

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛ ЭКЗОРФИНА А4 и А5 Ахмедов Н.А., Агаева Л.Н., Гаджиева Ш.Н., Аббаслы Р.М., Исмаилова Л.И.

Бакинский государственный университет, Институт физических проблем

ул. 3. Халилова, 23, г. Баку, Азербайджан; e-mail: Namiq.49@bk.ru

Поступила в редакцию: 11.07.2019

**Аннотация.** Опиоидные пептиды в настоящее время считаются наиболее изученной группой сигнальных веществ пептидной природы. Опиум вызывает обезболивание, успокоение и засыпание, также эйфорическое состояние и ряд вегетативных реакций. Опиоидные пептиды бывают животного и растительного происхождения. Ряд экзогенных пептидов, получаемых с пищей, обладают опиоидоподобными свойствами. Такие пептиды были названы экзорфинами. Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные возможности молекул экзорфина А4 и А5. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найдены низкоэнергетические конформации этих пептидов, оценены значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в их состав, энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Показано, что пространственная структура исследованных молекул может быть представлена восемью конформациями. Полученные результаты могут быть использованы для выяснения структурной и структурно-функциональной организации молекул экзорфинов.

**Ключевые слова:** экзорфин, опиоид, структура, конформация.

Регуляторные пептиды, впервые обнаруженные во второй половине XX века, активно изучаются как физиологами, так и фармакологами, поскольку область биологической активности пептидов чрезвычайно широка. Они являются одним из главных звеньев, объединяющих три главные регуляторные системы организма – нервную, эндокринную и иммунную в единое целое. В настоящее время у разных видов животных и у человека охарактеризовано уже более 9000 физиологически активных пептидов. Это короткие цепочки аминокислот (2-70 остатков), выполняющие функцию сигнальных молекул. Большинство таких пептидов нельзя с уверенностью относить ни к нейромедиаторам, ни к гормонам, поскольку они синтезируются как нейронами (передавая сигнал на уровне синапса), так и клетками периферических тканей (передавая сигнал на более дальние расстояния подобно гормонам). Для регуляторных пептидов характерно воздействие сразу на многие системы организма. Опиоидные пептиды в настоящее время считаются наиболее изученной группой сигнальных веществ пептидной природы. Опиум вызывает обезболивание, успокоение и засыпание, также эйфорическое состояние и ряд вегетативных реакций. Опиоидные пептиды бывают животного и растительного происхождения. Ряд экзогенных пептидов, получаемых с пищей, обладают опиоидоподобными свойствами. Такие пептиды были названы экзорфинами [1].

Нами были исследованы структурно-функциональные организации ряда опиоидных пептидов и эта работа является продолжением наших предыдущих исследований [2-6].

Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда-Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монополярном приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности молекулы экзорфина изучены в условиях водного окружения, в связи с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергия водородных связей, оценивалась с помощью потенциала Морзе.

При изложении результатов расчета использована классификация пептидных структур по конформациям, формам основной цепи и шейпам пептидного скелета. Конформационные состояния полностью определяются значениями двугранных углов основной и боковых цепей всех аминокислотных остатков, входящих в данную молекулу. Формы основной цепи фрагмента образуются сочетаниями форм R, B, L остатков в данной последовательности. Формы основной цепи дипептида могут быть разделены на два класса – свернутые (f) и развернутые (e) формы, которые названы шейпами. Все конформации группируются по формам основной цепи, а формы – по шейпам. Для обозначения конформационных состояний остатков использованы идентификаторы типа  $X_{ij}$ , где X определяет низкоэнергетические области конформационной карты  $\varphi - \psi : R(\varphi, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$ ,  $B(\varphi = -180^\circ - 0^\circ, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$ ,  $L(\varphi, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$  и  $P(\varphi = 0^\circ - 180^\circ, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$ ;  $ij \dots = 11 \dots, 12 \dots, 13 \dots, 21 \dots$  определяет положение боковой цепи ( $\chi_1, \chi_2 \dots$ ), причем индекс 1 соответствует значению угла в пределах от 0 до 120°, 2 – от 120° до -120°, и 3 – от -120° до 0°. Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [7].

Таблица 1. Энергетическое распределение конформаций молекулы экзорфина А4

Шейп	Форма основной цепи	Энергетические интервалы (ккал/моль)					
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
e e e	B B B B	3	-	2	2	2	-
	L B B B	1	3	1	3	1	-
f e e	R B B B	2	2	1	2	2	-
	P B B B	2	1	2	2	2	-
f f e	R R B B	-	1	2	3	1	2
	P R B B	-	1	3	3	-	2
e f e	B R B B	-	-	1	6	-	2
	L R B B	-	-	3	4	-	2

Пространственная структура молекулы экзорфина А4 (Gly1-Тур2-Тур3-Про4) исследована на основе низкоэнергетических конформаций метиламида N-ацетилглицина, метиламида N-ацетил-L-тирозина и метиламида N-ацетил-L-пролина. Результаты расчета показаны в таблицах 1 и 2. В таблице 1 приведено энергетическое распределение рассчитанных конформаций молекулы экзорфина А4.

Результаты расчета молекулы экзорфина А4 показывают, что происходит энергетическая дифференциация по конформациям и по формам основной цепи. В энергетический интервал 0-1 ккал/моль попадают восемь конформаций четырех форм основной цепи (табл. 1). Геометрические параметры самой низкоэнергетической конформации каждой формы даны в таблице 2.

Глобальной конформацией молекулы экзорфина А4 является RB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>B. В этой конформации вклад невалентных взаимодействий составляет -10,4 ккал/моль, электростатических взаимодействий -1,1 ккал/моль, торсионных взаимодействий 1,5 ккал/моль. В этой структуре возникают эффективные взаимодействия Тур2 с Тур3 и Про4, которые вносят вклад в общую энергию соответственно -3,5 ккал/моль и -1,5 ккал/моль. Взаимодействие Тур3 с Gly1 вносит вклад в общую энергию -3,4 ккал/моль, а с Про4 -4,2 ккал/моль.

Во всех низкоэнергетических структурах молекулы экзорфина А4 боковые цепи Тур2 и Тур4 в одинаковых положениях, боковая цепь Тур2 направлена к С-концу молекулы, а боковая цепь Тур3 направлена к N-концу молекулы. В таких положениях они эффективно взаимодействуют друг с другом и атомами основной цепи молекулы.

Вторая низкоэнергетическая конформация молекулы экзорфина А4 является BB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>B с относительной энергией 0,2 ккал/моль. Эта конформация от глобальной отличается только основной цепью Gly1.

Вклад невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий в общую энергию почти такой же, как и в глобальной конформации. Наблюдается эффективные взаимодействия Тур2 и Тур3 с другими аминокислотными остатками.

Их вклад такой же, как и в глобальной конформации. Относительная энергия конформации основной цепи BRBB и LRBB шейпа efe выше 2,0 ккал/моль (табл. 1).

Таблица 2. Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы экзорфина А4

Остаток	Конформации			
	RB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> B	BB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> B	RR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> B	BR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> B
Gly1	-75 -120 177	-71 125 -179	-74 -73 173	-79 120 180
Тур2	-97 140 178 177 87 0	-92 147 174 171 87 -0.3	-97 -48 -179 -171 96 0	-99 -49 -178 -177 95 0
Тур3	-126 148 177 -58 89 0	-132 143 179 -58 85 0	-97 149 177 -58 93 0	-98 148 177 -58 92 0
Про4	-60 131 180	-60 131 180	-60 131 180	-60 130 180
U <sub>отн</sub>	0	0,2	1,2	2,3

Примечание: значения двугранных углов даны в последовательности φ, ψ, ω, χ<sub>1</sub>, χ<sub>2</sub>.

**Таблица 3.** Относительная энергия и энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий предпочтительных конформаций молекулы экзорфина А5

№	Шейп	Конформация	U <sub>нев.</sub>	U <sub>эл.</sub>	U <sub>торс.</sub>	U <sub>общ.</sub>	U <sub>отн.</sub>
1	feee	PB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-15.3	-0.4	2.2	-13.7	0
2		RB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-14.6	-0.4	1.8	-13.2	0.5
3	eeee	BB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-14.7	-0.3	2.1	-12.9	1.0
4		LB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-14.6	-0.2	2.1	-12.7	1.0
5	ffee	RR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-12.5	-0.3	1.9	-10.8	2.9
6		PR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-12.4	-0.2	1.8	-10.7	3.0
7	efee	LR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-11.4	-0.3	1.7	-9.7	4.0
8		BR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	-11.0	-0.1	1.8	-9.4	4.3

Трехмерная структура молекулы экзорфина А5 Gly1-Tyr2-Tyr3-Pro4-Thr5 изучена на основе низкоэнергетических конформаций молекулы экзорфина А4 и метиламида N-ацетил-L-треонина. Начальные конформации пентапептидной молекулы экзорфина А5 формировались из низкоэнергетических конформаций молекулы экзорфина А4, приведенных в таблице 1 и трех форм основной цепи Thr с учетом всех возможных положений боковой цепи. Результаты расчета показали, что возникает энергетическая дифференциация между шейпами, формами основной цепи и конформациями. В широкий энергетический интервал 0-5,0 ккал/моль попадают восемь конформаций, принадлежащих восьми формам основной цепи и четырем шейпам пептидного скелета. Относительная энергия и энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий этих конформаций молекулы экзорфина А5 показаны в таблице 3.

Каждый шейп представлен двумя формами основной цепи. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий, геометрические параметры самых низкоэнергетических конформаций каждого шейпа приведены в таблицах 4 и 5.

Пространственное расположение аминокислот в низкоэнергетических конформациях PB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>, BB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>, RR<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>, LR<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub> представлено на рисунке 1 (a, b, c, d).

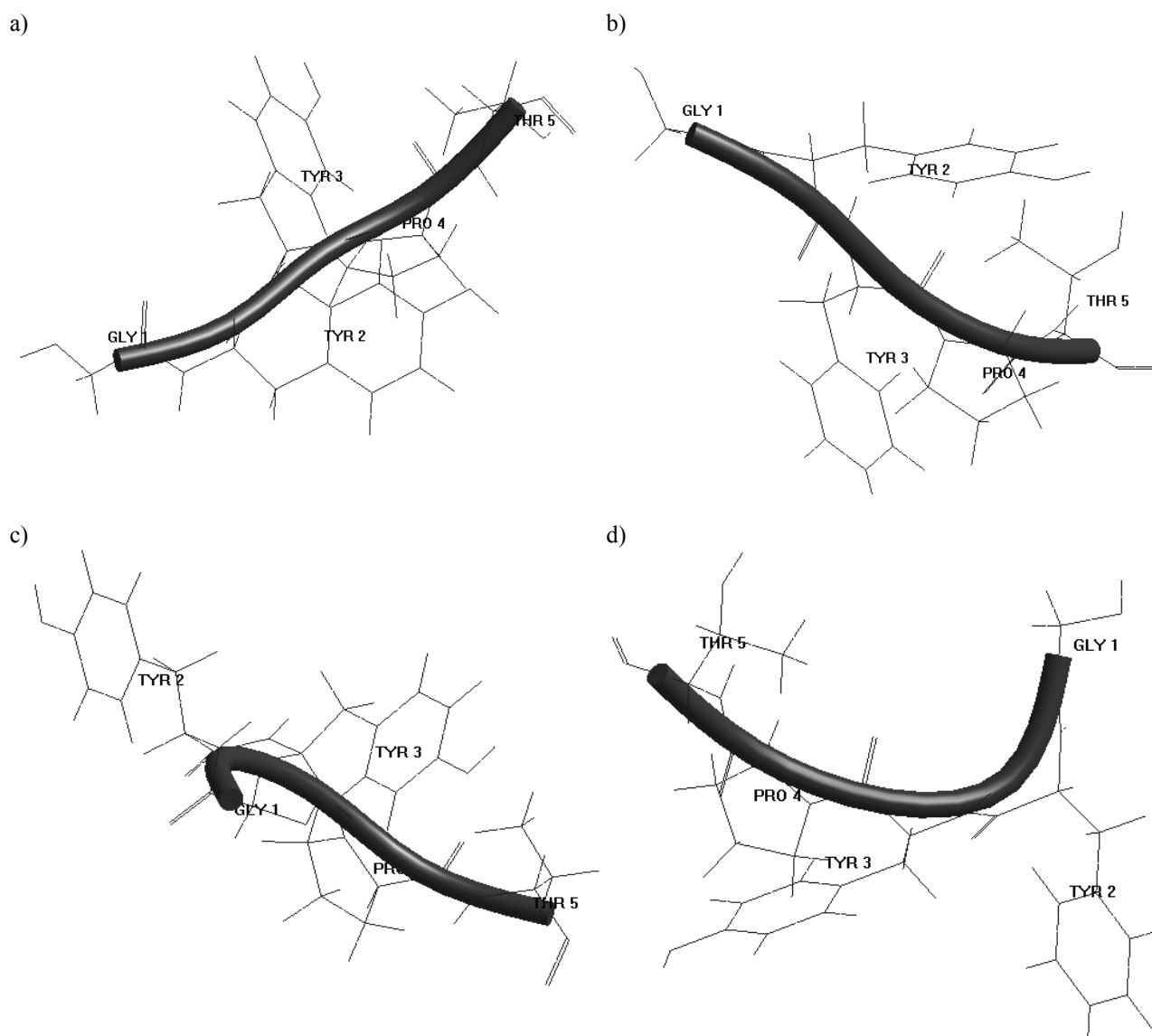
**Таблица 4.** Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы экзорфина А5: PB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub> (U<sub>отн.</sub> = 0 ккал/моль, 1 строка), BB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub> (U<sub>отн.</sub> = 0,8 ккал/моль, 2 строка), RR<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub> (U<sub>отн.</sub> = 2,9 ккал/моль, 3 строка), LR<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub> (U<sub>отн.</sub> = 4,0 ккал/моль, 4 строка)

..Gly1	Tyr2	Tyr3	Pro4	Thr5	
2,2	-1,0	-3,3	-0,1	0	Gly1
2,0	-1,0	-2,0	0,1	-0,1	
2,9	-1,1	-2,5	-0,1	-0,6	
2,9	-1,2	-1,4	-0,1	-0,1	
	1,4	-4,0	1,7	-1,7	Tyr2
	1,5	-4,0	-2,3	-2,3	
	0,8	-4,7	-0,5	-0,5	
	0,9	-4,9	-0,5	-0,5	
		0,9	-3,5	-0,9	Tyr3
		0,9	-3,6	-0,9	
		1,1	-3,9	-0,9	
		1,1	-4,0	-0,9	
			0,3	-1,2	Pro4
			0,3	-1,1	
			0,3	-1,0	
			0,3	-1,1	
				-2,4	Thr5
				-2,4	
				-2,4	
				-2,4	

**Таблица 5.** Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы экзорфина А5

Остаток	Конформации			
	PB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	BB <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	RR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>	LR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> BB <sub>1</sub>
Gly1	76 -121 176	-70 126 -179	-73 -74 174	75 74 -179
Tyr2	-93 146 177	-91 151 173	-95 -48 180	-96 -50 -179
	173 86 -0,7	172 86 -0,3	-172 97 0	-171 98 0
Tyr3	-129 148 -176	-130 145 -177	-97 150 177	-96 149 176
	-56 88 0	-59 85 0	-58 94 0	-60 94 0
Pro4	-60 134 -175	-60 134 180	-60 133 180	-60 135 176
Thr5	-106 149 180	-107 150 180	-108 150 180	-107 150 180
	61 -178 179	60 -179 179	60 -179 180	60 -178 179
U <sub>отн.</sub>	0	0.8	2.9	4.0

Примечание: значения двугранных углов даны в последовательности  $\phi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2$ .



**Рисунок 1.** Пространственное расположение аминокислот в низкоэнергетических конформациях а) PB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>, б) BB<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>, в) RR<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>, г) LR<sub>2</sub>B<sub>3</sub>BB<sub>1</sub>

**Список литературы / References:**

1. Чеснокова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей и их влияние на нервную систему. *Успехи физиологических наук*, 2015, т. 46, № 1, с. 22-46. [Chesnokova E.A., Sarycheva N.Y., Dubynin V.A., Kamensky A.A. Food-Derived Opioid Peptides and Their Neurological Impact. *Advances in physiological sciences*, 2015, vol. 46, no. 1, pp. 22-46 (In Russ.)]
2. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Agayeva L.N., Gocayev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Peptid and Protein Research*, 2010, vol. 11, pp. 87-93.
3. Гаджиева Ш.Н., Ахмедов Н.А., Масимов Э.А., Годжаев Н.М.. Пространственная структура молекулы Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> *Биофизика*, 2013, т. 58, вып. 4, с. 587-590. [Gadjieva Sh.N., Akhmedov N.A., Masimov E.A., Godjaev N.M. Spatial Structure of Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>. *Biophysics*, 2013, vol. 58, pp. 587-590 (In Russ.)].
4. Ахмедова С.Р., Агаева Л.Н., Ахмедов Н.Ф., Ахмедов Н.А. Пространственная структура молекулы АСТН-(5-7) PG-P. *Scientific Journal "Scientific Pages"*, 2017, Брно, Чехия, с. 37-41. [Akmedova S.R., Agaeva L.N., Akhmedov N.F., Akhmedov N.A. Spatial Structure of molecule АСТН-(5-7) PG-P. *Scientific Journal "Scientific Pages"*, 2017, pp. 37-41 (In Russ.)].
5. Akverdieva G.A., N.A.Akhmedov, N.M.Godjayeve Insights into bioactive conformation of melanotropins. *AJP, Fizika*, 2017, vol. 22, no. 4, Section: En, pp. 6-12
6. Hasanov E.M., Akhmedov N.A. Spatial Structure of Peptide BAM-20P. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 2018, vol. 3, pp. 72-76, ISSN:-2456-2165.
7. IUPAC-IUB *Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988. vol. 39.

**SPATIAL STRUCTURE OF EXORPHIN A4 AND A5 MOLECULES**  
**Akhmedov N.A., Agaeva L.N., Gadjieva Sh.N., Abbasli R.M., Ismailova L.I.**  
Baku State University, Institute for Physical Problems  
Z. Khalilov str. 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan, e-mail: Namiq.49@bk.ru

**Abstract.** The opioid peptides are currently considered as the most studied group of peptide signaling substances. The opium causes the pain relief, sedation and falling asleep, as well as a euphoric state and a number of vegetative reactions. The opioid peptides are of animal and plant origin. A number of exogenous peptides derived from food have opioid-like properties. Such peptides were called exorphins. The conformational capabilities of exorphin A4 and A5 molecules were studied by the method of theoretical conformational analysis. The potential function of the system is chosen as the sum of non-valent, electrostatic and torsion interactions and the energy of hydrogen bonds. Low-energy conformations of these peptides are found, the values of the dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues forming them, the energy of intra- and interactions are estimated. It is shown that the spatial structure of the investigated molecules can be represented by eight conformations. The obtained results can be used to clarify the structural and structural-functional organization of the exorphin molecules.

**Key words:** *exorphin, opioid, structure, conformation.*