



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.962

РАСЧЕТ СТАБИЛЬНЫХ КОНФОРМАЦИЙ МОЛЕКУЛЫ ТУФТСИНА

Никифорович Г. В.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

В настоящем сообщении описаны результаты тотального полуэмпирического конформационного анализа молекулы тетрапептида туфтсина $\text{NH}_3^+ \text{-Thr}^1 \text{-Lys}^2 \text{-Pro}^3 \text{-Arg}^4 \text{-COO}^-$, содержащегося в аминокислотной последовательности тяжелой цепи иммуноглобулина G человека [1] и стимулирующего фагоцитозную активность лейкоцитов крови (см., например, [2, 3]).

Потенциальные функции межатомных взаимодействий, использованные при расчете, и геометрия молекулы (*транс*-конформация связи $\text{Lys}^2 \text{-Pro}^3$ [4]) не отличались от принятых в работе [5]; не учитывалась лишь энергия гидратации молекулы. В связи с наличием в молекуле четырех ионогенных групп начальным этапом расчета явилась предварительная оценка (без минимизации по углам внутреннего вращения) электростатических взаимодействий для всех структур модельного тетрапептида $\text{NH}_3^+ \text{-Ala-Lys-Pro-Arg-COO}^-$, полученных комбинациями «стандартных» конформаций монопептидов аминокислотных остатков [6, 7]. Эта оценка показала, что к числу потенциально стабильных можно отнести лишь комбинации конформаций *B* и *R* для остова остатка Thr^1 , B_{11} , B_{21} , L_{21} , B_{12} , B_{22} , L_{22} , B_{23} и L_{23} для остатка Lys^2 и RB_1 , RB_2 , RB_3 , BL_2 и BL_3 для фрагмента $\text{Pro}^3 \text{-Arg}^4$. (Обозначения *B*, *R* и *L* соответствуют «стандартным» конформациям пептидного остова [6]; значения индексов 1, 2 и 3 указывают на ротамеры боковых цепей по углам $\chi_1 \sim 60, 180^\circ$ и $\chi_2 \sim 60^\circ$. Для остатка Lys^2 значения углов χ_3 и χ_4 принимались равными $\sim 180^\circ$, а для остатка Arg^4 — $\chi_2, \chi_3 \sim 180^\circ, \chi_4 \sim \pm 90^\circ$.) Правомерность такого подхода была подтверждена расчетом полной конформационной энергии структур молекулы, полученных сочетанием конформаций *B* остова остатка Thr^1 , B_{i2} и L_{i2} остатка Lys^2 и RB_i и BL_i ($i = 1, 2, 3$) фрагмента $\text{Pro}^3 \text{-Arg}^4$; важно отметить, что при этом расчете выявилось дальнейшее ограничение круга потенциально стабильных структур молекулы.

На основании описанных предварительных оценок можно сделать вывод о локальной независимости конформаций остатка Thr^1 и C-концевого трипептида молекулы; тот же вывод следует из проведенного расчета конформационных энергий всех структур трипептида $\text{Lys}^2 \text{-Pro}^3 \text{-Arg}^4$. Поэтому окончательное выявление стабильных конформаций молекулы туфтсина проводилось в предположении, что конформация боковой цепи остатка Thr^1 соответствует минимуму локальных стерических условий монопеп-

Таблица 1

Энергия стабильных конформаций молекулы (U , ккал/моль) *

Структура	U	Структура	U	Структура	U	Структура	U
$BB_{22}RB_3$	0,0	$BL_{22}RB_2$	5,1	$BB_{23}RB_1$	6,9	$RL_{23}RB_3$	9,2
$BB_{22}RB_2$	0,5	$BB_{23}BL_2$	5,3	$BB_{11}RB_3$	7,4	$RB_{23}BL_3$	9,3
$BB_{23}RB_3$	2,0	$BB_{22}RB_1$	5,3	$BB_{11}RB_2$	7,6	$RL_{23}RB_2$	9,5
$BB_{23}RB_2$	2,2	$BB_{23}BL_3$	5,3	$BB_{21}RB_2$	7,8	$RB_{23}RB_1$	9,6
$BL_{22}RB_3$	2,3	$BB_{12}RB_2$	5,4	$BB_{12}RB_2$	7,9	$BL_{23}BL_2$	9,6
$RB_{22}RB_2$	3,8	$RB_{23}RB_2$	5,6	$BB_{21}RB_3$	8,3	$RL_{22}RB_3$	9,7
$RB_{22}RB_3$	3,8	$RB_{23}RB_3$	5,8	$RB_{22}RB_1$	8,4	$BL_{23}BL_3$	9,8
$BB_{12}RB_3$	4,3	$BL_{23}RB_2$	6,0	$BB_{12}RB_1$	8,9	$BL_{22}RB_1$	9,9
$BL_{23}RB_3$	5,0	$RB_{12}RB_3$	6,8	$RB_{23}BL_2$	9,1	$BL_{21}RB_2$	10,1

* Значения U приведены для ротамера Arg^4 с $\chi_1 \sim -90^\circ$; разница энергий для соответствующих ротамеров с $\chi_1 \sim 90^\circ$ не превышает 1—1,5 ккал/моль.

Таблица 2

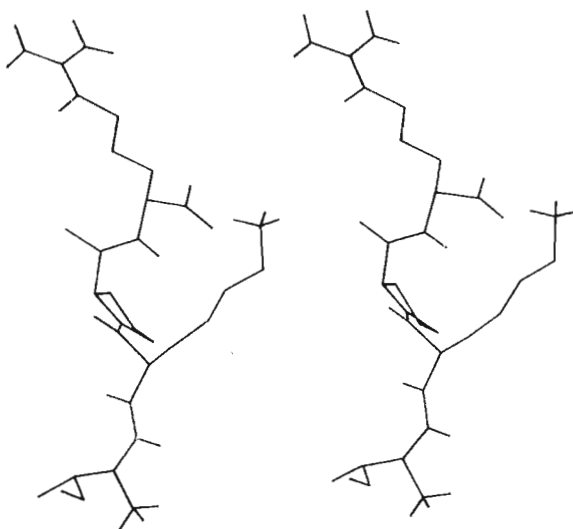
Области изменения углов внутреннего вращения для стабильных конформаций молекулы (в град, отсчет по [10])*

Остаток	Структура	Остов		Боковая цепь			
		ϕ	ψ	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4
Thr	B	-117±1	149±2	47±1	152±18		
	R	-108±1	-47±1	48±1	149±7		
Lys	B_{11}	-141±1	135±0	54±0	112±2	-179±2	-179±1
	B_{21}	-130±1	90±2	180±0	74±0	171±1	148±1
	B_{12}	-141±3	142±2	56±2	169±5	-162±2	150±9
	B_{22}	-125±3	121±4	-154±1	-158±3	-177±2	-139±8
	B_{23}	-125±4	110±10	-153±21	-114±14	174±9	-178±8
	L_{23}	53±4	107±8	-154±4	-163±17	-177±1	-116±34
Pro	L_{23}	47±7	91±15	-151±20	-99±2	174±10	-177±5
	B		121±10				
	R		-49±5				
Arg	B_1	-160±5	148±7	53±1	-179±1	179±1	-95±1
	B_2	-150±10	144±14	-159±8	180±2	177±2	-95±1
	B_3	-144±7	138±13	-81±6	180±2	176±2	-95±1
	L_2	36±3	83±2	-160±1	-177±1	176±1	-94±0
	L_3	47±1	25±2	-78±0	-179±0	173±1	-95±1

* Приведены центральные значения пределов изменения углов для конформаций, указанных в верхней части таблицы.

тида Thr — $\chi_1 \sim 60^\circ$, $\chi_2 \sim 150^\circ$ [6]. Энергии стабильных конформаций молекулы приведены в табл. 1; области изменений углов внутреннего вращения для этих структур — в табл. 2. Наиболее стабильная конформация, $BB_{22}RB_3$, изображена на стереорисунке.

Как показывают результаты расчета, «конформационно жесткой» частью молекулы туфтсина является С-концевой трипептид, в стабилизации структур которого принимает участие электростатическое взаимодействие ϵ -аминогруппы остатка Lys² и С-концевого карбоксила. В то же время боковая цепь остатка Arg⁴ расположена «снаружи» образующегося квазицикла (рисунок). Именно на такое строение молекулы указывают данные КД-спектроскопии молекулы туфтсина и ее метилового эфира, полученные при различных значениях pH [8]; кроме того, ¹³C-ЯМР-спектры структурно близких аналогов молекулы можно, по мнению авторов работы [4], ин-



Молекула туфтсина в конформации $BB_{22}RB_3$

терпретировать как указание на предпочтительность конформации типа R остатка Pro^3 , что полностью соответствует расчетным данным.

Таким образом, выявленные с помощью теоретического конформационного анализа стабильные пространственные структуры молекулы туфтсина находят известное экспериментальное подтверждение, что позволяет использовать их для изучения структурно-функциональных отношений молекулы. В частности, можно предположить, что процесс связывания туфтсина с мембраной лейкоцитов определяется как характерным квазициклическим строением молекулы, так и влиянием находящейся вне квазицикла ионогенной гуанидиновой группы боковой цепи остатка Arg^4 ; последнее обстоятельство хорошо коррелирует с экспериментальным доказательством необходимости наличия сиаловой кислоты на поверхности лейкоцита для проявления биологических эффектов туфтсина [9].

Автор выражает благодарность Г. И. Чипенсу и Н. И. Веретенниковой за интерес к работе и плодотворные дискуссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Najjar V. A., Nishioka K. (1970) *Nature*, **228**, 672—673.
2. Nishioka K., Constantopoulos A., Satoh P. S., Najjar V. A. (1972) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **47**, 172—179.
3. Nishioka K., Constantopoulos A., Satoh P. S., Mitchell W. M., Najjar V. A. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **310**, 217—229.
4. Konopinska D., Nawrocka E., Siemion I. Z., Szymaniec St., Slopek S. (1976) in «Peptides — 1976», *Proc. 14th Europ. pept. symposium* (Loffet A., ed.), pp. 535—539, Bruxelles, Edition de l'Université de Bruxelles.
5. Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. (1978) *Биоорг. химия*, **4**, 318—339.
6. Ахрем А. А., Голубович В. Н., Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Шерман С. А. (1976) *Изв. АН БССР. Сер. хим.*, 83—92.
7. Ахрем А. А., Голубович В. П., Кирнарский Л. И., Никифорович Г. В., Шерман С. А., Шендерович М. Д., Галактионов С. Г., Цейтин В. М. (1977) *Докл. АН БССР*, **21**, 38—41.
8. Vičar J., Gut V., Frič I., Blaha K. (1976) *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 3467—3473.
9. Constantopoulos A., Najjar V. A. (1973) *J. Biol. Chem.*, **248**, 3819—3822.
10. IUPAC-IUB Commission on biochemical nomenclature (1974) *Pure Appl. Chem.*, **40**, 291—308.

Поступило в редакцию
26.IV.1978

CALCULATION OF STABLE CONFORMATIONS OF TUFTSIN

NIKIFOROVICH G. V.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the
Latvian SSR, Riga*

The total semi-empirical conformational analysis of tetrapeptide tuftsin was performed which revealed a set of stable conformations. The calculated structures are of quasi-cyclic type stabilized by electrostatic interactions between the lysine ϵ -amino and C-terminal carboxyl groups. The stable molecular structures are consistent with the available physico-chemical experimental data and can be used for studies of structure-function relationships for tuftsin.

Технический редактор *Кузьмишина Е. С.*

Сдано в набор 20.07.78 Подписано к печати 8.09.78 Т-44074 Формат бумаги 70×108 $\frac{1}{16}$
Высокая печать Усл. печ. л. 12,6 Уч.-изд. л. 13,4 Бум. л. 4,5 Тираж 840 экз. Зак. 736

Издательство «Наука». 103717, Москва, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука». 121099, Москва, Шубинский пер., 10