

## СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ СОЙМОРФИНОВ

Ахмедов Н.А., Агаева Л.Н., Исмаилова Л.И.

Бакинский государственный университет, Институт физических проблем  
ул. 3. Халилова 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан, e-mail: Namiq.49@bk.ru

Поступила в редакцию 23.06.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0586

**Аннотация.** Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные возможности молекул сойморфина-5 (Thr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-NH<sub>2</sub>), сойморфина-6 (Tyr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-Asn6-NH<sub>2</sub>) и 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 молекул сойморфина-5, сойморфина-6 и сойморфина-7, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в состав молекул, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Показано, что пространственная структура молекул сойморфина-5, сойморфина-6 и сойморфина-7 представлена конформациями восьми шейпов пептидного скелета. Таким образом, пространную структуру молекул сойморфина-5, сойморфина-6 и сойморфина-7 можно представить восемью структурными типами. Можно предположить, что молекулы свои физиологические функции осуществляет в этих структурах. Сравнение низкоэнергетических структур сойморфинов показывают, что во всех молекулах первые четыре низкоэнергетические конформации являются представителями структурных типов efef, efef, efff, effe у сойморфина-5, effff, efef, effe, effe у сойморфина-6, efffff, effefe, efffef, effeee у сойморфина-7. На основе этих структур можно предложить их искусственных аналогов для синтеза. 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, объединяющих три 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 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 были 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 [1-3].

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 [4-12].

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 молекул сойморфинов

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 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  $120^\circ$ , 2 – от  $120^\circ$  до  $-120^\circ$ , и 3 – от  $-120^\circ$  до  $0^\circ$ . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [13].

Пространственная структура сойморфина-5 (Thr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-NH<sub>2</sub>) исследована на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков. Из рассчитанных для нее конформаций для каждой формы основной цепи была выбрана самая низкоэнергетическая и представлена в таблице 1. В таблице 2 показаны значения двугранных углов основной и боковых цепей аминокислот для первых четырех конформаций.

Результаты расчета показали, что возникает энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В небольшой энергетический интервал 0-15 кДж/моль попадают конформации всех восьми шейпов основной цепи. В таблице 1 показаны энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и относительная энергия этих конформаций. В этих конформациях энергия

**Таблица 1.** Относительная энергия и энергетические вклады невалентных ( $U_{нев.}$ ), электростатических ( $U_{эл.}$ ), торсионных ( $U_{торс.}$ ) взаимодействий предпочтительных конформаций молекулы сойморфина-5

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад			$U_{отн}$
			$U_{нев.}$	$U_{эл.}$	$U_{торс.}$	
1	efef	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	-87,8	4,6	9,7	0
2	efee	B <sub>3</sub> RB <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	-83,6	3,8	10,1	3,4
3	efff	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	-87,8	7,1	13,4	5,9
4	effe	B <sub>3</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	-76,9	4,6	6,3	7,1
5	eeee	B <sub>2</sub> BB <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	-80,6	5,5	13,0	10,5
6	eeef	B <sub>1</sub> BB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	-76,9	6,7	8,4	11,3
7	eefe	B <sub>1</sub> BR <sub>1</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	-74,3	5,0	9,7	13,4
8	eeff	B <sub>2</sub> BR <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	-80,6	10,1	11,8	14,3

**Таблица 2.** Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы сойморфина-5. Значения двугранных углов даны в последовательности  $\phi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2$

Остаток	Конформации			
	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	B <sub>3</sub> RB <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	B <sub>3</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>
Тур1	-95 155 169 -71 107 0	-73 149 174 -73 105 0	-111 150 -174 -68 99 0	-112 153 179 -70 107 0
Pro2	-60 -39 176	-60 -47 180	-60 -49 -173	-60 -40 -179
Phe3	-89 166 178 59 78	-100 176 177 -56 89	-69 -32 177 69 87	-88 -52 -179 -58 98
Val4	-92 -59 -178 178 -179 178	-76 84 -176 180 -177 178	-63 -45 179 171 179 179	-92 96 -178 -179 -179 179
Val5	-95 -58 180 180 -179 178	-108 97 179 180 -179 179	-67 -45 179 172 180 179	-98 99 179 180 180 179
$U_{отн.}$	0	3,4	5,9	7,1

невалентных взаимодействий изменяются в энергетическом интервале (-87,8)–(-74,3) кДж/моль, электростатических взаимодействий (3,8)–(10,1) кДж/моль, торсионных взаимодействий (6,3)–(13,4) кДж/моль (табл. 1). Самой стабильной конформацией молекулы соймorfина-5 является  $V_3RB_1R_2R_2$  шейпа *efef*. Она выгодна по невалентным и электростатическим взаимодействиям, боковые цепи  $Tyr1$  и  $Phe3$  эффективно взаимодействуют с атомами основной цепи.

Конформация  $V_3RB_3V_2V_2$  шейпа *efee* имеет относительную энергию 3,4 кДж/моль. Она по невалентным взаимодействиям проигрывает 4,2 кДж/моль, а по электростатическим взаимодействиям выигрывает 0,8 кДж/моль (таблица 1). Почти свернутая конформация  $V_3RR_1R_2R_2$  шейпа *efff* имеет относительную энергию 5,9 кДж/моль. Она выгодна по невалентным взаимодействиям, невалентные взаимодействия вносят такой же вклад, как и в глобальной конформации, но резко уступает по электростатическим и торсионным взаимодействиям (табл. 1). Как видно из аминокислотной последовательности соймorfина-5 объемные и лабильные боковые цепи имеют  $Tyr1$  и  $Phe3$ . В полусвернутых формах основной цепи N-концевого трипептидного фрагмента боковая цепь  $Tyr1$  направлена в сторону от молекулы, поэтому не может эффективно взаимодействовать с остальными остатками молекулы соймorfина-5. А когда боковая цепь  $Tyr1$  направлена к C-концу молекулы, тогда между атомами боковой цепи  $Tyr1$  и другими атомами молекулы соймorfина-5 возникают отталкивания. Только в конформациях шейпов *eeee*, *eeef*, *eeef*, *eeff* боковая цепь  $Tyr1$  направлена к C-концу молекулы соймorfина-5. С другой стороны, боковая цепь  $Pro2$  всегда имеет одинаковое положение, переход от одного торсионного минимума к другому резко не изменяет расположение боковых цепей  $Val 4$  и  $Val 5$  в пространстве. Поэтому не происходит резкая энергетическая дифференциация между шейпами. В принципе можно предположить, что все эти конформации восьми шейпов могут быть физиологически активными, могут взаимодействовать с другими молекулами и рецепторами.

Пространственная структура молекулы соймorfина-6 рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций соймorfина-5 и метиламида N-ацетил-L-аспарагина. Низкоэнергетические конформации молекулы соймorfина-5 представлены в таблице 1. Результаты расчета молекулы соймorfина-6 показали, что происходит энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В энергетический интервал 0-30 кДж/моль попадают конформации восьми шейпов. Низкоэнергетические конформации каждого шейпа, энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и их относительная энергия показаны в таблице 3. В низкоэнергетических конформациях энергия невалентных взаимодействий изменяется в интервале (-127,3)–(-90,3) кДж/моль, электростатических взаимодействий (6,3)–(10,5) кДж/моль, торсионных взаимодействий (10,1)–(16,8) кДж/моль. Для первых четырех низкоэнергетических конформаций геометрические параметры (в градусах) показаны в таблице 4. На рисунке 1 (a, b, c, d) показаны расположения атомов в пространстве в этих конформациях.

Глобальной конформацией молекулы соймorfина-6 является  $V_3RR_1R_2R_2R_{11}$  шейпа *effff*. В этой конформации только первый остаток  $Tyr1$  находится в В-форме основной цепи, остальные остатки находятся в R-форме основной цепи и образуют спиральную структуру. Боковые цепи аминокислотных остатков направлены так, что возникают эффективные взаимодействия между атомами основной цепи и между атомами основной и боковых цепей молекулы (рис. 1a). Образуются водородная связь между атомами  $C=O$   $Pro2$  и  $N-H$   $Val5$ ; между атомами  $C=O$   $Phe3$  и  $N-H$  C-концевой группы  $NH_2$ .

Конформация  $V_3RB_1R_2R_2V_{31}$  шейпа *effff* с относительной энергией 0,8 кДж/моль, от глобальной конформации отличается формой основной цепи  $Pro2$  и расположением боковых цепей  $Tyr1$  и  $Phe3$  в пространстве (рис. 2). Она выгодна по электростатическим взаимодействиям, электростатические отталкивания составляет 5,9 кДж/моль, что на 4,6 кДж/моль меньше, чем в глобальной конформации; по невалентным взаимодействиям она 9,3 кДж/моль уступает глобальной конформации (таблица 3). Конформация  $V_3RR_1R_2V_2R_{21}$  шейпа *efffe* имеет относительную энергию 11,3 кДж/моль. Здесь первый остаток  $Tyr1$  и  $Val5$  находятся в В-форме основной цепи, остальные аминокислотные остатки находятся в R-форме основной цепи и образуют полусвернутую структуру (рис. 1б). В конформации  $V_3RR_3V_2V_2V_{31}$  шейпа *effee* N-концевой дипептидных фрагмент  $Tyr1-Pro2$  и C-концевой трипептидных участок  $Val4-Val5-Asn6$  находятся в развернутой форме основной цепи,  $Pro2-Phe3$  образует изгиб и между этими участками и создает эффективные взаимодействия. В конформации  $V_2BV_2V_2V_2V_{31}$  все аминокислотные остатки находятся в развернутой форме, боковые цепи всех аминокислотных остатков, кроме  $Asn6$  ориентированы в одном направлении. В конформации  $V_1BV_2R_2R_2R_{33}$  шейпа *eeeff* с относительной энергией 27,3 кДж/моль первые три аминокислотных остатка  $Tyr1-Pro2-Phe3$  находятся в полностью развернутой форме, а следующие три аминокислоты в полностью свернутой форме основной цепи. Конформация  $V_1BR_2V_2V_2V_{31}$  шейпа *eefee* имеет относительную энергию 28,6 кДж/моль и от конформации с полностью развернутой формой отличается формой основной цепи остатка  $Phe3$ . N-концевой дипептидный и C-концевой трипептидный участки находятся в полностью развернутой форме и их друг от друга отделяет третий аминокислотный остаток фенилаланина.

Трехмерная структура молекулы соймorfина-7 ( $Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-Ala7-NH_2$ ) была исследована фрагментарно. Сначала, на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков была изучена пространственная структура пентапептидной молекулы соймorfина-5 ( $Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-NH_2$ ) и определены ее стабильные конформации. На втором этапе, на основе низкоэнергетических конформаций молекулы соймorfина-5 и аминокислотного остатка  $Asn6$  была рассчитана пространственная структура соймorfина-6 ( $Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-NH_2$ ). На третьем этапе, на основе

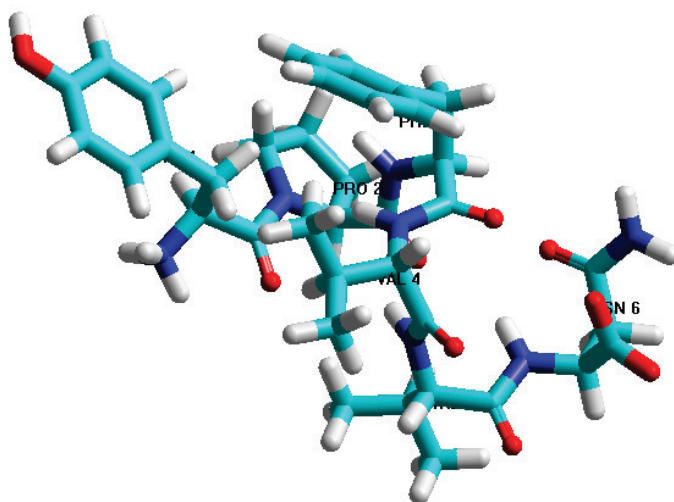


Рисунок 1а. Низкоэнергетическая пространственная структура  $B_3RR_1R_2R_2R_{11}R$  молекулы сойморфина-6

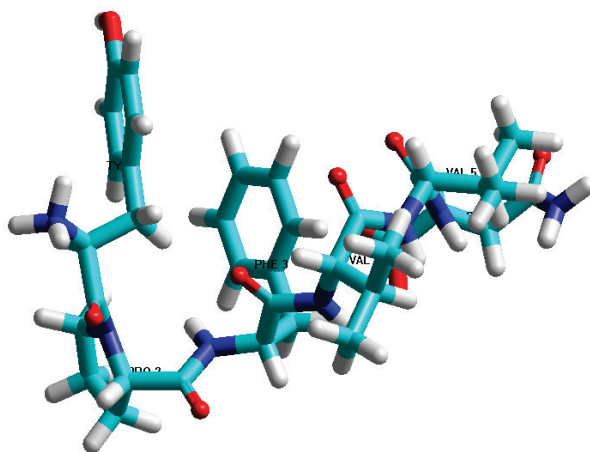


Рисунок 1б. Низкоэнергетическая пространственная структура  $B_3RB_1R_2R_2B_{31}R$  молекулы сойморфина-6

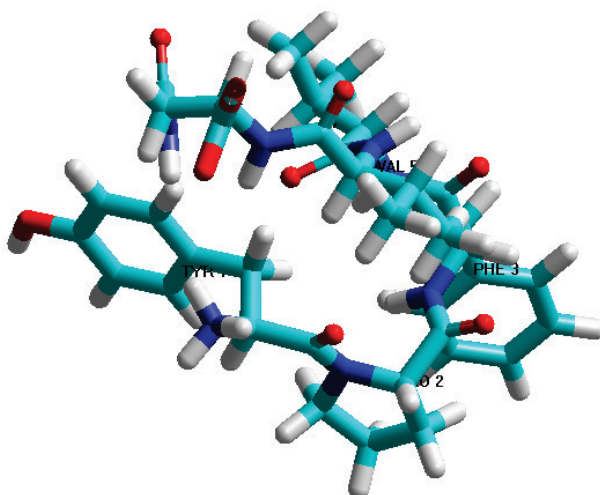


Рисунок 1с. Низкоэнергетическая пространственная структура  $B_3RR_1R_2B_2R_{21}R$  молекулы сойморфина-6

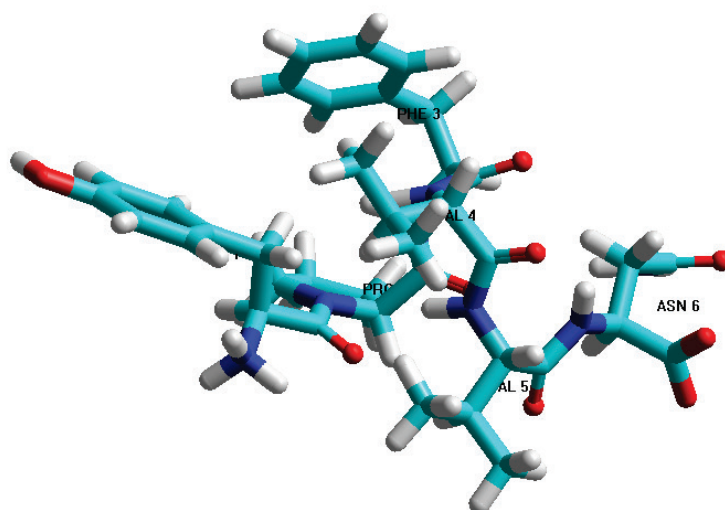


Рисунок 1d. Низкоэнергетическая пространственная структура B<sub>2</sub>RR<sub>3</sub>B<sub>2</sub>B<sub>2</sub>B<sub>31</sub>R молекулы сойморфина-6

оптимальных конформаций сойморфина-6 и аминокислотного остатка Ala7 была 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 самые стабильные конформации представлены в таблице 5. Здесь указаны энергетические вклады невалентных ( $U_{нев.}$ ), электростатических ( $U_{эл.}$ ), торсионных ( $U_{торс.}$ ) взаимодействий и относительная ( $U_{отн.}$ ) энергия оптимальных конформаций молекулы сойморфина-7. Геометрические параметры четырех конформаций, относительная энергия которых меньше 13,0 кДж/моль представлены в таблице 6. 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. 5).

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 effff. Конформация является выгодной по невалентным взаимодействиям (табл. 5). Здесь только первый аминокислотный остаток Tyr1 находится в В 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. Возникают водородные связи между атомом С=О основной цепи Pro2 и N-H атомом основной цепи Val5; между атомом С=О основной цепи Phe3 и N-H атомом основной цепи Ala7; между атомом С=О основной цепи Phe3 и атомом N-H С-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 efeffe с относительной энергией 0,4 кДж/моль образует такую структуру, что N-концевой тетрапептидный фрагмент и С-концевой трипептидный фрагмент образуют полусвернутую форму основной цепи. Поэтому в этой конформации Tyr1 эффективно взаимодействует с аминокислотными остатками Pro2-Phe3-Val4. Данная конформация по электростатическим взаимодействиям (2,7 кДж/моль), по торсионным взаимодействиям (6,7 кДж/моль) выгоднее, чем глобальная конформация (Таблица 5).

Таблица 3. Относительная энергия и энергетические вклады невалентных ( $U_{нев.}$ ), электростатических ( $U_{эл.}$ ), торсионных ( $U_{торс.}$ ) взаимодействий предпочтительных конформаций молекулы сойморфина-6

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад			$U_{отн.}$
			$U_{нев.}$	$U_{эл.}$	$U_{торс.}$	
1	effff	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>11</sub>	-127,3	10,5	16,8	0
2	efeff	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> B <sub>31</sub>	-118,0	5,8	12,7	0,8
3	efffe	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> B <sub>2</sub> R <sub>21</sub>	-113,0	9,2	14,7	11,3
4	effee	B <sub>3</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub>	-102,1	7,0	10,1	15,0
5	eeeee	B <sub>2</sub> BB <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub>	-102,1	6,3	14,7	19,3
6	efeee	B <sub>3</sub> RB <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub>	-98,3	5,8	13,1	20,5
7	eeeff	B <sub>1</sub> BB <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>33</sub>	-95,3	9,2	13,0	27,3
8	eefee	B <sub>1</sub> BR <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub>	-90,3	6,7	11,8	28,6

**Таблица 4.** Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы сойморфина-6. Значения двугранных углов даны в последовательности  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ 

Остаток	Конформации			
	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>11</sub>	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> B <sub>31</sub>	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> B <sub>2</sub> R <sub>21</sub>	B <sub>3</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</sub>
Tyr1	-110 151 -176 -69 101 0	-90 155 168 -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 -41 -179
Phe3	-65 -28 180 70 85	-86 167 179 62 80	-72 -30 173 72 88	-86 -54 179 -57 97
Val4	-65 -40 -170 172 178 178	-95 -63 -178 -179 -179 180	-68 -56 179 170 179 178	-94 99 -173 -178 -179
Val5	-62 -47 -177 172 180 178	-102 -69 -175 -178 -177 179	-94 63 -179 -172 -179 172	-90 105 -178 179 179 179
Asn6	-87 -44 -177 61 94	-100 114 179 -61 91	-92 -59 180 179 87	-88 119 180 -60 95
$\Delta U$	0	0,8	11,3	15,1

**Таблица 5.** 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	efeffe	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	efeeee	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	eefeee	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 6.** Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы сойморфина-7. Значения двугранных углов даны в последовательности  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ 

Остаток	Конформации			
	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>2</sub> R <sub>11</sub> R	B <sub>3</sub> RB <sub>1</sub> R <sub>2</sub> R <sub>3</sub> B <sub>31</sub> R	B <sub>3</sub> RR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> B <sub>2</sub> R <sub>21</sub> R	B <sub>2</sub> RR <sub>3</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>31</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
$\Delta U$	0	0,4	5,5	12,6

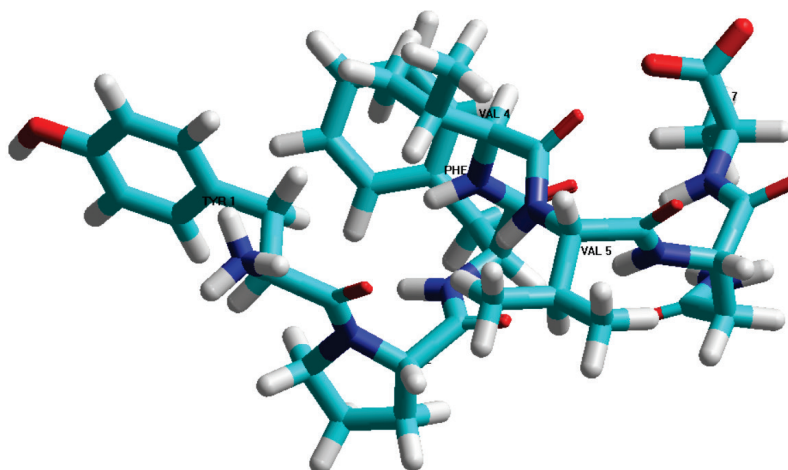


Рисунок 2а. Низкоэнергетическая пространственная структура B<sub>3</sub>RR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>2</sub>R<sub>11</sub>R молекулы соймorfина-7

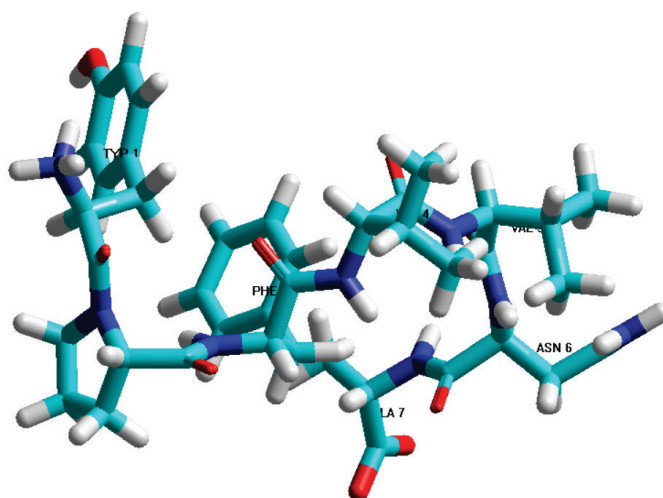


Рисунок 2б. Низкоэнергетическая пространственная структура B<sub>3</sub>RB<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>B<sub>31</sub>R молекулы соймorfина-7

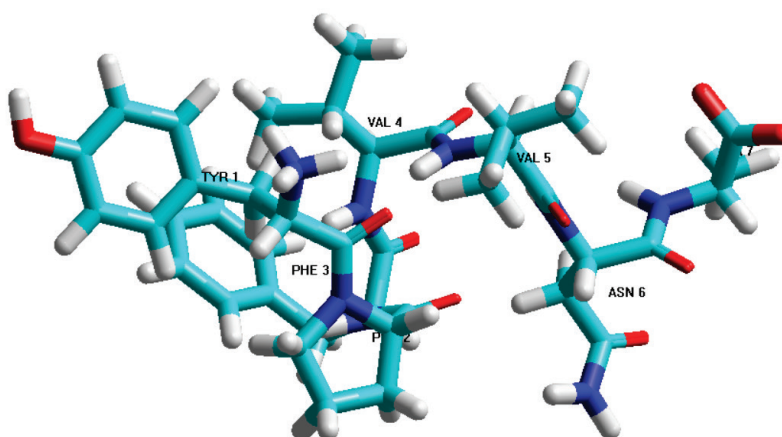


Рисунок 2с. Низкоэнергетическая пространственная структура B<sub>3</sub>RR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>B<sub>2</sub>R<sub>21</sub>R молекулы соймorfина-7



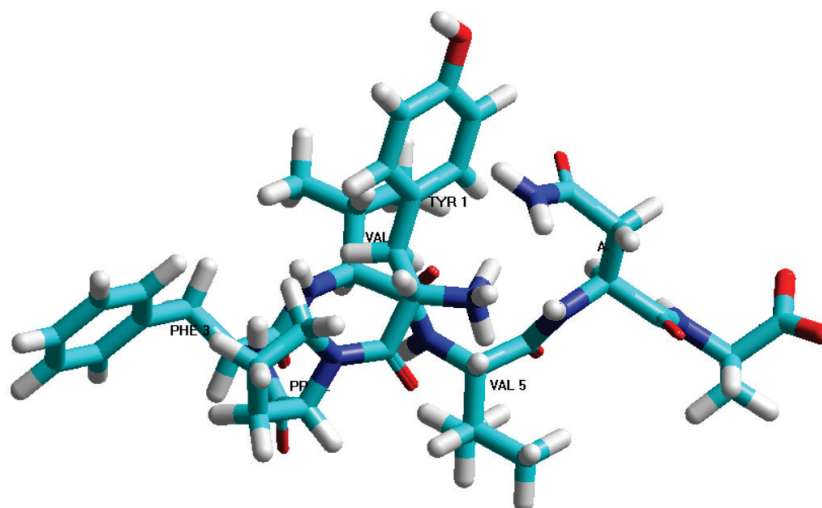


Рисунок 2d. Низкоэнергетическая пространственная структура B<sub>2</sub>RR<sub>3</sub>B<sub>2</sub>B<sub>2</sub>B<sub>31</sub>R молекулы сойморфина-7

В конформации B<sub>3</sub>RR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>B<sub>2</sub>R<sub>21</sub>R шейпа efffeff трипептидный участок Pro2-Phe3-Val4 и дипептидный участок Asp6-Ala7 образуют свернутую структуру, их друг от друга отделяет изгиб между остатками Val5 и Asp6. При формировании этой структуры молекулы сойморфина-7 основную роль играют взаимодействия между атомами остатков Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5. Относительные энергии выше описанных конформаций не отличаются резко друг от друга, поэтому можно предположить, что в зависимости от условий могут участвовать во взаимодействиях с другими молекулами и рецепторами.

Конформация B<sub>2</sub>RR<sub>3</sub>B<sub>2</sub>B<sub>2</sub>B<sub>31</sub>R шейпа efffee имеет относительную энергию 12,6 кДж/моль. В этой конформации N-концевой дипептидный фрагмент и C-концевой трипептидный участок образуют свернутую форму основной цепи, их друг от друга отделяет изгиб между остатками Phe3 и Val4. В этой структуре Tyr1 находится в центре структуры и эффективно взаимодействует с другими аминокислотными остатками.

Таким образом, пространную структуру молекул сойморфина-5, сойморфина-6 и сойморфина-7 можно представить восемью структурными типами. Можно предположить, что молекулы свои физиологические функции осуществляет в этих структурах. Сравнение низкоэнергетических структур сойморфинов показывают, что во всех молекулах первые четыре низкоэнергетические конформации являются представителями структурных типов efef, efef, efff, effe у сойморфина-5, effff, effff, efffe, effee у сойморфина-6, efffff, effffe, efffef, efffee у сойморфина-7. На основе этих структур можно предложить их искусственных аналогов для синтеза.

#### 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. Соколов О.Ю., Кост Н.В., Андреева О.О., Корнеева Е.В., Мешавкин В.К., Тараканова Ю.Н., Дадаян А.К., Золотарев Ю.А., Грачев С.А., Михеева И.Г., Зозуля А.А. Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма. *Психиатрия*, 2010, т. 45, № 3, с. 29-35 [Sokolov O.Yu., Kost N.V., Andreeva O.O., Korneeva E.V., Meshavkin V.K., Tarakanova Yu.N., Dadayan A.K., Zolotarev Yu.A., Grachev S.A., Mikheeva I.G., Zozulya A.A. The possible role of casomorphin sinpathogenesis of autism. *Psixiatriya*, 2010, vol. 46, no. 3, pp.29-35 (In Russ.)].
3. Sienkiewicz-Szlapka E., Jarmolowska B., Krawczuk S., Kostyara E. Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. *Int. Dairy J.*, 2009, vol. 19, no. 4, pp. 258-263.
4. Ахмедов Н.А. Теоретический конформационный анализ молекул β-казоморфина, валмуцептина и морфицептина. *Молекулярная Биология*, 1989, т. 23, с. 240-248. [Akhmedov N.A. Theoretical conformation analysis of β-casomorphin, valmuceptin and morphiceptin molecules. *Molecular. Biol.*, 1989, 23, 240-240(In Russ.)].
5. 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. *Bioorganic chemistry*, 1990, vol. 16, pp. 649-667 (In Russ.)].
6. 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.)].
7. 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.
8. Ismailova L.I., Abbasli R.M., Akhmedov N. Computer Modeling of the Spatial Structure of Nonapeptide Molecule. *COIA 2020*, Baku, Azerbaijan, vol. I, pp. 218-221.



9. Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Akverdieva G.A., Abbasli R.M., Ismailova L.I. Spatial structure of the ACTH-(6-9)-PGP molecule. *J. Chem. Soc. Pak.*, 2021, vol. 43, no. 05, pp. 500-504.
10. Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Akhmedova S.R., Abbasli R.M., Ismailova L.I. Spatial structure of the  $\beta$ -Casomorphin-7 Molecule. *IOSR Journal of Applied Physics (IOSR-JAP)*, 2021, vol.13, iss. 5, ser. II, pp. 62-67, doi: 10.9790/4861-1305026267.
11. Agayeva L.N., Abdinova A.A., Akhmedova S.R., Akhmedov N.A. Spatial Structure of the ACTH-(7-10) Molecule. *Biophysics*, 2021, vol. 66, no. 4, pp. 531-534.
12. 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, pp. 201-104.
13. IUPAC-IUB. Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry, Blackwell Scientific, Oxford 1993.

## STRUCTURAL ORGANIZATION OF SOYMORPHIN MOLECULES

Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Ismailova L.I.

Baku State University, Institute for Physical Problems

Z. Khalilov Str. 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan, e-mail: Namiq.49@bk.ru

Received 23.06.2023. DOI: 10.29039/rusjbpbc.2023.0585

**Abstract.** The conformational capabilities of soymorphine-5 (Thr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-NH<sub>2</sub>), soymorphine-6 (Tyr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-Asn6-NH<sub>2</sub>) and soymorphine-7 (Tyr1-Pro2-Tyr3-Val4-Val5-Asn6-Ala7-NH<sub>2</sub>) molecules have been studied by the method of theoretical conformational analysis. The potential function of the system is chosen as the sum of non-valence, electrostatic and torsion interactions and the energy of hydrogen bonds. The low-energy conformations of soymorphine-5, soymorphine-6 and soymorphine-7 molecules were found, the dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues that make up the molecule were found, and the energy of intra- and interresidual interactions was estimated. Thus, the spatial structure of soymorphine-5, soymorphine-6 and soymorphine-7 molecules can be represented by eight structural types. It can be assumed that the molecules perform their physiological functions in these structures. Comparison of the low-energy structures of soymorphins shows that in all molecules the first four low-energy conformations are representatives of the structural types efef, efee, efff, effe for soymorphine-5, effff, efeff, efffe, effee for soymorphine-6, efffff, efeffe, efffef, effeee for soymorphine-7. On the basis of these structures, it is possible to propose their artificial analogues for synthesis. It was shown that the spatial structure of soymorphine-5, soymorphine-6 and soymorphine-7 molecules is represented by the conformations of eight shapes of the peptide skeleton. The results obtained can be used to elucidate the structural and structural-functional organization of soymorphine molecules.

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