

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ СОЙМОРФИНА-7 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: 23.06.2020

**Аннотация.** Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные возможности молекулы сойморфина-7 (Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-Ala7-NH<sub>2</sub>). Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы сойморфина-7, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в состав молекулы, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Показано, что пространственная структура молекулы сойморфина-7 представляется конформациями восьми шейпов пептидного скелета. Полученные результаты могут быть использованы для выяснения структурной и структурно-функциональной организации молекул сойморфинов.

**Ключевые слова:** экзорфин, сойморфин, 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, объединяющие три регуляторные системы организма – нервную, эндокринную и иммунную в единое целое. В настоящее время у разных видов животных и у человека характеризуется 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 опиоподобными свойствами. Такие пептиды были названы экзорфинами. Открытие опиоидной активности пептидных компонентов пищи послужило основанием предположить, что некоторые виды пищи могут воздействовать на центральную нервную систему подобно опиатным препаратам. Экзорфины выделены из различных видов растений. Сойморфины-5, -6 и -7 производные β-коглицинина сои, были обнаружены сравнительно недавно. Сойморфины в заметных количествах образуются при переваривании сои: при расщеплении β-субъединицы β-коглицинина сои панкреатической эластазой *in vitro* сойморфин-5 составляет 9,1 % всех продуктов. По структуре сойморфины более всего сходны с человеческим β-казоморфином-4. Интересно, что сойморфины – первые известные экзорфины растительного происхождения, являющиеся селективными лигандами μ-рецепторов. Для других опиоидоподобных растительных пептидов характерно сродство к β-рецепторам. Опыты на препаратах подвздошной кишки морской свинки показали, что сойморфины даже в большей степени μ-селективны, чем β-казоморфины. Возможное нейротропное действие сойморфинов важно исследовать в связи с тем, что соевый белок широко используется в пищевой промышленности [1-6].

Нами были исследованы структурно-функциональные организации опиоидных пептидов энкефалинов, эндорфинов, эндоморфинов, динорфинов, неэндорфинов, адренорфина, а в настоящее время исследуется пространственная структура экзорфинов. Эта работа является продолжением наших предыдущих исследований [7-13].

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 рубисколиина изучены в условиях водного окружения, в связи, с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергия водородных связей оценивалась с помощью потенциала Морзе. В наших вышеупомянутых работах подробно описаны используемые потенциальные функции.

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

$$\varphi - \psi : R(\varphi, \psi = -180^\circ - 0^\circ),$$

$$B(\varphi = -180^\circ - 0^\circ, \psi = 0^\circ - 180^\circ),$$

$$L(\varphi, \psi = 0^\circ - 180^\circ) \text{ и}$$

$$P(\varphi = 0^\circ - 180^\circ, \psi = -180^\circ - 0^\circ); ij \dots = 11 \dots, 12 \dots, 13 \dots, 21 \dots$$

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 [14].

Трехмерная структура молекулы сойморфина-7 (Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-Ala7-NH<sub>2</sub>) была исследована фрагментарно. Сначала, на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков изучена пространственная структура пентапептидной молекулы сойморфина-5 (Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-NH<sub>2</sub>) и определены ее стабильные конформации. На втором этапе, на основе низкоэнергетических конформаций молекулы сойморфина-5 и аминокислотного остатка Asn6 была рассчитана пространственная структура сойморфина-6 (Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-NH<sub>2</sub>). На третьем этапе, на основе оптимальных конформаций сойморфина-6 и аминокислотного остатка Ala7 исследована трехмерная структура сойморфина-7. Результаты расчета показали, что возникает энергетическая дифференциация между конформациями, формами основных цепей и шейпами. В энергетический интервал 0-43,0 кДж/моль попадают конформации восьми шейпов. Из каждого шейпа выбраны самые стабильные конформации, которые представлены в таблице 1. Здесь указаны энергетические вклады невалентных ( $U_{нев.}$ ), электростатических ( $U_{эл.}$ ), торсионных ( $U_{торс.}$ ) взаимодействий и относительная ( $U_{отн.}$ ) энергия оптимальных конформаций молекулы сойморфина-7. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий, геометрические параметры четырех конформаций, относительная энергия которых меньше 13,0 кДж/моль представлены в таблицах 2, 3. Энергия невалентных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях изменяется в энергетическом интервале (-131,0) – (-93,7) кДж/моль, электростатических взаимодействий 10,1-15,1 кДж/моль, торсионных взаимодействий 10,9-21,4 кДж/моль (табл. 1).

Глобальной конформацией молекулы сойморфина-7 является конформация B<sub>3</sub>RR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>R шейпа efffff. Конформация является выгодной по невалентным взаимодействиям (табл. 1). Здесь только первый аминокислотный остаток Tyr1 находится в B форме основной цепи, остальные аминокислотные остатки участка Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-Ala7 свернуты в виде спирали. Поэтому, здесь возникают эффективные взаимодействия между атомами основной цепи и между атомами боковых цепей. Взаимодействия Tyr1 с остальными остатками составляет (-47,5) кДж/моль, Pro2 с остатками – (-26,5) кДж/моль, Phe3 с остатками – (-39,8) кДж/моль, Val4 с остатками (-16,7) кДж/моль, Val5 с остатками (-11,8) кДж/моль (табл. 2). Возникают водородные связи между атомом C=O основной цепи Pro2 и N-H атомом основной цепи Val5; между атомом C=O основной цепи Phe3 и N-H атомом основной цепи Ala7; между атомом C=O основной цепи Phe3 и атомом N-H C-концевой группы, которые также в свою очередь стабилизируют глобальную структуру. В этой конформации боковые цепи аминокислотных остатков Tyr1, Phe3 и Asn6 направлены от молекулы к растворителю и легко могут взаимодействовать с другими молекулами и рецепторами.

Конформация B<sub>3</sub>RB<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>2</sub>B<sub>31</sub>R шейпа eefffe с относительной энергией 0,4 кДж/моль образует такую структуру, что N-концевой тетрапептидный фрагмент и C-концевой трипептидный фрагмент образуют полусвернутую форму основной цепи. Поэтому в этой конформации Tyr1 эффективно взаимодействует с аминокислотными остатками Pro2-Phe3-Val4, при этом их вклад в общую энергию составляет (-52,5) кДж/моль, Pro2 взаимодействует остатками Phe3 и Val4. Атомы C-концевого тетрапептидного фрагмента Val4-Val5-Asn6-

**Таблица 1.** Относительная энергия и энергетические вклады невалентных ( $U_{нев.}$ ), электростатических ( $U_{эл.}$ ), торсионных ( $U_{торс.}$ ) взаимодействий предпочтительных конформаций молекулы сойморфина-7

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад			$U_{отн.}$
			$U_{нев.}$	$U_{эл.}$	$U_{торс.}$	
1	efffff	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>11</sub> R	-131,0	13,0	21,4	0
2	eefffe	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> B <sub>31</sub> R	-122,2	11,3	14,7	0,4
3	efffef	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> B <sub>2</sub> R <sub>21</sub> R	-122,1	15,1	16,0	5,5
4	effeee	B <sub>2</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub> R	-106,3	12,2	10,9	12,6
5	eeeeeee	B <sub>2</sub> BB <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub> R	-108,8	12,2	16,0	16,0
6	efeeeee	B <sub>3</sub> RB <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub> B	-105,4	10,1	12,6	13,9
7	eeefff	B <sub>1</sub> BB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>33</sub> R	-93,7	15,1	24,4	42,4
8	eeffeee	B <sub>1</sub> BR <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub> R	-96,2	12,2	13,4	26,0

**Таблица 2.** Энергия внутри-и межостаточных взаимодействий (кДж/моль) в конформациях молекулы сойморфина-7:  $V_3RR_1R_2R_2R_{11}R$  ( $U_{отн}=0$  кДж/моль, 1-ая строка),  $V_3RB_1R_2R_2B_{31}R$  ( $U_{отн}=0,4$  кДж/моль, 2-ая строка),  $V_3RR_1R_2B_2R_{21}R$  ( $U_{отн}=5,5$  кДж/моль, 3-ья строка),  $B_2RR_3B_2B_2B_{31}R$  ( $U_{отн}=12,6$  кДж/моль, 4-ая строка)

Tyr1	Pro2	Phe3	Val4	Val5	Asn6	Ala7	
19,7	-15,5	-16,0	-11,8	-3,4	-0,8	0,8	Tyr1
14,3	-18,5	-31,5	-2,5	-0,4	0	-0,4	
19,7	-16,4	-16,0	-15,5	-10,9	0	0	
19,7	-16,0	-7,1	-19,3	-6,7	-6,3	-0,4	
	1,3	-8,0	-5,0	-9,7	-3,4	-0,4	Pro2
	0,8	-9,7	-2,1	0	0	0	
	1,3	-4,1	-5,5	-6,7	-5,0	0	
	0,8	-10,5	-3,4	-3,8	0	0	
		1,3	-10,5	-5,0	-8,8	-15,5	Phe3
		4,6	-9,2	-4,6	-5,0	-13,9	
		1,7	-9,7	-4,2	-0,4	0	
		-0,1	-7,1	-5,5	0	0	
			5,5	-2,9	-4,6	-9,2	Val4
			2,1	-9,7	-2,1	-0,4	
			4,6	-10,5	-0,4	-0,8	
			2,5	-7,1	-10,9	0	
				5,0	-7,6	-4,2	Val5
				1,7	-14,3	-2,5	
				6,7	-4,6	-3,4	
				2,9	-8,0	-3,4	
					0	-7,1	Asn6
					1,3	-4,6	
					-1,3	-1,3	
					0	-4,2	
						-2,1	Ala7
						-1,7	
						-1,7	
						-1,7	

Ala7 эффективно взаимодействуют между собой, вклад которых составляет (-71,7) кДж/моль (табл. 2). Боковая цепь Phe3 в пространстве так находится, что эффективно взаимодействует одновременно атомами предыдущих и последующих аминокислотных остатков, вклад которых составляет (-73,9) кДж/моль (табл. 2). Данная конформация по электростатическим взаимодействиям (2,7 кДж/моль), по торсионным взаимодействиям (6,7 кДж/моль) выгоднее, чем глобальная конформация (табл. 1).

В конформации  $V_3RR_1R_2B_2R_{21}R$  шейпа effef трипептидный участок Pro2-Phe3-Val4 и дипептидный участок Asn6-Ala7 образуют свернутую структуру, их друг от друга отделяет изгиб между остатками Val5 и Asn6. При формировании этой структуры молекулы сойморфина-7 основную роль играют взаимодействия между атомами остатков Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5, при этом их вклад в общую энергию составляет (-83,6) кДж/моль. Вклад взаимодействий между атомами фрагментов Tyr1-Val5 и Asn6-Ala7 в общую энергию составляет (-21,3) кДж/моль (табл. 2, рис. 1с). В ней электростатические отталкивания наибольшие, чем в других конформациях (табл. 1). Образуется водородная связь между атомами C=O основной цепи Tyr1 и N-H Val5.

Относительные энергии выше описанных конформаций не отличаются резко друг от друга, поэтому можно предположить, что в зависимости от условий могут участвовать во взаимодействии с другими молекулами и рецепторами.

Конформация  $B_2RR_3B_2B_2B_{31}R$  шейпа effeee имеет относительную энергию 12,6 кДж/моль. В этой конформации N-концевой дипептидный фрагмент и C-концевой трипептидный фрагмент образуют свернутую форму основной цепи, их друг от друга отделяет изгиб между остатками Phe3 и Val4. В этой структуре Tyr1 находится в центре структуре и эффективно взаимодействует с другими аминокислотными остатками, вклад которых составляет (-55,8) кДж/моль. А боковая цепь Phe3 повернута к растворителю, поэтому ее взаимодействия с другими аминокислотными остатками составляет всего (-12,6) кДж/моль. (табл. 2, рис. 1d). Относительная энергия остальных конформаций, представленных в таблице 1 изменяется в энергетическом интервале (16,0-42,4) кДж/моль. Во всех конформациях вклад невалентных взаимодействий меньше чем в предыдущих конформациях.

Таблица 3. Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы соймorfина-7

Остаток	Конформации			
	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>1</sub> R	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>3</sub> B <sub>3</sub> R	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> B <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R	B <sub>2</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>3</sub> R
Tyr1	-109 151 -176 -70 102 0	-89 155 169 -72 108 0	-109 152 180 -70 103 0	-110 155 178 -68 107 0
Pro2	-60 -48 -171	-60 -41 176	-60 -49 -173	-60 -42 180
Phe3	-65 -30 -179 71 84	-85 159 178 60 81	-72 -30 173 72 88	-87 -54 178 -57 97
Val4	-63 -37 -171 171 177 177	-104 -65 -178 -175 -179 -179	-68 -56 179 170 179 178	-94 99 -173 -178 -179 180
Val5	-64 -49 -171 172 180 178	-104 -68 -172 -177 -175 179	-94 63 -179 -172 -179 172	-90 105 -172 179 179 179
Asn6	-89 -49 -176 59 95	-98 116 -179 -61 91	-92 -59 180 179 87	-88 119 180 -60 95
Ala7	-94 -53 180 179	-89 -51 180 -178	-90 -50 180 180	-90 -50 180 180
ΔU	0	0,4	5,5	12,6

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

Таким образом, пространственную структуру молекулы соймorfина-7 можно представить восьми структурными типами и можно предположить, что молекула свои физиологические функции осуществляет именно в этих структурах. На основе полученных трехмерных структур, можно предположить для данной молекулы ее синтетические аналоги. Теоретический конформационный анализ гексапептидной молекулы соймorfина-7 привел к такой структурной организации молекулы, которая не исключает реализацию молекулой целого ряда функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

#### 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, номер 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. De Azevedo E. Risks and controversies in the social construction of the concept of healthy food: the case of soy. *Rev Saude Publica*, 2011, vol. 45, no. 4, pp. 1-7.
3. Kaneko K., Iwaski M., Yoshikawa M., Ohinata K. Orally administered soymorphins, soy-derived opioid peptides. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*, 2010, vol. 299, no. 3, pp. G799-G805.
4. Ohinata K., Agui S., Yoshikawa M. Soymorphins, novel mu opioid peptides derived from soy beta-conglycinin beta-subunit, have anxiolytic activities. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2007, vol. 71, no. 10, pp. 2618-2621.
5. Yang S., Sonoda S., Chen L., Yoshikawa M. Structure-activity relationship of rubiscolins as delta opioid peptides. *Peptides*, 2003, vol. 24, no. 4, pp. 503-508.
6. Yang S., Yunden J., Sonoda S. et al. Rubiscolin, a delta selective opioid peptide derived from plant Rubisco. *FEBS Lett*, 2001, vol. 509, pp. 213-217.
7. Ахмедов Н.А. Теоретический конформационный анализ молекул  $\beta$ -казоморфина, валмуцептина и морфицептина. *Молекулярная Биология*, 1989, т. 23, с. 240-248. [Akhmedov N.A. Theoretical conformation analysis of  $\beta$ -casomorphin, valmucetpin and morphiceptin molecules. *Molecular. Biol.*, 1989, vol. 23, pp. 240-240. (In Russ.)].
8. Ахмедов Н.А., Годжаев Н.М., Сулейманова Е.В., Попов Е.М. Структурная организация молекул [Met] энкефалина и эндорфинов. *Биоорганическая химия*, 1990, т. 16, с. 649-667. [Akhmedov N.A., Godjaev N.M., Suleymanova E.V., Popov E.M. Structural organization of the [Met] enkephalin and endorphins molecules. *Bioorganicheskaya himiya*, 1990, vol. 16, pp. 649-667. (In Russ.)].
9. Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Ismailova L.I., Godjaev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Current Topics in Peptide and Protein Research*, 2010, vol. 11, pp. 87-93.
10. 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.)].

11. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Abbasli R.M. et al. Spatial Structure of Octarphin molecule. *IOSR J. Applied Physics* (IOSR-JAP), 2016, vol. 8, pp. 66-70.
12. 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.
13. Akhmedov N.A., Abbasli R.M., Agayeva L.N., Ismailova L.I. Three-dimensional structure of exorpin B5 molecule. *Conference proceedings Modern Trends in Physics*, 2019, 201 p.
14. IUPAC-IUB, Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry. *Blackwell Scientific Publications*, Oxford, 1988, vol. 39.

#### SPATIAL STRUCTURE OF SOYMORPHIN-7 MOLECULE

Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Gadjeva Sh.N., Abbasli R.M., Ismailova L.I.

Baku State University, Institute for Physical Problems

Z. Khalilov Str. 23, Baku, Azerbaijan; e-mail: Namiq.49@bk.ru

**Abstract.** By the method of the theoretic conformational analysis the conformational capabilities of the soymorphin-7 (Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-Ala7-NH<sub>2</sub>) molecule were studied. 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 the soymorphin-7 molecule, the values of the dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues that make up the molecules are founded; the energy of intra- and inter-residual interactions is estimated. It is shown that the spatial structure of the soymorphin-7 molecule can be represented by eight conformations.

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