространственное строение молекул дельторфинов I и II было изучено с учетом конформационных возможностей составляющих их физиологически активных N-концевых тетрапептидных фрагментов, соответственно, Tyr1-Asp4 и Tyr1-Glu4, а также стабильных состояний C-концевого трипептидного фрагмента Val5-Gly7. Для дельторфинов I и II, состоящих, соответственно из 107 и 110 атомов, было проминимизировано свыше 400 конформаций, принадлежащих 64 шепам пептидного скелета. Вращению подверглись 35 и 36 двугранных углов, соответственно, дельторфина I и дельторфина II. Пространственное изображение оптимальных структур молекул дельторфинов приведены на рисунках 1 и 2. Геометрические параметры этих конформаций приведены в таблицах 1-2. Результаты расчета выявили, что укладка полипептидной цепи, характерная для оптимальных конформаций исследованных пептидных молекул, приводит к стериическому сближению удаленных по цепи остатков, в том числе остатков, обладающих массивными ионизированными боковыми цепями. Это обстоятельство обеспечивает значительное усиление дисперсионных и кулоновских взаимодействий, сопровождаемое значительным снижением полной энергии молекул. Конформации, соответствующие наиболее выгодной в энергетическом отношении упаковке основной и боковых цепей изучаемых пептидов, обеспечивают оптимальный баланс стабилизирующих внутримолекулярных взаимодействий. Отметим, что при формировании пространственных структур молекул дельторфинов реализуются оптимальные конформации их физиологически активного N-концевого тетрапептидного фрагмента, обеспечивающие сближение положительно заряженной аминогруппы N-конца молекул с отрицательно заряженной группой атомов боковых цепей остатков Asp или Glu. Они стабилизируются эффективными электростатическими контактами и характеризуются солевым мостиком между протонированным атомом азота и атомами кислорода боковых цепей Asp и Glu, соответственно в дельторфине I и II. Установлено, что отрицательно заряженный C-концевой хвост дельторфинов входит в близкий контакт с положительно заряженным N-концевым участком молекул и сворачивает основную цепь, тем самым располагая ароматические кольца Tyr1 и Phe3 в специфических ориентациях, выгодных для связывания с δ -рецепторами. Эти результаты согласуются с данными исследований ЯМР спектроскопии [6-8]. Кроме того, такие структуры стабилизируются также интенсивными дисперсионными контактами атомов основной цепи. Для дельторфина II реализуется также полностью свернутая структура, пептидный остов которой близок к спиральной. В оптимальных структурах исследованных молекул боковая цепь N-концевого остатка Tyr1 обладает высокой степенью подвижности, объясняющейся его локализацией на периферии пептидов и обеспечивающей, как можно полагать, взаимодействие OH-группы имидазольного кольца с молекулами окружающей среды или рецептора. Благодаря лабильности указанного остатка он участвует в эффективных ди-, три-, тетрапептидных взаимодействиях, соответственно, с остатками D-Ala2, Phe3, Asp4/Glu4. Как видно из таблиц 3 и 4, где приведены матрицы межостаточных взаимодействий в оптимальных структурах исследованных молекул, наиболее эффективны взаимодействия остатка Tyr1 с атомами остатков Asp4 и Glu4, вклад от которых составляет, соответственно, от -2,7 до -5,6 ккал/моль в дельторфине I и от -3,3 до -9,7 ккал/моль в дельторфине II.

Таблица 1. Геометрические параметры (в град.) оптимальных конформаций дельторфина I

Аминок. остаток	Конформация, E _{отн.} в ккал/моль				
	0,0	1,2	2,0	2,9	2,9
Tyr1	59, 179, 78, 180, 151, -179	56, 177, 77, 180, 142, 179	58, 178, 75, 180, 114, -176	63, 179, 80, 180, 129, -175	59, 179, 78, 180, 150, -179
DAla2	76, 179, 42, 178	76, 179, 42, 178	88, 179, -79, 175	88, 178, -70, 171	76, 180, 45, 178
Phe3	-110, 58, 89, -43, -176	-146, 59, 93, 163, -179	-139, -62, 90, -61, 177	-109, 60, 85, 158, -179	-99, 62, 87, -41, 177
Asp4	-82, 64, 100, -32, -171	-84, -65, 90, -64, -175	-96, 178, 77, 152, -175	-87, -64, 89, -63, -178	-84, 64, 98, 154, -179
Val5	-77, 177, -178, 178, -52, -174	-112, -177, -178, -179, -69, 180	-104, -179, -178, 180, -64, -176	-112, -178, -178, 180, -68, -179	-101, 179, -179, 179, -64, -173
Val6	-81, 178, -179, 178, -53, 176	103, 179, -176, 178, -66, -177	-100, 179, -177, 178, -64, -179	-103, 180, -176, 178, -65, -177	-98, 180, -178, 178, -63, -175
Gly7	-80, -74, 179	86, 86, 180	87, 86, 180	87, 86, 180	-85, -80, 180

Примечание: Двугранные углы приведены в следующем порядке ϕ , χ_1 , χ_2 , χ_3 , ψ , ω

Для глобальной структуры дельторфина II, в отличие от дельторфина I, характерны также эффективные взаимодействия тирозина с остатками валина в 5-й и 6-й позициях аминокислотной последовательности, составляющие, соответственно -3,5 и -2,5 ккал/моль. Эта структура характеризуется поворотом пептидной цепи на С-концевом трипептидном участке молекулы дельторфина. Расчеты показывают, что в оптимальных структурах обеих молекул определенной мобильностью обладает также аминокислотный остаток Phe3, несущий ароматическое кольцо в боковой цепи. Он участвует в эффективных взаимодействиях с Asp4 и Glu4.

Следует отметить, что оптимальные структуры дельтофинов, как и дерморфина, характеризуются свернутостью основной цепи дипептидного сегмента Tyr1-DAla2, что играет экранирующую роль для защиты данной пептидной связи от расщепляющего действия аминопептидаз. По-видимому, указанное минимальное структурное требование является важным для физиологической деятельности опиоидных молекул и обеспечивает устойчивость указанной химической связи к действию ферментов в процессе метаболизма пептидов. Полученные данные подтверждаются работами, указывающими на то, что пептидная связь Tyr1-Xaa2 может быть ответственной за связывание опиоидных пептидов с рецептором [14].

На последующем этапе исследования методом молекулярной динамики с использованием силового поля AMBER было прослежено изменение геометрических параметров стабильных состояний молекул дельторфинов на протяжении 300 пс. Исследована подвижность функциональных фрагментов и атомных групп в оптимальных структурах исследованных молекул. Было изучено влияние водного окружения на динамические характеристики дельторфинов. Полученные результаты демонстрируют конформационную жесткость пептидного остова N-концевого тетрапептидного участка молекул, свернутая структура которого сохраняется на протяжении всего моделирования. Выявлена мобильность остатков Tyr1 и Phe3, дающей возможность их фармакофорным группам

Таблица 2. Геометрические параметры (в град.) оптимальных конформаций дельторфина II

Аминок. остаток	Конформация, E _{отн.} в ккал/моль					
	0,0	0,2	0,3	1,1	1,3	1,5
Tyr1	-78, 63, 87, 180, 165, -179	58, 177, 77, 180, 143, 180	67, 179, 84, 180, 135, -172	67, 179, 85, 180, 137, -171	67, 179, 84, 180, 137, -175	-75, 63, 87, 180, 166, -176
DAla2	79, 179, -80, 173	93, 179, 55, 180	79, 178, -75, 161	87, 179-83, 160	83, 178, -80, 164	90, 179, -80, 176
Phe3	-145, -61, 90, -65, 175	-148, 58, 93, 165, -178	-122, 66, 88, 156, -177	-122, 69, 89, 159, -179	-123, 63, 88, 154, -178	-139, -60, 90, -63, 180
Glu4	-97, -77, 60, 80, -89, -175	-88, -74, 64, 79, -72, -173	-105, -72, 63, 62, -63, -177	-99, -72, 64, 63, -54, 177	-104, -71, 64, 62, 142, -177	-100, -78, 62, 76, -104, -168
Val5	-104, 78, -178, 179, -63, -178	-107, 180, -178, 180, -64, -174	-108, 180, -178, 180, -66, -173	-145, 59, 176, 180, 143, 175	-100, 177, 180, 178, -62, 180	-112, 179, -179, 179, -69, -174
Val6	-99, 179, -178, 178, -63, -179	-99, 179, -177, 178, -63, -177	-100, 179, -177, 178, -64, -176	-94, -179, -179, 178, 94, -175	-94, 179, -179, 178, -57, 78	-93, 180, -177, 178, -63, 175
Gly7	87, 86, 180	88, 86, 180	89, 86, 180	72, 60, -179	-83, -75, 180	-87, -84, -179

Примечание: Двугранные углы приведены в следующем порядке φ , χ_1 , χ_2 , χ_3 , ψ , ω

принимать определенные положения в пространстве, выгодные для связывания с δ -рецепторами. Установлено, что в отличие от Phe3 аминокислотный остаток Tyr1 в вакууме более динамичный, но при переходе в водное окружение происходит более интенсивная стабилизация энергии и уменьшение амплитуды атомных флуктуаций. Можно прийти к выводу, что атомы в боковой цепи тирозина, связавшись с определенным числом молекул воды, ограничивают подвижность данного остатка и в целом всей молекулы. Можно предположить, что при ингибировании ферментов боковая цепь Tyr1, освобождаясь от молекул воды, участвует в межмолекулярных контактах в роли субстрата. Это предположение подтверждается работой [2], в которой предполагается, что гидроксильная группа данного остатка может участвовать в роли донора или акцептора при формировании водородной связи с менее кислыми гидроксильными группами рецептора. Отметим, что боковые цепи остатков Val5 и Val6 проявили определенную динамичность в процессе моделирования молекулярной динамики, которая позволяет, по-видимому, участвовать им в рецепторной избирательности молекул дельторфинов. Возможная топографическая роль указанных гидрофобных остатков C-концевого адресного домена, заключающаяся в схожих конформационных эффектах их боковых цепей, обсуждается в работе [15].

На последнем этапе исследования оптимальные конформации дельторфинов были уточнены квантовохимическим методом CNDO при помощи пакета программ HyperChem. На основе значений эффективных зарядов на атомах, дипольных моментов, анализа картины распределения электростатического потенциала, энергетических параметров, характеризующих электронную структуру, были изучены электронно-конформационные свойства молекулы. Выявлено, что оптимальным конформациям дельторфинов присуще

Таблица 3. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (в ккал/моль) в оптимальных конформациях дельторфина I

Аминок. остаток	Tyr1	DAla2	Phe3	Asp4	Val5	Val6	Gly7	№ конф.
Tyr1	1,7	-3,3	-2,7	-3,8	-0,2	0,1	0,1	1
	1,5	-3,0	-3,2	-2,7	-0,1	-0,2	-0,2	2
	1,4	-1,9	-1,1	-5,6	-2,0	-0,2	-0,2	3
	1,3	-2,3	-2,3	-4,7	-0,2	-0,1	-0,1	4
	1,6	-3,3	-1,8	-3,7	-0,1	0,0	0,0	5
DAla2		1,2	-0,6	-1,4	-1,2	-1,3	-0,2	1
		1,0	-2,1	-0,3	0,0	-0,2	-0,1	2
		1,5	-2,1	-0,5	0,0	0,0	0,0	3
		1,6	-1,0	-0,2	0,0	0,0	0,0	4
		1,2	-0,1	-2,2	-0,2	0,0	0,0	5
Phe3			0,0	-1,7	-1,2	-0,8	-0,8	1
			0,1	-2,0	-1,8	-2,3	-2,3	2
			-0,1	-0,5	-0,5	0,0	0,0	3
			0,3	-1,9	-2,0	-2,2	-2,2	4
			0,2	-2,6	-0,6	0,0	-0,0	5
Asp4				2,8	-1,8	-0,8	-2,2	1
				2,3	-1,3	-0,4	-0,2	2
				2,5	-2,5	-1,6	-1,3	3
				2,3	-1,2	-0,5	-0,2	4
				3,5	-1,8	-0,6	-2,6	5
Val5					0,8	-2,3	-1,0	1
					0,0	-2,0	-0,4	2
					0,4	-2,5	-0,4	3
					0,4	-2,0	-0,5	4
					0,4	-2,7	-0,6	5
Val6						0,7	-1,0	1
						0,4	-1,3	2
						0,4	-1,2	3
						0,4	-1,3	4
						0,4	-1,1	5
Gly7							-0,8	1
							-0,8	2
							-0,8	3
							-0,8	4
							-0,8	5

Примечание: номера 1-5 обозначают, соответственно, конформации с $E_{\text{отн.}} = 0,0$ ккал/моль, 1,2 ккал/моль, 2,0 ккал/моль, 2,9 ккал/моль, 2,9 ккал/моль

специфическое распределение электронной плотности, что отражается на значениях эффективных зарядов атомов функциональных остатков. Наблюдаются различия в значениях зарядов на атомах боковых цепей заряженных остатков Asp и Glu, а также концевых атомных групп, что диктуется спецификой их взаимного расположения в каждой молекуле. Установлено, что электронная структура оптимальных конформаций обеих молекул характеризуется значительно меньшим дипольным моментом в сравнении с остальными исследованными структурами, что объясняется равномерностью распределения в них электронной плотности, отрицательного и положительного зарядов. Похоже, что наличие отрицательно заряженной группы атомов в последовательности дельторфинов необходимо для электростатического притяжения к положительно заряженным связывающим местам δ -опиатных рецепторов (Arg292) и электростатического отталкивания от отрицательно заряженных мест μ -рецептора.

Сравнением конформационных профилей дельторфина I и дельторфина II была оценена биоактивная конформация данных пептидов, выявлены структурные критерии, необходимые для их биологической активности. Сопоставление конформаций молекул было проведено на основе анализа величин среднеквадратичных отклонений координат атомов и межатомных расстояний, вычисленных при оптимальном совмещении сравниваемых структур. Визуальная проверка наложенных друг на друга пар конформаций выявила, что конформации молекул со среднеквадратичными отклонениями ниже 1 \AA могут рассматриваться аналогичными. Суперимпозиция предполагаемых биологически активных конформаций данных пептидов показана на ниже рисунке 3. Установлено, что биологически активные конформации дельторфинов характеризуются полусвернутой формой основной цепи: в них C-концевой участок Val-Val-Gly-NH₂, имеющий вытянутую конформацию, благодаря обратному повороту на остатке Val5 сближен в пространстве с N-концевым спиральным участком Tyr-D-Ala-Phe-Asp/Glu, что придает этим молекулам компактность.

Таблица 4. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (в ккал/моль) в оптимальных конформациях дельторфина II

Аминок. остаток	Tyr1	DAla2	Phe3	Glu4	Val5	Val6	Gly7	№ конф.
Tyr1	2,1	-2,3	0,3	-5,6	-3,5	-2,5	-0,9	1
	1,5	-3,0	-3,2	-3,3	-0,1	-0,2	-0,2	2
	1,4	-2,6	-2,0	-9,7	-0,1	0,0	0,0	3
	1,4	-2,7	-2,6	-8,8	-0,1	0,0	0,0	4
	1,4	-2,8	-2,2	-9,0	0,0	0,1	0,2	5
	1,9	-2,3	-1,0	-5,5	-2,2	-1,9	-1,0	6
DAla2		1,6	-2,1	-0,4	0,1	-0,7	-0,9	1
		1,0	-2,1	-0,5	0,0	0,0	-0,1	2
		1,6	-1,1	-0,7	0,0	0,0	-0,1	3
		1,4	-1,1	-0,5	0,0	0,0	0,0	4
		1,5	-1,1	-0,8	0,0	0,0	0,0	5
		1,4	-2,1	-0,5	0,0	0,0	-0,7	6
Phe3			0,0	-2,1	-0,4	-0,3	-1,7	1
			1,1	-3,1	-1,7	-2,0	-2,0	2
			0,1	-2,7	-1,1	-1,1	-1,6	3
			0,2	-3,0	-1,8	-1,9	0,0	4
			0,0	-2,8	-1,7	0,0	0,0	5
			-0,1	-2,3	-0,3	0,0	-2,2	6
Glu4				4,5	-0,9	-0,5	-0,3	1
				4,5	-2,1	-0,5	-0,2	2
				4,3	-2,1	-0,5	-0,2	3
				4,4	-1,8	-0,2	-0,1	4
				4,7	-1,6	-0,5	-2,3	5
				4,3	0,9	-0,4	-1,8	6
Val5					0,4	-2,4	-0,5	1
					0,4	-2,6	-0,5	2
					0,4	-2,4	-0,4	3
					1,5	-2,3	-3,2	4
					0,4	-2,9	-0,6	5
					0,4	-2,7	-0,8	6
Val6						0,4	-1,3	1
						0,4	-1,3	2
						0,4	-1,3	3
						0,7	-1,0	4
						0,5	-1,1	5
						0,5	-0,9	6
Gly7							-0,8	1
							-0,8	2
							-0,8	3
							-0,7	4
							-0,8	5
							-0,8	6

Примечание: номера 1-6 обозначают, соответственно, конформации с $E_{\text{отн.}} = 0,0$ ккал/моль, 0,2 ккал/моль, 0,3 ккал/моль, 1,1 ккал/моль, 1,3 ккал/моль, и 1,5 ккал/моль

На основе полученных результатов построена модель фармакофора для связывания дельторфинов с δ -опиатными рецепторами (рис. 4.) Расстояния между центрами фармакофорных областей на представленном рисунке даны в Å. Предлагаемая модель определяет наличие общих структурных участков биомолекул, участвующих во взаимодействии с δ -опиатными рецепторами и может быть использована для дизайна опиоидных пептидомиметиков.

Таким образом, можно предположить, что за анальгетическое действие дельторфинов ответственны стерически вероятные пространственные структуры их N-концевого физиологически активного тетрапептидного фрагмента, стабилизирующиеся солевыми мостиками между протонированным атомом азота и атомами кислорода боковых цепей отрицательно заряженных остатков Asp/Glu, а связывание со специфическими рецепторами осуществляется формированием водородных связей с участием ионизируемых функциональных групп.

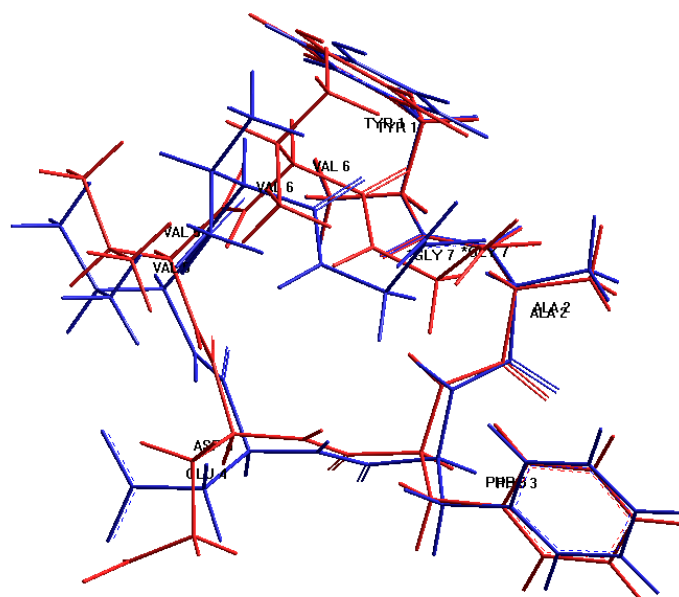


Рисунок 3. Суперимпозиция предполагаемых биологически активных конформаций дельторфина I (красный цвет) и дельторфина II (синий цвет)

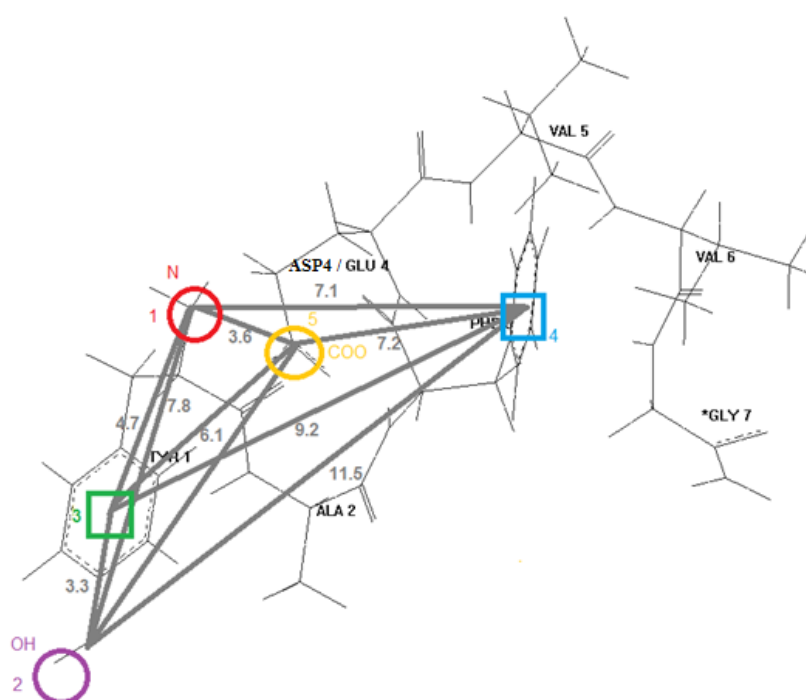


Рисунок 4. Модель фармакофора для связывания дельторфинов с δ -рецепторами

Полученные структурные данные представляют интерес для объяснения на атомно-молекулярном уровне механизма физиологического действия, лежащего в основе анальгетического эффекта опиатоподобных пептидов, а также могут быть использованы при проектировании аналогов, проявляющих устойчивый и сильный анальгетический эффект.

Список литературы / References:

1. Erspamer V., Melchiorri P., Falconieri-Erspamer G. et al. Deltorphins: A family of naturally occurring peptides with high affinity and selectivity for delta opioid binding sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 86, iss. 13, pp. 5188-5192.

2. Heyl D., Schullery S., Renganathan K. et al. pK_a and Volume of residue one influence opioid binding: QSAR analysis of tyrosine replacement in a nonselective deltorphin analogue. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 11, pp. 3761-3768.
3. Schullery S., Mohammadshah T., Makhlof H. et al. Binding to δ and opioid receptors by deltorphin I/II analogues modified at the Phe³ and Asp⁴/Glu⁴ side chains: a report of 32 new analogues and a QSAR study. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1999, vol. 17, iss. 3, pp. 445-460.
4. Schullery S., Rodgers D., Tripathy S. et al. The role of backbone conformation in deltorphin II binding: A QSAR study of new analogues modified in the 5-, 6-positions of the address domain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, vol. 9, iss. 10, pp. 2633-2642.
5. Thomas S., Abbruscato T., Hau V. et al. Structure-activity relationships of a series of [D-Ala²]deltorphan I and II analogues; in vitro blood-brain barrier permeability and stability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, vol. 281, pp. 817-825.
6. Ohno Y., Segawa M., Ohishi et al. Conformation of of deltorphin-II in membrane environment studied by two-dimensional NMR spectroscopy and molecular dynamics calculations. *European Journal of Biochemistry*, 1993, vol. 212, iss. 1, pp. 185-191.
7. Riand J., Baron D., Nicolas P. et al. The δ -selective opioid peptide dermenkephalin delta-selective opioid peptide dermenkephalin and the μ -selective hybrid peptide dermenkephalin-[1-4]-dermorphin-[5-7] display strikingly different conformations despite identical tetrapeptide N-termini. A quantitative 2-D NMR and molecular modeling analysis. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 2000, vol. 17, iss. 3, pp. 445-460.
8. Segawa M., Ohno Y., Doi M. et al. Comparative conformational analyses of mu-selective dermorphin and delta-selective deltorphin-II in aqueous solution by 1H-NMR spectroscopy. *Biomol. Struct. Dyn.*, 2003, vol. 17, iss. 3, pp.445-460.
9. Fadhil I., Schmidt R., Walpole C. et al. Exploring Deltorphan II Binding to the Third Extracellular Loop of the Opioid Receptor. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, iss. 20, pp. 21069-21077.
10. Akverdieva G.A. Insights into spatial structure of deltorphins. *Journal of Qafqaz University*, 2016, vol. 4, no. 1, pp. 13-20.
11. Годжаев Н.М., Максумов И.С., Исмаилова Л.И. Программа полуэмпирического расчета конформаций молекулярных комплексов. *Журнал структурной химии*, 1983, т. 24, № 4, с. 147-148 [Godjayev N.M., Maksumov I.S., Ismailova L.I., Programm of semiempirical calculations of conformations of molecular complexes. *J. Struct. Chem.*, vol. 4, 1983, pp. 147-148. (In Russ.)]
12. Shaitan K.V., Saraykin S.S. *Molecular dynamics method*, 1999. URL: <http://www.moldyn.ru> (In Russ.)
13. Allinger N.L., Yuh Y., *QCPE 395, Quantum chemistry program exchange*. Indiana Univ., Indiana, 1982.
14. Lodyga-Chruscinsca E., Oldziej S., Micera G. et al. Effects of tetra zole moiety on coordinating efficiency of deltorphin. *Acta Biochimica Polonica*, 2004, vol. 51, no. 1, pp. 93-106.
15. Schullery S., Rodgers D., Tripathy S. et al. The role of backbone conformation in deltorphin II binding: A QSAR study of new analogues modified in the 5-, 6-positions of the address. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, vol. 9, iss. 10, pp. 2633-2642.

**ASSESSMENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE CONFORMATIONS OF DELTORPHINS AND
CONSTRUCTION OF PHARMACOPHORE MODELS FOR THEIR INTERACTIONS WITH
 δ - RECEPTORS**

Akverdieva G.A.

Institute for Physical Problems, Baku State University

Z.Khalilov st.23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan; e-mail: hagverdighulnara@gmail.com

Abstract. In the work the conformational-electronic aspects important for the functional activity of deltorphin I and deltorphin II are investigated by the methods of molecular mechanics, molecular dynamics and quantum chemistry using modern computer programs. It was established that the stability of the spatial structure of deltorphins is determined by the mutual arrangement of the pharmacophore elements: α -amino group, phenolic ring of Tyr1 residue, aromatic ring of Phe3 residue, negatively charged Asp/Glu residue groups and characterized by a specific distribution of electron density, which plays an important role in the interaction with receptor. Based on the obtained results and data of structure-function relationships, the biologically active conformations of deltorphins were assessed and a pharmacophore model was constructed for their binding to δ - receptors. It is shown that the biologically active conformations of these molecules are characterized by a semi-folded form of the main chain: in them the C-terminal fragment Val-Val-Gly-NH₂, which has an elongated conformation, due to reverse turn on the Val5 residue in space is close to the N-terminal helical fragment Tyr-D -Ala-Phe-Asp/Glu, that makes these molecules compact. It can be assumed that for the analgesic action of deltorphins the sterically probable spatial structures of their N-terminal physiologically active tetrapeptide fragment which are stabilized by salt bridges between the protonated nitrogen atom and the oxygen atoms of the side chains of negatively charged Asp/Glu residues are responsible, while binding to the receptors is formed by the formation of hydrogen bonds with involving ionizable functional groups.

Key words: *deltorphins, biologically active conformation, pharmacophore model, computer modelling methods.*