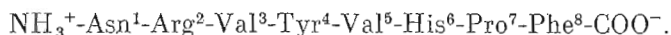




УДК 547.962 : 541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ
АНГИОТЕНЗИНА*Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Галактионов С. Г.**Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова Академии наук БССР, Минск
Опорный пункт ВНИИгенетика, Минск*

В настоящем сообщении излагаются результаты тотального полуэмпирического конформационного анализа молекулы пептидного гормона ангиотензина:



Основные элементы методики расчета [1] и система потенциальных функций межатомных взаимодействий [2] описаны ранее; геометрия молекулы выбиралась согласно [3] и [4] (*транс*-конфигурация связи His⁶-Pro⁷). Общая схема поиска полного набора стабильных структур молекулы сводилась к поэтапному расчету конформационных энергий U перекрывающихся фрагментов молекулы с последующей оценкой энергий ближних внутримолекулярных взаимодействий E более крупных фрагментов при помощи алгоритма, описанного в [1], и дальнейшим расчетом энергий U тех структур, для которых выполнялось условие $\Delta E \leq E - E_{\text{мин}}$.

Полученный набор стабильных конформаций молекулы ангиотензина описан в таблице. Приведенные в таблице значения углов вращения в боковых радикалах остатков Arg², Val³, Tyr⁴, Val⁵, His⁶ и Phe⁸ соответствуют структурам с минимальной энергией для данного типа конформации остова молекулы; изменение конформации боковых цепей несколько повышает значение энергии, но не выводит данный тип конформации остова из числа наиболее стабильных.

Для молекулы ангиотензина характерно, таким образом, наличие спектра стабильных структур, сравнительная стабильность которых определяется главным образом конформацией пептидного остова и боковой цепи остатка Arg². Минимальным фрагментом молекулы, на котором происходит окончательное выделение характерных структур, является гептапептидный фрагмент Arg²-Phe⁸. Все наиболее стабильные структуры этого фрагмента относятся к квазициклическим, допускающим образование ионной связи между гуанидиновой группой остатка Arg² и C-концевым карбоксиллом. Конформации остова таких структур можно сгруппировать в несколько основных типов, различающихся конформацией остова центрального дипептидного фрагмента Tyr⁴-Val⁵; некоторые пары конформаций эквивалентны с точки зрения общей пространственной организации молекулы и отличаются лишь поворотом плоскости пептидной группы между остатками Arg² и Val³ на 180°. Конформация остатка Asn¹ практически не

Основной набор стабильных структур молекулы ангиотензина

Оста-ток	Угол	Структуры молекулы *									Данные ЯМР
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Asn	φ	-137	-137	-138	-140	-139	-138	-139	-139	-140	
	ψ	142	146	152	149	146	117	144	129	140	
	χ ₁	-178	171	-174	-158	180	-173	180	-179	180	
	χ ₂	-73	-80	94	96	90	92	90	84	90	
Arg	φ	-115	-117	-124	-78	-131	-160	-134	-145	44	-157 ± 2 -83 ± 2 36 ± 4 83 ± 2
	ψ	-41	-34	150	153	147	-55	144	123	92	
	χ ₁	-165	-169	-150	-126	-165	-170	-88	-139	-111	
	χ ₂	172	-173	-176	-179	-162	-170	-177	-174	-176	
	χ ₃	171	155	-173	-164	171	173	-175	-179	167	
	χ ₄	-147	-95	-136	-138	-90	-94	-101	-94	-95	
Val	φ	-101	-84	69	52	-113	-64	-98	-124	-112	-152 ± 2 -87 ± 2 55 ± 10
	ψ	117	109	113	31	144	-32	-32	124	114	
	χ ₁	-179	175	-179	-169	-174	171	180	180	-178	
Tyr	φ	-111	-119	-115	-144	-95	-51	-121	-157	-152	-149 ± 2 -93 ± 4 60 ± 10
	ψ	-51	-56	-48	-54	-36	-30	146	169	171	
	χ ₁	-57	-67	-53	-96	-63	-77	180	50	45	
	χ ₂	91	101	92	92	94	90	73	88	85	
Val	φ	-128	-116	-119	-112	-59	-103	-87	-101	-99	-145 ± 2 -95 ± 2
	ψ	-48	-37	-47	-40	-29	-50	102	-33	-32	
	χ ₁	-179	-178	-179	179	172	-178	179	-179	180	
His	φ	-115	-100	-133	-140	-126	-153	-145	-131	-130	-155 ± 2 -85 ± 3 51 ± 3 79 ± 3
	ψ	132	126	150	129	135	117	135	136	133	
	χ ₁	-172	61	54	48	-168	62	-152	62	74	
	χ ₂	94	-95	-99	-93	106	-73	66	-93	-92	
Pro	ψ	144	-38	155	-35	120	-39	-28	117	134	
Phe	φ	-140	-141	-126	-131	-142	-126	-118	-156	-156	-152 ± 2 -88 ± 2 48 ± 6 71 ± 6
	ψ	138	160	155	150	142	139	149	157	157	
	χ ₁	-72	49	-73	48	-86	-53	-48	79	69	
	χ ₂	114	87	91	89	99	99	98	102	94	
Энергия, ккал/моль		0	8,80	0,84	4,22	4,59	10,9	10,9	7,38	9,80	

* Значения углов внутреннего вращения даны в градусах.

влияет на общую иерархию стабильности структур молекулы; в таблице указаны конформации остатка Asn¹, отвечающие структурам с наименьшей энергией.

Дополнительным элементом стабилизации ряда структур, описанных в таблице, является взаимодействие боковых цепей His⁶, Pro⁷ и Phe⁸, а также водородная связь между группами NH боковой цепи остатка His⁶ и CO остатка Pro⁷; такая связь реализуется при конформации остова B-B фрагмента His⁶-Pro⁷. Изучение возможных сочетаний конформаций боковых радикалов молекулы приводит к выводу о наибольшей кон-

формационной подвижности остатков Asn^1 , Tyr^4 и Phe^8 , причем боковая цепь остатка Phe^8 наиболее подвижна в случае структур с конформацией R у остатка Pro^7 . Конформации остальных боковых цепей (за исключением остатка Arg^2) определяются в основном их локальными стерическими условиями.

Сопоставление данных расчета с данными ЯМР-спектроскопии ангиотензина (см. таблицу, приведены рассчитанные с помощью уравнения Карплюса [5] предполагаемые значения угла ϕ по данному [6]; расчет по данным [7] дает лишь незначительные отличия) показывает их хорошее согласие. Результаты расчета подтверждает также экспериментальная оценка среднего радиуса молекулы (8 Å [4]) и указание на сближенность N- и C-концевых групп молекулы. Кроме того, набор структур, описанный в таблице, хорошо согласуется с данными о наименьшей подвижности бокового радикала остатка Arg^2 [4]. Наконец, данные по биологическому тестированию ангиотензина и его аналогов (например, [8]) подчеркивают особую роль остатка Arg^2 в процессе связывания гормона с рецептором, что очевидным образом интерпретируется с помощью полученных в настоящем сообщении расчетных результатов.

Авторы выражают благодарность Г. И. Чипенсу и Р. Э. Вегнеру за указание объекта исследования и постоянный интерес и поддержку в ходе работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Перельман Т. Л. (1974) Диффузия в сложных молекулярных структурах, с. 82—176, «Наука и техника», Минск.
2. Розина К. А., Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Шерман С. А., Галактионов С. Г. (1975) в сб. Исследование плазмохимических процессов и плазменных устройств (под ред. Ясько О. И.), с. 118—128, ИТМО АН БССР, Минск.
3. Scheraga H. A. (1968) *Adv. Phys. Org. Chem.*, **6**, 103—186.
4. Deslauriers R., Paiva A. C. M., Schaumburg K., Smith J. C. P. (1975) *Biochemistry*, **14**, 878—886.
5. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1973) *Tetrahedron*, **29**, 873—877.
6. Veitch H. E., Galardy R. E., Printz M. P., Craig L. C. (1973) *Biochemistry*, **12**, 4950 — 4957.
7. Marshall G. R., Bosshard E. H., Vine W. H., Glickson J. D. (1973) *Nature New Biol.*, **245**, 125—127.
8. Pregoli D., Park W. K., Rioux F. (1974) *Pharm. Rev.*, **26**, 69—123.

Поступила в редакцию:
20.IV.1976.