

UDC: 577.3

## ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ЭКЗОРФИНА А.

Н.А. Ахмедов, Р.М. Аббаслы, Л.И. Исмаилова, Н.Ф. Ахмедов, Л.Н. Агаева

*Бакинский Государственный Университет, Институт Физических Проблем  
[namiq.49@bk.ru](mailto:namiq.49@bk.ru)*

**Резюме:** Методом теретического конформационного анализа исследована пространственная структура молекулы экзорфина А. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

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

Гормональная система саморегуляции состояния животных и человека осуществляет управление и координацию многочисленных процессов жизнедеятельности. С ее помощью и в тесной взаимосвязи с нервной и гуморальной системами регуляции организм поддерживается в нормальном состоянии и адекватно реагирует на изменения экологических условий.

Определение механизмов функционирования гормонов и влияние внутренних и внешних факторов на активность их взаимодействия с рецепторами, а также установление физико-химической основы работы гормональной системы саморегуляции в живых организмах является одной из наиболее актуальных проблем биологии. Ее решение представляет первостепенное значение и в экологическом аспекте.

Основопологающим для выявления принципов функционирования пептидных гормонов является знание структурной организации их молекул. Определение пространственного строения и конформационных возможностей олигопептидов, необходимо для последующего изучения механизмов узнавания, стимулирования и регуляции биологических процессов.

Установление структурно-функциональной организации молекул пептидных гормонов позволит приблизиться к решению многих проблем экологии человека.

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 [1-3].

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

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 монопольном 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.

Таблица 1.

Энергетическое распределение конформаций молекулы экзорфина A4

|       |         |   |   |   |   |   |   |
|-------|---------|---|---|---|---|---|---|
|       |         |   |   |   |   |   |   |
| 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 |

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  $120^\circ$ , 2 – от  $120^\circ$  до  $-120^\circ$ , и 3 - от  $-120^\circ$  до  $0^\circ$ . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [4].

Пространственная структура молекулы экзорфина A Gly1-Tyr2-Tyr3-Pro4 исследована на основе низкоэнергетических конформаций метиламида N-ацетилглицина, метиламида N-ацетил-L-тирозина и метиламида N-ацетил-L-пролина. Результаты расчета показаны в таблицах 1-3. В таблице 1 приведено энергетическое распределение рассчитанных конформаций молекулы экзорфина A. Результаты расчета молекулы

эксорфина А 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.

Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий самой низкоэнергетической конформации каждой формы даны в таблице 2, а геометрические параметры этих конформаций показаны в таблице 3.

Глобальной конформацией молекулы эксорфина А4 является  $RB_2V_3V$ . 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 Tyr2 с Tyr3 и Pro4, которые вносят вклад в общую энергию соответственно -3,5 ккал/моль и -1,5 ккал/моль. Взаимодействие Tyr3 с Gly1 вносит вклад в общую энергию -3,4 ккал/моль, а с Pro4 -4,2 ккал/моль (таблица 2).

Во всех низкоэнергетических структурах молекулы эксорфина А4 боковые цепи Tyr2 и Tyr4 в одинаковых положениях, боковая цепь Tyr2 направлена к С-концу молекулы, а боковая цепь Tyr3 направлена к N-концу молекулы. В таких положениях они эффективно взаимодействуют друг с другом и атомами основной цепи молекулы.

Вторая низкоэнергетическая конформация молекулы эксорфина А4 является  $VB_2V_3V$  с относительной энергией 0,2 ккал/моль. Эта конформация от глобальной отличается только основной цепью Gly1.

**Таблица 2**

*Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы эксорфина А4  $RB_2V_3V$  ( $U_{отн}=0$  ккал/моль, 1 строка),  $VB_2V_3V$  ( $U_{отн}=0,2$  ккал/моль, 2 строка),  $RR_2V_3V$  ( $U_{отн}=1,2$  ккал/моль, 3 строка),  $BR_2V_3V$  ( $U_{отн}=2,3$  ккал/моль, 4 строка).*

| Gly1 | Tyr2 | Tyr3 | Pro4 |      |
|------|------|------|------|------|
| 2,4  | -1,0 | -3,4 | -0,1 | Gly1 |
| 2,0  | -1,0 | -2,2 | -0,1 |      |
| 2,9  | -1,1 | -2,4 | -0,2 |      |
| 2,3  | -0,4 | -1,3 | -0,1 |      |
|      | 1,1  | -3,5 | -1,5 | Tyr2 |
|      | 1,4  | -4,2 | -2,5 |      |
|      | 0,8  | -4,7 | -0,5 |      |
|      | 0,8  | -4,7 | -0,5 |      |
|      |      | 0,9  | -4,2 | Tyr3 |
|      |      | 0,8  | -3,9 |      |
|      |      | 1,1  | -4,2 |      |
|      |      | 1,1  | -4,2 |      |
|      |      |      | -2,2 | Pro4 |
|      |      |      | -2,2 |      |
|      |      |      | -2,2 |      |
|      |      |      | -2,2 |      |

Вклад невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий в общую энергию почти такой же, как и в глобальной конформации. Наблюдается стабилизация взаимодействием Tyr2 и Tyr3 с другими аминокислотными остатками.

Таблица 3

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

| Остаток          | К о н ф о р м а ц и и            |                                  |                                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                  | 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                      |
| Tyr2             | -97 140 178<br>177 87 0          | -92 147 174<br>171 87 -0.3       | -97 -48 -179<br>-171 96 0        | -99 -49 -178<br>-177 95 0        |
| Tyr2             | -126 148 177<br>-58 89 0         | -132 143 179<br>-58 85 0         | -97 149 177<br>-58 93 0          | -98 148 177<br>-58 92 0          |
| +Pro4            | -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  $\phi, \psi, \chi_1, \chi_2$ .

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

Таким образом, теоретический конформационный анализ молекулы экзорфина А4 привел к таким структурным организациям молекул, которые не исключают реализацию молекулой целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

### Литература

1. Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И. Исследование пролонгированного действия короткоживущих анксиогенных олигопептидов на крысах. Биомедицина. 2007.Т.6.С.103-110.
2. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Регуляторные пептиды. Природа.2003.Т.1058 №10.С.24-29.
3. 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.
4. IUPAC-IUB, Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry. 1988. vol. 39, Blackwell Scientific Publications, Oxford.

## SPATIAL STRUCTURE OF EXORPHINE A MOLECULE

N.A. Akhmadov, R.M. Abbasli, L.I. Ismayilova, N.F. Akhmadov, L.N. Aghayeva

Baku State University, Institute of Physical Problems  
[namiq.49@bk.ru](mailto:namiq.49@bk.ru)

**Abstract:** The spatial structure of exorphine A molecule has been investigated using a theoretical conformational analysis. The low-energy conformations of the molecule exorphine A were founded, the values of the dihedral angles of amino acid residues of peptide were determined and the energies of intra- and interresidual interactions were estimated.

**Keywords:** exorphine, opioid, structure, conformation.

## EKZOFRİN A MOLEKULUNUN FƏZA QURULUŞU

N.A. Əhmədov, R.M. Abbaslı, L.İ. İsmayılova, N.F. Əhmədov, L.N. Ağayeva

*Bakı Dövlət Universiteti, Fizika Problemləri İnstitutu*

[namiq.49@bk.ru](mailto:namiq.49@bk.ru)

**Xülasə:** Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə ekzorfin A molekulunun fəza quruluşu tədqiq olunmuşdur. Ekzorfin A molekulunun stabil konformasiyaları yığılı, onların ikiüzlü fırlanma bucaqları, onları stabiləşdirən aminturşu qalıqları arasındakı daxili qarşılıqlı təsir enerjiləri müəyyən edilmişdir.

**Açar sözlər:** ekzorfin, opioid, quruluş, konformasiya.