

УДК 577.3

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ СОЙМОРФИНА-6

© 2023 г. Л.Н. Агаева*, А.А. Абдинова**, С.Р. Ахмедова***, Н.Ф. Ахмедов*, Н.А. Ахмедов*

*Бакинский государственный университет, ул. 3. Халилова, 23, Баку, AZ-1148, Азербайджан

**Азербайджанский государственный педагогический университет,
ул. Узеира Гаджибекова, 68, Баку, AZ-1000, Азербайджан

***Азербайджанский технический университет, просп. Гусейна Джавида, 25, Баку

E-mail: leylanamig@mail.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022 г.

После доработки 03.07.2023 г.

Принята к публикации 19.07.2023 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные возможности молекулы сойморфина-6 (Tyr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-Asn6-NH₂). Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы сойморфина-6, 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-6 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.

DOI: 10.31857/S0006302923060030, EDN: ROCVSW

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 аминокислотных 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. 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. Эти 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 образующихся 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 ис-

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

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад			$U_{\text{отн}}$
			$U_{\text{нев}}$	$U_{\text{эл}}$	$U_{\text{торс}}$	
1	efef	$B_3RB_1R_2R_2$	–87.8	4.6	9.7	0
2	efee	$B_3RB_3B_2B_2$	–83.6	3.8	10.1	3.4
3	efff	$B_3RR_1R_2R_2$	–87.8	7.1	13.4	5.9
4	effe	$B_3RR_3B_2B_2$	–76.9	4.6	6.3	7.1
5	eeee	$B_2BB_2B_2B_2$	–80.6	5.5	13.0	10.5
6	eeef	$B_1BB_1R_2R_2$	–76.9	6.7	8.4	11.3
7	eeefe	$B_1BR_1B_2B_2$	–74.3	5.0	9.7	13.4
8	eeff	$B_2BR_2R_2R_2$	–80.6	10.1	11.8	14.3

следовать в связи с тем, что соевый белок широко используется в пищевой промышленности [1–6].

Нами была исследована структурно-функциональная организация опиоидных пептидов энкефалинов, эндорфинов, эндоморфинов, динарфинов, неоэндорфинов, адренорфина, а в настоящее время исследуется пространственная структура экзорфинов. Эта работа является продолжением наших предыдущих исследований [7–16].

МЕТОДЫ

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 сойморфина-6 изучены в условиях водного окружения, в связи с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергию водородных связей оценивали 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 и P 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 $\phi - \psi$: R($\phi, \psi = -180^\circ - 0^\circ$), B($\phi = -180^\circ - 0^\circ$, $\psi = 0^\circ - 180^\circ$), L($\phi, \psi = 0^\circ - 180^\circ$) и P($\phi = 0^\circ - 180^\circ$, $\psi = -180^\circ - 0^\circ$), $ij... = 11..., 12..., 13..., 21...$ определяет положение боковой цепи (χ_1, χ_2), причем индекс 1 соответствует значению угла в пределах от 0 до 120° , индекс 2 – от 120° до -120° и индекс 3 – от -120° до 0° . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пространственная структура молекулы сойморфина-6 рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций сойморфина-5 и метиламида N-ацетил-L-аспарагина. Низкоэнергетические конформации молекулы сойморфина-5 представлены в табл. 1. Результаты расчета молекулы сойморфина-6 показали, что происходит энергетическая дифференциация между формами основной цепи и конформациями. В энергетический интервал 0–30 кДж/моль попадают конформации восьми шейпов. Самая низкоэнергетическая конформация каждого шейпа, энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и относи-

Таблица 2. Относительная энергия и энергетические вклады невалентных ($U_{\text{нев}}$), электростатических ($U_{\text{эл}}$), торсионных ($U_{\text{торс}}$) взаимодействий предпочтительных конформаций молекулы сойморфина-6

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад			$U_{\text{отн}}$
			$U_{\text{нев}}$	$U_{\text{эл}}$	$U_{\text{торс}}$	
1	effff	B ₃ RR ₁ R ₂ R ₂ R ₁₁	–127.3	10.5	16.8	0
2	efeff	B ₃ RB ₁ R ₂ R ₂ B ₃₁	–118.0	5.8	12.7	0.8
3	efffe	B ₃ RR ₁ R ₂ B ₂ R ₂₁	–113.0	9.2	14.7	11.3
4	effee	B ₃ RR ₃ B ₂ B ₂ B ₃₁	–102.1	7.0	10.1	15.0
5	eeeeee	B ₂ BB ₂ B ₂ B ₂ B ₃₁	–102.1	6.3	14.7	19.3
6	efeee	B ₃ RB ₃ B ₂ B ₂ B ₃₁	–98.3	5.8	13.1	20.5
7	eeeff	B ₁ BB ₂ R ₂ R ₂ R ₃₃	–95.3	9.2	13.0	27.3
8	eefee	B ₁ BR ₂ B ₂ B ₂ B ₃₁	–90.3	6.7	11.8	28.6

тельная энергия показаны в табл. 2. В низкоэнергетических конформациях энергия невалентных взаимодействий изменяется в интервале –127.3 – –90.3 кДж/моль, электростатических взаимодействий – в интервале 6.3–10.5) кДж/моль, торсионных взаимодействий – в интервале 10.1–16.8) кДж/моль. Для первых четырех низкоэнергетических конформаций энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (в кДж/моль) показаны в табл. 3, а геометрические параметры (в градусах) – в табл. 4. На рис. 1 показаны расположение атомов в пространстве в этих конформациях.

Глобальной конформацией молекулы сойморфина-6 является конформация B₃RR₁R₂R₂R₁₁ 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 между собой и атомами основной и боковых цепей (рис. 1). Образуются водородные связи между атомами C=O Pro2 и N–H Val5, между атомами C=O Phe3 и N–H C-концевой группы NH₂.

Взаимодействия Tyr1 с другими остатками составляют –52.0 кДж/моль, Pro2 – –42.6 кДж/моль, Phe3 – –23.9 кДж/моль, Val4 – –12.6 кДж/моль и стабилизируют данную конформацию (табл. 3). Поэтому в этой конформации вклад невалентных взаимодействий составляет –127.3 кДж/моль и она, благодаря невалентным взаимодействиям, является глобальной. Она невыгодна по электростатическим взаимодействиям, вклад электростатических отталкиваний наибольший и равен 10.5 кДж/моль (табл. 2).

Конформация B₃RB₁R₂R₂B₃₁ шейпа efeff с относительной энергией 0.8 кДж/моль от глобальной конформации отличается формой основной цепи Pro2 и расположением баковых цепей Tyr1 и Phe3 в пространстве (рис. 1). Она выгодна по электростатическим взаимодействиям, электростатические отталкивания составляют 5.9 кДж/моль, что на 4.6 кДж/моль меньше, чем в глобальной конформации, по невалентным взаимодействиям (9.3 кДж/моль) она уступает глобальной конформации (табл. 2). Взаимодействия Tyr1 с другими аминокислотными остатками составляют –52.1 кДж/моль; Pro2 – –13.1 кДж/моль, Phe3 – –35.7 кДж/моль, Val4 – –12.6 кДж/моль (табл. 3).

Конформация B₃RR₁R₂B₂R₂₁ 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. 1). По невалентным взаимодействиям она проигрывает 14.3 кДж/моль глобальной конформации, по электростатическим и торсионным взаимодействиям – соответственно выигрывает 1.3 кДж/моль и 2.1 кДж/моль (табл. 2). В этой конформации взаимодействия Tyr1 с другими остатками вносят вклад –59.2 кДж/моль; Pro2 – –28.5 кДж/моль, Phe3 – –21.4 кДж/моль, Val4 – –16.4 кДж/моль, поэтому она становится низкоэнергетической (табл. 3). В этой конформации образуется водородная связь между атомами C=O основной цепи Tyr1 и между атомами N–H основной цепи Val5 (табл. 2).

В конформации B₃RR₃B₂B₂B₃₁ шейпа effee N-концевой дипептидный фрагмент Tyr1-Pro2 и C-концевой трипептидный фрагмент Val4-Val5-Asn6 находятся в развернутой форме основной цепи, Pro2-Phe3 образует изгиб, что между этими

Таблица 3. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (кДж/моль) в конформациях молекулы сойморфина-6: $B_3RB_1R_2R_2$ ($U_{отн} = 0$ кДж/моль, 1-я строка), $B_3RB_3B_2B_2$ ($U_{отн} = 3.4$ кДж/моль, 2-я строка), $B_3RR_1R_2R_2$ ($U_{отн} = 5.9$ кДж/моль, 3-я строка), $B_3RR_3B_2B_2$ (7.1 кДж/моль, 4-я строка)

Tyr1	Pro2	Phe3	Val4	Val5	Asn6	
20.2	-15.5	-15.5	-12.2	-8.8	0.4	Tyr1
14.7	-18.5	-31.1	-2.5	0.8	0.0	
19.7	-16.4	-16.0	-15.5	-11.3	0.0	
19.7	-15.5	-7.1	-21.4	-6.3	-5.5	
	-2.5	-8.1	-5.5	-8.4	-18.1	Pro2
	-1.7	-9.7	-1.7	0.0	0.0	
	-2.5	-8.8	-5.5	-6.7	-5.0	
	-2.5	-10.5	-3.4	-3.8	0.0	
		1.7	-10.5	-4.2	-9.2	Phe3
		4.2	-10.1	-8.8	-16.8	
		1.7	-9.2	-4.2	-8.0	
		0.4	-7.1	-5.5	0.0	
			4.6	-7.6	-5.0	Val4
			2.1	-10.1	-2.5	
			4.4	-10.5	-5.9	
			2.5	-7.1	-10.9	
				4.6	-13.0	Val5
				2.1	-15.5	
				8.8	-6.3	
				2.5	-10.1	
					-3.8	Asn6
					-4.6	
					-6.3	
					-3.4	

Таблица 4. Геометрические параметры (в градусах) оптимальных конформаций молекулы сойморфина-6

Остаток	Конформации			
	$B_3RR_1R_2R_2R_{11}$	$B_3RB_1R_2R_2B_{31}$	$B_3RR_1R_2B_2R_{21}$	$B_3RR_3B_2B_2B_{31}$
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
ΔU , кДж/моль	0	0.8	11.3	15.1

Примечание. Значения двугранных углов даны в последовательности ϕ , ψ , ω , χ_1 , χ_2 .

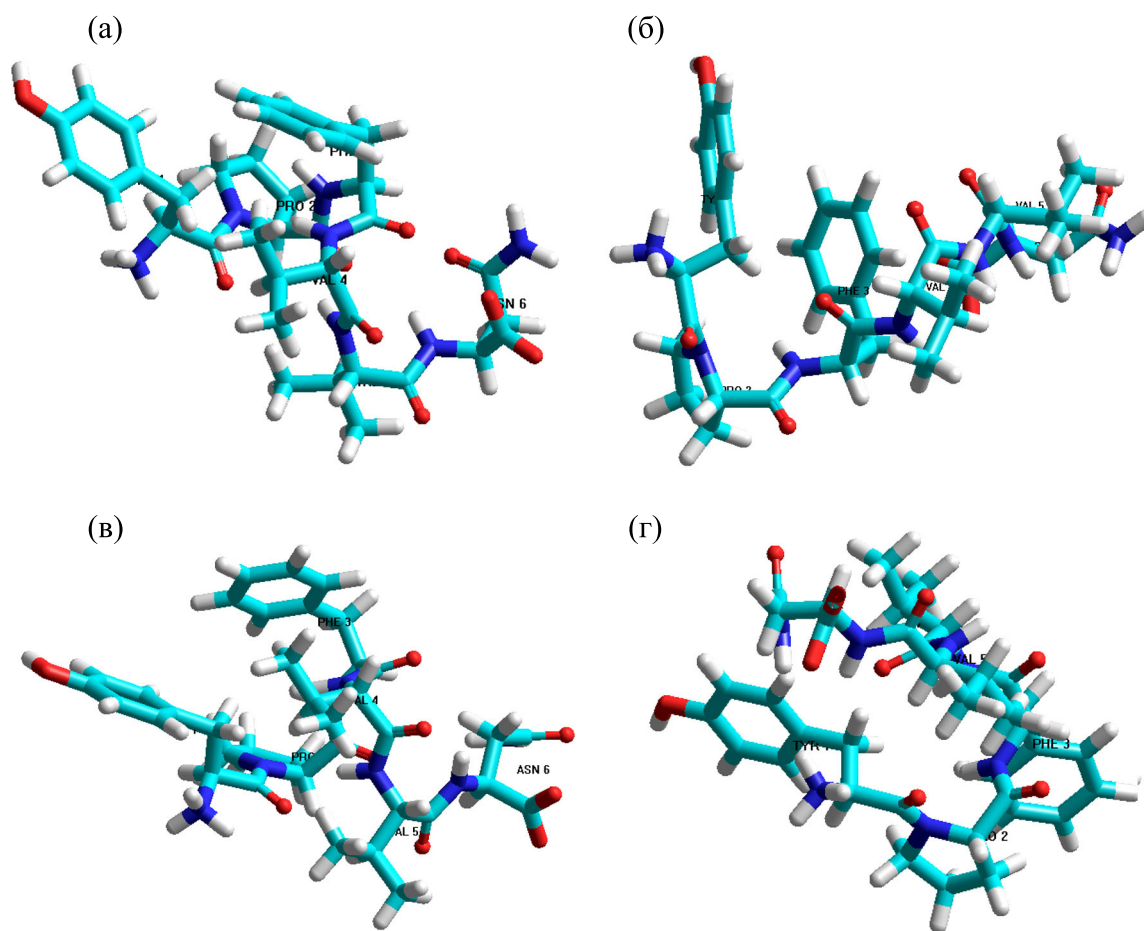


Рис. 1. Пространственное расположение аминокислотных остатков в низкоэнергетических конформациях $B_3RB_1R_2R_{11}$ (а), $B_3RB_1R_2R_{11}$ (б), $B_3RR_1R_2B_2R_{21}$ (в) и $B_3RR_3B_2B_2B_{31}$ (г),

участками создает эффективные взаимодействия. Взаимодействия Tyr1 с С-концевым трипептидным участком составляют -33.2 кДж/моль, с Pro2 — -7.2 кДж/моль (табл. 4).

В конформации $B_2BB_2B_2B_{31}$ все аминокислотные остатки находятся в развернутой форме, боковые цепи всех аминокислотных остатков, кроме Asn6, ориентированы в одном направлении. Конформация выгодна по электростатическим взаимодействиям, имеет относительную энергию 19.3 кДж/моль. Конформация $B_3RB_3B_2B_2B_{31}$ шейпа efee от предыдущей отличается формой основной цепи Pro2 и положением боковых цепей Tyr1 и Phe3, поэтому ее относительная энергия всего на 1.2 кДж/моль больше, чем у полностью развернутой формы (табл. 2).

В конформации $B_1BB_2R_2R_2R_{33}$ шейпа eeff с относительной энергией 27.3 кДж/моль первые три аминокислотных остатка Tyr1-Pro2-Phe3 находятся в полностью развернутой форме, а следующие три аминокислотных остатка — в полностью свернутой форме основной цепи. Конфор-

мация $B_1BR_2B_2B_2B_{31}$ шейпа eefee имеет относительную энергию 28.6 кДж/моль и от конформации с полностью развернутой формой отличается формой основной цепи Phe3. N-концевой дипептидный фрагмент и С-концевой трипептидный участок находятся в полностью развернутой форме, их друг от друга отделяет третий аминокислотный остаток фенилаланина.

ВЫВОДЫ

Пространную структуру молекулы сойморфина-5 и сойморфина-6 можно представить восемью структурными типами. Можно предположить, что молекула свои физиологические функции осуществляет в этих структурах. На основе этих структур можно предложить ее синтетические аналоги и рассчитывать пространственную структуру молекулы сойморфина-7. Теоретический конформационный анализ гексапептидной молекулы сойморфина-6 привел к такой структурной организации молекулы, которая не исключает реализацию молекулой целого ряда

функцией, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит экспериментов с использованием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. А. Чеснокова, Н. Ю. Сарычева, В. А. Дубынин и А. А. Каменский, Успехи физиол. наук, **46** (1), 22 (2015).
2. E. De Azevedo, Rev. Saude Publica, **45** (4), 1 (2011).
3. K. Kaneko, M. Iwaski, M. Yoshikawa, and K. Ohinata, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., **299** (3), G799 (2010).
4. K. Ohinata, S. Agui, and M. Yoshikawa, Biosci. Biotechnol. Biochem., **71** (10), 2618 (2007).
5. S. Yang, S. Sonoda, L. Chen, and M. Yoshikawa, Peptides, **24** (4), 503 (2003).
6. S. Yang, J. Yunden, S. Sonoda, et al., FEBS Lett., **509**, 213 (2001).
7. Н. А. Ахмедов, Н. М. Годжаев, Е. В. Сулейманова и Е. М. Попов, Биоорганич. химия, **16** (5), 661 (1990).
8. Н. А. Ахмедов, Молекуляр. биология, **23**, 240 (1989).
9. N. A. Akhmedov, Z. H. Tagiyev, E. M. Hasanov, and G. A. Akhverdieva, J. Mol. Structure, **646**, 75 (2003).
10. N. A. Akhmedov, L. I. Ismailova, R. M. Abbasli, et al., IOSR J. Appl. Phys. (IOSR-JAP), **8**, 66 (2016).
11. N. A. Akhmedov, R. M. Abbasli, L. N. Agayeva, and L. I. Ismailova, In *Modern Trends In Physics* (Conf. Proceed., 2019), V. II, p. 201.
12. N. A. Akhmedov, L. N. Agayeva, G. A. Akhverdieva, et al., J. Chem. Soc. Pak., **43** (5), 500 (2021).
13. N. A. Akhmedov, L. N. Agayeva, S. R. Akhmedova, et al., IOSR J. Appl. Phys. (IOSR-JAP), **13** (5), 62 (2021).
14. Л. Н. Агаева, А. А. Абдинова, С. Р. Ахмедова и Н. А. Ахмедов, Биофизика, **66** (4), 629 (2021).
15. Н. А. Ахмедов, Л. Н. Агаева, Ш. Н. Гаджиева и др., Актуальные вопросы биологич. физики и химии, **4** (1) 63 (2019).
16. L. I. Ismailova, R. M. Abbasli, and N. A. Akhmedov, In *Proc. Int. Conf. COIA* (2020), V. I, p. 218.
17. *IUPAC-IUB. Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry* (Blackwell Scientific, Oxford, 1993).

Spatial Structure of Soymorphin-6 Molecule

L.N. Agaeva, A.A. Abdinova, S.R. Akhmedova, N.F. Akhmedov, and N.A. Akhmedov

Baku State University, Z. Khalilov st. 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan

Azerbaijan State Pedagogical University, Uzeyir Hajibeyli, 68, Sabail District, Baku, AZ-1000 Azerbaijan

Azerbaijan Technical University, H. Cavid prosp. 25, Baki, Azerbaijan AZ 1073 Azerbaijan

By the method of the theoretic conformational analysis the conformational capabilities of the soymorphin-6 (Tyr1-Pro2-Phe3-Val4-Val5-Asn6-NH2) molecule were studied. The potential energy of this molecule is given as the sum of nonvalent, electrostatic and torsional interactions and the energy of hydrogen bonds. Low-energy conformations of the soymorphin-6 molecule, the values of the dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues that make up the molecules are found, the energy of intra- and inter-residual interactions is estimated. It is shown that the spatial structure of the soymorphin-6 molecule can be represented by eight conformations. The results obtained can be used to study the structure and structural-functional organization of the soymorphin molecules.

Keywords: exorphin, soymorphin, opioid, structure, conformation