



УДК 547.962.541.63

© 1991 г.

А. Я. Аванов

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ТАХИКИНИНОВ I. N-КОНЦЕВЫЕ ФРАГМЕНТЫ ВЕЩЕСТВА P, ФИЗАЛЕМИНА, ГИЛАМБАТИНА И УПЕРОЛЕИНА

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Выполнен теоретический конформационный анализ N-концевых фрагментов тахикининовых пептидов вещества P, физалемина, гиламбатина и уперолеина. Показано, что число конформационных состояний каждого фрагмента достаточно ограничено. Эти состояния могут легко переходить друг в друга. Образование α -спирали этими фрагментами исключено, поэтому мало вероятно, чтобы при связывании тахикининов с рецепторами их N-концевые фрагменты преодолевали гидрофобный барьер двойного липидного слоя мембраны.

К тахикининам относят короткие пептиды гомологичной аминокислотной последовательности, обнаруженные в центральной и периферической нервной системе, а также в вегетативных органах разнообразных организмов — от моллюсков до млекопитающих. Предполагается, что этот класс нейропептидов — результат эволюции вещества P (SP) [1], которое обнаружено как у примитивных организмов, так и у человека. Особый интерес к веществу P вызван также тем обстоятельством, что оно долгое время считалось единственным представителем тахикининов у млекопитающих. Однако в последнее время у млекопитающих обнаружены и другие тахикинины [2].

Нахождение тахикининов в нервной ткани может на молекулярном уровне объяснить механизм некоторых специфических процессов, характерных для нервной системы. Так, вещество P принимает участие в передаче болевого ощущения [3]. Предполагается, что оно играет роль нейромедиатора или нейромодулятора, высвобождаемого первичными сенсорными нейронами [4].

Сходство биологической активности тахикининов обусловлено, несомненно, общей C-концевой последовательностью. Вместе с тем тахикинины функционируют через связывание со специфическими рецепторами. Предполагается существование тахикининовых рецепторов трех типов [5, 6].

Одинаковая C-концевая последовательность тахикининов предполагает также одинаковую пространственную структуру этих фрагментов, что в свою очередь должно отразиться в наличии общих черт тахикинин-рецепторных взаимодействий. Этим объясняется тот факт, что разные тахикинины, хотя и с разным сродством, могут связываться с рецептором одного типа [6, 7]. Степень же сродства и, как следствие, эффективность разных тахикининовых пептидов, по мнению Сандберга и Иверсена [8], определяется уникальной N-концевой последовательностью. Поэтому интересно сравнить возможные конформационные состояния N-концевых фрагментов разных представителей тахикининов.

С этой целью мы предприняли теоретический конформационный анализ известных аминокислотных последовательностей тахикининов (табл. 1). В серии статей мы рассмотрим конформационные возможности относительно более вариабельной, N-концевой, и более консервативной, C-концевой, частей тахикининов. Такое деление в какой-то мере условно, и если C-концевые фрагменты всех тахикининов принять равными по длине (гептапептиды), то, в силу разной длины тахикининовых пептидов, их N-концевые

Тахикинины	Обозначение	Аминокислотные последовательности *
Нейрокинин А	SK	HisLysThr-AspSerPheValGlyLeuMetNH ₂
Нейрокинин В	NK	AspMetHis-AspPhePheValGlyLeuMetNH ₂
Кассинин	Kass	AspValProLysSer-AspGlnPheValGlyLeuMetNH ₂
Эледозин	El	pGluProSerLys-AspAlaPheIleGlyLeuMetNH ₂
Филомедузин	Phyl	pGluAsnPro-AsnArgPheIleGlyLeuMetNH ₂
Упероленин	Up	pGluProAspPro-AsnAlaPheTyrGlyLeuMetNH ₂
Физалемин	Phys	pGluAlaAspPro-AsnLysPheTyrGlyLeuMetNH ₂
Вещество Р	SP	ArgProLysPro-GlnGlnPhePheGlyLeuMetNH ₂
Гидамбатин	Hyl	AspProProAspPro-AspArgPheTyrGlyMetMetNH ₂

* Дефисом показано место условного деления на N- и C-концевые части.

фрагменты также будут варьировать по числу аминокислотных остатков (табл. 1).

В расчете конформационных состояний N-концевых фрагментов учтено, что эти фрагменты в отличие от C-концевых фрагментов содержат большей частью гидрофильные остатки с заряженными боковыми радикалами, например Arg, Lys, His и др. Поскольку перенос таких групп в неполярную среду клеточных мембран энергетически невыгоден [9], вполне вероятно, что эти фрагменты остаются в полярном окружении внутриклеточной жидкости даже после связывания тахикининов с рецепторами. Поэтому в анализе N-концевых фрагментов учитывалось водное окружение с соответствующей диэлектрической проницаемостью при расчете электростатической составляющей потенциальной энергии.

Вместе с тем известно, что тахикинины функционируют на границе раздела фаз вода — мембрана в условиях пониженной активности воды [10], и если перенос заряженных групп все же возможен, то только с образованием внутримолекулярных водородных связей, что способствует формированию α -спиральной структуры [9]. Учитывая это, мы принимали во внимание возможность образования водородных связей по модифицированному потенциалу «10—12» Леннарда — Джонса [11].

В расчете общей энергии ($E_{об}$) учтены также невалентные взаимодействия и барьеры внутреннего вращения. Энергия невалентных взаимодействий рассчитывалась по потенциалу «6—12» Леннарда — Джонса с параметрами Скотта и Шераги [12]. Расчет электростатических взаимодействий выполнен в монопольном приближении с точечными зарядами Полаида и Шераги [13] на атомах. Энергия торсионного вращения рассчитывалась по формуле

$$E_{тор} = U_0/2 (1 \pm \cos 3\phi),$$

где барьеры внутреннего вращения (U_0) равны 0,2 ккал/моль для связи $C^\alpha-C'$, 0,6 ккал/моль для связи $N-C^\alpha$ и 3 ккал/моль для связи $C^\alpha-C^\beta$ в боковой цепи остатков.

Геометрические параметры аминокислотных остатков взяты из работы [14]. Предпочтительные конформации аминокислотных остатков, используемые нами, отобраны из расчетов соответствующих метиламидов N-ацетильных производных аминокислот. При этом учитывались только низкоэнергетические состояния пептидного остова. Для коротких пептидов такое приближение оправданно, поскольку дальние взаимодействия, в которых участвуют боковые цепи, характерны для крупных белковых молекул и существенны для стабилизации их пространственной структуры. Тем не менее наличие боковых цепей учитывалось путем коррекции их ориентации для конкретной структуры пептидного остова.

Отсчет двугранных углов соответствует принятой международной номенклатуре [15]. На конформационных картах $\phi - \psi$ пептидного остова аминокислотных остатков, имеющих боковые радикалы, по энергетическим и энтропийным показателям наиболее предпочтительны области (кон-

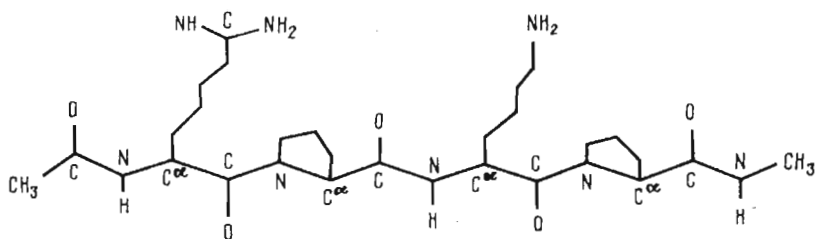


Рис. 1. Первичная структура тетрапептида, моделирующего N-концевой фрагмент вещества Р, с указанием варьируемых параметров

формационные состояния) R ($-60, 50^\circ$), B ($-70, 120^\circ$) и b ($-120, 150^\circ$). Для основного параметра боковой цепи — угла χ_1 — возможны значения в трех областях торсионного минимума: t (180°), g^+ (60°), g^- (-60°). Все расчеты выполнены на традиционных в теоретическом конформационном анализе пептидов моделях — метиламидах N-ацетильных производных соответствующих фрагментов (см., например, [16–18]).

Тетрапептид $\text{CH}_3\text{CO-Arg-Pro-Lys-Pro-NHCH}_3$ (рис. 1) представляет собой модель N-концевого фрагмента вещества Р. Из-за наличия двух остатков Pro на этом фрагменте рассмотрены конформации лишь двух простейших форм пептидного остова — BB₂R и BRB₂R, поскольку, как известно, перед остатком Pro состояние R остатков с боковыми радикалами энергетически неблагоприятно [19]. В расчетах не учитывается также альтернативное состояние (B) остатка на C-конце фрагментов, поскольку значение угла ψ последнего в пептидной цепи остатка не влияет на конформационное состояние всего фрагмента.

В конформациях развернутой формы BB₂R пептидного остова, когда боковые цепи остатков с номерами i и $i + 2$ расположены по одну сторону от плоскости пептидной цепи, основным стабилизирующим фактором является попарное взаимодействие боковых цепей остатков: Arg и Lys — с одной стороны от плоскости пептидного остова и пирролидоновых колец двух остатков Pro — с другой (рис. 2a). Эффективность этих взаимодействий зависит прежде всего от значений углов χ_1 остатков Arg и Lys, углов ψ остатков Arg, Pro и Lys, а также угла ϕ остатка Lys. Так, полностью развернутые боковые цепи остатков Arg и Lys сближены в конформации b_2Bb_1B до ван-дер-ваальсовых контактов ($E = -3,1$ ккал/моль), когда углы χ_1 остатков Arg и Lys равны 60° и -60° соответственно (табл. 2). Их взаимодействия также эффективны, когда у обоих остатков значение углов χ_1 равно 180° , однако такая конформация остатков Arg и Lys энтропийно менее вероятна из-за наличия пирролидоновых колец соседних остатков Pro.

Что касается углов ϕ и ψ основной цепи, то от их значений зависит не только сближенность боковых цепей остатков Arg и Lys, но также эффективность взаимодействий пирролидоновых колец остатков Pro. При высоких значениях углов ϕ и ψ (состояние b) пептидная цепь принимает наиболее развернутую конфигурацию (..bb..) β -структурного тяжа с осью симметрии 2-го порядка. В данной аминокислотной последовательности из-за низких значений угла ψ ($-60^\circ \div -70^\circ$) остатков Pro конформация β -структурного тяжа значительно искажена.

Таблица 2

Низкоэнергетические конформации тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-Arg-Pro-Lys-Pro-NHCH}_3$, моделирующего N-концевой фрагмент вещества Р

Конформация	$E_{об}$, ккал/моль	Угол вращения, град.							
		Arg			Pro-2	Lys			Pro-4
		ϕ	ψ	χ_1	ψ	ϕ	ψ	χ_1	ψ
b_2Bb_1R	-16,5	-130	128	60	120	-133	122	-60	-40
B_2BB_1R	-15,1	-118	120	60	150	-95	118	-60	-55
B_2RB_1R	-16,0	-121	158	61	-45	-90	133	-65	-48

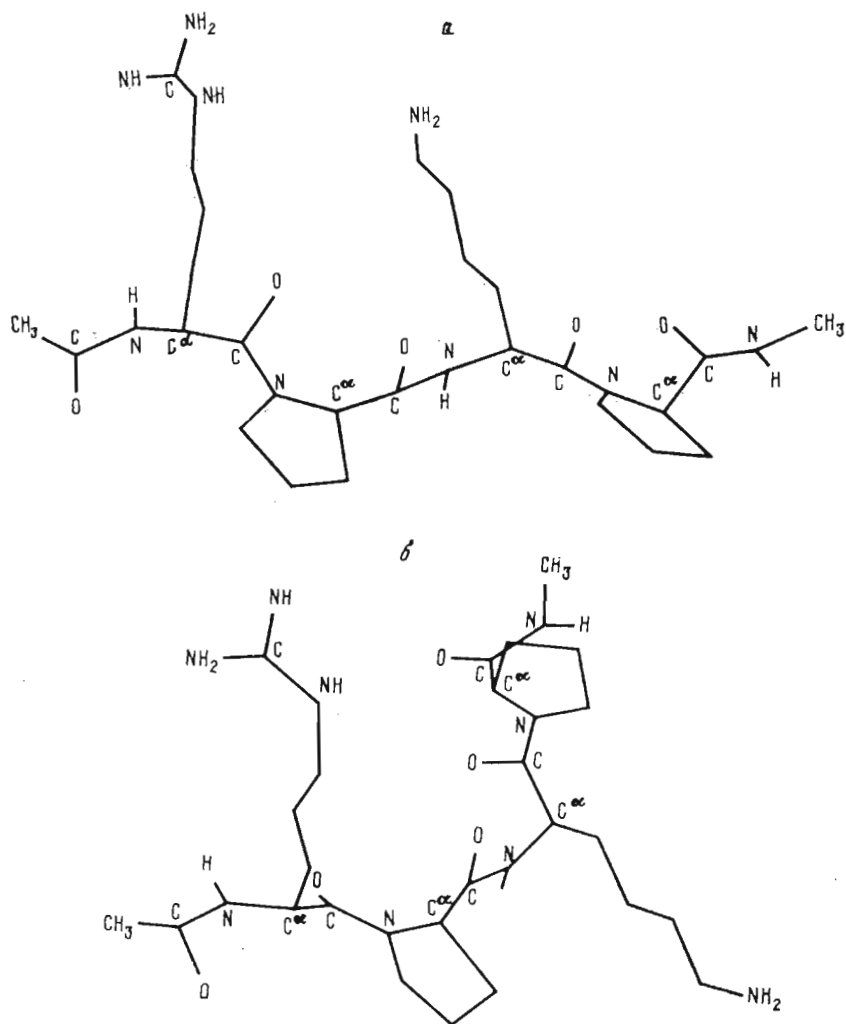


Рис. 2. Молекулярная модель тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-Arg-Pro-Lys-Pro-NHCH}_3$ в конформациях b_2Bb_1R (а) и B_2RB_1R (б)

Если все остатки в последовательности имеют низкие значения углов φ (состояние В), то наиболее благоприятная конформация B_2Bb_1R близка структуре poly(Pro) II с осью симметрии 3-го порядка [18]. В этом случае пирролидоновые кольца остатков Pro с параллельно ориентированными плоскостями вступают в высокоэффективные стекинговые взаимодействия друг с другом ($E = -2,2$ ккал/моль). Такая структура, по данным КД [20], вполне вероятна для N-концевого фрагмента вещества Р в воде и трифторметилметане. Однако в конформации poly(Pro) II полностью развернутые боковые цепи остатков Arg и Lys значительно удалены друг от друга и не участвуют в стабилизации структуры ($E = -1,4$ ккал/моль).

В конформациях «зигзага» с чередующимися состояниями R и B остатков (рис. 2б) длинные боковые цепи остатков Arg и Lys ориентированы в противоположные стороны от плоскости пептидного остова и, как показано методом ЯМР [21], не взаимодействуют друг с другом. Об этом свидетельствует, в частности, отсутствие ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) между соответствующими протонами боковых цепей. Тем не менее в наиболее предпочтительной конформации «зигзага» (табл. 2) возможны стабилизирующие взаимодействия между боковыми цепями остатков Arg и Pro-4, а также Pro-2 и Lys. При этом значения углов χ_1 остатков Arg и Lys такие же, как в предпочтительных конформациях развернутого пептидного остова.

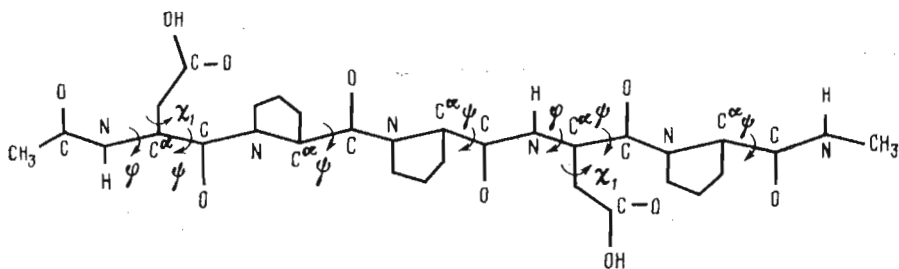


Рис. 3. Первичная структура пентапептида, моделирующего N-концевой фрагмент гиламбатина, с указанием варьируемых параметров

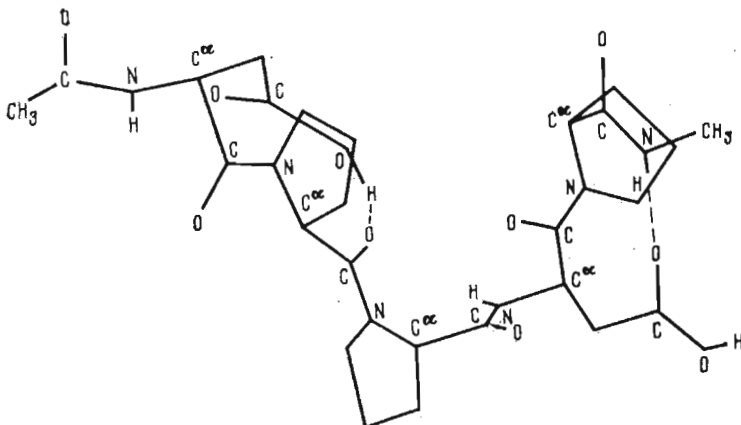


Рис. 4. Молекулярная модель пентапептида $\text{CH}_3\text{CO-Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-NHCH}_3$ в низкоэнергетической конформации $\text{B}_2\text{BRB}_3\text{R}$

Таким образом, несмотря на наличие двух остатков Pro, N-концевой тетрапептидный фрагмент вещества P конформационно достаточно гибок как по состояниям пептидного остова, так и по состояниям боковых цепей. Низкоэнергетические конформации разных пространственных форм пептидной цепи практически изоэнергетичны, что не позволяет дифференцировать их и выделить предпочтительную конформацию [22].

Пентапептид $\text{CH}_3\text{CO-Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-NHCH}_3$ моделирует N-концевой фрагмент гиламбатина (рис. 3). Наличие трех остатков Pro, из которых два расположены рядом в аминокислотной последовательности, ограничивает конформационные возможности данного фрагмента в еще большей степени по сравнению с N-концевым тетрапептидом вещества P. Удлинение пептидной цепи на один остаток в данном случае не приводит к увеличению числа возможных пространственных форм ее, поскольку остаток Asp-4 может быть учтен лишь в одном состоянии (B), так как следующим в цепи остатком является пролин.

Таким образом, данный пентапептид рассмотрен в двух пространственных формах пептидного остова: BBBBR и BBRBR . Взаимная ориентация коротких боковых цепей остатков Asp, достаточно далеко отстоящих друг от друга в пептидной последовательности, равно как стереохимически удаленных, практически не влияет на конформационное состояние данного фрагмента.

Для развернутой конформации BBBBR пептидного остова, являющейся фрагментом спирали типа poly(Pro) II , более вероятна идентичная ориентация боковых цепей остатков Asp со значением угла χ 60° (табл. 3). Для альтернативной пространственной формы BBRBR предпочтительность значения угла χ_1 остатка Asp-4 определяется ориентацией боковой цепи этого остатка и ее взаимодействиями с пирролидоновым кольцом остатка Pro-3, с одной стороны, и пептидной цепью остатка Pro-5 — с другой.

Таким образом, одна из низкоэнергетических конформаций N-концевого фрагмента гиламбатина совпадает по структуре пептидного остова

Низкоэнергетические конформации пентапептида $\text{CH}_3\text{CO-Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-NHCH}_3$, моделирующего N-концевой фрагмент гиламбатина

Конформация	$E_{\text{об}}$, ккал/моль	Углы вращения, град								
		Asp			Pro	Pro	Asp			Pro
		φ	ψ	χ_1	ψ	ψ	φ	ψ	χ_1	ψ
$\text{B}_2\text{BBB}_2\text{R}$	-13,4	-84	145	61	156	157	-90	156	60	-41
$\text{B}_2\text{BRB}_2\text{R}$	-15,1	-125	151	59	147	-34	-122	161	62	-53
$\text{B}_2\text{BRB}_3\text{R}$	-18,3	-60	168	57	171	-41	-119	135	177	-55
$\text{B}_2\text{BBB}_1\text{R}$	-15,0	-120	166	60	138	140	-120	160	-60	-60
$\text{B}_2\text{BBB}_3\text{R}$	-16,5	-115	176	55	174	133	-121	144	179	-22

Таблица 4

Низкоэнергетические конформации тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Ala-Asp-Pro-NHCH}_3$, моделирующего N-концевой фрагмент физалемина

Конформация	$E_{\text{об}}$, ккал/моль	Углы вращения, град						Pro
		pGlu	Ala		Asp			
		ψ	φ	ψ	φ	ψ	χ_1	
RRb_2R	-12,8	-65	-120	-58	-145	128	60	-45
BBB_2R	-12,1	160	-60	173	-23	120	60	-49
BRb_3R	-15,5	175	-33	-75	-134	115	117	-34

с одной из низкоэнергетических конформаций соответствующего фрагмента вещества Р.

Наличие полярных групп в боковых цепях остатков Asp позволяет предположить возможность образования внутримолекулярных водородных связей. Расчет показал, что в указанных пространственных формах пептидного остова водородные связи могут образоваться между соответствующими группами боковых цепей остатков Asp и пептидного остова. На рис. 4 изображена молекулярная модель одной из наиболее низкоэнергетических конформаций, стабилизированных двумя внутримолекулярными водородными связями между OH-группой боковой цепи остатка Asp-1 и карбонильной группой пептидного звена остатка Pro-2, а также C=O-группой боковой цепи остатка Asp-4 и N-H-группой C-концевого пептидного звена.

Тетрапептид $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Ala-Asp-Pro-NHCH}_3$ представляет собой модель N-концевой последовательности физалемина (рис. 5). Этот фрагмент конформационно более гибок, чем рассмотренные выше, поскольку остаток pGlu с пирролидоновым кольцом является концевым и не может ограничивать число возможных пространственных форм пептидного остова путем запрета конформационного состояния R предыдущего остатка. В этом фрагменте такой запрет демонстрирует остаток Pro-4.

Принимая во внимание конформационные ограничения, учтенные в анализе рассмотренных выше фрагментов, настоящий тетрапептид был рассмотрен в следующих пространственных формах пептидной цепи: BBVR, BRVR, RRBR и RBVR.

Из модельных построений видно, что в конформациях пространственных форм BBVR и RBVR аминокислотные остатки практически не участвуют в стабилизирующих взаимодействиях. Расчет потенциальной энергии показал, что короткие боковые цепи остатков Ala и Asp, расположенные в этом случае по разные стороны от пептидной цепи, не взаимодействуют между собой и не могут стабилизировать эти структуры (табл. 4).

Стабилизация конформационных состояний этого тетрапептида может быть обусловлена лишь за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий между пирролидоновыми кольцами остатков pGlu-1 и Pro-4. Эффективны же эти взаимодействия в том случае, когда плоскости пирролидоновых колец

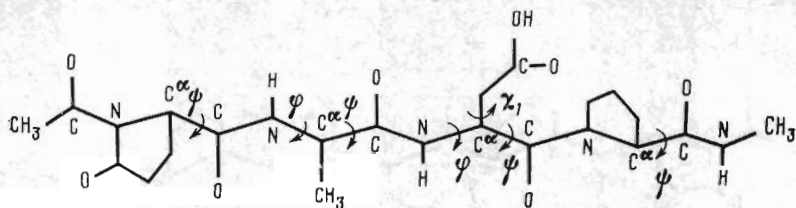


Рис. 5. Первичная структура тетрапептида, моделирующего N-концевой фрагмент физалемина, с указанием углов вращения

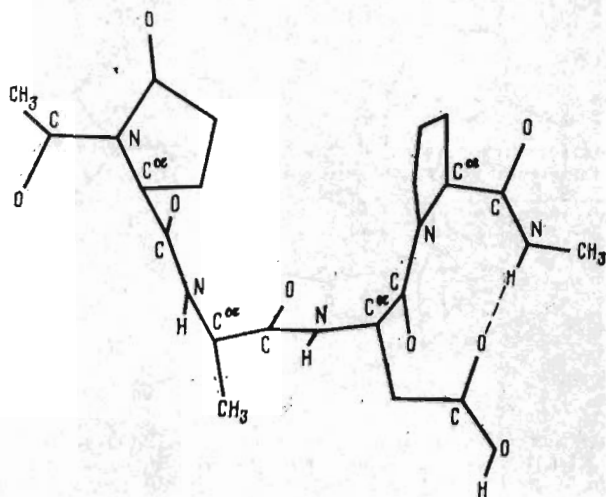


Рис. 6. Молекулярная модель тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Ala-Asp-Pro-NHCH}_3$ в одной из низкоэнергетических конформаций BRb_3R

параллельны друг другу и сближены до расстояний, благоприятных по ван-дер-ваальсовым контактам. Такая картина наблюдается в случае пространственных форм RRBR и BRBR , конформации которых практически изоэнергетичны.

На рис. 6 показана пространственная модель одной из низкоэнергетических конформаций — BRb_3R , преимущество которой обусловлено наличием стекинга между указанными пирролидоновыми кольцами, а также возможностью образования водородной связи между боковой цепью остатка Asp и C-концевым фрагментом пептидной цепи. Однако такая водородная связь в активной структуре физалемина мало вероятна, так как в полярном окружении за образование водородных связей конкурирует водная среда, а в межфазной зоне наиболее вероятно образование α -спирали с иной системой водородных связей. Без ее учета выделенные конформации N-концевого тетрапептидного фрагмента физалемина равновероятны, что указывает на возможность конформационных переходов между ними и структурную гибкость самого фрагмента. Данные ЯМР [23] также свидетельствуют об отсутствии структурной жесткости на этом фрагменте. Так, быстрый обмен NH-протонов и высокое значение температурной зависимости химсдвига $\delta\text{NH}/\Delta T$ указывают на отсутствие участия амидных протонов этого фрагмента в образовании водородных связей.

Конформационная лабильность тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Ala-Asp-Pro-NHCH}_3$ в значительной степени обусловлена гибкостью двух центральных остатков, особенно аланина. В частности, благоприятная «стекинговая» ориентация пятичленных колец крайних остатков pGlu и Pro в конформации BRb_3R возможна именно благодаря большой конформационной свободе углов вращения ϕ и ψ пептидной цепи остатка Ala. Некоторая жесткость этой структуры, обусловленная конформером b_3 остатка Asp со значением угла χ_1 180° , компенсируется большей ее стабилизацией.

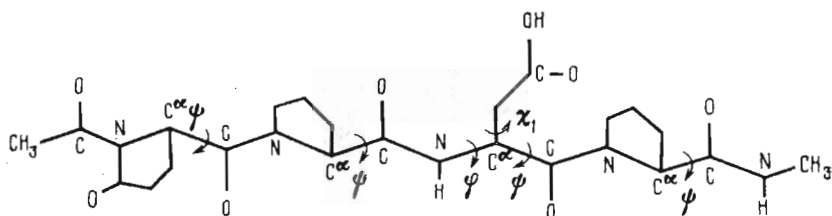


Рис. 7. Первичная структура тетрапептида, моделирующего N-концевой фрагмент уперолеина, с указанием варьируемых параметров

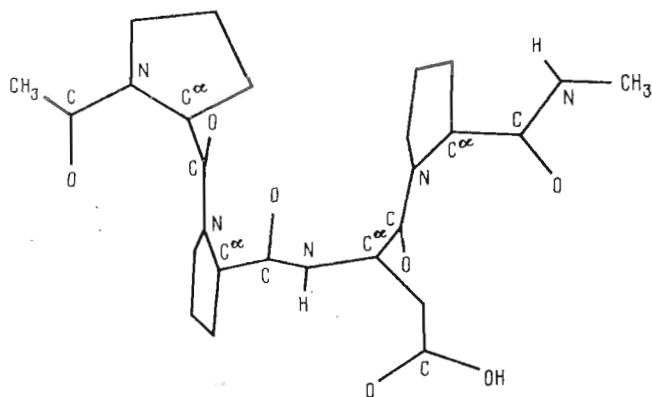


Рис. 8. Молекулярная модель тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Pro-Asp-Pro-NHCH}_3$ в конформации BRB_2R структуры «зигзага»

Тетрапептид $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Pro-Asp-Pro-NHCH}_3$, моделирующий N-концевой фрагмент уперолеина (рис. 7), отличается от соответствующего фрагмента физалемина меньшей конформационной свободой из-за запрета, налагаемого остатком Pro-2 на пространственное состояние R предыдущего остатка pGlu. Фактически замена остатка Ala в тетрапептидном фрагменте на пролин привела к уменьшению числа рассматриваемых пространственных форм вдвое. Это встречавшиеся уже структуры «зигзага» BRBR и близкая к спирали с осью симметрии 3-го порядка BBBR .

Как и в случае N-концевого фрагмента физалемина, конформация «зигзага» (BRB_2R , рис. 8) более компактна, чем конформация развернутой формы. Однако отсутствие конформационно лабильного остатка Ala не позволяет сблизиться двум крайним пирролидоновым кольцам остатков pGlu и Pro до эффективных ван-дер-ваальсовых контактов, в результате чего эта конформация энергетически уступает соответствующей структуре N-концевого фрагмента физалемина. По той же причине в данном случае невозможно образование водородной связи между боковой цепью остатка Asp и C-концевым фрагментом пептидного остова.

Отсутствие пирролидонового кольца у остатка в 3-м положении (Asp) лишает структуру poly(Pro) II в данной последовательности дополнительных дисперсионных взаимодействий. Вместе с тем большая (по сравнению с пролином) конформационная гибкость остатка Asp допускает более тесные контакты между пирролидоновыми кольцами остатков в i -м (pGlu-4) и $i + 3$ -м (Pro-4) положениях, что несколько искажает структуру poly(Pro) II . В результате обе рассмотренные структуры достаточно близки по потенциальной энергии (табл. 5).

Таким образом, теоретический конформационный анализ N-концевых фрагментов вещества P, физалемина, гиламбатина и уперолеина показывает, что число возможных пространственных форм невелико, они энергетически равновероятны, достаточно гибки и легко могут переходить друг в друга. Мало вероятно, чтобы аминокислотные остатки, входящие в состав этих фрагментов, несмотря на наличие у них полярных групп, участвовали в образовании внутримолекулярных водородных связей не

Низкоэнергетические конформации тетрапептида $\text{CH}_3\text{CO-pGlu-Pro-Asp-Pro-NHCH}_3$, моделирующего N-концевой фрагмент уперолеина

Конформация	$E_{\text{об}}$, ккал/моль	Углы вращения, град					
		pGlu	Pro	Asp			Pro
		ψ	ψ	φ	ψ	χ_1	ψ
BRb ₂ R	-13,2	177	-56	-130	117	60	-61
BVB ₂ R	-12,7	171	173	-25	120	62	-43

только на рассмотренных фрагментах, но и в соответствующих пептидах. Это предположение справедливо и в том случае, если N-концевые фрагменты при связывании тахикининов с рецепторами оказываются в гидрофобном окружении. Впрочем, как следует из нашего анализа, N-концевые фрагменты не могут находиться в конформации α -спирали — структуры, образование которой могло бы компенсировать энергетически невыгодный переход полярных остатков в гидрофобную среду.

Представляется весьма сомнительным, чтобы N-концевые фрагменты рассмотренных тахикининов участвовали в связывании с рецепторным сайтом или влияли на этот процесс. Отсутствие преимущественной конформации у этих фрагментов и наличие полярных групп указывает скорее на то, что при связывании тахикининов с рецепторами N-концевые последовательности остаются вне сайта связывания и, возможно, участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Erspamer V.* // Trends Neurosci. 1981. V. 4. № 1. P. 267—269.
2. *Lazarus L. H., Linnoila R., Hernandez O., Di Augustino R.* // Nature. 1980. V. 287. № 5782. P. 555—558.
3. *Kuraishi Y., Hirota N., Sato Y., Hino Y., Satoh M., Tahagi H.* // Brain Res. 1985. V. 325. № 1—2. P. 294—298.
4. *Otsuka M., Konishi S.* // Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol. 1975. V. 40. P. 135—143.
5. *Buck S. H., Burcher E., Shults C. W., Lovenberg W., O'Donohue T. L.* // Science. 1984. V. 226. № 4677. P. 987—989.
6. *Quirion R.* // Trends Neurosci. 1985. V. 8. № 5. P. 183—185.
7. *Lee C. M., Iversen L., Hanley M. R., Sandberg B.* // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 1982. V. 318. № 4. P. 281—287.
8. *Sandberg B. E. B., Iversen L. L.* // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 9. P. 1009—1015.
9. *Von Heijne G., Blomberg G.* // Eur. J. Biochem. 1979. V. 97. № 1. P. 175—181.
10. *Erne D., Sargent D. F., Schwyzler R.* // Biochemistry. 1985. V. 24. № 16. P. 4261—4263.
11. *Momany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A.* // J. Phys. Chem. 1975. V. 79. № 22. P. 2361—2381.
12. *Scott R. A., Scheraga H. A.* // J. Chem. Phys. 1966. V. 45. № 6. P. 2091—2101.
13. *Poland D., Scheraga H. A.* // Biochemistry. 1967. V. 6. № 12. P. 3791—3800.
14. *Гурская Г. В.* Структура аминокислот. М.: Наука, 1966.
15. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature // J. Mol. Biol. 1970. V. 52. № 1. P. 1—17.
16. *Аванов А. Я., Липкинд Г. М.* // Нейрохимия. 1983. Т. 2. № 4. С. 364—373.
17. *Липкинд Г. М., Аванов А. Я.* // Биоорг. химия. 1989. Т. 15. № 6. С. 821—835.
18. *Аванов А. Я.* // Молекуляр. биология. 1990. Т. 24. № 3. С. 581—597.
19. *Schimmel P. R., Flory P. J.* // J. Mol. Biol. 1968. V. 34. № 1. P. 105—120.
20. *Rolka K., Erne D., Schwyzler R.* // Helv. chim. acta. 1986. V. 69. № 8. P. 1798—1806.
21. *Otter A., Kotovych G., Stewart J. M.* // J. Biomol. Struct. Dyn. 1986. V. 3. № 6. P. 1121—1131.
22. *Szöllösy A., Otter A., Stewart J. M., Kotovych G.* // J. Biomol. Struct. Dyn. 1986. V. 4. P. 501—519.
23. *Chassaing G., Convert O., Lavielle S.* // Biochim. et biophys. acta. 1986. V. 873. № 3. P. 397—404.

Поступила в редакцию
3.VIII.1990

После доработки
19.XI.1990

A. J. AVANOV

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF TACHIKININS.
I. N-TERMINAL FRAGMENTS OF SUBSTANCE P, PHYSALEMIN,
HYLAMBATIN AND UPEROLEIN

*Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of the
Armenian SSR, Yerevan*

Theoretical conformational analysis of N-terminal fragments of the title peptides has been carried out using the potential energy calculations. The number of conformational states for each fragment is very limited, and they are easily interconverted. Since these fragments cannot form α -helices, it is unlikely that upon binding of tachikinins to their receptors, their N-terminal fragments could overcome the hydrophobic barrier of the cell membrane's lipid belayer.