

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ КАЗОКСИНА С

© 2024 г. Н.А. Ахмедов*, #, Л.Н. Агаева*, Р.М. Аббаслы*, Л.И. Исмаилова*

*Институт физических проблем Бакинского государственного университета,
Баку, ул. З. Халилова, 23, AZ-1148, Азербайджан

#E-mail: Namiq.49@bk.ru

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.

После доработки 05.07.2022 г.

Принята к публикации 05.07.2023 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные возможности молекулы казоксина С (Tyr1-Ile2-Pro3-Ile4-Gln5-Tyr6-Val7-Leu8-Ser9-Arg10-OH). Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы казоксина С, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в состав молекулы, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Показано, что пространственная структура молекулы казоксина С представляется конформациями 8 шейпов пептидного скелета. Полученные результаты могут быть использованы для выяснения структурной и структурно-функциональной организации молекул казоксина.

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

DOI: 10.31857/S0006302924010051, EDN: RGZNER

Регуляторные пептиды, впервые обнаружены 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. Эти пептиды бывают животного и растительного происхождения. Ряд экзогенных пепти-

дов, 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. Обнаружен ряд молочных экзорфинов, имеющих свойства антагонистов опиоидных рецепторов. К ним относятся казоксины А, В, С, человеческий казоксин D, а также лактоферроксины А, В и С. Возможность образования этих пептидов при гидролизе соответствующих белков пептидазами желудочно-кишечного тракта доказана *in vitro*.

Казоксины и казоморфины представляют собой пептиды, которые воздействуют на опиоидную систему, которая влияет на темп пищеварения. Казоморфины являются опиоидными агонистами (активаторами), а казоксины — опиоидными антагонистами. Казеин обладает высоким содержанием казоксина и казоморфинов, что объясняет сниженную пропускную способность после потребления (поскольку активация опиоидной системы снижает моторику кишечника). Физиологическое действие антагонистических экзорфинов до сих пор изучено очень слабо. Некоторые молочные экзорфины (казоморфины, казоксины, лактоферроксины) могут не только

образовываться при переваривании молока в желудочно-кишечном тракте, но и содержаться в сырах, поскольку технология изготовления сыра связана с ферментативной обработкой [1–3].

Мы исследовали структурно-функциональную организацию опиоидных пептидов энкефалинов, эндорфинов, эндоморфинов, динарфинов, неоэндорфинов, адренорфина, в настоящее время исследуется пространственная структура экзорфинов. Эта работа является продолжением наших предыдущих исследований [4–12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда–Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывали в монопольном приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности молекулы казоксина С 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, 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 $\phi - \psi$: $R(\phi, \psi = -180... 0^\circ)$, $B(\phi = -180... 0^\circ, \psi = 0-180^\circ)$, $L(\phi, \psi = 0-180^\circ)$ и $P(\phi = 0-180^\circ, \psi = -180... 0^\circ)$; $ij... = 11..., 12..., 13..., 21...$ определяет положение боковой цепи ($\chi_1, \chi_2...$), 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 двугранных углов враще-

ния соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пространственная структура декапептидной молекулы казоксина С исследована фрагментарно. На первом этапе на основе низкоэнергетических конформаций соответствующих аминокислотных остатков рассчитаны конформационные возможности трех тетрапептидных фрагментов Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4, Ile4–Gln5–Tyr6–Val7 и Val7–Leu8–Ser9–Arg10. На втором этапе на основе низкоэнергетических структур тетрапептидных фрагментов Tyr1–Ile4 и Ile4–Val7 изучена пространственная структура гептапептидного участка Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4–Gln5–Tyr6–Val7. На третьем этапе на основе оптимальных конформаций N-концевого гептапептидного фрагмента Tyr1–Val7 и C-концевого тетрапептидного фрагмента Val7–Arg10 исследована пространственная структура всей декапептидной молекулы казоксина С.

Расчет конформационных возможностей N-концевого тетрапептидного фрагмента Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4 выполнен на основе низкоэнергетических конформаций аминокислотных остатков метиламидов N-ацетил–L-тирозина, N-ацетил–L-изолейцина и N-ацетил–L-пролина. Известно, что R-форма основной цепи аминокислотного остатка, стоящего перед Pro, является высокоэнергетической. Поэтому при расчете R-форма основной цепи Ile2 не выбиралась, пришлось рассчитывать конформации всего 4 шейпов пептидного скелета. Энергетическое распределение рассчитанных конформаций N-концевого тетрапептидного фрагмента Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4 казоксина С показано в табл. 1. Результаты расчета показывают, что в энергетический интервал 0–20 кДж/моль попадают конформации 4 шейпов. Шейп eef представлен 43 конформациями, шейп eef – 33 конформациями, шейп fee – 10 конформациями, шейп fef представлен всего 8 конформациями (табл. 1). Поэтому для расчета трехмерной структуры молекулы казоксина С выбраны конформации 4 шейпов N-концевого тетрапептидного фрагмента Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4.

Конформационные возможности тетрапептидного участка Ile4–Gln5–Tyr6–Val7 изучены на основе оптимальных конформаций монопептидов изолейцина, глутамина, тирозина и валина. Как видно, в данный тетрапептидный фрагмент входят лабильные, многоатомные аминокислотные остатки, поэтому возникает энергетическая дифференциация между шейпами пептидного скелета, между формами основной цепи и между конформациями. В энергетический интервал свыше 20 кДж/моль попадают конформации

Таблица 1. Энергетическое распределение конформаций фрагментов казоксина С

Фрагмент NTyr1–Ile2–Pro3–Ile4						
Шейп	Форма основной цепи	Интервал энергии, кДж/моль				
		0–4	4–8	8–12	12–16	16–20
eee	BBBB	5	16	7	9	6
eef	BBRR	4	6	7	8	8
fee	RBBB	1	1	—	—	8
fef	RBRR	—	—	—	3	5
Фрагмент Ile4–Gln5–Tyr6–Val7						
Шейп	Форма основной цепи	Интервал энергии, кДж/моль				
		0–4	4–8	8–12	12–16	16–20
eee	BBBB	4	2	9	23	14
eef	BBRR	—	—	—	—	2
efe	BRBB	1	2	7	4	2
eff	BRRR	—	—	2	3	4
fff	RRRR	—	—	—	—	—
ffe	RRBB	—	1	3	6	6
fef	RBRR	—	—	—	—	—
fee	RBBB	—	—	2	2	6
Фрагмент -Val7–Leu8–Ser9–Arg10–OH						
Шейп	Форма основной цепи	Интервал энергии, кДж/моль				
		0–4	4–8	8–12	12–16	16–20
eee	BBBB	—	—	2	2	3
eef	BBRR	—	—	—	—	—
efe	BRBB	2	1	1	1	—
eff	BRRR	—	—	—	—	—
fff	RRRR	—	—	—	—	—
ffe	RRBB	2	4	3	6	5
fef	RBRR	—	—	—	—	—
fee	RBBB	—	—	—	—	—

6 шейпов пептидного скелета. Конформации свернутого шейпа fff и полусвернутого шейпа fef являются высокоэнергетическими. В энергетический интервал 0–20 кДж/моль попадают 52 конформации развернутого шейпа eee, 16 конформаций шейпа efe, 9 конформаций шейпа eff, 16 конформаций шейпа ffe и 10 конформаций шейпа fee (табл. 1). Для расчета пространственной структуры N-концевого гептапептидного фрагмента выбраны конформации всех 8 шейпов пептидного скелета Tyr1–Val7.

Теоретический конформационный анализ C-концевого тетрапептидного фрагмента Val7–Leu8–Ser9–Arg10–OH выполнен на основе ста-

бильных конформаций соответствующих аминокислотных остатков. Были рассчитаны конформации 8 возможных шейпов, энергетическое распределение которых показано в табл. 1. Как видно из табл. 1, возникает сильная энергетическая дифференциация между шейпами, формами основной цепи и конформациями. В энергетический интервал 0–20 кДж/моль попадают конформации 4 шейпов ffe, efe, eee и fff, но относительная энергия конформации шейпа fff больше 20 кДж/моль. Фактически низкоэнергетическими являются конформации 3 шейпов efe, ffe и eee. Для расчета трехмерной структуры молекулы казоксина С выбраны конформации 4 шейпов,

Таблица 2. Относительная энергия и энергетические вклады взаимодействий предпочтительных конформаций фрагмента Tyr1–Val7 молекулы казоксина С

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад, кДж/моль			$U_{\text{отн}}$, кДж/моль
			$U_{\text{нев}}$	$U_{\text{эл}}$	$U_{\text{торс}}$	
1	eefffe	B ₂₁₁ B ₁₂₂₂ RR ₂₂₂₂ R ₂₁₃ B ₃₁₁ B ₃₂₂	–146.6	18.1	28.6	0
2	eeffee	B ₂₁₁ B ₁₂₂₂ RR ₂₂₂₂ B ₂₁₃ B ₃₁₁ B ₃₂₂	–129.8	16.8	23.5	9.7
3	eeeefe	B ₂₁₁ B ₂₂₂₁ BB ₃₂₂₂ R ₂₁₃ B ₃₁₁ B ₃₂₂	–121.8	16.4	18.9	13.0
4	fefffe	R ₂₁₁ B ₁₂₂₂ RR ₃₂₂₂ R ₂₁₃ B ₃₁₁ B ₃₂₂	–131.0	19.7	25.6	13.4
5	eeeeee	B ₂₁₁ B ₂₂₂₂ BB ₃₂₂₂ B ₂₁₃ B ₃₁₁ B ₃₂₂	–112.1	15.5	17.6	20.6
6	eeeeff	B ₂₁₁ B ₂₂₂₂ BB ₁₂₂₂ R ₂₁₃ R ₂₁₁ R ₃₂₂	–123.9	17.2	26.0	18.5
7	eeffef	B ₂₁₁ B ₁₂₂₁ RR ₃₂₁₂ B ₂₁₃ R ₂₁₁ R ₃₂₂	–119.7	15.5	25.6	21.0

Примечание. $U_{\text{нев}}$ – невалентные, $U_{\text{эл}}$ – электростатические, $U_{\text{торс}}$ – торсионные взаимодействия.

имеющие относительную энергию меньше 20 кДж/моль.

Пространственная структура N-концевого гептапептидного фрагмента Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4–Gln5–Tyr6–Val7 изучена на основе оптимальных конформаций тетрапептидных фрагментов Tyr1–Ile4 и Ile4–Val7, поэтому пришлось рассчитывать конформации 16 шейпов пептидного скелета. Результаты показывают, что возникает резкая энергетическая дифференциация между шейпами, формами основной цепи и конформациями. В широкий энергетический интервал 0–42 кДж/моль попадают конформации всего 7 шейпов пептидного скелета. Из каждой формы выбраны самые стабильные конформации, которые представлены в табл. 2. Здесь указаны энергетические вклады невалентных ($U_{\text{нев}}$), электростатических ($U_{\text{эл}}$), торсионных ($U_{\text{торс}}$) взаимодействий и относительная ($U_{\text{отн}}$) энергия оптимальных конформаций гептапептидного фрагмента Tyr1–Val7. В этих конформациях невалентные взаимодействия изменяются в энергетическом интервале –146.6... –112.1 кДж/моль, электростатические взаимодействия 15.5–19.7 кДж/моль, торсионные взаимодействия 17.6–28.6 кДж/моль. Все эти оптимальные конформации выбраны в качестве начальных приближений для расчета пространственной структуры всей молекулы казоксина С.

Пространственная организация декапептидной молекулы казоксина С исследована на основе конформаций 7 низкоэнергетических шейпов

N-концевого гептапептидного фрагмента и конформаций 5 низкоэнергетических шейпов C-концевого тетрапептидного участка Val7–Arg10. Были рассчитаны несколько десятков конформаций декапептидной молекулы казоксина С. Результаты расчета показали, что возникает резкая энергетическая дифференциация между шейпами пептидного скелета, между формами основной цепи и между конформациями. В широкий энергетический интервал 0–42 кДж/моль попадают конформации 8 шейпов. От каждого шейпа выбраны самые стабильные конформации, которые представлены в табл. 3. Здесь указаны энергетические вклады невалентных ($U_{\text{нев}}$), электростатических ($U_{\text{эл}}$), торсионных ($U_{\text{торс}}$) взаимодействий и относительная ($U_{\text{отн}}$) энергия оптимальных конформаций казоксина С. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий, геометрические параметры четырех конформаций, относительная энергия которых меньше 16.8 кДж/моль представлены в табл. 4 и 5. На рис. 2 показано пространственное расположение аминокислотных остатков в этих низкоэнергетических конформациях молекулы казоксина С.

N-концевой гептапептидный участок Tyr1–Ile2–Pro3–Ile4–Gln5–Tyr6–Val7 молекулы казоксина С является конформационно жестким. Он представлен 4 шейпами (eefffe, eeffee, eeeee и eeeeff). C-концевой тетрапептидный участок Val7–Leu8–Ser9–Arg10–ОН является конформационно лабильным и представлен 4 шейпами (efe, eee, fef, fff) (табл. 3).

Таблица 3. Относительная энергия и энергетические вклады взаимодействий предпочтительных конформаций молекулы казоксина С

№	Шейп	Конформация	Энергетический вклад, кДж/моль			$U_{\text{отн}}$, кДж/моль
			$U_{\text{нев}}$	$U_{\text{эл}}$	$U_{\text{торс}}$	
1	eefffeefe	$B_{211}B_{1222}RR_{2222}R_{213}B_{311}B_{322}R_{213}B_{22}B_{3122}$	–201.6	24.4	34.0	0
2	eefffeeee	$B_{211}B_{1222}RR_{2222}R_{213}B_{311}B_{322}B_{1222}B_{32}B_{1222}$	–178.1	24.4	44.1	33.2
3	eefffeefe	$B_{211}B_{1222}RR_{2222}B_{213}B_{311}B_{322}R_{2122}B_{22}B_{3122}$	–196.1	24.8	30.7	2.1
4	eefffeeee	$B_{211}B_{1222}RR_{2222}B_{213}B_{311}B_{322}B_{1222}B_{32}B_{1222}$	–193.6	21.0	34.9	7.1
5	eeeeeeeee	$B_{211}B_{1222}BB_{3222}B_{213}B_{311}B_{322}B_{1222}B_{32}B_{1222}$	–176.0	18.9	30.7	16.4
6	eeeeeeefe	$B_{211}B_{1222}BB_{3222}B_{213}B_{311}B_{322}R_{1222}B_{32}B_{1222}$	–172.2	20.2	26.0	16.8
7	eeeeffef	$B_{211}B_{2222}BB_{1222}R_{213}R_{211}R_{322}B_{2122}R_{22}R_{3222}$	–198.2	25.2	31.1	1.3
8	eeeeffff	$B_{211}B_{2222}BB_{1222}R_{213}R_{211}R_{322}R_{2122}R_{12}R_{1222}$	–175.1	29.4	37.0	34.4

Примечание. $U_{\text{нев}}$ – невалентные, $U_{\text{эл}}$ – электростатические, $U_{\text{торс}}$ – торсионные взаимодействия.

Энергия невалентных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях изменяется в энергетическом интервале –201.6... –172.2 кДж/моль, электростатических взаимодействий 18.9–29.4 кДж/моль, торсионных взаимодействий 26.0–44.1 кДж/моль (табл. 3). Глобальной структурой молекулы казоксина С является конформация $B_{211}B_{1222}RR_{2222}R_{213}B_{311}B_{322}R_{213}B_{22}B_{3122}$ шейпа eefffeefe. В этой конформации трипептидный фрагмент Pro3–Ile4–Gln5 образует свернутую форму основной цепи RRR и от нее отходит N-концевой дипептидный участок Tyr1–Ile2. Другой дипептидный участок Tyr6–Val7 образует развернутую форму основной цепи В–В, при этом Leu8 находится в R-форме основной цепи и поворачивает C-концевой дипептидный участок Ser9–Arg10 к N-концу молекулы (рис. 2а). В этой конформации возникают эффективные дисперсионные притяжения между атомами, как видно из табл. 3, вклад невалентных взаимодействий наибольший: –201.6 кДж/моль. Здесь возникает водородная связь между атомами С=О основной цепи Ile2 и атомами N–H основной цепи Tyr6. Также возникает водородная связь между атомами С=О основной цепи Leu8 и атомами N–H боковой цепи Arg10. Первый остаток тирозин эффективно взаимодействует с дипептидными участками Ile2–Pro3 и Tyr6–Val7, вклад которых в общую энергию составляет соответственно –31.1 и –20.2 кДж/моль; Ile2 эффективно взаимодействует с дипептидным участком Pro3–Ile4 и Tyr6,

вклад которых составляет соответственно –23.1 и –16.8 кДж/моль. Далее Pro3 эффективно взаимодействует с тетрапептидным участком Ile4–Val7, вклад которых составляет –18.5 кДж/моль, Gln5 с Tyr6, вклад которых –16.8 кДж/моль, Val7 с трипептидным участком Leu8–Arg10, вклад которых составляет –21.8 кДж/моль, Leu8 с дипептидным участком Ser9–Arg10, вклад которых составляет –18.5 кДж/моль (табл. 4).

Конформация

$B_{211}B_{1222}RR_{2222}B_{213}B_{311}B_{322}R_{2122}B_{22}B_{3122}$ шейпа eefffeefe имеет относительную энергию 2.1 кДж/моль. Она отличается от глобальной конформации только формой основной цепи Gln5. В глобальной конформации три аминокислотных остатка Pro3–Ile4–Gln5 имеют свернутую форму основной цепи, а здесь 2 аминокислотных остатка Pro3–Ile4 имеют свернутую (R–R)-форму основной цепи. Поэтому вклады межостаточных взаимодействий между аминокислотными остатками остаются почти такими же, как в глобальной конформации (табл. 4, рис. 2б).

Конформация

$B_{211}B_{1222}BB_{3222}B_{213}B_{311}B_{322}B_{1222}B_{32}B_{1222}$ полностью развернутого шейпа eeeeeeee пептидного скелета имеет относительную энергию 16.4 кДж/моль. Эта конформация по вкладам невалентных взаимодействий на 25.6 кДж/моль проигрывает глобальной конформации, а по электростатическим взаимодействиям – на

Таблица 4. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в шейпах молекулы казоксина С

Tyr1	Ile2	Pro3	Ile4	Gln5	Tyr6	Val7	Leu8	Ser9	Arg10	
15.1	−18.5	−12.6	−0.4	0.8	−14.3	−5.9	−2.9	−0.4	4.2	Tyr1
14.3	−20.6	−10.9	−0.8	−5.9	−10.9	−7.1	−0.4	−0.4	4.6	
11.3	−18.9	−16.4	−3.4	0	−2.1	0	0	0	2.9	
11.3	−18.1	−16.8	−2.5	0	−0.2	−4.6	−5.9	0	−0.4	
	3.8	−12.6	−10.5	0.8	−16.8	−0.4	0	0	−0.4	Ile2
	3.4	−13.0	−9.7	−5.9	−0.4	0	0	0	−0.8	
	5.9	−16.4	−16.4	0	−1.7	0	0	0	−0.4	
	5.0	−16.4	−14.7	0	0	−1.7	0	0	0	
		1.3	−6.3	−4.2	−4.2	−3.8	0	0	−0.4	Pro3
		1.3	−5.5	−5.5	−5.5	0	0	0	0.4	
		1.3	−1.7	−0.8	−0.4	0	0	0	0.4	
		1.3	−3.4	−0.8	0	−0.8	−3.8	0	−0.4	
			3.4	−5.0	−2.9	−0.8	0	0	−0.4	Ile4
			3.4	−4.6	−6.7	0	0	0	−0.4	
			3.8	−5.9	−16.8	0	0	0	−0.4	
			2.5	−5.5	−10.9	−2.1	−12.2	−0.4	0.4	
				−1.7	−16.8	−0.2	0	0	−0.4	Gln5
				−1.3	−12.2	−4.6	0	0	−0.4	
				−1.7	−8.0	−3.8	0	0	−1.3	
				−0.4	1.3	−4.2	−6.3	−5.5	0.4	
					3.8	−7.6	−0.8	0	−0.4	Tyr6
					3.8	−7.6	−0.8	0	−0.4	
					−17.6	−8.0	−2.9	0	−4.2	
					4.6	−13.4	−3.8	0.4	0	
						3.4	−5.0	−3.8	−13.0	Val7
						3.4	−5.5	−4.2	−14.7	
						4.2	−8.8	−0.8	−1.3	
						8.4	−2.5	−1.7	−0.4	
							−5.0	−6.3	−12.2	Leu8
							−5.2	−6.3	−25.2	
							0.8	−9.7	−12.6	
							−5.0	−6.7	12.6	
								4.2	−9.7	Ser9
								3.8	−9.7	
								4.6	−8.0	
								4.2	−10.5	
									−9.7	Arg10
									−9.7	
									−12.6	
									−12.6	

Примечание. Энергия взаимодействий дана в кДж/моль; 1-я строка – шейп eefffeefe ($U_{\text{отн}} = 0$ кДж/моль), 2-я строка – шейп eeffeeefe ($U_{\text{отн}} = 2.1$ кДж/моль), 3-я строка – шейп eeeeeeeeee ($U_{\text{отн}} = 16.4$ кДж/моль), 4-я строка – шейп eeeeeffef ($U_{\text{отн}} = 1.3$ кДж/моль).

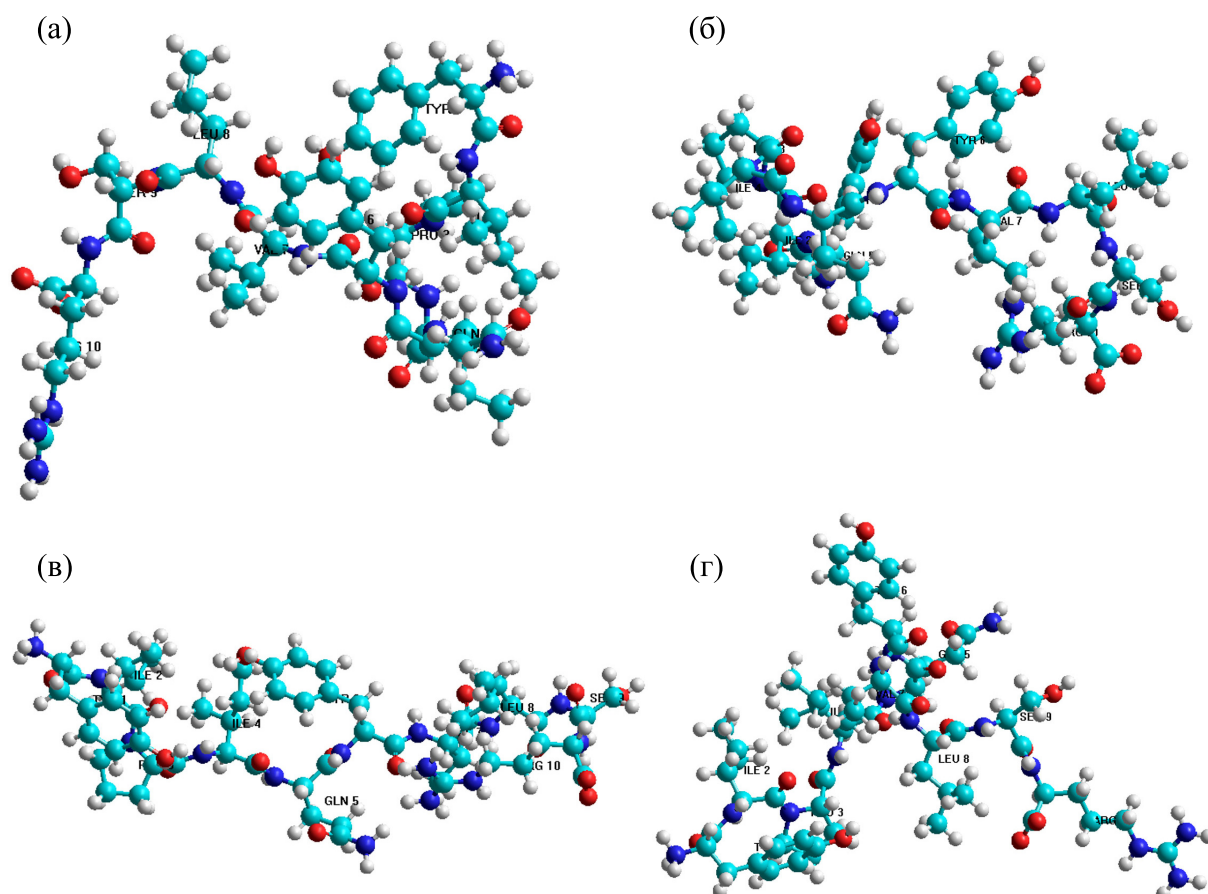


Рис. 1. Пространственное расположение аминокислотных остатков в низкоэнергетических конформациях: (а) — $B_{211}B_{1222}RR_{2222}R_{213}B_{311}B_{322}R_{213}B_{22}B_{3122}$, 0 кДж/моль; (б) — $B_{211}B_{1222}RR_{2222}B_{213}B_{311}B_{322}R_{2122}B_{22}B_{3122}$, 2.1 кДж/моль; (в) — $B_{211}B_{1222}BB_{3222}B_{213}B_{311}B_{322}B_{1222}B_{32}B_{1222}$, 16.4 кДж/моль; (г) — $B_{211}B_{1222}BB_{1222}R_{213}R_{211}R_{322}B_{2122}R_{22}R_{3222}$, 1.3 кДж/моль.

23.1 кДж/моль выгоднее, чем в глобальной конформации. Вообще, эта конформация является самой выгодной по электростатическим взаимодействиям (табл. 3). Она в основном стабилизируется за счет ди- и трипептидных взаимодействий между аминокислотными остатками (табл. 4). Tyr1 эффективно взаимодействует с дипептидным фрагментом Ile2–Pro3, вклад которых составляет –35.3 кДж/моль, Ile2 с дипептидным фрагментом Pro3–Ile4, вклад которых составляет –32.8 кДж/моль, Ile4 с дипептидным участком Gln5–Tyr6, вклад которых составляет –22.7 кДж/моль, Leu8 с дипептидным участком Ser9–Arg10–ОН, вклад которых составляет –26.5 кДж/моль (табл. 4, рис. 2в).

Относительная энергия конформации $B_{211}B_{2222}BB_{1222}R_{213}R_{211}R_{322}B_{2122}R_{22}R_{3222}B_{211}$ шейпа eeeeeffef пептидного скелета всего на 1.3 кДж/моль выше, чем у глобальной. В этой конформации N-концевой тетрапептидный фрагмент Tyr1–Ile2–Pro–Ile4 образует развернутую форму основной цепи BBBB, потом трипеп-

тидный фрагмент Gln5–Tyr6–Val7 образует свернутую форму основной цепи RRR и сворачивает пептидную цепь, Leu8 находится в В-форме основной цепи и удаляет от предыдущих остатков С-концевого дипептидного участка Ser9–Arg10–ОН, который образует свернутую (R–R)-форму основной цепи (табл. 3, рис. 2г). В этой конформации образуется водородная связь между атомами C=O основной цепи Ile4 и (N–H)-атомами основной цепи Leu8.

Tyr1 эффективно взаимодействует с дипептидом Ile2–Pro3, вклад которых составляет –34.9 кДж/моль, вклад взаимодействия Pro3 с дипептидным участком составляет –31.1 кДж/моль, Ile4 эффективно взаимодействует с тетрапептидным участком Gln5–Tyr6–Val7–Leu8, вклад которых составляет –34.9 кДж/моль, Gln5 с трипептидным участком Val7–Leu8–Ser9, вклад которых составляет –16.0 кДж/моль, Tyr6 с дипептидом Val7–Leu8, вклад которого –17.2 кДж/моль, Leu8 с дипептидом Ser9–Arg10, вклад которого равен –19.3 кДж/моль (табл. 4).

Таблица 5. Геометрические параметры (в градусах) оптимальных конформаций шейпов eefffeefe, eeffeeefe, eeeeeeeeee, eeeefffef молекулы казоксина С

Остаток	Шейпы			
	eefffeefe	eeffeeefe	eeeeeeeee	eeeefffef
Tyr1	–93 139 170 167 82 0	–91 149 175 172 81 0	–81 154 174 173 83 0	–82 149 174 172 82 0
Ile2	–136 137 180 46 –177 165 –175	–127 141 –176 49 –177 164 –174	–136 119 173 179 –176 –175 –179	–139 120 171 178 –175 –175 –179
Pro3	–60 –49 –167	–60 –48 –166	–60 111 175	–60 111 177
Ile4	–63 –40 –176 –165 –172 174 –172	–60 –42 180 –167 –172 174 –172	–138 152 178 –60 –176 174 –172	–139 157 –175 58 –174 173 –172
Gln5	–89 –54 –175 180 63 –102	–98 137 –177 –179 61 –101	–97 116 180 –179 63 –112	–59 –39 –171 –176 65 –197
Tyr6	–108 144 –179 –53 96 0	–111 145 –178 –60 86 0	–109 151 –178 –56 92 0	–59 –56 –174 –177 90 0
Val7	–133 152 –179 –61 179 –178	–136 154 –179 –62 179 –177	–126 145 180 –57 –179 –178	–80 –40 176 –54 –179 –177
Leu8	–103 –58 179 176 61 180 177	–103 –58 179 176 61 180 177	–165 170 175 68 162 –168 179	–112 121 178 177 64 179 173
Ser9	–103 142 178 –179 180	–103 142 178 –179 180	–83 117 –178 –59 180	–88 –53 179 –179 –179
Arg10	–108 121 – –77 79 171 –177	–108 121 – –77 79 171 –176	–162 161 – 52 180 175 –179	–137 –61 – –60 –177 180 180
ΔU	0 кДж/моль	2.1 кДж/моль	16.4 кДж/моль	1.3 кДж/моль

Как видно из аминокислотной последовательности молекулы казоксина С, в нее входят аминокислоты с многоатомными, лабильными, неполярными, полярными, заряженными боковыми цепями, поэтому стерически реализуется только некоторые конформации, возникает энергетическая дифференциация между конформациями, формами основной цепи и шейпами пептидного скелета.

ВЫВОДЫ

Показано, что пространственную структуру молекулы казоксина С можно представить восемью 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 и исследовать конформационные возможности боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в молекулу. Теоретический конформационный анализ декапептидной молекулы казоксина С привел к такой структурной организации молекулы, которая не исключает реализацию молекулой целого ряда функций, требу-

ющих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чеснокова Е. А., Сарычева Н. Ю., Дубынин В. А. и Каменский А. А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей, и их влияние на нервную систему. *Успехи физиол. наук*, **46** (1), 22–46 (2015).
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. и Зозуля А. А. Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма. *Психиатрия*, **45** (3), 29–35 (2010).

3. Sienkiewicz-Szlapka E., Jarmolowska B., Krawczuk S., Kostyara E., Kostyra H., and Iwan M. Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. *Int. Dairy J.* **19** (4), 258–263 (2009).
4. Ахмедов Н. А. Теоретический конформационный анализ молекул бета-казоморфина, валмуцептина и морфицептина. *Молекуляр. биология*, **23** (1), 240–248 (1989).
5. Ахмедов Н. А., Годжаев Н. М., Сулейманова Е. В. и Попов Е. М. Структурная организация молекул Мет-энкефалина и эндорфинов. *Биоорг. химия*, **16** (5), 649–667 (1990).
6. Akhmedov N. A., Ismailova L. I., Abbasli R. M., Agayeva L. N., and Akhmedova S. R. Spatial structure of Octarphin Molecule. *IOSR J. Appl. Phys.*, **8**, 66–70 (2016).
7. Akhmedov N. A., Abbasli R. M., Agayeva L. N., and Ismailova L. I. Three-dimensional structure of exorpin B5 molecule. In: *Conf. proc. "Modern Trends In Physics"* (2019), V. II, pp. 201–204.
8. Akhmedov N. A., Agayeva L. N., Akverdieva G. A., Abbasli R. M., and Ismailova L. I. Spatial structure of the ACTH-(6-9)-PGP molecule. *J. Chem. Soc. Pak.*, **43** (5), 500–504 (2021).
9. Akhmedov N. A., Agayeva L. N., Akhmedova S. R., Abbasli R. M., and Ismailova L. I. Spatial structure of the β -Casomorphin-7 Molecule. *IOSR J. Appl. Phys.*, **13** (5), 62–67 (2021). DOI: 10.9790/4861-1305026267
10. Агаева Л. Н., Абдинова А. А., Ахмедова С. Р. и Ахмедов Н. А. *Биофизика*, **66** (4), 629–633 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921040013
11. Akhmedov N. A., Agayeva L. N., Gadjieva Sh. N., Abbasli R. M., and Ismailova L. I. Spatial structure of exorpin A4 and A5 molecules. *Rus. J. Biol. Phys. Chem.*, **4** (1), 63–67 (2019).
12. Ismailova L. I., Abbasli R. M., and Akhmedov N. A. Computer Modeling of the Spatial Structure of Nonapeptide Molecule. In: *Proc. 7th Int. Conf. on Control and Optimization with Industrial Applications (COIA-2020)* (Baku, Azerbaijan, 2020), v. 1, pp. 218–221.
13. *IUPAC-IUB. Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry* (Blackwell Scientific, Oxford, 1993).

Spatial Structure of the Casoxin C Molecule

N.A. Akhmedov*, L.N. Agaeva*, R.M. Abbasli*, and L.I. Ismailova*

*Institute for Physical Problems, Baku State University, ul. Z. Khalilova 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan

A theoretical conformational analysis was performed to study the conformational possibilities for the casoxin C molecule (Tyr1-Ile2-Pro3-Ile4-Gln5-Tyr6-Val7-Leu8-Ser9-Arg10-OH). The potential function of the system is chosen as a sum of non-valence, electrostatic and torsion interactions and the energy of hydrogen bonds. The low-energy conformations of the casoxin C molecule were found, the values of dihedral angles of the main and side chains of the amino acid residues that make up the molecule were determined, and the energy of intra- and interresidual interactions was estimated. It has been shown that the spatial structure of the casoxin C molecule is represented by conformations of eight shapes of the peptide skeleton. The results obtained can be used to elucidate the structural and structural-functional organization of casoxin molecules.

Keywords: exorpin, casoxin, opioid, structure, conformation