



УДК\_547.962.544

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
ЦИКЛОДЕКАПЕПТИДА АНТАМАНИДАI. ОПТИМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФРАГМЕНТОВ С ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫМИ  
ВОДОРОДНЫМИ СВЯЗЯМИ

Клетнев В. З., Громов Э. П., Попов Е. М.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

Методом теоретического конформационного анализа исследованы пространственные возможности ди- и трипептидных фрагментов антамананда с внутримолекулярными водородными связями. Расчет геометрических и энергетических параметров оптимальных конформаций проводился путем минимизации общей энергии при вариации углов вращения и учете всех внутримолекулярных взаимодействий атомов. Из фрагментарного анализа найдены достоверные начальные приближения для последующего итерационного поиска конформаций антамананда с водородными связями. Подробно описаны потенциальные функции, их параметры, методика расчета и стратегия подхода, использованные при решении структурной задачи антамананда.

Антамананд представляет собой циклический декапептид, состоящий из природных  $\alpha$ -L-аминокислотных остатков с гидрофобными боковыми цепями—цикло (-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe). Впервые он был выделен из экстрактов ядовитых грибов *Amanita phalloides* [1]. Он обладает способностью образовывать комплексы с ионами щелочных металлов с ярко выраженной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -селективностью и проявляет ингибиторные свойства по отношению к некоторым сильнодействующим токсинам [1—3]. Его пространственное строение ранее было исследовано с помощью ряда физико-химических методов [4—9]. Полученные экспериментальные данные будут впоследствии сопоставлены с результатами теоретического конформационного анализа. Мы отметим лишь те опытные данные, которые были использованы нами в расчете.

В спектрах ЯМР антамананда [4, 6—9] константы спин-спинового взаимодействия протонов в группах NH — CH и химические сдвиги сигналов NH, относящихся к противоположным в цикле остаткам, имеют близкие значения. Поэтому нами рассматривались только те конформации антамананда, в которых пептидный остов имеет ось симметрии второго порядка. Исследования антамананда методами ИК-спектроскопии, ЯМР, ДОВ, КД и с помощью ультразвука [2, 4—9] свидетельствуют о реализации в нейтральных и слабополярных средах не менее двух пространственных форм молекулы. Предложенные на основе опытных данных структуры антамананда различаются между собой как в отношении конфигурации третичноамидных групп, так и по внутримолекулярным водородным связям. В табл. 1 приведены четыре системы (A — D), каждая из которых включает шесть

## Предполагаемые системы внутримолекулярных Н-связей в антаманиде

Система Н-связей	Функциональные группы	Аминокислотные остатки		
A [7]	CO . . .	Val <sup>1</sup> (Phe <sup>6</sup> )	Pro <sup>2</sup> (Pro <sup>7</sup> )	Ala <sup>4</sup> (Phe <sup>9</sup> )
	NH . . .	Ala <sup>4</sup> (Phe <sup>9</sup> )	Phe <sup>5</sup> (Phe <sup>10</sup> )	Phe <sup>6</sup> (Val <sup>1</sup> )
	Тип Н-связи	4—1	4—1	3—1
B [8] ( $\omega_2 = \omega_7 = 0^\circ$ )	CO . . .	Val <sup>1</sup> (Phe <sup>6</sup> )	Pro <sup>3</sup> (Pro <sup>8</sup> )	Ala <sup>4</sup> (Phe <sup>9</sup> )
	NH . . .	Ala <sup>4</sup> (Phe <sup>9</sup> )	Phe <sup>5</sup> (Phe <sup>10</sup> )	Val <sup>1</sup> (Phe <sup>6</sup> )
	Тип Н-связи	4—1	3—1	8—1
B ( $\omega_2 = \omega_7 = 0^\circ$ )	CO . . .	Val <sup>1</sup> (Phe <sup>6</sup> )	Ala <sup>4</sup> (Phe <sup>9</sup> )	Phe <sup>5</sup> (Phe <sup>10</sup> )
	NH . . .	Ala <sup>4</sup> (Phe <sup>9</sup> )	Phe <sup>6</sup> (Val <sup>1</sup> )	Phe <sup>10</sup> (Phe <sup>5</sup> )
	Тип Н-связи	4—1	3—1	6—1
Г [8] ( $\omega_1 = \omega_6 = 0^\circ$ )	CO . . .	Val <sup>1</sup> (Phe <sup>6</sup> )	Pro <sup>2</sup> (Pro <sup>7</sup> )	Phe <sup>5</sup> (Phe <sup>10</sup> )
	NH . . .	Phe <sup>6</sup> (Val <sup>1</sup> )	Phe <sup>5</sup> (Phe <sup>10</sup> )	Phe <sup>9</sup> (Ala <sup>4</sup> )
	Тип Н-связи	6—1	4—1	5—1

водородных связей типа 3—1, 4—1 и некоторые другие. В той или иной степени все системы удовлетворяют результатам эксперимента. Реализация системы A наиболее предпочтительна при *транс*-конфигурации всех амидных групп; B и B — при *цис*-конфигурации третичноамидных групп между Pro<sup>2</sup> и Pro<sup>3</sup>, Pro<sup>7</sup> и Pro<sup>8</sup>, а Г — между Val<sup>1</sup> и Pro<sup>2</sup>, Phe<sup>6</sup> и Pro<sup>7</sup>.

Рентгеноструктурные исследования [10, 11] установили конформации антаманиды в комплексах с Li<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup>, в которых амидные группы между остатками Pro<sup>2</sup> и Pro<sup>3</sup>, Pro<sup>7</sup> и Pro<sup>8</sup> имеют *цис*-конфигурацию. Как показывают спектры ЯМР, добавление соли щелочного металла и, следовательно, образование комплексной формы антаманиды не сопровождается расщеплением протонных сигналов. Поэтому можно полагать, что при переходе молекулы от нейтральной к комплексной форме *цис*-конфигурация двух указанных третичноамидных групп остается неизменной. В связи с этим мы рассмотрели конформационные возможности антаманиды прежде всего с системами водородных связей B и B. Для сравнения были также проанализированы все возможные структуры A. Систему Г, как наименее вероятную, вообще не рассматривали.

Конформационный анализ разнообразных метиламидов N-ацетилпептидов и дипептидов [12—16] показал, что изменение объема боковой цепи у гидрофобных аминокислотных остатков не приводит к образованию новых конформаций, а влияет лишь на термодинамические параметры оптимальных форм. Например, у метиламидов N-ацетил-L-валина и L-аланина области низкой энергии находятся на конформационных картах в одних и тех же областях, хотя у первой молекулы они занимают значительно меньшую площадь и имеют более резкий профиль [12]. Остатки фенилаланина и аланина можно считать конформационными аналогами в отношении оптимальных форм основной цепи [13]. Это позволяет упростить конформационную задачу антаманиды и рассматривать при анализе основной цепи его

более простой симметричный аналог  $(\text{Ala-Pro-Pro-Ala-Ala})_2$ . В нем остатки валина и фенилаланина заменены на аланин. Возможность такого упрощения подтверждается и экспериментальными данными. Так, спектры ЯМР и КД свидетельствуют о сходстве конформационных состояний основных цепей антаманиды и одного из его симметричных производных  $(\text{Val-Pro-Pro-Ala-Phe})_2$  [7].

Наконец, отметим еще одно допущение, которое было сделано при конформационном анализе антаманиды. Мы исходили из предположения, что у наиболее предпочтительных форм антаманиды конформационные состояния всех участков его пептидной цепи не очень сильно отличаются от оптималь-

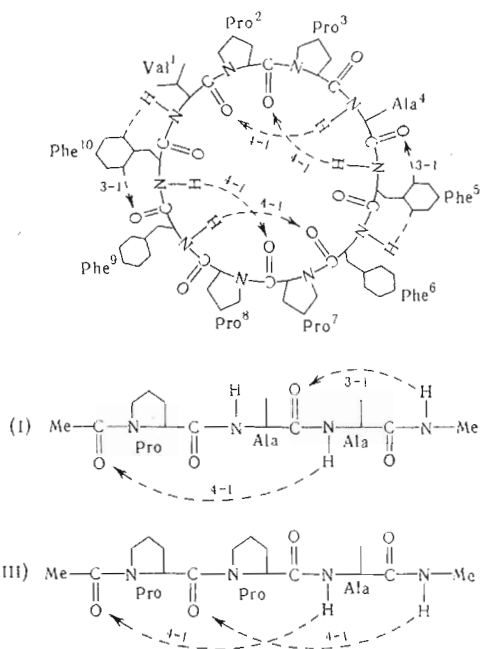


Рис. 1. Система шести Н-связей (А) в структуре антаманида с *trans*-конфигурациями амидных групп. Внизу показаны линейные фрагменты выбранной модели антаманида (I) и (III) с Н-связями, соответствующими системе А

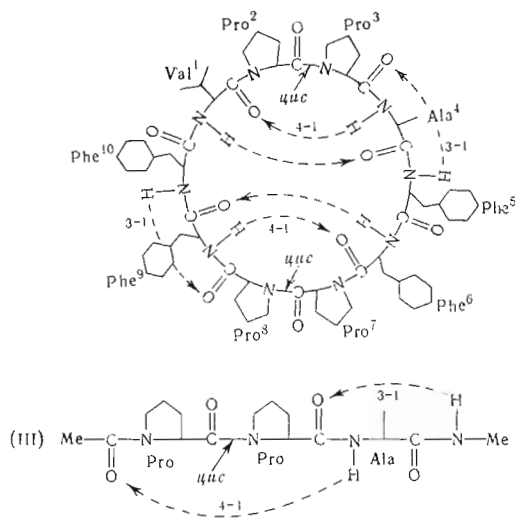
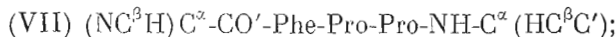
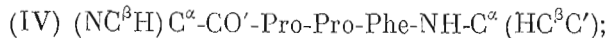


Рис. 2. Система шести Н-связей (В) в структуре антаманида с *cis*-конфигурациями третичноамидных групп между остатками пролина. Внизу показана модель линейного фрагмента антаманида (III) с Н-связями, соответствующими системе В

ных форм соответствующих изолированных фрагментов. Это предположение основывается на многочисленных данных о конформационных состояниях остатков в линейных и циклических пептидах [17—21] и в белках [22—24]. Поэтому при поиске энергетически выгодных форм основной цепи антаманида нами предварительно были исследованы конформационные состояния линейных пептидов Ac-Pro-Ala-Ala-NHMe (I), Ac-Pro-Pro-NHMe (II) и Ac-Pro-Pro-Ala-NHMe (III) с системами водородных связей, предложенными для антаманида на основе эксперимента (рис. 1—3). Дополнительное изучение конформационных возможностей соединения (II) позволило также оценить вероятность образования водородных связей на соответствующих структурно-жестких участках антаманида как для *цис*-, так и для *транс*-конфигураций третичноамидных групп между остатками пролина.

Ориентации боковых цепей антаманида были определены из анализа фрагментов (IV) — (VII) с углами вращения  $\varphi$ ,  $\psi$  основной цепи, отвечающими оптимальным конформациям модельного циклодекапептида:



Таким образом, конформационный анализ антаманида проводили последовательно. Он включал в себя следующие этапы:

1. Анализ конформационных состояний и расчет оптимальных форм фрагментов (I) — (III) с системами Н-связей типа 4—1 и 3—1 (рис. 1—3).
2. Конструирование из наборов оптимальных форм (I)—(III) начальных приближений симметричного аналога антаманида  $(-Ala-Pro-Pro-Ala-Ala)_2$  и поиск оптимальных форм основной цепи путем минимизации потенциальной энергии при вариации параметров  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ .
3. Конформационный анализ боковых цепей фрагментов (IV) — (VII) при значениях углов  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ , отвечающих предпочтительным формам основной цепи модельного циклодекапептида.
4. Полная сборка конформаций антаманида, анализ их энергетических и геометрических параметров, сопоставление результатов расчета с экспериментальными данными.

### Метод расчета

*Потенциальные функции.* Расчет оптимальных конформаций выполнен путем минимизации потенциальной энергии  $E_{общ}$  при учете вкладов от невалентных  $E_{нв}$  и электростатических  $E_{эл}$  взаимодействий, водородных связей  $E_{вс}$  и заторможенного вращения вокруг валентных связей  $E_{тор}$ .

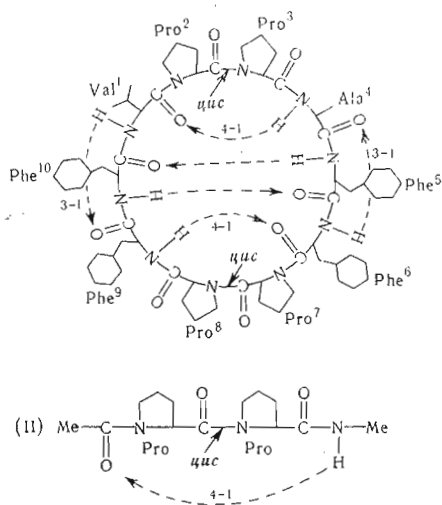


Рис. 3. Система шести Н-связей (В) в структуре антаманида с *цис*-конфигурациями третичноамидных групп между остатками пролина. Внизу показана модель линейного фрагмента антаманида (II) с Н-связями, соответствующими системе В

Невалентные взаимодействия оценивали по потенциалу Леннарда — Дижонса с параметрами Скотта и Шераги [25, 26]. Для описания взаимодействий группы  $\text{CH}_3$ , рассматриваемой в виде эффективного атома, использовали параметры, предложенные в [27].

Водородные связи описывали функцией типа Морзе [28]. Энергию диссоциации  $\text{N—H...O=C}$  в неполярной среде принимали равной 4 ккал/моль [28].

Торсионную энергию рассчитывали с использованием следующих потенциалов [26, 29, 30]:

$$E_{\text{тор}}^{\phi} = 0,3 \cdot (1 + \cos 3\phi);$$

$$E_{\text{тор}}^{\psi} = 0,1 \cdot (1 + \cos 3\psi);$$

$$E_{\text{тор}}^{\omega} = 9,0 \cdot (1 - \cos 2\omega);$$

$$E_{\text{тор}}^{\chi^1} = 1,4 \cdot (1 + \cos 3\chi^1);$$

$$E_{\text{тор}}^{\chi^2} = 0,29 \cdot (1 + \cos 6\chi^2).$$

Отсчет углов вращения соответствовал номенклатуре IUPAC-IUB [31], согласно которой полностью вытянута конформация основной цепи от-

вечала значениям  $\phi = \psi = \omega = \pm 180^\circ$ ; углы  $\chi^1 = \chi^2 = 0^\circ$  при затененных положениях связей  $\text{C}^\alpha\text{—N}$ ,  $\text{C}^\beta\text{—C}^\gamma$  ( $\chi^1$ ) и  $\text{C}^\alpha\text{—C}^\beta$ ,  $\text{C}^\gamma\text{—C}^\delta$  ( $\chi^2$ ). За положительное направление принято вращение по часовой стрелке удаленной от наблюдателя группы, если он смотрит вдоль оси вращения.

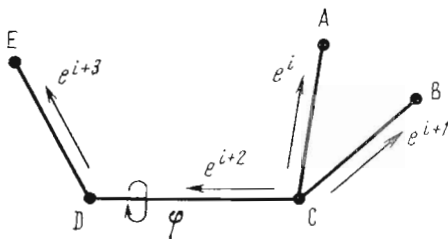


Рис. 4. Векторная схема, иллюстрирующая метод расчета координат атомов

Электрические взаимодействия учитывали в монополярном приближении по закону Кулона. Использованные величины зарядов [32, 33]

приведены в табл. 2. Эффективная диэлектрическая постоянная  $\epsilon$  выбрана применительно к неполярной среде равной 4 [34].

Значения длин связей [26, 29, 35, 36] и валентных углов [12, 26, 36—40] даны в табл. 3 и 4.

*Расчет координат атомов.* Координаты атомов в общей системе рассчитывали по направляющим векторам связей [41]. Направляющий вектор каждой связи ( $\vec{e}^{i+3}$ , рис. 4) определяли через три не лежащих в одной плоскости вектора предшествующих связей ( $\vec{e}^i$ ,  $\vec{e}^{i+1}$ ,  $\vec{e}^{i+2}$ ) путем решения системы уравнений:

$$\begin{aligned} \cos(\widehat{\vec{e}^i \vec{e}^{i+3}}) &= e_x^i e_x^{i+3} + e_y^i e_y^{i+3} + e_z^i e_z^{i+3}, \\ \cos(\widehat{\vec{e}^{i+1} \vec{e}^{i+3}}) &= e_x^{i+1} e_x^{i+3} + e_y^{i+1} e_y^{i+3} + e_z^{i+1} e_z^{i+3}, \\ \cos(\widehat{\vec{e}^{i+2} \vec{e}^{i+3}}) &= e_x^{i+2} e_x^{i+3} + e_y^{i+2} e_y^{i+3} + e_z^{i+2} e_z^{i+3}, \end{aligned}$$

Левые части этих уравнений при заданных валентных углах и углах вращения легко определяются. Например,

$$\cos(\widehat{\vec{e}^i \vec{e}^{i+3}}) = \sin(\text{CDE}) \cdot \sin(\text{ACD}) \cdot \cos(\theta + \phi) - \cos(\text{CDE}) \cdot \cos(\text{ACD});$$

$\phi$  — угол вращения вокруг связи CD;  $\theta$  — угол между векторами  $\vec{e}^i$  и  $\vec{e}^{i+3}$  при  $\phi = 0$ .

Искомые координаты атома E находятся из соотношений:

$$x_E = x_D + e_x^{i+3} l_{ED};$$

$$y_E = y_D + e_y^{i+3} l_{ED};$$

$$z_E = z_D + e_z^{i+3} l_{ED};$$

где  $l_{ED}$  — длина связи между атомами E и D.

Заряды на атомах и группах (в ед.  $e$ ) [32,33]

Атом	Заряд	Атом	Заряд	Атом (Pro)	Заряд (Pro)	Атом (Pro)	Заряд (Pro)
O	-0,380	C $^{\alpha}$	+0,058	C'	+0,446	H <sub>C<math>^{\alpha}</math></sub>	+0,033
N	-0,350	H <sub>C<math>^{\alpha}</math></sub>	+0,017	O	-0,380	C $^{\beta}$ H <sub>2</sub>	+0,010 *
H <sub>N</sub>	+0,175	CH <sub>3</sub>	+0,034 *	N	-0,288	C $^{\gamma}$ H <sub>2</sub>	+0,116 *
C'	+0,446			C $^{\alpha}$	+0,053	C $^{\delta}$ H <sub>2</sub>	+0,110 *

\* Заряд принят равным сумме зарядов на атомах группы.

Таблица 3

## Длины связей (Å)

Основная цепь [35]	Å	Боковые цепи Ala, Val, Phe [26,29]	Å	Боковая цепь Pro [36]	Å
C' — N	1,35	C $^{\alpha}$ — C $^{\beta}$	1,54	C $^{\alpha}$ — C $^{\beta}$	1,53
C' — O	1,24	C $^{\beta}$ — C $^{\gamma}$	1,54	C $^{\beta}$ — C $^{\gamma}$	1,50
C' — C $^{\alpha}$	1,52	C $^{\gamma}$ — C $^{\delta}$	1,40	C $^{\gamma}$ — C $^{\delta}$	1,52
C $^{\alpha}$ — N	1,47	C $^{\delta}$ — H	1,00	C $^{\delta}$ — N	1,48
N — H	1,02				
C $^{\alpha}$ — H	1,09				

Таблица 4

## Валентные углы (град.)

Основная цепь Ala, Val, Phe [12, 37]	Угол, град	Боковая цепь Val [26, 38], Phe [26, 39]	Угол, град	Основная и боковая цепи Pro <sup>1*</sup> [36]	Угол, град
C'-N-C $^{\alpha}$	123,6	C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$ -C $^{\gamma}$ 2*	113,0	C'-N-C $^{\alpha}$	123,0
C'-N-H	120,5	C $^{\gamma}$ -C $^{\beta}$ -C $^{\gamma}$ 2*	113,0	C'-N-C $^{\delta}$	124,0
C $^{\alpha}$ -N-H	115,9	C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$ -H 2*	106,0	C $^{\alpha}$ -N-C $^{\delta}$	113,0
C $^{\alpha}$ -C'-N	118,6	C $^{\gamma}$ -C $^{\beta}$ -H 2*	106,0	N-C $^{\alpha}$ -C'	111,0
C $^{\alpha}$ -C'-O	119,0	C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$ -C $^{\gamma}$ 3*	114,0	H-C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$	112,0
N-C'-O	122,4	H-C $^{\beta}$ -H 3*	107,0	C'-C $^{\alpha}$ -H	104,0
N-C $^{\alpha}$ -C'	110,0	C $^{\delta}$ -C $^{\gamma}$ -C $^{\delta}$ 3*	120,0	N-C $^{\alpha}$ -H	104,0
H-C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$	107,0	C $^{\gamma}$ -C $^{\delta}$ -H 3*	120,0	N-C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$	103,0
$\tau(\alpha)$ 1*	110,0			C $^{\alpha}$ -C $^{\beta}$ -C $^{\gamma}$	106,0
				C $^{\beta}$ -C $^{\gamma}$ -C $^{\delta}$	105,0
				C $^{\gamma}$ -C $^{\delta}$ -N	105,0

1\* Четыре других угла при атоме C $^{\alpha}$  —  $\tau(\alpha)$  определяли из соотношения [40]

$$\cos \alpha = -\cos [(N - C^{\alpha} - C') 2] \cdot \cos [H - C^{\alpha} - C^{\beta}] / 2.$$

2\* Углы боковой цепи остатка валлины связаны между собой соотношением [40]

$$\cos (C^{\gamma} - C^{\beta} - H) = [(2 \cos (C^{\alpha} - C^{\beta} - C^{\gamma}) + 1) 3]^{1/2}.$$

3\* Боковая цепь фенилаланина.

4\* Пирролидиновое кольцо пролина имеет при выбранных углах плоское строение.

Описанный способ расчета координат атомов является универсальным; он позволяет использовать одну программу для исследования конформаций любых молекул.

*Образование циклической системы.* Геометрические условия, обеспечивающие образование замкнутой системы, выполняли с помощью метода, предложенного Луговским и Дашевским [42]. Согласно модифицированному варианту этого метода, общую систему координат (с центром на первом атоме основной цепи) выбирали таким образом, чтобы координата  $z$  последнего атома цепи  $n$  была равна нулю. Координаты  $x$ ,  $y$  атома  $n$  вычисляли путем решения системы двух уравнений второго порядка. Из двух действительных решений выбирали то, которое соответствует наименьшей конформационной энергии. Найденные координаты атома  $n$  отвечали образованию замкнутой системы, если длины связей  $l_{1-n}$ ,  $l_{(n-1)-n}$  и валентные углы  $\tau(2-1-n)$ ,  $\tau[1-n-(n-1)]$  и  $\tau[(n-2)-(n-1)-n]$  были равны принятым значениям (табл. 3 и 4). При отклонениях появлялся дополнительный вклад в общую энергию  $E_{\text{доп}} = K_1 (\Delta l)^2 + K_2 (\Delta \tau)^2$ , где  $K_1$  и  $K_2$  — коэффициенты упругости связи и угла. При минимизации общей энергии вклад за счет  $E_{\text{доп}}$  стремился к нулю.

*Минимизация энергии.* На начальном этапе поиска локальных минимумов использовали градиентный метод [43], на конечном — метод Ньютона — Рафсона [42] с параболической интерполяцией, требующей вычисления вторых производных энергии по независимым переменным.

*Выбор независимых переменных.* При расчете молекул (I) — (III) в качестве независимых переменных были выбраны углы  $\varphi$ ,  $\psi$ ; амидные группы предполагались плоскими ( $\omega$  180 или 0°). Величины длин связей и валентных углов фиксировали при значениях, приведенных в табл. 3 и 4. Структурные исследования большого числа пептидов указывали на значительный разброс углов  $\varphi$  у остатков пролина — от -80 до -55° [44, 45]. Поэтому итерационный поиск оптимальных форм (I) — (III) проведен при различных сочетаниях постоянных значений углов  $\varphi$  пролина, изменяющихся от -70 до -55° через 5°. На начальном этапе минимизацию энергии модельного циклодекапептида, имеющего симметрию  $C_2$ , проводили по двум (для системы *A*) и четырем (для системы *B* и *B*) переменным  $\varphi$ ,  $\psi$ . Остальные углы на этой стадии расчета фиксировали при значениях, соответствующих оптимальным конформациям фрагментов (I) — (III). Последующий итерационный процесс осуществляли по 13 переменным — углам  $\varphi$ ,  $\psi$  и  $\omega$  (у остатков пролина угол  $\varphi$  считали постоянным). Положения боковых цепей определяли путем минимизации  $E_{\text{общ}}$  фрагментов (IV) — (VII) по углам вращения  $\chi^1$  и  $\chi^2$  при оптимальных для циклодекапептида значениях  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ . Электростатические взаимодействия гидрофобных боковых цепей валлина и фенилаланина не учитывали.

*Оптимальные формы* Ac-Pro-Ala-Ala-NHMe (I), Ac-Pro-Pro-NHMe (II), Ac-Pro-Pro-Ala-NHMe (III). Перед рассмотрением результатов анализа молекул (I) — (III) введем ряд обозначений. Буквами *R*, *B*, *L*, *P*, *M* и *H* обозначим низкоэнергетические конформационные состояния отдельных остатков, форма *R* находится в первом квадранте конформационной карты ( $\varphi = \psi = -180-0^\circ$ ), *B* — во втором ( $\varphi = -180-0^\circ$ ,  $\psi = 0-180^\circ$ ), *L* — в третьем ( $\varphi = \psi = 0-180^\circ$ ) и *P* — в четвертом ( $\varphi = 0-180^\circ$ ,  $\psi = -180-0^\circ$ ). Они отвечают развернутым конформациям каждого остатка. Состояния *M* и *H* расположены в тех же квадрантах, что *B* и *P*, и соответствуют свернутым формам с водородными связями типа 3-1. Скобкой, соединяющей две соседние буквы, обозначим водородную связь типа 4-1. В этом случае запись, например, такого вида  $\overline{R-B}$  будет означать, что первый остаток имеет углы  $\varphi$ ,  $\psi$  в первом квадранте, второй остаток — во втором квадранте и, кроме того, оба они входят в 10-членный цикл, замыкающийся водородной связью 4-1. Конформации молекулы (I) со связями 4-1 и 3-1 записываются следующим образом:  $\overline{R-R-H}$ ,  $\overline{B-L-M}$  и т. д., конфор-

мации (II) со связью  $4-1-\overline{B'-R^*}$  и т. д., а конформации (III) с двумя связями  $4-1$  или  $4-1$  и  $3-1-\overline{R-R-R}$  или  $\overline{B'-R-M}$  и т. д. Для молекул (I) — (III) были рассмотрены структуры со всеми возможными комбинациями конформационных состояний остатков, обеспечивающих образование предполагаемых систем водородных связей  $A-B$ . Для соединения (II) были рассчитаны также все теоретически возможные развернутые и свернутые оптимальные формы с водородными связями при *транс*- и *цис*-конфигурации амидной группы между остатками пролина. В табл. 5—7 представлены расчетные значения энергии и геометрических параметров конформаций молекул (I) — (III) с *транс*( $\omega_2 = \omega_7 = 180^\circ$ )- и *цис*( $\omega_2 = \omega_7 = 0^\circ$ )-пептидными группами при наиболее вероятных углах  $\varphi$  остатков пролина. Из оптимальных конформаций соединения (I) (табл. 5) формы  $\overline{B-P-N}$  и  $\overline{B-P-M}$  значительно проигрывают другим формам по значениям энергии невалентных взаимодействий ( $\Delta E_{\text{нв}} = 3-5$  ккал/моль), но несколько стабилизируются электростатическими взаимодействиями. В конформации  $\overline{B-P-M}$  из-за стерического напряжения водородная связь  $4-1$  резко ослаблена ( $E_{\text{вс}} = -1,5$  ккал/моль). Энергия связей  $4-1$  и  $3-1$  в остальных формах (I) лежит в пределах от  $-3,7$  до  $-4,0$  ккал/моль. Взаимное влияние соседних водородных связей в системах почти не сказывается на геометрических параметрах жестких 7-членных циклов  $M$  и  $N$  и, как правило, мало сказывается на параметрах 10-членных циклов. Исключения составляют формы  $\overline{B-P-M}$  и  $\overline{R-B-M}$ , в которых стерические напряжения приводят к заметному искажению структур  $\overline{B-P}$  и  $\overline{R-B}$ .

У молекулы (II) (табл. 6) глобальными конформациями являются  $B'-R$  и  $B'-B$  с *цис*-конфигурацией амидной группы. Их предпочтительность перед соответствующими *транс*-формами ( $B-R$  и  $B-B$ ), однако, не является достаточно убедительной ( $1,0-1,5$  ккал/моль) для того, чтобы исключить возможность образования последних в циклическом соединении. Конформация  $\overline{B'-R}$  является самой выгодной среди форм с водородной связью. Параметры водородной связи в  $\overline{B'-R}$  ( $l_{\text{NH} \dots \text{OC}} = 2,15 \text{ \AA}$ ,  $E_{\text{вс}} = -1,5$  ккал/моль) заметно отличаются от оптимальных ( $1,8 \text{ \AA}$ ,  $-4$  ккал/моль). Это обусловлено наличием жестких остатков пролина и фиксацией (на этом этапе расчета) углов  $\omega$  при  $180^\circ$  и  $0^\circ$ . Образование водородной связи на соответствующем участке антаманита, таким образом, вполне вероятно, если реализация конформации  $\overline{B'-R}$  у фрагмента не противоречит условию образования замкнутой системы молекулы.

Конформационный анализ соединения (III) (табл. 7) показал, что система из двух оптимальных водородных связей  $4-1$  и  $3-1$  на участке Pro-Pro-Ala, предположенная в работе [8] для одной из конформаций антаманита на основе экспериментальных данных (рис. 2), малореальна. Внутреннее напряжение в молекуле приводит в этом случае к разрыву одной из связей. Так, поиск локальных минимумов  $\overline{B'-R-M}$  и  $\overline{B'-R-N}$  приводит к родственным формам с одной водородной связью  $B'-R-M$ ,  $B'-R-N$ ,  $B'-R-B$  и  $\overline{B'-R-P}$ . Образование локальных систем из двух связей типа  $4-1$  ( $\overline{R-R-R}$ ,  $\overline{R-R-B}$ ), предложенных для другой конформации антаманита (рис. 1), энергетически еще менее выгодно. Формы  $\overline{R-R-R}$  и  $\overline{R-R-B}$  проигрывают по энергии  $B'-R-M$  соответ-

\* Наличие штрихового индекса у буквенного символа указывает на *цис*-конфигурацию третичноамидной группы.



Таблица 5

Значения углов вращения (град.) и величины относительной энергии (ккал/моль) оптимальных конформаций Ac-Pro-Ala-Ala-NHMe (I)

Формы	$\varphi_2$	$\psi_2$	$\varphi_3$	$\psi_3$	$\varphi_4$	$\psi_4$	$E_{\text{общ}} (\varepsilon = 4)$
$\overline{R-R-H}$	-55	-32,6	-63,5	-22,4	68,8	-66,3	0
$\overline{B-L-H}$	-55	111,7	61,0	25,3	70,2	-62,4	0,4
$\overline{R-R-M}$	-55	-28,3	-65,8	-24,1	-45,7	-17,3	0,6
$\overline{R-B-H}$	-55	-36,9	-94,1	18,2	66,5	-68,8	0,8
$\overline{B-L-M}$	-55	108,8	60,8	23,5	-71,2	63,3	1,5
$\overline{R-B-M}$	-55	-39,2	-86,0	-1,8	-72,3	62,5	1,8
$\overline{B-P-M}$	-55	89,4	154,7	-31,3	-71,4	63,5	5,0
$\overline{B-P-H}$	-55	88,9	152,2	-30,9	67,8	-72,3	5,4

Таблица 6

Значения углов вращения (град.) и величины относительной энергии (ккал/моль) оптимальных конформаций Ac-Pro-Pro-NHMe (II)

Формы	$\varphi_2$	$\psi_2$	$\omega_2$	$\varphi_3$	$\psi_3$	$E_{\text{общ}} (\varepsilon = 4)$
$B'-R$	-55	142,4	0	-70	-39,1	0
$B'-B$	-70	140,0	0	-70	134,8	0,1
$\overline{B'-R}$	-55	148,2	0	-70	-8,3	0,8
$\overline{B-R}$	-65	160,3	-180	-65	-43,4	1,1
$\overline{R-R}$	-55	-51,2	-180	-55	-21,5	1,2
$\overline{B-B}$	-65	160,3	-180	-65	113,4	1,5
$\overline{R-R}$	-65	-60,5	-180	-65	-32,8	2,5
$\overline{R-B}$	-65	-60,6	-180	-65	152,2	3,1
$\overline{R'-R}$	-55	-50,4	0	-70	-30,3	10,0
$\overline{R'-B}$	-55	-51,8	0	-70	152,9	11,1

Таблица 7

Значения углов вращения (град.) и величины относительной энергии (ккал/моль) оптимальных конформаций Ac-Pro-Pro-Ala-NHMe (III)

Формы	$\varphi_2$	$\psi_2$	$\omega_2$	$\varphi_3$	$\psi_3$	$\varphi_4$	$\psi_4$	$E_{\text{общ}} (\varepsilon = 4)$
$B'-R-M$	-55	147,9	0	-70	-33,1	-74,4	54,6	0
$\overline{B'-R-B}$	-55	152,6	0	-70	-9,5	-62,4	159,5	0,5
$\overline{B'-R-H}$	-55	145,5	0	-70	-25,0	69,7	-65,1	1,3
$\overline{B'-R-P}$	-55	152,0	0	-70	-8,1	68,6	-82,8	3,4
$\overline{R-R-R}$	-55	-50,1	180	-55	-20,3	-82,0	-24,8	3,4
$\overline{R-R-B}$	-55	-49,4	180	-55	-19,4	-122,8	25,9	4,1

Вероятные конформации антаманида с тремя системами (А, В и В) шести Н-связей

Система А (Про-транс-Про)	Система Б (Про-цис-Про)	Система В (Про-цис-Про)
$\overline{(R-\overline{R}-\overline{R}-\overline{R}-H)_2}$	$\overline{(B-\overline{B}'-\overline{R}-M-B)_2}$	$\overline{(B-\overline{B}'-\overline{R}-R-M)_2}$
$\overline{(B-\overline{R}-\overline{R}-\overline{R}-H)_2}$	$\overline{(R-\overline{B}'-\overline{R}-M-L)_2}$	$\overline{(B-\overline{B}'-\overline{R}-B-M)_2}$
$\overline{(R-\overline{R}-\overline{R}-\overline{B}-H)_2}$	$\overline{(B-\overline{B}'-\overline{R}-M-L)_2}$	$\overline{(L-\overline{B}'-\overline{R}-R-M)_2}$
$\overline{(B-\overline{R}-\overline{R}-\overline{B}-H)_2}$	$\overline{(L-\overline{B}'-\overline{R}-M-L)_2}$	$\overline{(R-\overline{B}'-\overline{R}-R-H)_2}$
$\overline{(L-\overline{R}-\overline{R}-\overline{B}-H)_2}$		$\overline{(L-\overline{B}'-\overline{R}-B-H)_2}$

ственно 3,4 и 4,1 ккал/моль (табл. 7); одна из двух водородных связей 4—1 в каждой структуре ослаблена и имеет энергию около —2,5 ккал/моль.

Другие конформации с той же системой водородных связей  $\overline{R}-\overline{B}-\overline{L}$  и  $\overline{R}-\overline{B}-\overline{P}$  ( $\omega_2$  180°) вообще не могут быть образованы по стерическим причинам. Итак, следует отметить, что величины энергий у большей части конформаций рассмотренных молекул (табл. 5—7) достаточно близки. Следовательно, реализация большинства найденных фрагментарных форм в циклическом декапептиде будет определяться не столько энергетическим фактором, сколько геометрическим, т. е. соответствием геометрии оптимальных форм условиям образования замкнутой системы молекулы.

*Нулевые приближения модельного циклодекапептида.* Используя данные расчета фрагментов с водородными связями антаманида, а также информацию, полученную из исследования потенциальной поверхности отдельных аминокислотных звеньев [12], все 48 в принципе возможных конформаций с выбранными системами (А — В) водородных связей были проверены на соблюдение условия замыкания цикла. В качестве исходных для минимизации энергий были выбраны структуры, в которых расстояния между концами  $l < 10$  Å. Буквенные обозначения выбранных для минимизации наиболее вероятных конформаций всех трех типов (А, В и В) приведены в табл. 8. Минимизация структур с  $l > 10$  Å, как показал опыт последующего расчета, привела к невыгодным формам вследствие сильного отклонения на локальных участках геометрических параметров от оптимальных значений при образовании циклической системы молекулы. Это прежде всего верно по отношению к конформационно-жестким водородносвязанным фрагментам, вынужденное искажение которых сопровождается заметным возрастанием энергий.

Обсуждение результатов расчета полной структуры антаманида будет дано в сообщении II.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wieland Th., Lüben G., Ottenheim H., Faesel J., de Vries J. Z., Konz W., Prox A., Schmid J. (1968) *Angew. Chem.*, 80, 209—213.
2. Burgermeister W., Wieland T., Winkler R. (1974) *Eur. J. Biochem.*, 44, 311—316.
3. Wieland Th., Faulstich H., Burgermeister W., Otting W., Möhle W., Shemyakin M. M., Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Malenkov G. G. (1970) *FEBS Lett.*, 9, 89—92.

4. Tonelli A. E., Patel D. J., Goodman M., Naider F., Faulstich H., Wieland Th. (1971) *Biochemistry*, **10**, 3211—3217.
5. Faulstich H., Burgermeister W., Wieland Th. (1972) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **47**, 975—983.
6. Ivanov V. T., Miroshnikov A. I., Abdullaev N. D., Senyavina L. B., Arkhipova S. F., Uvarova N. N., Khalilulina K. Kh., Bystrov V. F., Ovchinnikov Yu. A. (1971) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **42**, 654—663.
7. Иванов В. Т., Мирошников А. И., Козьмин С. А., Мещерякова Е. Н., Семякина Л. Б., Уварова Н. Н., Халилулина К. Х., Забродин В. А., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1973) *Химия природн. соедин.*, 378—394.
8. Patel D. J. (1973) *Biochemistry*, **12**, 667—676.
9. Patel D. J. (1973) *Biochemistry*, **12**, 677—688.
10. Karle I. L., Karle J., Wieland Th., Burgermeister W., Faulstich H., Witkop B. (1973) *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **70**, 1836—1840.
11. Karle I. L. (1974) *Biochemistry*, **13**, 2155—2162.
12. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) *Молекулярн. биология*, **2**, 622—630.
13. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 315—322.
14. Ponnuswamy P. K., Sasisekharan V. (1971) *Biopolymers*, **10**, 565—582.
15. Venkatachalam C. M. (1968) *Biopolymers*, **6**, 1425—1436.
16. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) *Молекулярн. биология*, **4**, 331—338; **4**, 509—516.
17. Gibson K. D., Scheraga H. A. (1969) *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **63**, 9—15.
18. De Santis P., Liquori A. M. (1971) *Biopolymers*, **10**, 699—710.
19. Ramakrishnan C., Sarathy K. P. (1969) *Int. J. Prot. Res.*, 103—144.
20. Попов Е. М., Плетнев В. З., Евстратов А. В., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1970) *Химия природн. соедин.* 616—622.
21. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Семякина Л. Б., Мещерякова Е. Н., Попов Е. М., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1971) *Химия природн. соедин.* 221—246.
22. Scheraga H. A. (1971) *Chem. Revs.*, **71**, 195—217.
23. Попов Е. М., Липкинд Г. М. (1971) *Молекулярн. биология*, **5**, 624—636; **5**, 667—679.
24. Ramakrishnan C., Balasubramanian R. (1972) *Int. J. Peptide and Protein Res.*, **4**, 79—90; **4**, 91—99.
25. Scott R. A., Scheraga H. A. (1966) *J. Chem. Phys.*, **45**, 2091—2101.
26. Scheraga H. A. (1968) *Advances Phys. Org. Chem.*, **6**, p. 103—184, London — N. Y., Acad. Press.
27. Pletnev V. Z., Kadymova F. A., Popov E. M. (1974) *Theor. chim. acta*, **35**, 93—96.
28. Попов Е. М., Дашевский В. Г., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1968) *Молекулярн. биология*, **2**, 612—621.
29. Ramachandran G. N., Sasisekharan V. (1968) *Advances Protein Chem.*, **23**, p. 283—437, N. Y. — London, Acad. Press.
30. Maigret B., Pullman B., Dreyfus M. (1970) *J. Theor. Biol.*, **26**, 321—333.
31. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, **9**, 3471—3479.
32. Momany F. A., McQuire R. F., Yan J. F., Scheraga H. A. (1971) *J. Phys. Chem.*, **75**, 2286—2297.
33. Yan J. F., Momany F. A., Hoffman R., Scheraga H. A. (1970) *J. Phys. Chem.*, **74**, 420—433.
34. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) *Ж. структурн. химии*, **11**, 121—135.
35. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1970) *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 991—995.
36. Ramachandran G. N., Lakshminarayana A. V., Balasubramanian R., Tegoni G. (1970) *Biochim. et biophys. acta*, **221**, 165—181.
37. Попов Е. М., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 33—40.
38. Ooi T., Scott R. A., Vanderkoi G., Scheraga H. A. (1967) *J. Chem. Phys.*, **46**, 4410—4425.
39. Platzer K. E. V., Momany F. A., Scheraga H. A. (1972) *Int. J. Peptide Protein Res.*, **4**, 187—219.
40. Hendrickson J. B. (1967) *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 7036—7061.
41. Грибов Л. А., Лазарев Ю. Б., Ховрин Г. В. (1972) *Ж. структурн. химии*, **13**, 536—538.
42. Луговской А. А., Дашевский В. Г. (1972) *Ж. структурн. химии*, **13**, 122—135.
43. Bixon M., Lifson M. (1967) *Tetrahedron*, **23**, 769—784.
44. Marsuzaka T., Iitaka Y. (1971) *Acta Crystallogr.*, **B27**, 507—516.
45. Ueki T., Bando S., Ashida T., Kakudo K. (1971) *Acta Crystallogr.*, **B27**, 2219—2231.

Поступила в редакцию  
4.IX.1974

**THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF THE  
CYCLODECAPEPTIDE ANTAMANIDE. I. LOCAL MINIMUM FORMS  
OF THE FRAGMENTS WITH HYDROGEN BONDS**

**PLETNEV V. Z., GROMOV E. P., POPOV E. M.**

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Empirical energy calculations are carried out for di- and tripeptide fragments of antamanide which have intramolecular hydrogen bonds. The geometrical and energetical parameters of the local minimum forms have been calculated using the potential energy minimization procedure and taking into account all types of intramolecular interactions. Based on fragment analysis, the reliable initial forms for iterative searching of minimum energy hydrogen-bonded conformations of antamanide are derived. A detailed description of the energy functions and parameters, computation procedure, and methodology is given.

---