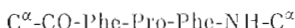
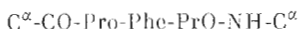
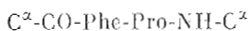
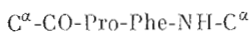




УДК 547.962:541.63

ПОДХОД К РАСЧЕТУ СТАБИЛЬНЫХ КОНФОРМАЦИЙ
ОЛИГОПЕПТИДОВII. ОЛИГОПЕПТИДЫ С ЧЕРЕДУЮЩИМИСЯ ОСТАТКАМИ ПРОЛИНА
И ФЕНИЛАЛАНИНА*Мельников И. Н., Ахмедов Н. А., Липкинд Г. М.,
Попов Е. М.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Исследованы конформационные возможности фрагментов



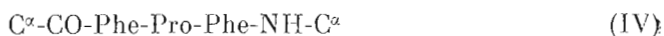
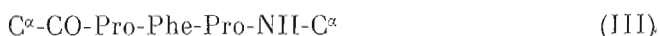
Показано, что взаимодействия между соседними аминокислотными остатками приводят к заметной энергетической дифференциации пространственных форм. Предпочтительные конформации трипептида описываются комбинациями низкоэнергетических дипептидных форм. Рассмотрены структуры более сложных олигопептидов и полимера $(\text{-Phe-Pro})_n$. Сделан вывод о перспективности предварительного расчета ди- и трипептидных фрагментов в решении конформационной проблемы сложных олигопептидных молекул.

Исследование пространственного строения олигопептидов представляет самостоятельный интерес в связи с наличием огромного числа низкомолекулярных пептидных соединений, обладающих биологической активностью. Тем не менее нельзя считать, что уже разработаны эффективные методы расчета стабильных конформаций олигопептидов, содержащих 10—15 аминокислотных остатков.

Результаты экспериментальных [1—2] и теоретических [3—4] работ показывают, что аминокислотный остаток в пептидной цепи может испытывать заметное влияние 3—4 предшествующих и последующих остатков, причем взаимодействия с ближайшими соседями, как правило, являются самыми сильными. Однако теоретический конформационный анализ нонапептида весьма трудоемок. Сложность задачи обусловлена наличием у многих природных остатков большого числа близких по энергии оптимальных конформаций. Таким образом, практический интерес представляет выяснение возможности априорного предсказания сравнительно немногочисленного набора низкоэнергетических форм трипептида при полностью известных конформационных состояниях двух смежных дипептидов [5]. Такой подход может привести к решению конформационной задачи более сложных олигопептидов при двух условиях. Во-первых,

в том случае, если взаимодействия двух соседних остатков приводят к значительной дифференциации оптимальных форм каждого из них и, во-вторых, если наиболее предпочтительные конформации трипептида представляют собой комбинации из выгодных форм соответствующих дипептидов. Выполнение этого условия означает, что взаимодействия между смежными остатками оказывают на конформационное состояние трипептида более существенное влияние, чем взаимодействия между его крайними звеньями, или последние не вступают в противоречие с первыми и могут осуществляться при сочетании некоторых выгодных дипептидных форм.

Выяснение возможностей описанного выше подхода было начато с конформационного анализа олигопептидов, включающих остатки аланина и фенилаланина [6—7]. В настоящем сообщении рассмотрены конформационные возможности ряда олигопептидных молекул с остатками пролина и фенилаланина. С помощью наборов оптимальных форм монопептидов Ac-Pro-NHMe [8] и Ac-Phe-NHMe [9] выполнен расчет конформаций следующих фрагментов:



На основе результатов, полученных для фрагментов (I)—(IV), рассмотрены конформационные состояния более сложных соединений, включая полипептид $(\text{-Pro-Phe-})_n$. Для оценки специфики взаимодействия -Pro с соседними звеньями пептидной цепи результаты исследования фрагментов (I) — (IV) сопоставлены с данными анализа фрагментов, состоящих из остатков аланина и фенилаланина [6—7].

Параметры и потенциальные функции. Используемые в расчете значения длин связей и валентных углов основной и боковой цепей -Phe указаны в [9]. Пролиновое кольцо предполагалось плоским. В транс-конфигурации его геометрия получена на основе координат атомов, приведенных в работе [10].

Расчет выполнен при учете невалентных и электростатических взаимодействий и торсионного вклада. Потенциальные функции и параметризация были такими же, как в [6].

Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся по вторым производным. В качестве нулевых приближений для основной цепи остатков фенилаланина учитывались три возможных состояния, расположенных на конформационной карте $\varphi - \psi$ молекулы Ac-Phe-NHMe в низкоэнергетических областях R ($\varphi, \psi = -180 - 0^\circ$), B ($\varphi = -180 - 0^\circ, \psi = 0 - 180^\circ$) и L ($\varphi, \psi = 0 - 180^\circ$). Для боковой цепи в исходных конформациях угол вращения χ^1 имел значения $60, 180, -60^\circ$, а $\chi^2 - 90^\circ$ [9]. Для остатка Pro учитывались два состояния $-R$ и B [8].

Наряду с величиной общей энергии для каждой конформации получены значения всех энергетических вкладов от скелетных взаимодействий ($E_{b_i-b_j}$), взаимодействий между основными и боковыми цепями ($E_{b_i-s_j}$) и взаимодействий между боковыми цепями ($E_{s_i-s_j}$).

Отсчет углов вращения соответствует номенклатуре [11].

Дипептидные фрагменты $C^{\alpha}\text{-CO-Pro-Phe-NH-C}^{\alpha}$ (I) и $C^{\alpha}\text{-CO-Phe-Pro-NH-C}^{\alpha}$ (II). Исходные конформации дипептидов формировались исходя из двух ротамеров пролина [8] и девяти ротамеров фенилаланина [9]. Найденные после минимизации геометрические параметры фрагментов (I) и (II), величины потенциальной энергии ($E_{\text{общ}}$) и ее составляющие, характеризующие взаимодействия атомов в пределах одного остатка (E_1, E_2) и взаимодействия между остатками ($E_{b_1-b_2}, E_{b_1-s_2}, E_{b_2-s_1}, E_{s_1-s_2}$), пред-

Геометрические и энергетические параметры оптимальных конформаций
фрагмента C^{α} -CO-Pro-Phe-NH- C^{α} (I)

Тип конформации	Углы вращения, град.					Энергия взаимодействия, ккал/моль						$\Delta E_{\text{Общ}}$, ккал/моль
	ψ_1	ψ_2	ψ_3	χ_1^1	χ_2^2	ΔE_1	ΔE_2	$E_{b_1-b_3}$	$E_{b_1-s_2}$	$E_{b_3-s_1}$	$E_{s_1-s_2}$	
Развернутые формы основной цепи												
<i>B-B</i> ₁	110	-114	161	63	86	0,1	0,2	-0,2	-1,3	-0,1	-0,1	1,4
<i>B-B</i> ₂	111	-112	147	179	83	0	0	-0,2	-0,5	-0,1	-0,1	2,1
<i>B-B</i> ₃	118	-102	159	-55	111	0	0,9	-0,2	-3,0	-0,1	-0,3	0,3
<i>B-R</i> ₁	106	-107	-36	62	88	0,1	1,0	-0,4	-1,3	-0,1	-0,1	2,2
<i>B-R</i> ₂	110	-123	-59	177	85	0	0,6	-0,3	-0,6	-0,1	-0,1	2,6
<i>B-R</i> ₃	115	-97	-48	-56	104	0	1,2	-0,3	-3,0	-0,1	-0,3	0,5
<i>R-L</i> ₁	-17	44	29	53	76	2,0	7,2	-0,4	-0,7	-0,8	-0,3	10,1
<i>R-L</i> ₂	-51	54	67	-175	66	0	2,5	-0,3	-0,7	-0,4	-0,1	3,9
<i>R-L</i> ₃	-58	50	57	-54	127	0,1	2,4	-0,3	-2,7	-0,5	-0,5	1,2

Свернутые формы основной цепи

<i>R-R</i> ₁	-47	-101	-34	61	88	0	1,5	-1,4	-1,4	-0,2	-0,8	0,6
<i>R-R</i> ₂	-48	-86	-45	178	85	0	0,7	-1,1	-0,2	-0,2	-0,2	1,8
<i>R-R</i> ₃	-45	-102	-44	-58	84	0	1,0	-0,9	-0,6	-0,2	-1,8	0,3
<i>R-B</i> ₁	-49	-129	163	57	92	0	0,3	-0,7	-0,5	-0,2	-1,6	0,1
<i>R-B</i> ₂	-49	-109	148	179	83	0	0	-0,8	-0,2	-0,2	-0,3	1,4
<i>R-B</i> ₃	-44	-111	159	-56	86	0	0,6	-0,9	-0,6	-0,2	-1,8	0
<i>B-L</i> ₁	106	37	53	42	95	0,2	3,8	-1,4	-1,0	-0,2	-1,6	3,2
<i>B-L</i> ₂	112	54	63	-173	64	0,1	2,6	-1,4	-0,3	-0,2	-0,2	3,7
<i>B-L</i> ₃	117	56	54	-53	92	0	1,9	-1,5	-0,7	-0,2	-1,1	1,7

Примечания. В табл. 1-4а: 1. $E_i = E_{b_i-b_{i+1}} + E_{b_i-s_i} + E_{b_{i+1}-s_i}$. 2. Общ. энергия конформеров и энергия взаимодействия атомов в пределах одного остатка даны в относительных величинах, энергия остальных видов взаимодействия — в абсолютных. 3. Выделены наиболее характерные типы стабилизирующих взаимодействий.

ставлены в табл. 1 и 2. Каждая конформация обозначена двумя буквами, которые соответствуют состояниям основных цепей остатков; индекс у одной из букв указывает на положение боковой цепи -Phe- $1-\chi^1 \sim 60^\circ$, $2-\chi^1 \sim 180^\circ$, $3-\chi^1 \sim -60^\circ$. Угол ϕ у остатка пролина принимался равным -60° . Конформации разбиты на группы свернутых и развернутых форм основной цепи дипептида. Модели фрагментов и принятые обозначения даны на рис. 1-3. Как следует из данных табл. 1 и 2, у обоих дипептидов имеет место значительный разброс конформационной энергии. При аддитивном формировании структуры рассматриваемых дипептидов различие в энергии не должно было бы превышать ~ 2 ккал/моль. Таким образом, только за счет дополнительных взаимодействий (стабилизирующих и дестабилизирующих), возникающих между двумя смежными остатками, происходит существенная энергетическая дифференциация конформационных состояний. Значение энергии взаимодействия зависит от взаимного расположения остатков пролина и фенилаланина. Так, если в последовательности -Pro-Phe- фрагмента (I) несколько более предпочтительны свернутые формы оснований цепи *R-B* и *R-R*, то в последовательности -Phe-Pro- фрагмента (II) — развернутые *B-B* и *B-R*. Свернутые же конформации в этом случае становятся практически запрещенными. Конформеры с *L*-состоянием фенилаланина имеют, как правило, более высокую энергию.

Геометрические и энергетические параметры оптимальных конформаций фрагмента
C^α-CO-Phe-Pro-NH-C^ω (II)

Тип конформации	Углы вращения, град.					Энергия взаимодействия, ккал/моль						ΔE _{общ.} ккал/моль
	φ ₁	φ ₂	χ ¹	χ ²	φ ₃	ΔE ₁	ΔE ₂	E _{b₁-b₃}	E _{b₁-s₂}	E _{b₃-s₁}	E _{s₁-s₂}	

Развернутые формы основной цепи

B ₁ -B	-114	153	70	89	105	0,2	0,2	-0,3	0,4	-1,9	-1,0	0,8
B ₂ -B	-108	133	180	90	107	0,3	0,2	-0,3	0,8	-1,8	-1,9	0,3
B ₃ -B	-116	151	-63	89	120	0,2	0	-0,3	0,4	-0,3	-1,0	2,2
B ₁ -R	-131	150	59	93	-57	0,1	0,1	-0,3	0,5	-1,7	-0,9	0,5
B ₂ -R	-127	132	-175	77	-62	0,4	0,1	-0,4	0,7	-2,2	-1,6	0
B ₃ -R	-130	151	-62	90	-49	0	0,1	-0,4	0,4	-0,5	-1,0	1,8
L ₁ -B	33	66	45	99	106	3,4	0,1	-0,5	-0,8	-0,3	-0,3	4,9
L ₂ -B	52	76	-178	67	110	2,1	0,1	-0,4	-0,6	-0,8	-0,5	3,2
L ₃ -B	52	66	-59	92	111	1,4	0,3	-0,4	-0,7	-0,2	-0,3	3,2
L ₁ -R	34	67	45	99	-48	3,4	0,1	-0,4	-0,8	-0,3	-0,3	4,7
L ₂ -R	53	83	-177	72	-46	2,1	0,1	-0,4	-0,4	-1,3	-0,5	2,6
L ₃ -R	52	67	-59	92	-50	1,4	0,1	-0,3	-0,7	-0,2	-0,3	3,0

Свернутые формы основной цепи

R ₁ -R	-77	-32	62	83	-48	0,6	0,1	-1,0	8,9	-0,3	1,4	12,6
R ₂ -R	-59	-49	163	88	-45	1,1	0,1	-1,5	1,3	-0,3	-0,2	4,1
R ₃ -R	-71	-46	-63	92	-48	1,3	0,1	-1,1	2,3	-0,1	0,5	5,7
R ₁ -B	-77	-30	63	81	107	0,9	0,3	-0,5	9,7	-0,3	0,4	13,4
R ₂ -B	-61	-48	177	90	106	1,0	0,1	-0,7	1,2	-0,3	-0,2	4,9
R ₃ -B	-64	-47	-65	94	107	1,5	0,2	-0,7	1,8	-0,1	0,7	6,3

Различие в энергии развернутых форм B-B и B-R фрагмента (I) (табл. 1) обусловлено в основном стабилизирующим вкладом E_{b₁-s₂}, который максимален (-3,0 ккал/моль) при χ¹ ~ -60°. Другие взаимодействия между остатками в формах B-B и B-R различаются незначительно и малы по абсолютной величине. Эффективное влияние на стабилизацию свернутых форм фрагмента (I) оказывают взаимодействия между боковыми (E_{s₁-s₂}) и основными (E_{b₁-b₃}) цепями. Наибольшие значения они имеют при χ¹ ~ -60 и 60°.

Низкая энергия развернутых форм фрагмента (II) связана с выгодными контактами s₁ с s₂ и b₃ с s₁ при χ¹ ~ 60 и 180°. Независимо от конформационного состояния остатка пролина (R или B) наиболее реальной формой основной цепи предшествующего остатка является B. Этот факт ранее уже отмечался в ряде публикаций [12-13]. В свернутых формах фрагмента (II) R-R и R-B взаимодействие основной цепи -Phe- с боковой -Pro-, точнее, с метиленовой группой C^δH₂ имеет дестабилизирующий характер. Энергия отталкивания существенно зависит от угла χ¹; при χ¹ ~ 60° она составляет ~10 ккал/моль, а при χ¹ ~ 180 и -60° ~2 ккал/моль. Взаимодействия групп C^γH₂, C^δH₂, принадлежащих пролиновому остатку, с основной цепью b₁ стабилизирующие и незначительные по величине. Следовательно, сделанное в расчете предположение о плоском строении пятичленного цикла пролина вполне оправданно.

Сравним результаты расчета фрагмента (I) с соответствующими данными, полученными в работе [6] для фрагмента C^α-CO-Ala-Phe-NH-C^α, и результаты, полученные для фрагмента (II), с данными для C^α-CO-Phe-

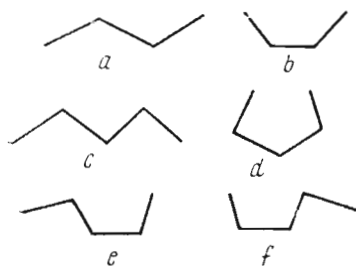


Рис. 1. Схема форм основной цепи ди- и трипептидов: *a* и *c* — развернутые, *b* и *d* — свернутые, *e* и *f* — полусвернутые (А) и (Б) формы

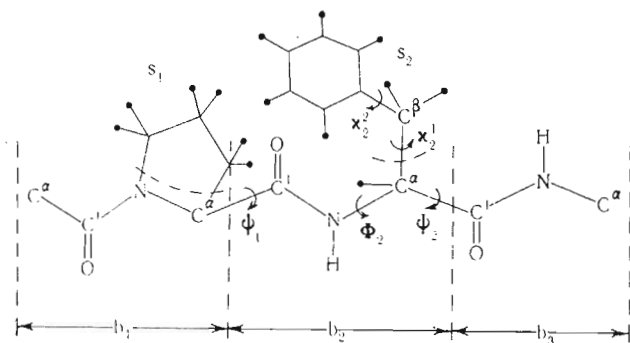


Рис. 2. Модель фрагмента (I)

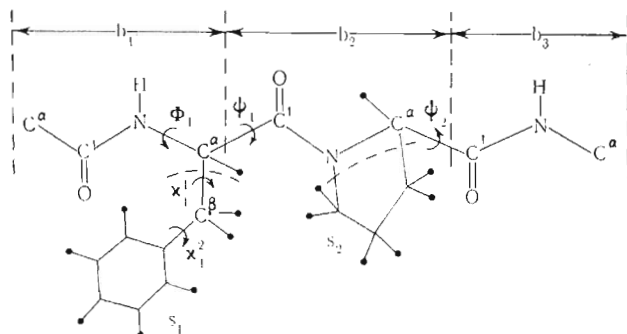


Рис. 3. Модель фрагмента (II)

Ala-NH-C α . Как свернутые, так и развернутые конформации первой пары имеют одинаковое распределение по энергии (ср. табл. 1 данного сообщения с табл. 6 в [6]). Таким образом, остаток пролина по сравнению с -Ala- не оказывает какого-либо специфического влияния на формы последующего остатка. К аналогичному заключению, но лишь в отношении конформаций с развернутой основной цепью можно прийти при сравнении результатов расчета второй пары фрагментов (ср. табл. 5 в [6] и табл. 2). Большое различие между остатками аланина и пролина наблюдается при *R*-состоянии предшествующего остатка, т. е. среди свернутых форм. Остаток пролина в этом случае резко повышает энергию конформаций и изменяет по сравнению с аланиновым дипептидом их распределение.

Трипептидные фрагменты C α -CO-Pro-Phe-Pro-NH-C α (III) и C α -CO-Phe-Pro-Phe-NH-C α (IV). Расчет дипептидных фрагментов (I) и (II) позволил оценить раздельное влияние предшествующих и последующих остатков пролина (фенилаланина) на конформационное состояние фенилаланина (пролина). В рассматриваемых трипептидных фрагментах (III) и (IV), расчет которых выполнен на основе оптимальных форм монопеп-

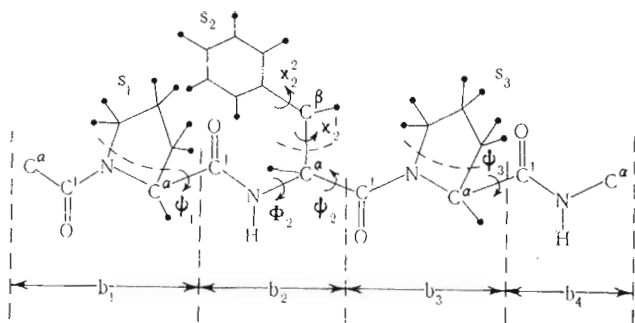


Рис. 4. Модель фрагмента (III)

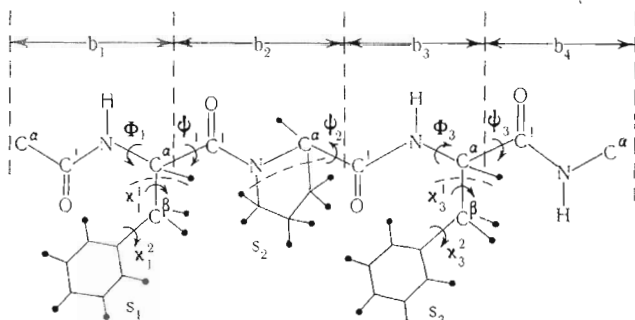


Рис. 5. Модель фрагмента (IV)

тидов, т. е. независимо от результатов, полученных для фрагментов (I) и (II), воздействие на конформационное состояние центрального остатка осуществляется одновременно с обеих сторон.

Модели фрагментов (III) и (IV) даны на рис. 4 и 5. У первого фрагмента число исходных приближений составило 36, у второго — 162. Результаты минимизации энергии (III) по 6 переменным даны в табл. 3, а (IV) по 9 переменным — в табл. 4а и б. Значения углов вращения в табл. 3 и 4 не приведены, поскольку для всех низкоэнергетических конформаций трипептидов они близки соответствующим значениям у дипептидных фрагментов (табл. 1 и 2). Конформации обоих трипептидных фрагментов в зависимости от формы основной цепи разделены на развернутые, свернутые и полусвернутые. В первую группу входят конформации, образованные из развернутых дипептидных форм (табл. 1 и 2). Вторую группу составляют конформации, в которых звено b_1 сближено с b_3 и b_4 , а b_2 с b_4 ; они являются комбинациями свернутых форм смежных дипептидов. Полусвернутые конформации состоят из свернутых и развернутых дипептидных форм. Здесь возможны два варианта: в одном из них развернутая форма основной цепи дипептида находится в начале цепи (вариант А), в другом — в конце цепи (вариант Б). В табл. 4а развернутая группа фрагмента (IV) представлена конформациями типа *B-B-B*, свернутая — *R-R-R*, полусвернутая — *B-R-B* (А) и *R-B-B* (Б). Величины $\Delta E_{\text{общ}}$ остальных конформаций, за исключением двух форм *L-R-L* и *L-B-L* с очень высокой энергией, представлены в табл. 4б. В табл. 3 и 4а для фрагментов (III) и (IV) приведены отдельные составляющие конформационной энергии. Они дают представление о взаимодействиях атомов в пределах каждого остатка и о тех дополнительных взаимодействиях, которые возникают как на ди-, так и на трипептидном участке. Последние характеризуют отклонение от аддитивности с увеличением числа остатков в цепи и являются причиной энергетической дифференциации конформационных состояний.

Энергетические параметры оптимальных конформаций фрагмента $C^{\alpha}-CO-Pro-Phe-Pro-NH-C^{\alpha}(III)$

Тип конформации	Энергия взаимодействий, ккал/моль										$\Delta E_{общ}$, ккал/моль							
	монопептидных					дипептидных					трипептидных		рассчитанная	заданная				
	ΔE_1	ΔE_2	ΔE_3	E_{D1-D2}	E_{D1-S2}	E_{D2-S1}	E_{D2-D1}	E_{D2-S2}	E_{D1-S1}	E_{D1-S2}	E_{D2-S1}	E_{D1-S1}			E_{D1-S2}	E_{D2-S2}		
<i>B-B₁-B</i>	0,1	0	0,1	-0,2	-1,3	-0,1	-0,1	-0,2	0,2	-1,9	0	0	0	0	0	0	1,4	1,6
<i>B-B₂-B</i>	0,1	0	0,1	-0,2	-0,6	-0,1	-0,1	-0,2	0,5	-1,8	0	0	0	0	0	0	1,6	1,8
<i>B-B₃-B</i>	0	0,4	0	-0,2	-2,3	-0,1	-0,2	-0,3	0,3	-0,3	0	0	0	0	0	0	2,0	1,7
<i>B-D₁-R</i>	0,1	0,2	0,1	-0,2	-1,3	-0,1	-0,1	-0,3	0,3	-1,7	0	0	0	0	0	0	1,4	1,3
<i>B-B₂-R</i>	0,1	0,1	0,2	-0,2	-0,5	-0,1	-0,1	-0,3	0,6	-2,2	0	0	0	0	0	0	1,4	1,5
<i>B-B₃-R</i>	0	0,4	0,1	-0,2	-2,3	-0,1	-0,2	-0,3	0,3	-0,5	0	0	0	0	0	0	1,6	1,3
<i>R-L₁-R</i>	1,7	9,8	0,1	-0,4	-0,4	-0,3	-0,3	-0,4	-0,6	-0,4	0	0	0	0	0	0	12,8	11,0
<i>R-L₂-R</i>	0	2,1	0,1	-0,3	-0,7	-0,3	-0,1	-0,3	-0,4	-1,0	0	0	0	0	0	0	3,2	3,8
<i>R-L₃-R</i>	0,1	2,1	0,1	-0,3	-2,3	-0,3	-0,5	-0,3	-0,5	-0,2	0	0	0	0	0	0	1,8	2,0
<i>R-L₁-B</i>	2,1	9,6	0,1	-0,4	-1,1	-0,4	-0,3	-0,5	-0,5	-0,4	0	0	0	0	0	0	12,4	11,2
<i>R-L₂-B</i>	0	2,1	1	-0,3	-0,7	-0,3	-1,6	-0,4	-0,5	-0,6	0	0	0	0	0	0	3,4	4,4
<i>R-L₃-B</i>	0,1	2,2	0,1	-0,3	-2,3	-0,3	-0,5	-0,4	-0,5	-0,2	0	0	0	0	0	0	1,9	2,2
<i>R-R₁-R</i>	0,8	0,6	0,6	-0,8	-0,4	-0,3	-1,1	-1,0	10,6	-0,3	1,9	-1,2	-1,1	-0,1	-1,4	-1,4	12,4	11,8
<i>R-R₂-R</i>	0	0,9	1,3	-0,9	-0,3	-0,2	-0,2	-1,2	0,8	-0,3	1,5	-0,2	-0,7	-0,1	-0,4	-0,4	6,5	4,6
<i>R-R₃-R</i>	0	1,3	1,3	-1,0	-0,4	-0,2	-1,0	-1,3	1,0	-0,1	2,7	-0,2	-0,3	-0,1	-0,5	-0,5	7,5	4,4
<i>R-R₁-B</i>	0,8	0,6	0,1	-0,8	-0,4	-0,2	-1,0	-0,4	10,4	-0,3	2,2	-0,6	-1,0	-0,1	-1,4	-1,4	13,3	12,6
<i>R-R₂-B</i>	0,3	0,5	0,1	-0,9	-0,2	-0,2	-0,2	-0,5	2,1	-0,3	0,6	-0,7	-1,6	-0,1	-0,7	-0,7	3,9	5,5
<i>R-R₃-B</i>	0,2	0,9	0,1	-0,9	-0,4	-0,2	-1,3	-0,5	2,9	-0,1	1,1	-0,7	-1,5	-0,1	-0,8	-0,8	4,2	5,0

Развернутая форма основной цепи

Свернутая форма основной цепи

Таблица 3 (продолжение)

Тип конформационной ячейки	Энергия взаимодействий, ккал/моль										ΔE общ., ккал/моль						
	монопептидных					дипептидных					трипептидных			расчетная	планная		
	ΔE ₁	ΔE ₂	ΔE ₃	B _{D1-D2}	B _{D1-S2}	B _{D2-S1}	B _{S1-S2}	B _{D2-S2}	B _{D1-S2}	B _{D2-S1}	B _{D1-S1}	B _{D1-S2}	B _{D1-S1}			B _{S1-S2}	
Полусвернутая форма основной цепи (A)																	
B-R ₁ -R	0,1	0,7	0,1	-0,3	-0,6	-0,2	-0,4	-1,0	9,1	-0,3	1,7	-0,1	-0,6	-0,5	-0,7	13,0	13,4
B-R ₂ -R	0,1	0,8	0,1	-0,3	-0,3	-0,3	-0,1	-0,6	1,4	-0,3	0,5	-0,3	-0,5	-0,8	-0,5	4,5	5,5
B-R ₃ -R	0,2	1,3	0,1	-0,3	-1,5	-0,2	-0,1	-1,2	2,8	-0,1	0,2	-0,2	-0,2	-0,7	-0,4	4,8	4,6
B-R ₁ -B	0,1	0,7	0,1	-0,3	-0,6	-0,2	-0,1	-0,5	10,3	-0,3	0,3	-0,1	-0,5	-0,2	-0,7	13,8	14,2
B-R ₂ -B	0	0,8	0	-0,3	-0,3	-0,3	-0,1	-0,6	1,8	-0,3	0,2	-0,1	-0,5	-0,3	-0,5	5,6	6,3
B-R ₃ -B	0,2	1,2	0,1	-0,3	-1,7	-0,2	-0,1	-0,5	2,6	-0,1	0,5	-0,1	-0,5	-0,2	-0,4	6,2	5,2
Полусвернутая форма основной цепи (B)																	
R-B ₁ -B	0	0	0,1	-0,7	-0,5	-0,2	-1,0	-0,3	0,2	-1,7	-0,9	-0,1	-0,1	0	0	0,4	0,3
R-B ₂ -B	0	0	0,1	-0,7	-0,2	-0,2	-0,3	-0,3	0,5	-1,8	-1,9	-0,1	-0,1	0	0	0,8	1,1
R-B ₃ -B	0,1	0,2	0	-0,8	-0,6	-0,2	-1,8	-0,3	0,3	-0,3	-0,9	-0,1	-0,1	0	0	1,2	1,4
R-B ₁ -R	0	0,1	0,1	-0,7	-0,5	-0,2	-1,5	-0,3	0,3	-1,7	-0,9	-0,1	-0,1	0	0	0	0
R-B ₂ -R	0	0,1	0,2	-0,7	-0,2	-0,2	-0,3	-0,3	0,6	-2,2	-1,7	-0,1	-0,2	0	0	0,6	0,8
R-B ₃ -R	0,1	0,2	0,1	-0,8	-0,6	-0,2	-1,8	-0,3	0,3	-0,5	-0,9	-0,1	-0,1	0	0	0,9	1,0
B-L ₁ -R	0,2	4,3	0,1	-0,7	-0,9	-0,2	-1,7	-0,4	-0,3	-0,3	-0,3	-0,1	-0,8	0	-0,1	4,5	4,1
B-L ₂ -R	0,1	2,1	0,1	-0,8	-0,3	-0,1	-0,2	-0,3	-0,3	-1,3	-0,5	-0,1	-1,1	0	-1,1	2,8	3,6
B-L ₃ -R	0,1	1,7	0,1	-0,8	-0,6	-0,1	-1,0	-0,3	-0,4	-0,2	-0,3	-0,1	-1,1	0	-0,1	2,2	2,5
B-L ₁ -B	0,2	4,3	0,1	-0,7	-0,9	-0,2	-1,6	-0,5	-0,5	-0,3	-0,3	0	-0,7	0	-0,1	4,6	4,3
B-L ₂ -B	0,1	2,0	0,1	-0,8	-0,3	-0,1	-0,2	-0,4	-0,3	-0,8	-0,5	-0,1	-1,1	0	-0,1	3,3	4,2
B-L ₃ -B	0,1	1,7	0,1	-0,8	-0,7	-0,1	-1,0	-0,4	-0,5	-0,2	-0,3	-0,1	-1,2	0	-0,1	2,2	2,6

Оптимальные конформации фрагмента C^α-CO-Rhe-Pro-Rhe-NH-C^α (IV)
а) энергетические параметры

Тип конформации	Энергия взаимодействий, ккал/моль										ΔE _{общ} , ккал/моль						
	моноцепных					двцепных					трицепных					расчетная	представленная
	ΔE ₁	ΔE ₂	ΔE ₃	E _{D1-D3}	E _{D1-D2}	E _{D3-S1-S2}	E _{D2-D4}	E _{D2-S2}	E _{D4-S2}	E _{D1-D4}	E _{D1-S2}	E _{D4-S1}	E _{S1-S2}				
Развернутая форма основной цепи																	
B ₁ -B-B ₁	0,1	0,1	0,3	-0,2	0,4	-2,0	-1,0	-0,2	-1,1	-0,1	-0,1	0	-0,3	-0,2	-1,6	2,5	1,6
B ₁ -B-B ₂	0,1	0,4	0	-0,3	0,4	-2,3	-1,0	-0,2	-0,5	-0,1	-0,1	0	-0,1	-0,2	-2,4	2,3	2,3
B ₁ -B-B ₃	0,3	0	1,1	-0,3	0,4	-1,7	-0,9	-0,3	1,8	-0,2	-0,2	0	-0,9	-0,1	-3,3	0,6	0,5
B ₂ -B-B ₁	0,3	0,3	0,3	-0,3	0,7	-2,2	-1,9	-0,2	-1,1	-0,1	-0,1	0	-0,3	-0,1	-0,8	3,1	1,1
B ₂ -B-B ₂	0,5	0,3	0	-0,3	0,7	-2,6	-1,5	-0,2	-0,6	-0,1	-0,1	0	-0,1	-0,2	-1,8	3,0	1,8
B ₂ -B-B ₃	0,3	0,2	0,8	-0,3	0,7	-2,1	-1,9	-0,3	-1,7	-0,1	-0,1	-0,1	-1,1	-0,2	-2,6	0	0
B ₃ -B-B ₁	0,1	0	0,2	-0,3	0,4	-0,3	-1,0	-0,2	-1,2	-0,1	-0,1	0	-0,2	-0	-0,1	5,5	3,0
B ₃ -B-B ₂	0,2	0,2	0,4	-0,3	0,6	-0,4	-1,0	-0,3	-0,7	-0,1	-0,1	0	-0,1	-0,1	-0,1	6,5	3,7
B ₃ -B-B ₃	0,1	0	0,6	-0,3	0,6	-0,3	-0,9	-0,2	-1,3	-0,2	-0,2	0	-1,2	-0	-1,1	4,1	1,9
Свернутая форма основной цепи																	
R ₁ -R-R ₁	0,7	0	1,3	-0,8	11,5	-0,3	-0,7	-1,1	-0,5	-0,3	-0,9	-1,2	-2,0	-0,1	-0,1	15,0	12,0
R ₁ -R-R ₂	0,9	0	1,0	-1,1	8,7	-0,3	1,6	-0,4	-0,2	-0,2	-0,3	-1,2	-0,2	-0,1	0	46,5	13,4
R ₁ -R-R ₃	0,9	0,1	0,6	-1,2	8,1	-0,3	2,7	-0,3	-0,6	-0,2	-1,2	-1,4	-0,2	-0,1	-0,1	15,5	12,1
R ₂ -R-R ₁	0,6	0,2	1,1	-0,6	4,8	-0,2	-0,1	-1,0	-0,5	-0,3	-0,9	-0,6	-0,9	-0,1	-0,1	7,2	4,9
R ₂ -R-R ₂	0,9	0,4	1,1	-1,5	1,8	-0,3	-0,2	-1,3	-0,3	-0,2	-0,2	-1,2	-1,0	-0,1	0	6,3	3,6
R ₂ -R-R ₃	1,1	0	0,7	-1,3	1,5	-0,3	-0,2	-0,3	-0,5	-0,2	-1,3	-1,6	-0,2	-0,1	0	6,2	3,5
R ₃ -R-R ₁	1,5	0,1	1,2	-0,4	0,8	-0,1	2,3	-1,1	-0,5	-0,3	-0,9	-0,9	-1,6	-0,1	-0,1	10,8	5,2
R ₃ -R-R ₂	1,4	0,1	0,7	-0,5	1,2	-0,1	2,4	-0,8	-0,2	-0,2	-0,2	-1,0	-0,2	-0,1	0	12,9	6,5
R ₃ -R-R ₃	1,3	0,2	1,0	-0,5	1,4	-0,1	2,4	-0,7	-0,5	-0,2	-1,9	-1,1	-0,2	-0,1	0	11,2	5,1

Таблица 4 (продолжение)

Тип конформации	Энергия взаимодействий, ккал/моль										расчетная	ΔЕобщ, ккал/моль					
	монопептидных					дипептидных							трипептидных				
	ΔE ₁	ΔE ₂	ΔE ₃	B ₁ d ₁ -B ₂	B ₁ d ₁ -B ₃	B ₂ d ₁ -B ₁	B ₂ d ₁ -B ₃	B ₃ d ₁ -B ₁	B ₃ d ₁ -B ₂	B ₁ d ₂ -B ₃			B ₂ d ₂ -B ₁	B ₂ d ₂ -B ₃	B ₁ d ₃ -B ₂	B ₁ d ₃ -B ₃	B ₂ d ₃ -B ₁
Полусвернутая форма основной цепи (A)																	
B ₁ -R-B ₁	0,1	0	0,3	-0,3	0,4	-1,8	-0,9	-0,4	-0,4	-0,2	-1,3	-0,1	-0,1	-2,2	-0,2	1,3	0,6
B ₁ -R-B ₂	0	0	0,6	-0,3	0,6	-2,0	-0,9	-0,4	-0,2	-0,2	-0,3	-0,1	0	-2,0	-0,3	2,9	1,9
B ₁ -R-B ₃	0,1	0,1	0,3	-0,3	0,4	-1,6	-0,8	-0,4	-0,6	-0,2	-1,2	-0,1	-0,1	-2,3	-0,2	1,6	0,5
B ₂ -R-B ₁	0,8	0,8	0,4	-0,3	0,5	-1,4	-1,0	-0,3	-0,4	-0,3	-1,3	0	0	-1,1	-0,3	5,6	0,1
B ₂ -R-B ₂	0,7	0,7	0,3	-0,3	0,6	-1,6	-0,3	-0,3	-0,2	-0,3	-0,3	0	0	-1,3	-0,2	7,0	1,4
B ₂ -R-B ₃	0,7	0,6	0,5	-0,3	0,8	-1,6	-1,9	-0,3	-0,7	-0,2	-1,2	0	-1,1	-1,6	-0,2	4,0	0
B ₃ -R-B ₁	0	0,2	0,4	-0,4	0,4	-0,6	-1,0	-0,7	-0,6	-0,2	-1,6	-0,2	-0,1	-0,8	-0,4	2,9	1,9
B ₃ -R-B ₂	0	0	0	-0,4	0,5	-0,5	-1,0	-0,7	-0,2	-0,2	-0,3	-0,2	-0,1	-0,7	-0,1	4,6	3,2
B ₃ -R-B ₃	0	0,3	0,5	-0,4	0,5	-0,6	-1,0	-0,7	-0,6	-0,2	-2,0	-0,3	-0,1	-0,7	-0,2	3,0	1,8
Полусвернутая форма основной цепи (B)																	
R ₁ -B-B ₁	1,0	0,3	0,2	-0,5	10,2	-0,3	0,2	-0,2	-1,0	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	17,4	14,2
R ₁ -B-B ₂	0,8	0,3	0	-0,5	10,0	-0,3	0,1	-0,2	-0,6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0	-0,1	18,0	14,9
R ₁ -B-B ₃	1,3	0,2	0,1	-0,5	8,4	-0,1	0,1	-0,2	-1,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	16,0	13,1
R ₂ -B-B ₁	0,9	0,1	0,3	-0,7	1,3	-0,3	0,4	-0,2	-1,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	0	0,5	8,3	5,7
R ₂ -B-B ₂	1,0	0,2	0	-0,7	1,6	-0,3	-0,4	-0,2	-0,5	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	0	-0,1	9,1	6,4
R ₂ -B-B ₃	0,9	0,1	0,7	-0,6	2,3	-0,3	0,3	-0,2	-1,7	-0,1	-0,3	-0,1	-1,9	0	-0,5	7,4	4,6
R ₃ -B-B ₁	1,3	0,1	0,3	-0,6	1,7	-0,1	1,0	-0,2	-1,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	0	-0,1	10,1	7,1
R ₃ -B-B ₂	1,2	0,3	0	-0,6	3,1	-0,2	-0,1	-0,2	-0,6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	10,7	7,8
R ₃ -B-B ₃	1,3	0	0,5	-0,6	1,9	-0,1	0,6	-0,2	-1,7	-0,1	-0,2	-0,1	-2,1	0	-0,4	7,6	6,0

Таблица 4 (продолжение)

б) относительная энергия (ккал/моль) (I — тип конформации, II — ΔE)

I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
B_1-B-R_1	3,0	L_1-B-B_1	7,0	L_1-B-R_1	9,5	B_1-R-L_1	16,1	R_1-R-B_1	15,5	R_1-B-L_1	18,5
B_1-B-R_2	2,7	L_1-B-R_2	9,0	L_2-B-R_2	9,9	B_1-R-L_2	6,7	R_1-R-B_2	16,5	R_1-B-L_2	19,4
B_1-B-R_3	0,5	L_1-B-R_3	6,4	L_3-B-R_3	7,3	B_1-R-L_3	4,3	R_1-R-B_3	15,0	R_1-B-L_3	17,9
B_2-B-R_1	3,7	L_2-B-B_1	4,3	L_2-B-R_1	5,4	B_2-R-L_1	16,2	R_2-R-B_1	6,3	R_2-B-L_1	9,7
B_2-B-R_2	3,4	L_2-B-B_2	4,6	L_2-B-R_2	5,6	B_2-R-L_2	4,8	R_2-R-B_2	7,2	R_2-B-L_2	10,6
B_2-B-R_3	0	L_2-B-B_3	3,0	L_2-B-R_3	3,6	B_2-R-L_3	4,0	R_2-R-B_3	6,2	R_2-B-L_3	8,3
B_3-B-R_1	6,5	L_3-B-B_1	6,5	L_3-B-R_1	8,4	B_3-R-L_1	16,9	R_3-R-B_1	10,8	R_3-B-L_1	10,9
B_3-B-R_2	6,9	L_3-B-B_2	7,4	L_3-B-R_2	8,0	B_3-R-L_2	7,7	R_3-R-B_2	12,9	R_3-B-L_2	11,8
B_3-B-R_3	4,5	L_3-B-B_3	3,8	L_3-B-R_3	4,3	B_3-R-L_3	3,4	R_3-R-B_3	14,2	R_3-B-L_3	40,1
B_1-R-R_1	2,5	L_1-R-R_1	4,6	L_1-R-B_1	7,3	B_1-B-L_1	4,2	R_1-B-R_1	18,5	R_1-R-L_1	24,9
B_1-R-R_2	3,7	L_1-R-R_2	8,0	L_1-R-B_2	8,3	B_1-B-L_2	6,2	R_1-B-R_2	18,3	R_1-R-L_2	18,9
B_1-R-R_3	2,4	L_1-R-B_3	7,0	L_1-R-B_3	6,9	B_1-B-L_3	4,4	R_1-B-R_3	18,4	R_1-R-L_3	15,6
B_2-R-R_1	6,0	L_2-R-R_1	4,2	L_2-R-B_1	3,9	B_2-B-L_1	4,7	R_2-B-R_1	8,8	R_2-R-L_1	19,4
B_2-R-R_2	6,2	L_2-R-R_2	3,7	L_2-R-B_2	5,4	B_2-B-L_2	3,9	R_2-B-R_2	9,5	R_2-R-L_2	19,9
B_2-R-R_3	5,5	L_2-R-R_3	3,5	L_2-R-B_3	3,8	B_2-B-L_3	2,4	R_2-B-R_3	7,4	R_2-R-L_3	7,6
B_3-R-R_1	0,6	L_3-R-R_1	3,2	L_3-R-B_1	5,1	B_3-B-L_1	7,1	R_3-B-R_1	13,0	R_3-R-L_1	20,6
B_3-R-R_2	4,4	L_3-R-R_2	6,2	L_3-R-B_2	6,4	B_3-B-L_2	7,8	R_3-B-R_2	15,5	R_3-R-L_2	11,2
B_3-R-R_3	2,7	L_3-R-R_3	4,6	L_3-R-B_3	4,7	B_3-B-L_3	5,8	R_3-B-R_3	9,2	R_3-R-L_3	8,5

Рассмотрим конформационные состояния фрагмента (III). У конформаций $B-B-B$ - и $B-B-R$, имеющих развернутую форму основной цепи, отсутствуют какие-либо взаимодействия между первым и третьим остатками. Взаимодействия же на дипептидных участках практически не отличаются от взаимодействий у свободных фрагментов (I) и (II). При этих условиях, естественно, энергия форм $B-B-B$ и $B-B-R$ представляет собой аддитивную сумму величин соответствующих дипептидных конформаций (за вычетом дублируемых энергетических вкладов). Конформации со свернутой и полусвернутой (А) основной цепью обладают весьма невыгодными контактами в пределах дипептидных фрагментов. Поэтому они, несмотря на стабилизирующие трипептидные взаимодействия, мало реальны. К самым низкоэнергетическим относятся конформации $R-B-B$ и $R-B-R$ с полусвернутой основной цепью (Б). Они не имеют дополнительной стабилизации; их энергия, как и $B-B-B$, $B-B-R$, равна сумме энергетических вкладов соответствующих дипептидных форм. Некоторая предпочтительность $R-B-B$ и $R-B-R$ по сравнению с $B-B-B$ и $B-B-R$ объясняется тем, что составляющие их дипептидные формы имеют наиболее низкую энергию. В последнем столбце табл. 3 приведены величины конформационной энергии фрагмента (III), предсказанные на основе энергии дипептидных форм (I) и (II). Как и можно было ожидать, при незначительности взаимодействий между крайними остатками имеет место вполне удовлетворительное совпадение рассчитанных и предсказанных величин $\Delta E_{\text{общ}}$. Следовательно, в данном случае при переходе от ди- к трипептиду отсутствует энергетическая дифференциация форм; предпочтительными для фрагмента (III) оказываются конформации, представляющие собой сочетания всех низкоэнергетических дипептидных форм.

У фрагмента (IV), напротив, дополнительные взаимодействия, проявляющиеся на трипептидном участке, играют значительную роль в энергии и геометрии конформационных состояний. Если, например, у фрагмента (III) относительная энергия всех 6 возможных развернутых форм $B-B-B$ и $B-B-R$ не превышает 2 ккал/моль, то у фрагмента (IV), где число эквивалентных в отношении дипептидных взаимодействий вариантов увеличивается втрое, в интервал 0—2 ккал/моль попадают лишь 4 конформации: B_2-B-B_3 , B_1-B-B_3 , B_1-B-R_3 и B_2-B-R_3 . В этих конформациях энергия взаимодействия между первым и третьим остатками (—4,0 у B_2-B-B_3 , —4,3 ккал/моль у B_1-B-B_3) сопоставима с суммой энергии дипептидных взаимодействий (—5,9 и —5,0 ккал/моль соответственно), решающий вклад вносят взаимодействия s_1 с s_3 и b_1 с s_3 (табл. 4а).

В предпочтительных конформациях трипептида (IV) реализация дополнительных стабилизирующих взаимодействий осуществляется без значительного ухудшения контактов в пределах моно- и дипептидов и заметного изменения их геометрических параметров. Так, у конформаций B_2-B-B_3 энергия монопептидных взаимодействий составляет 1,3 ккал/моль, дипептидных — —5,9 ккал/моль, у изолированных же фрагментов B_2-B и $B-B_3$ суммирование соответствующих вкладов дает 1,3 и —6,6 ккал/моль. У конформации B_1-B-B_3 аналогичные составляющие равны 1,4 и —5,0, а у B_1-B и $B-B_3$ —1,2 и —6,4 ккал/моль. Конформации трипептида, в которых имеет место максимальная дополнительная стабилизация, представляют собой комбинации наиболее выгодных дипептидных форм. Однако далеко не все комбинации таких дипептидных форм оказываются комплементарными и приводят к понижению потенциальной энергии. Например, у B_2-R-R_3 , образованной из более выгодных по сравнению с B_3-R-R_1 дипептидных форм, энергия моно- и дипептидных взаимодействий равна 1,7 и —4,1 ккал/моль; суммирование соответствующих величин свободных фрагментов B_2-R и $R-R_3$ дает 1,4 и —7,0 ккал/моль. Энергия трипептидных взаимодействий у B_2-R-R_3 составляет всего —1,8 ккал/моль. Следовательно, при сочетании форм B_2-R и $R-R_3$ ослабление дипептидных взаимодействий полностью не компенсируется обра-

зованием новых контактов. Таким образом, потенциальная энергия трипептида в конформации B_2-R-R_3 больше суммы энергии свободных фрагментов в формах B_2-R и $R-R_3$.

При существенных взаимодействиях между первым и третьим остатками нельзя надеяться на хорошее совпадение строго рассчитанных величин $\Delta E_{\text{общ}}$ со значениями, предсказанными на основе данных для дипептидов. Действительно, сопоставление расчетных и предсказанных значений $\Delta E_{\text{общ}}$, сделанное в последних колонках табл. 4а, обнаруживает в ряде случаев значительные отклонения. Однако это обстоятельство не указывает на невозможность решения поставленной нами задачи — предсказание сравнительно ограниченного набора предпочтительных трипептидных форм с помощью известных конформационных состояний смежных дипептидов. Для правильного априорного отбора трипептидных конформаций имеет значение не само совпадение рассчитанных и предсказанных величин $\Delta E_{\text{общ}}$, которого при отклонении от аддитивности быть

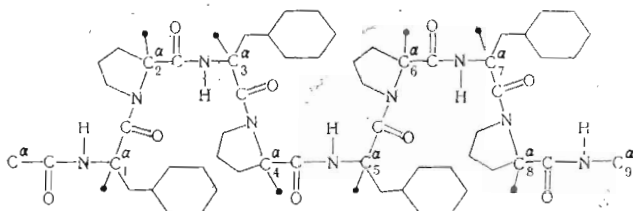


Рис. 6. Модель фрагмента полимера $(-\text{Phe-Pro-})_n$

не может, а следующие условия: 1) одинаковый порядок расположения конформаций трипептида согласно рассчитанным и предсказанным величинам энергии; 2) $|\Delta E_{\text{общ}}^{\text{предск}}| \leq |\Delta E_{\text{общ}}^{\text{расч}}|$. Как видно из табл. 4а, эти условия полностью соблюдаются.

Рассмотренные нами трипептидные фрагменты (III) и (IV) представляют собой два крайних случая. В одном из них, (III), практически отсутствует взаимодействие между крайними остатками; в другом, (IV), напротив, оно весьма эффективно. Однако как в аддитивном, так и в неаддитивном варианте набор трипептидных конформаций, составленный на основе дипептидных форм для последующей минимизации, включает все низкоэнергетические структуры.

Перейдем к анализу пространственного строения полимеров с чередующимися остатками фенилаланина и пролина. Очевидно, из рассмотрения можно сразу исключить структуры, в которых остатки фенилаланина находятся в состояниях R или L , обладающих в последовательности Phe-Pro- весьма большой энергией. Предпочтительные конформации олигопептидов и полипептида могут относиться лишь к типу $B_i-R-B_j-R-B_k \dots$ или $B_i-B-B_j-B-B_k \dots$. Оценим энергию этих состояний на основе учета ближних и средних взаимодействий. В этом приближении энергия олигопептида, состоящего из n остатков, будет представлять собой сумму энергий $(n - 2)$ трипептидных фрагментов, за вычетом энергий всех перекрывающихся дипептидов (см. табл. 3 и 4а).

На рис. 6 показана схема конформаций типа $(B_i-R)_n$; величины их относительной энергии при $n = 2-8$ представлены в табл. 5. Из приведенных данных следует, что при форме основной цепи $(B_i-R)_n$ положение боковой цепи фенилаланина $\chi^1 \sim 60^\circ$ и $\chi^2 \sim 90^\circ$ ($i = 1$) намного предпочтительнее других положений. Более того, структура $(B_1-R)_n$ оказывается выгоднее и в отношении взаимодействий с удаленными остатками. Форма основной цепи $(B_1-R)_n$ приводит к сближенности боковых цепей первого (Phe) и четвертого (Pro) остатков (рис. 6). При $\chi^1 \sim 60^\circ$ и $\chi^2 \sim 90^\circ$ плоскости бензольного (s_1) и пролинового (s_2) колец приблизительно параллельны друг другу и находятся на расстоянии, обеспечивающем

Относительная энергия (ккал/моль) конформаций олигопептидов типа $(B_i - R)_n$

n	$(B_1-R)_n$	$(B_2-R)_n$	$(B_3-R)_n$	n	$(B_1-R)_n$	$(B_2-R)_n$	$(B_3-R)_n$
2	0	4,8	2,9	6	27,2	41,2	35,7
3	6,8	13,9	11,1	7	34,0	50,3	44,1
4	13,6	23,0	19,3	8	40,8	59,4	52,3
5	20,4	32,1	27,5				

Таблица 6

Относительная энергия (ккал/моль) конформаций олигопептидов типа $B_i-B_j-B_k-B_l \dots$

n	$(B_1-B)_n$	$(B_2-B)_n$	$(B_3-B)_n$	$i=k=1, j=l=2$	$i=j=1, k=l=2$	$i=k=2, j=l=3$
2	1,4	1,4	4,4	0,7	1,4	0,3
3	9,5	9,8	13,7	9,9	8,9	10,0
4	17,6	18,2	23,0	17,4	17,3	17,5
5	25,7	26,6	32,3	26,6	26,5	27,2
6	33,8	35,0	41,6	34,1	34,6	34,7
7	41,9	43,4	50,9	43,3	42,1	44,4
8	50,0	51,8	60,2	51,3	50,5	50,0

дополнительную стабилизацию. При $\chi^1 \sim 180^\circ$ взаимодействие между s_2 и s_4 отсутствует; положение $\chi^1 \sim -60^\circ$ из-за отталкиваний s_1 и s_4 запрещено. Взаимодействия между первым и пятым, шестым и т. д. остатками не реализуются.

В табл. 6 даны величины относительной энергии регулярных и некоторых нерегулярных конформаций с развернутой формой основной цепи. В отличие от только что рассмотренного случая среди конформаций $B_i-B_j-B \dots$ нельзя выделить какое-либо одно преимущественное положение боковой цепи. Практически эквивалентны структуры $(B_1-B)_n$ и $(B_2-B)_n$; весьма близки по энергиям и менее регулярные конформации, число которых у достаточно сложного пептида может быть очень велико. Развернутый характер основной цепи не допускает возникновения дополнительной стабилизации ($b_1 - b_4$, $b_1 - b_5$ и т. д.), и, следовательно, удлинение пептида не ведет к большей, чем у ди- и трипептидных фрагментов, энергетической дифференциации форм. Из сопоставления табл. 5 и 6 следует, что форма основной цепи с состояниями B у $-Phe-$ и R у $-Pro-$ имеет меньшую энергию, причем ее предпочтительность возрастает с увеличением размера цепи. Поэтому можно ожидать, что самой стабильной структурой полимера $(-Phe-Pro-)_n$ является $(-B_1-R-)_n$. Огромное число других структур, составленных из тех же низкоэнергетических форм монопептидных звеньев, но отличающихся порядком их следования, имеет значительно более высокую энергию.

Таким образом, проведенный расчет показал, что детерминирование структуры $(-Phe-Pro-)_n$ происходит только за счет ближних и средних взаимодействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goodman M., Naider F., Tonilo C. (1971) Biopolymers, 10, 1719—1730.
2. Yaron A., Katchalsi E., Berger A., Fasman G., Sober H. (1971) Biopolymers, 10, 1107—1120.
3. Ponnuswamy P. K., Warne P. K., Scheraga H. A. (1973) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70, 830—833.
4. Lipkind G. M., Попов Е. М. (1973) Int. J. Peptide Protein Res., 5, 371—379.
5. Попов Е. М. (1975) Мол. биол., 9, 578—593.
6. Попов Е. М., Ахмедов Н. А., Липкинд Г. М. (1975) Биоорг. химия, 1, 1268—1279.

7. Липкинд Г. М., Ахмедов Н. А., Попов Е. М. (1975) Биоорган. химия, 1, 1280—1290.
8. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) Мол. биол., 2, 622—630.
9. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 315—322.
10. Ponnuswamy P. K., McGuire R. F., Scheraga H. A. (1973) Int. J. Peptide Protein Res., 5, 73—80.
11. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Recommendation (1974) Biochim. et biophys. acta, 229, 1—17.
12. Schimmel P. R., Flory P. J. (1968) J. Mol. Biol., 34, 105—120.
13. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971). Изв. АН СССР. Сер. хим., 312—318.

Поступила в редакцию
20.VI.1975

**AN APPROACH TO CALCULATIONS OF THE STABLE CONFORMATIONS
OF OLIGOPEPTIDES. III. OLIGOPEPTIDES WITH
INTERCHANGING Pro AND Phe RESIDUES**

**MELNIKOV P. N., AKHMEDOV N. A., LIPKIND G. M.,
ПОПОВ Е. М.**

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

Conformational states of the fragments C^α -CO-Pro-Phe-NH- C^α , C^α -CO-Phe-Pro-NH- C^α , C^α -CO-Pro-Phe-Pro-NH- C^α , and C^α -CO-Phe-Pro-Phe-NH- C^α are investigated. The interactions between the neighbouring amino acid residues are shown to result in a considerable energy differentiation of the spatial structures. The preferred tripeptide conformations can be described by combination of dipeptide low energy forms. The structures of more complex oligopeptides and polymer $(-Phe-Pro)_n$ are discussed. The validity of the preliminary analysis of di- and tripeptide fragments in approach to the conformation of complex oligopeptides is discussed.
