

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*

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 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.

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° , 2 – от 120° до -120° , и 3 - от -120° до 0° . 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

экзорфина 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 экзорфина 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 экзорфина 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 экзорфина 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 экзорфина 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 ₂ B ₃ B	BB ₂ B ₃ B	RR ₂ B ₃ B	BR ₂ B ₃ B
Gly1	-75 -120 177	-71 125 -179	-74 -73 173	-79 120 180
Tyr2	-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
Tyr2	-126 148 177 -58 89 0	-132 143 179 -58 85 0	-97 149 177 -58 93 0	-98 148 177 -58 92 0
+Pro4	-60 131 180	-60 131 180	-60 131 180	-60 130 180
U _{отн}	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

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

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.