



УДК 547.962 : 541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
БРАДИКИНИНПОТЕНЦИРУЮЩЕГО ПЕНТАПЕПТИДА  
<Glu-Lys-Trp-Ala-Pro. III\*

Севастьянова Н. Н., Попов Е. М.

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

На основе конформационного анализа перекрывающихся трипептидных фрагментов исследовано пространственное строение брадикининпотенцирующего пентапептида <Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Trp<sup>3</sup>-Ala<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup>. Показано, что в водной среде наиболее реальна структура, стабилизация которой обусловлена взаимодействием алифатической части боковой цепи -Lys<sup>2</sup>- с основной цепью -Pro<sup>5</sup>- и образованием ионной пары ε-аминогруппы лизина и C-концевой карбоксильной группы пролина. Для этой структуры характерна относительная свобода боковых цепей -Lys<sup>2</sup>- и -Trp<sup>3</sup>-. Другая низкоэнергетическая конформация с отсутствием ионной пары  $\overset{+}{N}H_3 \cdot COO^-$  и более ограниченной свободой боковых цепей лизина и триптофана может оказаться перспективной при изменении полярности среды или при взаимодействии брадикининпотенцирующего пентапептида с другими молекулами. Анализ выполнен в предположении *транс*-конфигурации пептидных групп.

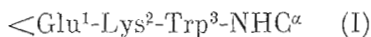
Ранее [1, 2] была изучена структура одного из представителей активных брадикининпотенцирующих пептидов — нонапептида <Glu<sup>1</sup>-Trp<sup>2</sup>-Pro<sup>3</sup>-Arg<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup>-Gln<sup>6</sup>-Ile<sup>7</sup>-Pro<sup>8</sup>-Pro<sup>9</sup> (БПП<sub>9</sub>). Теоретический конформационный анализ БПП<sub>9</sub> привел к заключению, что для этого соединения в условиях полярной среды наиболее реальна компактная структура шарообразной формы с внутренней гидрофобной областью, цементирующим элементом которой выступает боковая цепь -Arg<sup>4</sup>-. Углеводородная часть -Arg<sup>4</sup>- осуществляет эффективные стабилизирующие взаимодействия с боковыми цепями остатков Trp<sup>2</sup>, Pro<sup>3</sup>, Pro<sup>8</sup>, Pro<sup>9</sup>, Ile<sup>7</sup>, а полярная гуанидиновая группа образует ионную пару с карбоксильной группой C-концевого остатка Pro<sup>9</sup>. Уникальность найденной глобальной структуры БПП<sub>9</sub> заключается в весьма совершенной согласованности взаимодействий между соседними в последовательности остатками с взаимодействиями между удаленными остатками; иными словами, в этой структуре имеет место наиболее полная реализация дальних взаимодействий без нарушения самых выгодных контактов на всех локальных участках молекулы.

Настоящее сообщение посвящено изложению результатов конформационного анализа брадикининпотенцирующего пентапептида <Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Trp<sup>3</sup>-Ala<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup> (БПП<sub>5</sub>) — наиболее активного природного ингибитора ангиотензинобращающего фермента. Пептид БПП<sub>5</sub>, как и рассмотренный ранее БПП<sub>9</sub>, выделен из яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* [3—6]. Оба пептида обладают аналогичным воздействием на физиологию

\* Все аминокислоты — L-ряда.

ческие процессы в организме (помимо отмеченной способности превращать ангиотензин I в повышающий кровяное давление ангиотензин II они способствуют увеличению сокращения гладкомышечных препаратов, вызываемого брадикинином в опытах *in vitro*, усилению гипотензивного эффекта гормона *in vivo*, а также ингибируют ферменты, расщепляющие кинин). Можно предположить, что БПП<sub>9</sub> и БПП<sub>5</sub> связываются с одними и теми же стереоспецифическими центрами рецепторов и, следовательно, локальные области обеих молекул, ответственные главным образом за специфическое невалентное связывание с активными центрами и протекание процессов, имеют близкую взаимную пространственную ориентацию в нативном состоянии пептидов и сходные конформационные возможности. В связи с аналогичными биологическими функциями БПП<sub>9</sub> и БПП<sub>5</sub> при существенном различии их аминокислотных составов, последовательностей и размеров молекул представляется несомненный интерес независимое изучение структур обоих пептидов.

Для выяснения пространственного строения молекулы БПП<sub>5</sub> был использован подход, основанный на рассмотрении конформационных возможностей фрагментов, составляющих молекулу. Данный подход предложен в статье [7] и развит в работах [8—11]. Характер близких взаимодействий и оптимальные конформации входящих в БПП<sub>5</sub> остатков в их свободном состоянии исследованы ранее [12—18]. Для оценки роли взаимодействий между соседними по цепи остатками молекула была разбита на два трипептидных фрагмента



После конформационного анализа фрагментов (I), (II) рассмотрена пространственная организация всей молекулы. Как и в случае БПП<sub>9</sub>, для всех пептидных групп принята *транс*-конфигурация.

Конформационный анализ БПП<sub>5</sub> выполнен при учете невалентных и электростатических взаимодействий, водородных связей и торсионных вкладов. Использованные потенциальные функции, значения длин связей и валентных углов основной и боковых цепей приведены в работах [1, 2]. Параметризация потенциальных функций аппроксимирована к условиям полярной среды [14].

Для основной цепи остатков Lys<sup>2</sup>, Trp<sup>3</sup> и Ala<sup>4</sup> в качестве нулевых приближений учитывались все три возможных состояния, находящиеся на конформационной карте  $\varphi, \Psi$  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 -Pro<sup>5</sup> — два состояния ( $R$  и  $B$ ), у остатка  $\langle \text{Glu}^1$  исходными значениями единственного переменного двугранного угла  $\Psi$  являлись  $180^\circ$  ( $B$ ) и  $-50^\circ$  ( $R$ ), которые отвечают минимумам на потенциальной кривой, полученной в работе [13]. У боковых цепей нулевыми приближениями служили положения, соответствующие минимумам торсионных потенциалов.

При обсуждении результатов расчета мы будем пользоваться понятиями «конформация», «форма» и «шейк пептидной цепи». Конформация фрагмента или всей молекулы описывается последовательностью конформационных состояний аминокислотных остатков, определяемых численными значениями двугранных углов основной и боковой цепей. Таким образом, конформация прямо связана с рассматриваемым пептидом и является строгой количественной характеристикой его геометрии. Конформационное состояние каждого остатка описывается в работе идентификатором  $X_{i,j}^N, \dots$ , где  $X$  — форма основной цепи остатка (значения углов  $\varphi, \Psi$  в низкоэнергетических областях  $R, B, L$ ),  $N$  — номер остатка в последовательности, а  $i, j, \dots = 1, 1, \dots; 1, 2, \dots; 1, 3, \dots$  и т. д. отвечают соответствующим положениям боковой цепи ( $\chi^1, \chi^2, \dots$ ). Ин-

декс 1 соответствует значению угла  $\chi$  в области  $0-120^\circ$ , 2 —  $\chi$  в области  $120-180^\circ$  и 3 —  $\chi$  в области  $-120-0^\circ$ . В случае вращения вокруг связи  $C^\beta-C^\gamma$  у  $-Trp^3-$  (торсионный потенциал типа  $U_\chi = U_0/2(1 - \cos 6\chi)$ ) индекс 1 соответствует значению  $\chi^2$  в области  $0-180^\circ$ , а 2 —  $\chi^2$  в области  $180-0^\circ$ .

Под формой основной цепи фрагмента (молекулы) подразумевается последовательность форм остатков. Последние определяются уже не численными значениями двугранных углов  $\phi$ ,  $\psi$  основной цепи, а низкоэнергетическими областями  $R$ ,  $B$ ,  $L$ , в которых эти углы могут находиться. Это понятие является полуквантитативной характеристикой основной цепи. Оно не касается геометрии боковых цепей и поэтому однозначно

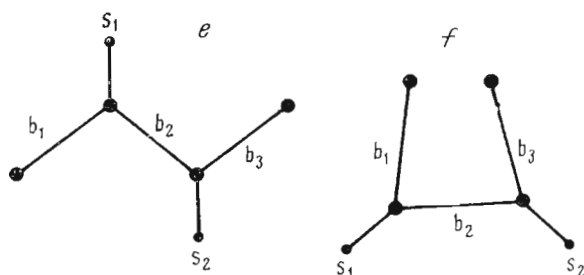


Рис. 1. Развернутый (*e*) и свернутый (*f*) шейпы основной цепи дипептида;  $b_1 - b_3$  — пептидные группы,  $s_1, s_2$  — боковые цепи

не связано с аминокислотной последовательностью данного пептида. Различные гетерогенные последовательности аминокислот могут иметь одинаковую форму основной цепи, но не могут обладать одной и той же конформацией.

Понятие шейпа пептидного остова имеет еще более общий характер. Поясним смысл этого понятия и целесообразность его введения на простейшем примере фрагмента из двух аминокислотных остатков. В этом случае все формы основной цепи могут быть сгруппированы в два класса — шейпа. Формы каждого из них имеют вполне определенный геометрический образ основной цепи. Так, в шейп *e* (рис. 1) входят формы с развернутой основной цепью, а в шейп *f* — со свернутой. Чрезвычайно важное для конформационного анализа общее свойство форм, составляющих один шейп, состоит в том, что все они имеют близкие, характерные только для данного шейпа возможности в отношении взаимодействий боковых цепей друг с другом и с элементами основной цепи. Например, независимо от природы аминокислотных остатков у всех форм типа *e* соседние боковые цепи удалены друг от друга и не имеют стерических условий для взаимодействия между собой, но в то же время имеют возможность образовывать эффективные стабилизирующие контакты с элементами основной цепи. У форм типа *f* наблюдается обратная картина: принципиальная возможность эффективного взаимодействия боковых цепей друг с другом и отсутствие такой возможности для их взаимодействия с пептидным остовом. Формы с развернутой основной цепью (*e*) представляют собой следующие комбинации форм остатков:  $B-B$ ,  $B-R$ ,  $R-L$ ,  $L-R$  и  $L-B$ , а формы со свернутой цепью (*f*) —  $R-R$ ,  $R-B$ ,  $B-L$  и  $L-L$ . В трипептидном фрагменте количество шейпов основной цепи возрастает до четырех (*ee*, *ef*, *fe*, *ff*); в общем случае из  $N$  остатков максимальное число возможных шейпов составляет  $2^{N-1}$ . Шейп пептидной цепи — качественное понятие, которое определяется лишь количеством входящих в пептид остатков, а не их последовательностью. Набор шейпов пептида из  $N$  остатков отражает все возможные стерические ситуации и, следовательно, все наиболее характерные особенности средних взаимодействий, которые могут иметь

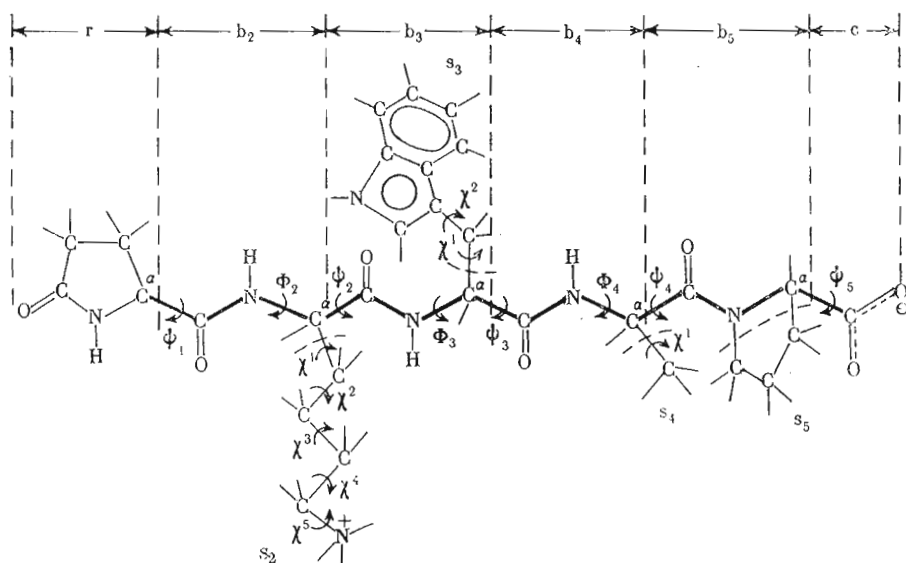


Рис. 2. Модель брадикининпотенцирующего пентапептида

место. Поэтому в общем случае шейки равноценны. Однако при рассмотрении конкретной аминокислотной последовательности их эквивалентность нарушается и из всего набора  $2^{N-1}$  шейпов становятся предпочтительными те из них, которые в данном случае обеспечивают наилучшие условия для реализации стабилизирующих взаимодействий между остатками.

Таким образом, все возможные структуры пептида сначала разбиваются на сравнительно ограниченное число шейпов. Каждый шейп включает несколько вполне определенных форм основной цепи, а каждая форма представлена целым рядом конформаций.

Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся по первым производным. Наряду с общей энергией оптимальной конформации ( $U_{обм}$ ) рассчитывались энергетические вклады от скелетных взаимодействий ( $U_{b_n-b_m}$ ), от взаимодействий в пределах одного остатка ( $U_{ост} = U_{b_n} + U_{b_{n+1}} + U_{b_n-b_{n+1}} + U_{b_n-s_n} + U_{b_{n+1}-s_n} + U_{s_n}$ ), от взаимодействий между боковыми цепями ( $U_{s_n-s_m}$ ) и между основными и боковыми цепями ( $U_{b_n-s_m}$ ). Способ разбиения пептидной цепи и нумерация индексов показаны на рис. 2. Отсчет углов вращения  $\phi$ ,  $\psi$  и  $\chi$  соответствует номенклатуре IUPAC—IUB [19].

Поскольку в нашу задачу входило не только определение наиболее стабильной структуры БПП<sub>5</sub>, но и рассмотрение на этом примере некоторых общих методологических вопросов конформационного анализа олигопептидов, то при исследовании пространственного строения как фрагментов (I), (II), так и всей молекулы мы стремились выполнить расчет в наиболее полном объеме, избегая использования в анализе каких-либо интуитивных соображений.

**Фрагмент  $\langle Glu^1-Lys^2-Trp^3-NHC^\alpha \rangle$  (I).** Начальные приближения фрагмента (I) формировались исходя из 18 ротамеров остатка  $Trp^3$  (с *R*, *B*, *L*-формами основной цепи и углами  $\chi^1 = 60, 180, -60^\circ$  и  $\chi^2 = 90, -90^\circ$  боковой цепи [16]), оптимальных конформаций метиламида *N*-ацетил-*L*-лизина, попадающих в интервал 0—3,5 ккал/моль [15], и двух ротамеров  $\langle Glu^1 \rangle$  (*R*, *B*) [13]. Конформации (I) с *R*-формой  $\langle Glu^1 \rangle$  во всех случаях оказались или энергетически эквивалентными соответствующим конформациям с *B*-формой остатка, или более предпочтительными. Поэтому при обсуждении результатов расчета фрагмента (I) мы приводим данные,

Распределение конформаций фрагмента  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Trp}^3\text{-NH}\text{C}\alpha \rangle$  (I) по энергии ( $U_{\text{общ}}$ )

Интервал $U_{\text{общ}}$ ккал/моль	Шейп основной цепи								
	<i>ee</i>		<i>ef</i>			<i>fe</i>		<i>ff</i>	
	Форма основной цепи								
	$R^1\text{-L}^2\text{-B}^3$	$R^1\text{-L}^2\text{-R}^3$	$R^1\text{-L}^2\text{-L}^3$	$R^1\text{-B}^2\text{-B}^3$	$R^1\text{-B}^2\text{-R}^3$	$R^1\text{-R}^2\text{-L}^3$	$R^1\text{-R}^2\text{-B}^3$	$R^1\text{-R}^2\text{-R}^3$	$R^1\text{-B}^2\text{-L}^3$
0-2	—	—	—	11	4	—	10	9	—
2-4	6	2	—	81	55	9	52	71	2
4-6	6	9	—	87	87	37	110	73	16
6-8	38	39	15	44	72	43	22	39	36
8-выше	10	10	45	11	16	121	16	18	180

касаящиеся конформаций только с  $R$ -формой  $\langle \text{Glu}^1 \rangle$ ; к  $B$ -состоянию этого остатка мы вернемся при рассмотрении структуры всей молекулы. В табл. 1 представлено распределение по величинам относительной энергии ( $U_{\text{общ}}$ ) более 1500 конформаций фрагмента (I), полученных после минимизации энергии при варьировании двугранных углов  $\varphi$ ,  $\Psi$ ,  $\chi$  (рис. 2). В интервал 0—2 ккал/моль попадает  $\sim 2\%$  рассчитанных конформаций, а в интервал 0—4 ккал/моль — около 20%. Из табл. 1 видно, что конформации с  $L$ -формой остатков  $\text{Lys}^2$  и  $\text{Trp}^3$  относятся к более высокоэнергетичным. Все конформации типа  $R\text{-L-L}$  (шейп *ef*) обладают особенно высокой энергией и поэтому исключены из дальнейшего рассмотрения. Конформации, различающиеся лишь формой ( $R$  или  $B$ ) остатка  $\text{Trp}^3$  ( $R\text{-L-B}$  и  $R\text{-L-R}$ ;  $R\text{-B-B}$  и  $R\text{-B-R}$ ;  $R\text{-R-B}$  и  $R\text{-R-R}$ ), распределяются в энергетических интервалах приблизительно одинаковым образом. Это не удивительно, так как они отличаются друг от друга только ориентацией  $S$ -концевой пептидной группы ( $b_4$ , рис. 2), определяемой углом  $\Psi_3$  (углы  $\varphi_3$  в  $B$ - и  $R$ -формах триптофана имеют весьма близкие значения). Во всех случаях энергия конформаций с формами основной цепи  $R\text{-L-B}$  (шейп *ee*) и  $R\text{-B-B}$  (*fe*) или совпадает, или несколько меньше энергии соответствующих конформаций  $R\text{-L-R}$  и  $R\text{-B-R}$ . При свернутых формах основной цепи  $R\text{-R-B}$  и  $R\text{-R-R}$  (*ff*) ориентация пептидной группы  $b_4$  (угол  $\psi_3$ ) сказывается на значении  $U_{\text{общ}}$  в большей степени и не столь регулярно.

Значения  $U_{\text{общ}}$  конформаций фрагмента при различных состояниях боковых и основных цепей остатков  $\text{Lys}^2$  и  $\text{Trp}^3$  приведены в табл. 2. В таблицу не включены рассчитанные конформации, в которых остаток триптофана имеет угол  $\chi^1 \sim 180^\circ$  (состояния  $X_{21}^3$  и  $X_{22}^3$ ). При этом значении  $\chi^1$  его боковая цепь ориентирована преимущественно в сторону  $S$ -конца фрагмента и практически с ним не взаимодействует. По этой причине все конформации фрагмента (I) с состояниями триптофана  $X_{21}^3$  и  $X_{22}^3$  обладают более высокой энергией по сравнению с конформациями, в которых боковая цепь  $-\text{Trp}^3-$  имеет угол  $\chi^1 \sim 60$  или  $-60^\circ$  и может образовывать стабилизирующие контакты с другими участками. Однако при расчете пептида лучшие конформации с  $\chi^1 \sim 180^\circ$   $-\text{Trp}^3-$  были приняты во внимание. В табл. 2 не приведены также рассчитанные конформации с формами основной цепи  $R\text{-L-R}$  (*ee*) и  $R\text{-B-R}$  (*fe*). Как было отмечено выше, они практически изоэнергетичны соответствующим конформациям  $R\text{-L-B}$  и  $R\text{-B-B}$ .

В табл. 3 представлены энергетические параметры предпочтительных конформаций фрагмента (I) с различными состояниями боковых цепей  $-\text{Lys}^2-$  и  $-\text{Trp}^3-$  и формами основной цепи шейпов *ee*, *fe*, *ff*. На рис. 3 дано схематическое изображение хода пептидной цепи при этих шейпах.

Относительная энергия ( $U$  общ. ккал/моль) конформаций фрагментов браниннипоцентрирующего пентапептида <math>\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Trp}^3\text{-NH}^z \rangle</math> (I)

Конформация боковой цепи -Lys <sup>z</sup> (X <sup>1</sup> , X <sup>2</sup> , X <sup>3</sup> )	Шейя основной цепи																
	ee						ff										
	Форма основной цепи																
	R <sup>1</sup> -L <sup>2</sup> -B <sup>3</sup>			R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> -L <sup>3</sup>			R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> -B <sup>3</sup>			R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> -R <sup>3</sup>			R <sup>1</sup> -B <sup>2</sup> -L <sup>3</sup>				
	31	11	12	31	32	31	32	11	12	31	32	11	12	31	32	31	32
1211	( )	6,5	7,9	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
1212	( )	7,0	3,8*	( )	6,3	( )	5,6	( )	6,5	( )	6,4	( )	4,1*	( )	5,4	( )	( )
1221	( )	3,1*	4,9*	( )	( )	( )	3,1*	( )	6,1	( )	7,0	( )	3,0*	( )	7,6	( )	( )
1222	( )	5,9	6,1	( )	( )	( )	3,7	( )	7,0	( )	( )	( )	3,0*	( )	8,5	( )	( )
1231	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	5,8	( )	( )	( )	( )
1233	( )	5,0	6,4*	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	5,9	( )	3,4*	( )	6,9	( )	( )
1232	( )	3,3*	4,4*	( )	( )	( )	( )	( )	5,9	( )	( )	( )	3,4*	( )	4,1	( )	( )
1233	( )	2,6*	2,9*	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	3,4	( )	( )	( )	( )
1322	( )	7,4	8,7	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
2111	( )	4,0	6,7	( )	4,7	( )	6,0	( )	5,4	( )	5,4	( )	4,7	( )	6,0	( )	( )
2112	( )	2,9*	5,9	( )	4,2	( )	5,5	( )	4,8	( )	4,8	( )	3,7	( )	4,9	( )	( )
2113	( )	5,2	6,5	( )	4,2	( )	3,2	( )	3,2	( )	3,2	( )	3,4*	( )	3,7	( )	( )
2121	( )	0,2*	3,6*	( )	2,7	( )	4,1	( )	2,2*	( )	2,2*	( )	1,9*	( )	1,2	( )	( )
2122	( )	1,7*	3,8	( )	2,9*	( )	4,4	( )	3,3	( )	3,3	( )	2,1*	( )	2,1*	( )	( )
2123	( )	2,8*	4,6	( )	2,2*	( )	3,5*	( )	3,4	( )	3,4	( )	3,2*	( )	3,0*	( )	( )
2132	( )	( )	( )	( )	5,4	( )	7,3	( )	4,6	( )	4,6	( )	5,0	( )	5,0	( )	( )
2133	( )	( )	( )	( )	5,6	( )	4,8	( )	4,6	( )	4,6	( )	5,3	( )	5,0	( )	( )
2211	3,1*	3,7	3,4*	( )	2,9*	( )	4,2*	( )	4,2*	( )	4,2*	( )	3,7	( )	5,3	( )	3,9*
2212	4,3	3,1*	5,2	( )	2,3	( )	4,6	( )	4,6	( )	4,6	( )	2,3	( )	5,3	( )	( )
2213	( )	5,0	4,6	( )	( )	( )	3,5	( )	2,5*	( )	2,5*	( )	2,7	( )	2,5*	( )	( )
2221	( )	2,8*	3,8	( )	1,9*	( )	3,2*	( )	2,2*	( )	2,2*	( )	2,6*	( )	2,6*	( )	( )
2222	4,4	3,1*	4,2	( )	1,9*	( )	3,2*	( )	2,2*	( )	2,2*	( )	2,6*	( )	2,6*	( )	( )
2231	4,4	2,4*	2,6*	( )	2,2*	( )	3,0*	( )	3,1	( )	3,1	( )	2,4*	( )	2,9*	( )	( )
2232	( )	7,1	8,1	( )	( )	( )	5,1	( )	4,1	( )	4,1	( )	3,4*	( )	4,1	( )	( )
2233	( )	5,6	5,5	( )	3,1*	( )	3,1*	( )	4,1	( )	4,1	( )	3,5*	( )	4,1	( )	( )
2232	( )	5,6	2,9*	( )	4,7	( )	2,8*	( )	2,8*	( )	2,8*	( )	3,5*	( )	2,6*	( )	( )

Шейн основной цепи

ee		fe		H	
----	--	----	--	---	--

Конформация боковой цепи

R <sup>1</sup> -L <sup>2</sup> -B <sup>3</sup>		R <sup>1</sup> -B <sup>2</sup> -B <sup>3</sup>		R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> -L <sup>3</sup>		R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> -B <sup>3</sup>		R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> -R <sup>3</sup>		R <sup>1</sup> -B <sup>2</sup> -L <sup>3</sup>	
------------------------------------------------	--	------------------------------------------------	--	------------------------------------------------	--	------------------------------------------------	--	------------------------------------------------	--	------------------------------------------------	--

Форма основной цепи

Конформация боковой цепи -Trp <sup>3</sup> - (X <sup>1</sup> , X <sup>2</sup> )											
---------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	31	11	12	31	32	11	12	31	32	11	12	31	32	31	32	32
2233	( )	3,6 *	6,7	( )	2,8 *	3,6	5,7	4,2	3,9	4,0	4,0	4,9	3,7	4,9	( )	( )
2322	( )	( )	( )	( )	( )	4,8	5,0	4,5	4,0	2,7 *	3,1 *	4,0	3,7	4,0	( )	( )
2323	( )	( )	( )	( )	( )	( )	4,3	4,6	7,3	2,8 *	2,7 *	3,9 *	6,6	3,9 *	( )	( )
3121	( )	5,0	6,1	( )	5,1	4,2	5,5	5,7	3,4	3,1 *	3,7 *	6,3	8,7	6,3	( )	( )
3122	( )	5,4	6,6	( )	4,1	4,3	5,5	5,7	3,4	3,4 *	4,2	6,6	4,0	6,6	( )	( )
3123	( )	4,5	7,4	( )	4,4	5,3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
3211	( )	2,9 *	5,4	( )	2,8	2,8 *	5,0	5,2	2,3 *	2,7 *	4,0 *	5,9	2,6 *	5,9	( )	4,9 *
3212	3,8	2,6 *	5,3	( )	2,9 *	2,9 *	4,6	4,6	1,2 *	4,9	4,7	5,5	1,5 *	5,5	( )	4,3 *
3221	3,8	2,3 *	3,7 *	( )	2,6 *	3,1 *	4,6	4,7	2,0 *	4,7	3,4 *	5,7	2,7 *	5,7	( )	( )
3222	3,4 *	1,7 *	4,9	4,8 *	2,9 *	2,7 *	4,3 *	4,7	1,8 *	4,7	2,6 *	5,2	2,1 *	5,2	( )	4,7 *
3223	( )	2,1 *	4,7 *	( )	2,2 *	2,4 *	4,5	4,8	2,3 *	4,5	3,6 *	5,6	2,7 *	5,6	( )	( )
3231	( )	4,8 *	7,4	( )	4,8 *	4,8 *	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
3232	3,5	2,5 *	5,2	( )	2,6 *	4,8 *	4,6	4,7	1,8 *	( )	2,6 *	6,0	2,4 *	6,0	( )	4,8
3233	3,5	3,4 *	6,1	( )	3,5	4,0	( )	( )	3,3 *	( )	( )	( )	3,0 *	( )	( )	( )
3321	( )	2,9 *	5,8	( )	2,7	3,6	4,1	5,2	3,2	4,1	4,4	6,2	3,2 *	4,9	( )	( )
3322	4,2	2,2 *	5,2	( )	2,1 *	3,1	4,4	4,8	3,2	3,2 *	3,3 *	4,9	3,4 *	6,0	( )	( )
3323	( )	2,1 *	5,4	( )	2,1 *	3,2	4,9	5,1	3,4	2,9 *	3,4 *	6,0	4,4	5,6	( )	( )
3332	( )	3,3 *	5,8	( )	3,2	4,0	5,4	5,3	4,0	2,8 *	3,8	5,6	3,8	5,6	( )	( )
3333	( )	4,9	6,1	( )	3,6	4,2	5,7	5,9	3,3	3,0 *	4,6	6,6	3,5	6,6	( )	( )

( ) — энергия конформаций превышает 10 ккал/моль. Звездочками отмечены конформации, используемые в расчете молекулы брадикининаптецирующего пентапептида.

Энергетические параметры (ккал/моль) предпочтительных конформаций фрагмента брадикининпотенцирующего пентапептида <Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Trp<sup>3</sup>-NHCO (I)

Шейп основ- ной цепи	Форма основ- ной цепи	Конформа- ции остатков		Энергия монопеп- тидных взаимо- действий			Энергия взаимодействий между остатками				$U_{\text{общ}}$		
		-Lys <sup>2</sup> - ( $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4$ )	-Trp <sup>3</sup> - ( $\chi^1, \chi^2$ )	$U_1$	$U_2$	$U_3$	$U_{b_2-s_3}$	$U_{b_4-s_2}$	$U_{s_2-s_3}$	$U_{\Gamma-s_3}$			
<i>ee</i>	$R^1-L^2-B^3$	2211	31	-2,2	-1,6	-4,1	-1,8	0	-0,7	-1,5	3,1		
		3222	31	-2,2	-0,9	-3,9	-1,8	-0,1	-0,2	-1,5	3,4		
<i>fe</i>	$R^1-B^2-B^3$	1233	11	-2,4	-1,2	-4,6	-0,2	-2,7	-1,2	-0,2	2,6		
		2121	11	-2,3	-2,0	-4,3	-1,2	-2,7	-1,0	-1,2	0,2		
		3222	11	-2,4	-2,8	-4,6	-1,2	0,1	-0,5	-1,3	1,7		
		1233	12	-2,4	-1,5	-4,1	-0,1	-2,8	-1,0	-0,1	2,9		
		2121	12	-2,3	-2,1	-3,9	-0,1	-3,0	-1,1	-0,1	2,7		
		3221	12	-2,3	-2,8	-4,8	-0,7	-0,2	0	-1,2	3,7		
		1233	31	-2,3	-1,8	-4,1	-0,4	-1,0	-0,8	-0,7	4,1		
		2121	31	-2,3	-2,1	-3,8	-0,6	-2,7	-0,8	-2,3	0,7		
		3223	31	-2,3	-2,9	-3,9	-0,8	-0,3	0	-2,4	2,4		
		1233	32	-2,3	-1,7	-4,7	-1,2	-0,6	-0,8	-1,4	1,8		
		2121	32	-2,3	-2,2	-3,9	-0,8	-3,2	-0,9	-1,7	0		
		3222	32	-2,2	-2,6	-4,1	-1,2	0	-0,6	-1,3	2,6		
		<i>ee</i>	$R^1-R^2-L^3$	2223	31	-2,3	-2,4	-1,8	-1,6	-1,4	-0,6	-2,1	2,8
				3222	31	-2,4	-2,1	-1,5	-1,3	0	-0,5	-2,5	4,8
2223	32			-2,3	-2,4	-1,5	-1,3	-1,3	-0,6	-2,5	3,0		
3222	32			-2,3	-2,2	-1,6	-1,3	0	-0,6	-2,5	4,2		
<i>ff</i>	$R^1-R^2-B^3$			2223	11	-2,3	-2,0	-3,9	-0,3	0,4	-3,4	-0,5	2,2
				3212	11	-2,3	-2,0	-4,0	-0,3	-0,2	-3,2	-0,3	1,9
		1232	12	-2,3	-0,4	-3,9	-0,4	-0,2	-0,8	-2,5	3,9		
		2222	12	-2,4	-2,4	-4,5	-0,1	-0,3	-1,5	0	3,2		
		3222	12	-2,3	-2,2	-4,0	-0,1	-0,1	-0,5	-0,4	4,3		
		1232	31	-2,3	-0,4	-4,2	-0,1	-0,5	-1,3	0	5,9		
<i>ff</i>	$R^1-R^2-B^3$	2121	31	-2,3	-2,4	-3,4	0	0,4	-4,5	-0,1	2,2		
		3212	31	-2,4	-2,0	-3,8	-0,1	-0,2	-1,2	0	4,6		
		2222	32	-2,3	-2,3	-3,9	-0,3	-0,1	-4,2	-0,2	0,9		
		3212	32	-2,3	-1,7	-4,0	-0,2	-0,2	-4,3	-0,1	1,2		
		<i>ee</i>	$R^1-R^2-R^3$	1233	11	-2,2	0,5	-3,2	-0,5	-0,2	-2,0	-2,0	4,2
				2121	11	-2,3	-2,5	-3,6	-0,6	-0,2	-1,1	-2,0	1,9
				3222	11	-2,2	-2,1	-3,5	-0,7	0	-1,2	-2,0	1,8
				1221	12	-2,3	-0,6	-3,8	-0,4	-0,1	-1,2	-2,7	3,0
				2121	12	-2,2	-2,5	-4,0	-0,4	-0,2	-0,2	-2,6	2,1
				3222	12	-2,2	-1,7	-4,1	-0,4	0	0	-2,7	2,6
		<i>ff</i>	$R^1-R^2-B^3$	1233	31	-2,2	-0,5	-2,8	-0,1	-0,2	-4,2	0	4,0
				2121	31	-2,3	-2,4	-3,1	-0,1	-0,2	-5,2	-0,1	1,2
				3222	31	-2,4	-2,3	-3,2	-0,1	-0,1	-0,8	0	4,9
				2221	32	-2,3	-2,2	-3,7	-0,3	-0,1	-4,5	-0,2	1,0
3212	32			-2,3	-1,9	-3,8	-0,3	0	-4,1	-0,1	1,5		
2212	32			-2,3	-2,3	-1,3	0	0,2	-5,8	-0,1	3,9		
<i>ff</i>	$R^1-B^2-L^3$			3212	32	-2,3	-2,4	-1,5	-0,1	0,1	-4,9	-0,1	4,3

Шейп *ee* представлен формами основной цепи  $R^1-L^2-B^3$  и  $R^1-L^2-R^3$ . Подавляющее большинство конформаций этого типа имеют высокую энергию (табл. 1 и 2), что объясняется главным образом отсутствием значительных стабилизирующих взаимодействий. В лучших вариантах боковая цепь -Trp<sup>3</sup> ( $s_3$ ) в положении  $\chi^1, \chi^2 \sim -60, 90^\circ$  (31) осуществляет взаимодействия с пептидной группой  $b_2$  и пироглутаминовой кислотой  $\gamma$ , суммарная энергия которых составляет около  $-3$  ккал/моль (табл. 3). Контакты между остатками Lys<sup>2</sup> и Trp<sup>3</sup> практически отсутствуют. При шейпе *ee* их боковые цепи располагаются по разные стороны как от средней плоскости, так и от оси развернутой пептидной цепи (рис. 3).

Шейп *fe* содержит конформации с полусвернутой формой основной цепи  $R^1-B^2-B^3$ ,  $R^1-B^2-R^3$  и  $R^1-R^2-L^3$ . Самой предпочтительной и по энthalпии, и по энтропии является форма  $R^1-B^2-B^3$ . Набор конформаций этого типа состоит из наибольшего количества низкоэнергетических структур и



включает глобальную конформацию фрагмента (I)  $R^1-B_{2121}^2-B_{32}^3$ . В интервал 0—5 ккал/моль попадает ~60% всех конформаций  $R^1-B^2-B^3$ . Взаимное расположение боковых цепей  $-Lys^2$ - и  $-Trp^3$ - при шейпе основной цепи  $ee$  (рис. 3), как и в предшествующем случае  $ee$ , не благоприятствует их взаимодействию. Наибольшие вклады в стабилизацию конформаций  $ee$  вносят взаимодействия  $r - s_3$  (при  $\chi^1 \sim -60^\circ$   $-Trp^3$ -) и  $b_4 - s_2$  (при  $\chi^1 \sim 180^\circ$   $-Lys^2$ -). Эффективнее всего они проявляются при форме основной цепи  $R^1-B^2-B^3$ ; в глобальной конформации  $R^1-B_{2121}^2-B_{32}^3$  энергия  $U_{r-s_3} + U_{b_4-s_2}$  составляет около -5 ккал/моль (табл. 3). При форме

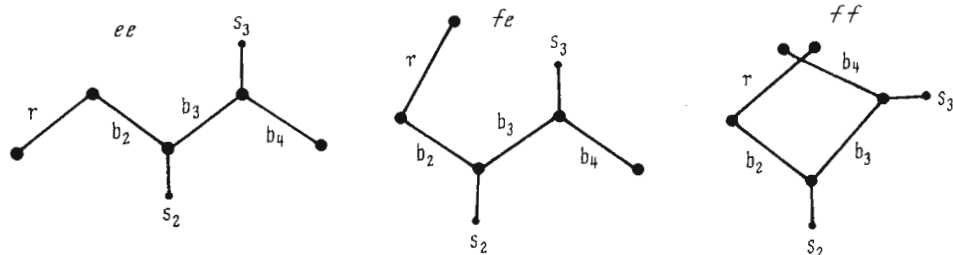


Рис. 3. Шейпы основной цепи фрагмента  $\langle Glu^1-Lys^2-Trp^3-NHCO \rangle$  брадикининацетилирующего пентапептида

основной цепи  $R^1-B^2-R^3$  взаимодействие  $b_4 - s_2$  становится слабее, и по этой причине энергия конформаций этого типа несколько возрастает по сравнению с  $R^1-B^2-B^3$  (табл. 1). Наименее предпочтительной формой основной цепи шейпа  $fe$  является  $R^1-R^2-L^3$ . В интервал 0—5 ккал/моль здесь входят лишь 15% всех конформаций, причем ни одна из них не попадает в область 0—2 ккал/моль. При форме основной цепи  $R^1-R^2-L^3$  имеет место резкая дифференциация конформаций. Многие конформации  $R^1-R^2-L^3$  образуют неблагоприятные контакты и имеют очень высокую энергию. В частности, нереальны все структуры с  $\chi^1 \sim 60^\circ$  у боковой цепи  $-Trp^3$ - из-за невалентного отталкивания между ее  $C^{\delta}H$ -группой и карбонилем пептидной группы  $b_3$ . Боковая цепь триптофана наилучшим образом ориентирована к N-концевой части фрагмента (I) при значении  $\chi^1 \sim -60^\circ$ . В этом случае энергия взаимодействия  $s_3$  с  $r$  и  $b_2$  составляет около -4 ккал/моль (табл. 3). Однако даже в лучших конформациях типа  $R^1-R^2-L^3$  ослаблено (по сравнению с конформациями других форм шейпа  $fe$ ) взаимодействие боковой цепи  $-Lys^2$ - с пептидной группой  $b_4$  и повышена монопептидная энергия  $U_3$ .

Шейп  $ff$  составляют конформации с формами основной цепи  $R^1-R^2-B^3$ ,  $R^1-R^2-R^3$  и  $R^1-B^2-L^3$ . Все они имеют свернутый характер (рис. 3), что приводит к сближению боковых цепей  $-Lys^2$ - ( $s_2$ ) и  $-Trp^3$ - ( $s_3$ ) и делает возможным их взаимодействие. Это основной вид стабилизации у конформаций типа  $ff$ . При соответствующих взаимных ориентациях боковых цепей (табл. 3) в лучших конформациях  $R^1-R^2-B^3$ ,  $R^1-R^2-R^3$  и  $R^1-B^2-L^3$  энергия взаимодействия  $s_2 - s_3$  колеблется от -4 до -5 ккал/моль. Формы основной цепи  $R^1-R^2-B^3$  и  $R^1-R^2-R^3$  представлены большим числом низкоэнергетических конформаций (в интервал 0—5 ккал/моль попадает ~50% конформаций). Самая предпочтительная из них,  $R^1-R_{222}^2-B_{32}^3$ , проигрывает глобальной  $R^1-B_{2121}^2-B_{32}^3$  лишь 0,9 ккал/моль (табл. 3). Конформации  $R^1-B^2-L^3$  не уступают конформациям других форм шейпа  $ff$  в отношении эффективности взаимодействий между остатками. Однако эти взаимодействия встречаются здесь значительно реже; кроме того, понижение энергии в случае их реализации частично компенсируется повышением торсионной энергии, а также за счет менее благоприятных вза-

имодельствий атомов остатка  $\text{Trp}^3$  в состоянии  $L$ . Энергия лучшей конформации  $R^1-B_{2212}^2-L_{32}^3$  выше глобальной на 3,9 ккал/моль. В интервал 0—5 ккал/моль попадает только 2% конформаций этой формы. Следовательно, конформации  $R^1-B^2-L^3$  невыгодны как по энтальпийному, так и по энтропийному фактору. Поэтому в дальнейшем исследовании пространственного строения молекулы БПП<sub>5</sub> они не будут приниматься во внимание.

Конформации фрагмента (I), отобранные для расчета пентапептида, отмечены в табл. 2 звездочками. Как правило, они попадают в интервал энергии от 0 до 5 ккал/моль. Выбор сравнительно большой величины критической энергии, устанавливающей границу между конформациями,

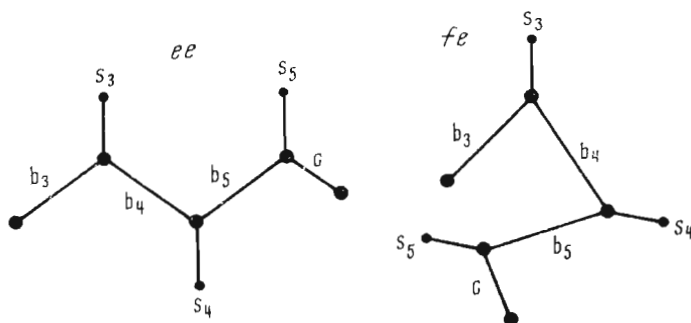


Рис. 4. Шейпы основной цепи фрагмента  $\text{C}^\alpha\text{CO-Trp}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$  брадикининпотенцирующего пентапептида

используемыми в последующем анализе структуры БПП<sub>5</sub>, и конформациями, исключаемыми из рассмотрения, обусловлен природой аминокислотных остатков фрагмента (I). Дело в том, что входящие в него остатки обладают очень большой потенциальной к разного рода стабилизирующим взаимодействиям, которые в самом благоприятном случае не могут быть реализованы более чем наполовину в пределах трипептида (I).

Фрагмент  $\text{C}^\alpha\text{CO-Trp}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$  (II). Нулевые приближения фрагмента (II) формировались на основе  $R$ ,  $B$ - и  $L$ -форм основных цепей остатков  $\text{Trp}^3$  и  $\text{Ala}^4$ , шести состояний боковой цепи  $-\text{Trp}^3$ - ( $\chi^1 = 60, 180, -60^\circ$ ,  $\chi^2 = 90, -90^\circ$ ) и  $R$  ( $B$ )-формы  $-\text{Pro}^5$ - ( $R$ - и  $B$ -формы  $\text{C}$ -концевого остатка практически тождественны). Значения энергии  $U_{\text{общ}}$  всех конформаций, полученные после минимизации при варьировании указанных на рис. 2 углов  $\varphi, \Psi, \chi$ , приведены в табл. 4. Как видно из таблицы, конформации (II) обнаруживают очень большой разброс значений  $U_{\text{общ}}$ . Дальнейшего рассмотрения заслуживают лишь конформации с формами основной цепи  $B^3-B^4-R^5$ ,  $R^3-L^4-R^5$ ,  $L^3-B^4-R^5$  шейпа  $ee$  и  $R^3-B^4-R^5$ ,  $B^3-L^4-R^5$  ( $fe$ ). Высокая энергия всех конформаций двух других шейпов ( $ef$  и  $ff$ ) обусловлена главным образом наталкиванием боковых цепей  $-\text{Ala}^4$ - и  $-\text{Pro}^5$ -. Шейпы пептидной цепи  $ee$  и  $fe$  даны на рис. 4.

Для ряда предпочтительных конформаций  $ee$  и  $fe$  в табл. 5 приведены энергетические составляющие, значения которых превышают по абсолютной величине 0,3 ккал/моль. У наиболее низкоэнергетических конформаций с полностью развернутыми формами пептидной цепи ( $ee$ ) стабилизирующие взаимодействия осуществляет в основном боковая цепь  $-\text{Trp}^3$ - (при  $\chi^1 \sim 180^\circ$ ) с  $\text{C}$ -концевым участком фрагмента ( $b_5, c, s_5$ ; рис. 4). В глобальной конформации  $B_{22}^3-B^4-R^5$  суммарный эффект этих взаимодействий составляет  $-5,3$  ккал/моль. Полусвернутые формы основной цепи шейпа  $fe$  предоставляют возможности, но значительно меньшие, для стабилизирующих взаимодействий боковой цепи  $-\text{Trp}^3$ -. В конформациях типа  $fe$  она оказывается фактически изолированной от фрагмента и может осуществлять контакты лишь с метильной группой  $-\text{Ala}^4$ - ( $\sim -1,5$  ккал/моль).

Относительная энергия ( $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль) конформаций фрагмента брадикининпотенцирующего пентапептида  $C^{\alpha}CO-Trp^3-Ala^4-Pro^5$  (II)

Конформация боковой цепи -Trp <sup>3</sup> ( $\chi^1, \chi^2$ )	Шейл основной цепи								
	<i>ee</i>			<i>ef</i>			<i>fe</i>		<i>ff</i>
	Форма основной цепи								
	$B^3-B^4-R^5$	$R^3-L^4-R^5$	$L^3-B^4-R^5$	$B^3-R^4-R^5$	$L^3-R^4-R^5$	$R^3-B^4-R^5$	$B^3-L^4-R^5$	$L^3-L^4-R^5$	$R^3-R^4-R^5$
11	3,4 *	7,1 *	8,3	(.)	16,1	3,0 *	5,3 *	9,1	11,2
12	4,5 *	(.)	10,5	(.)	18,6	3,2 *	5,1 *	11,4	10,1
21	0,5 *	(.)	5,4	(.)	13,4	2,5 *	4,3 *	8,4	10,4
22	0 *	4,5 *	4,9 *	16,2	12,7	3,3 *	5,1 *	7,9	11,9
31	4,1 *	6,7 *	6,7 *	11,6	14,8	4,5 *	6,6 *	7,7	12,4
32	3,5 *	5,7 *	6,3 *	11,5	14,3	3,8 *	6,3 *	7,4 *	11,6

(.) — энергия конформаций превышает 20 ккал/моль. Звездочками отмечены конформации, используемые в расчете молекулы брадикининпотенцирующего пентапептида.

Таблица 5

Энергетические параметры (ккал/моль) предпочтительных конформаций фрагмента брадикининпотенцирующего пентапептида  $C^{\alpha}CO-Trp^3-Ala^4-Pro^5$  (II)

Шейл основной цепи	Конформация	Энергия монопептидных взаимодействий			Энергии взаимодействий между остатками						$U_{\text{общ}}$
		$U_3$	$U_4$	$U_5$	$U_{b_5-s_3}$	$U_{s_3-s_4}$	$U_{d_4-s_5}$	$U_{b_3-s_5}$	$U_{c-s_3}$	$U_{s_3-s_6}$	
<i>ee</i>	$B_{11}^3-B^4-R^5$	-3,6	-0,1	-0,7	-0,4	-0,1	-1,1	-0,1	-0,2	-1,0	3,4
	$B_{22}^3-B^4-R^5$	-3,0	-0,2	-0,4	-2,0	-0,1	-1,2	-0,1	-1,3	-2,0	0
	$B_{32}^3-B^4-R^5$	-4,2	-0,1	-0,8	-0,2	0	-1,0	-0,1	0	-0,5	3,5
	$R_{22}^3-L^4-R^5$	-2,4	1,1	-0,8	-1,0	-0,1	-0,6	-0,1	-1,1	-1,3	4,5
	$L_{22}^3-B^4-R^5$	-0,7	-0,1	-0,8	-0,4	0	-0,9	-0,2	-0,1	-2,6	4,9
<i>je</i>	$R_{11}^3-B^4-R^5$	-2,6	-0,1	-0,8	-0,8	-1,1	-1,1	-0,6	-0,1	-0,1	3,0
	$R_{21}^3-B^4-R^5$	-3,1	0	-0,9	-0,7	-1,5	-1,0	-0,8	0,1	-0,1	2,5
	$R_{32}^3-B^4-R^5$	-3,4	0	-0,8	-0,2	-0,2	-1,0	-0,6	-0,1	-0,1	3,8
	$B_{21}^3-L^4-R^5$	-3,3	1,1	-0,9	-0,7	-1,8	-0,5	-0,4	0,1	-0,1	4,3

В лучшей конформации этого шейпа ( $R_{21}^3-B^4-R^5$ ) суммарная энергия взаимодействий  $s_3$  с  $b_5$ ,  $c$ ,  $s_5$  не превышает  $-1$  ккал/моль, т. е. на  $3-4$  ккал/моль выше, чем у соответствующих конформаций шейпа *ee*.

Все конформации фрагмента (II), учитываемые в расчете молекулы БПШ<sub>5</sub>, отмечены в табл. 4 звездочками. Они попадают в энергетический интервал  $0-7,5$  ккал/моль.

Пентапептид  $\langle Glu^1-Lys^2-Trp^3-Ala^4-Pro^5 \rangle$  (БПШ<sub>5</sub>). Изложенные выше результаты исследования пространственного строения  $\langle Glu^1-Lys^2-Trp^3-NH_2 \rangle$  (I) и  $C^{\alpha}CO-Trp^3-Ala^4-Pro^5$  (II) позволяют прежде всего сделать вывод о нереальности всех конформаций шейпа *ef* у первого фрагмента БПШ<sub>5</sub> и шейпов *ef* и *ff* у второго. Следовательно, структурный анализ молекулы сводится к рассмотрению конформаций шести шейпов из 16 возможных в общем случае для пентапептида. Их изображение дано на рис. 5. Они представляют собой комбинации шейпов *ee*, *ef*, *ff* фрагмента (I) (рис. 3) и *ee*, *je* (II) (рис. 4). Каждый шейп БПШ<sub>5</sub> включает все возможные формы основной цепи фрагментов (табл. 1 и 4), а каждая форма —

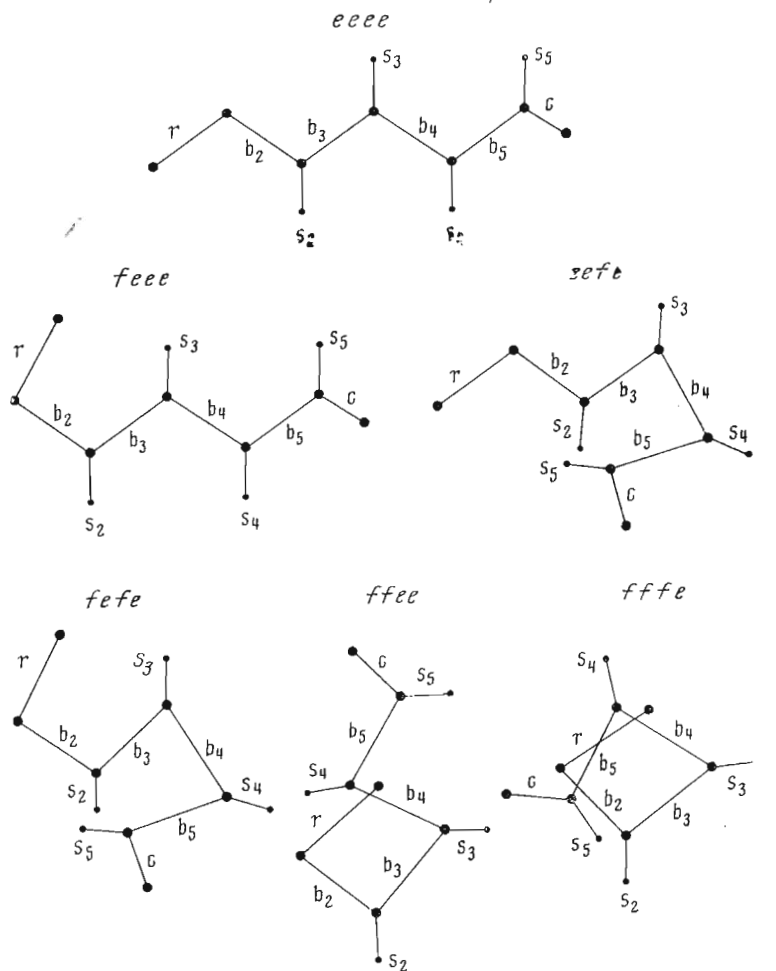


Рис. 5. Шейпы основной цепи брадикининапотенцирующего пентапептида

все низкоэнергетические конформационные состояния (I) и (II), отмеченные в табл. 2 и 4 звездочками. Представление о количестве рассчитанных конформаций БПП<sub>5</sub> и их распределении по энергии дает табл. 6.

Из приведенных в табл. 6 данных следует, что переход от фрагментов (I) и (II) к молекуле БПП<sub>5</sub> сопровождается резкой дифференциацией конформаций по энергии. Из многочисленного набора возможных конформаций пентапептида, составленных из предпочтительных состояний фрагментов (I) и (II), выделяется очень небольшое количество реальных низкоэнергетических структур. В интервал 0—5 ккал/моль не попадает ни одна конформация шейпов *eeee*, *feee*, *sefe* и *ffee*. Рассмотрим особенности различных шейпов пентапептида с точки зрения возможностей осуществления взаимодействий между остатками.

Энергия всех конформаций шейпа *eeee* близка сумме величин соответствующих состояний свободных фрагментов. Отклонение от аддитивности могло возникнуть вследствие взаимодействия  $s_2-s_4$ , отсутствующего во фрагментах (I) и (II). Однако в данном случае оно весьма незначительно из-за малости боковой цепи  $-Ala^4-$ . Как можно видеть из рис. 5, развернутый характер цепи не благоприятствует также образованию эффективной ионной пары между группами  $\overset{+}{N}H_3$  остатка  $Lys^2$  и  $COO^-$   $-Pro^5-$ . Таким образом, шейп основной цепи *eeee* не создает для последовательности

Распределение конформаций молекулы  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Trp}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$  по энергии  $U_{\text{общ}}$ 

Интервал $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль	Шейп основной цепи						
	<i>eeee</i>		<i>feee</i>			<i>eefe</i>	
	Форма основной цепи						
	<i>R-L-B-B-R</i>	<i>R-L-R-L-R</i>	<i>R-B-B-B-R</i>	<i>R-B-R-L-R</i>	<i>R-R-L-B-R</i>	<i>R-L-B-L-R</i>	<i>R-L-R-B-R</i>
0-2	—	—	—	—	—	—	—
2-4	—	—	—	—	—	—	—
4-6	—	—	40	—	4	—	—
6-8	—	—	20	—	4	—	—
8-выше	12	8	53	36	11	12	12

Интервал $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль	Шейп основной цепи								
	<i>fefe</i>			<i>ffee</i>			<i>fffe</i>		
	Форма основной цепи								
	<i>R-B-B-L-R</i>	<i>R-B-R-B-R</i>	<i>R-R-L-L-R</i>	<i>R-R-B-B-R</i>	<i>R-R-R-L-R</i>	<i>R-B-L-B-R</i>	<i>R-R-B-L-R</i>	<i>R-R-R-B-R</i>	<i>R-B-L-L-R</i>
0-2	9	—	—	—	—	—	—	2	—
2-4	17	2	—	—	—	—	—	16	—
4-6	15	12	—	—	—	—	—	27	—
6-8	10	6	—	3	3	—	9	18	—
8-выше	32	20	5	45	44	5	39	7	5

$\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Trp}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$  удовлетворительных стерических условий для взаимодействий между удаленными по цепи остатками. Во всех конформациях *eeee* фактически изолированными друг от друга оказываются боковые цепи  $\langle \text{Glu}^1$ - и  $\text{-Trp}^3$ -,  $\text{-Lys}^2$ - и  $\text{-Trp}^3$ -,  $\text{-Trp}^3$ - и  $\text{-Pro}^5$ -,  $\text{-Lys}^2$ - и  $\text{-C}$ -концевого остатка  $\text{Pro}^5$  (рис. 5). Лучшая конформация этого типа проигрывает глобальной более 10 ккал/моль.

Энергия конформаций шейпа *feee* (как и *eeee*) близка аддитивной сумме энергий соответствующих конформаций *fe* фрагмента (I) и *ee* (II). Конформации *feee* отличаются от *eeee* лишь ориентацией остатка  $\langle \text{Glu}$  относительно развернутой пептидной цепи (рис. 5). Сближенность элементов  $\gamma$  и  $\gamma_3$  при свернутой форме N-концевого участка делает возможным их взаимодействие, что и является причиной более низкой энергии конформаций фрагмента (I) шейпа *fe* по сравнению с *ee*. Таким образом, предпочтительность для БПП<sub>5</sub> конформаций типа *feee* перед конформациями *eeee* объясняется не возникновением в пентапептиде каких-либо новых стабилизирующих взаимодействий, а исключительно наличием более выгодных контактов в трипептидных формах  $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3$  и  $R^1\text{-B}^2\text{-R}^3$ , чем в  $R^1\text{-L}^2\text{-B}^3$  и  $R^1\text{-L}^2\text{-R}^3$  фрагмента (I). Ввиду отсутствия дополнительных взаимодействий все конформации *feee* имеют весьма высокую энергию ( $> 5$  ккал/моль) и для молекулы БПП<sub>5</sub> нереальны.

Шейп основной цепи *eefe* предоставляет принципиальную возможность образования новых взаимодействий на уровне тетрапептидного участка (рис. 5). Сближенными оказываются боковые цепи второго и пятого остатков. Однако в данном случае, когда ими оказываются  $\text{-Lys}^2$ - в форме *L* и  $\text{-Pro}^5$ -, эта возможность остается практически нереализованной. Расчет показал, что энергия взаимодействия боковой цепи лизина с проли-

повым циклом не превышает  $-0,3$  ккал/моль. Из-за  $L$ -формы  $-Lys^2$ - не может образоваться ионная пара  $N^{\ddagger}H_3 \cdot COO^-$ . Следовательно, и этот шейп основной цепи является для рассматриваемой последовательности неудовлетворительным. Лучшая конформация  $eefe$  проигрывает глобальной более  $10$  ккал/моль.

Отсутствуют дополнительные эффективные взаимодействия во всех конформациях шейпа  $ffee$  (табл. 6). Боковая цепь  $-Lys^2$ - расположена далеко от  $C$ -конца пентапептида и может осуществлять взаимодействия только в пределах фрагмента (I); наиболее эффективное из них — взаимодействие с боковой цепью  $-Trp^3$ - (табл. 3). Однако в этом случае триптофан лишается возможности образовывать хорошие контакты в пределах трипептидного фрагмента (II). В результате конформации типа  $ffee$  помимо того, что они не имеют эффективных стабилизирующих взаимодействий на уровне тетра- и пентапептида, не могут представлять собой комбинации самых лучших конформаций  $ff$  фрагмента (I) и  $ee$  фрагмента (II).

Предпочтительные конформации БПП<sub>5</sub> имеют шейки основной цепи  $feje$  и  $ffje$  (табл. 6 и рис. 5). Их преимущество перед рассмотренными выше конформациями не может быть объяснено тем, что они представляют собой сочетания выгодных конформационных состояний перекрывающихся фрагментов (I) и (II). В этом отношении они не отличаются от большинства вариантов других шейпов. Расчет показал, что низкая энергия некоторых конформаций  $feje$  и  $ffje$  связана главным образом с реализацией возможности, предоставляемой только этими шейпами, образовывать эффективные стабилизирующие взаимодействия между удаленными в последовательности остатками.

Шейп  $feje$  представлен формами  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$ ,  $R^1-B^2-R^3-B^4-R^5$  и  $R^1-R^2-L^3-L^4-R^5$ , а шейп  $ffje$  —  $R^1-R^2-B^3-L^4-R^5$ ,  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  и  $R^1-B^2-L^3-L^4-R^5$ . Последние формы обоих шейпов содержат подряд два остатка ( $-Trp^3-Ala^4$ ), в состоянии  $L$ , которое невыгодно по сравнению с  $R$  и  $B$  на моно- и особенно на дипептидных участках (табл. 2—4). Кроме того, в случае  $R^1-R^2-L^3-L^4-R^5$  происходит наталкивание боковых цепей  $-Lys^2$ - и  $-Pro^5$ , а в случае  $R^1-B^2-L^3-L^4-R^5$  — пироглутаминовой кислоты и боковой цепи  $-Pro^5$ . Поэтому все конформации форм  $R^1-R^2-L^3-L^4-R^5$  ( $feje$ ) и  $R^1-B^2-L^3-L^4-R^5$  ( $ffje$ ) имеют высокую энергию и нереальны для молекулы БПП<sub>5</sub>. Этот вывод справедлив и в отношении конформаций формы  $R^1-R^2-B^3-L^4-R^5$  ( $ffje$ ), в которых характер взаимодействий сохраняется таким же, как и в других формах данного шейпа, но они значительно слабее. Кроме того, ухудшились и электростатические взаимодействия. Таким образом, интерес для последующего рассмотрения представляют конформации БПП<sub>5</sub>, имеющие формы основной цепи  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$ ,  $R^1-B^2-R^3-B^4-R^5$  ( $feje$ ) и  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  ( $ffje$ ).

В табл. 7 приведены величины относительной энергии предпочтительных конформаций этих трех форм основной цепи. В табл. 8 указаны наиболее существенные вклады в величины  $U_{\text{общ}}$  от различных взаимодействий в самых низкоэнергетических конформациях каждой формы. При шейпе  $feje$  возможно дополнительное взаимодействие на тетрапептидном участке между остатком  $Lys^2$  и  $C$ -концевым фрагментом молекулы (рис. 5). Действительно, они возникают в большом числе конформаций формы  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  при состояниях боковой цепи лизина ( $s_2$ ) со значениями углов  $\chi^1$ ,  $\chi^2 \sim 60, 180^\circ$  (12),  $180, 60^\circ$  (21) и  $180, 180^\circ$  (22); более выгодно положение 12. В глобальной конформации  $R^1-B^2_{1221}-B^3_{21}-L^4-R^5$  гидрофобная часть боковой цепи  $-Lys^2$ - взаимодействует с пептидной группой  $b_5$  ( $-4,3$  ккал/моль), а ее положительно заряженная группа  $N^{\ddagger}H_3$  — с отрицательно заряженной карбоксильной группой  $-Pro^5$  ( $-6,7$  ккал/моль, табл. 8). Столь сильные дополнительные взаимодействия на тетрапептидном участке не нарушают, однако, стабилизирующих контактов  $s_2$  с элементом основной цепи  $b_4$  ( $-3,4$  ккал/моль), характерных для сво-

Таблица 7

Относительная энергия ( $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль) предпочтительных конформаций молекулы  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Trp}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$

Шейп	$R^1\text{-}B_{ijkl}^2\text{-}B_{ij}^3\text{-}L^4\text{-}R^5$		$U_{\text{общ}}$	Шейп	$R^1\text{-}B_{ijkl}^2\text{-}R_{ij}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$		$U_{\text{общ}}$		
	$B_{ijkl}^2$	$B_{ij}^3$			$B_{ijkl}^2$	$R_{ij}^3$			
<i>feje</i>	1221	11	1,2	<i>feje</i>	2121	11	2,2		
	1221	12	0,6		2121	32	3,2		
	1221	21	0		3222	11	4,9		
	1221	22	1,2		1233	32	6,8		
	1223	21	2,3						
	1232	21	3,0						
	1233	11	2,6	Шейп	$R^1\text{-}R_{ijkl}^2\text{-}R_{ij}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$		$U_{\text{общ}}$		
	1233	12	1,6		$R_{ijkl}^2$	$R_{ij}^3$			
	1233	21	0,5						
	2121	11	2,7		<i>ffe</i>	2323		11	2,6
	2121	12	1,9			3211		11	2,9
	2121	21	2,6			3221		11	2,6
	2121	22	3,0			3222		11	2,6
	2121	32	2,2			3223		11	2,0
	2211	11	2,7			3322		11	2,0
	2211	12	2,0			3323		11	2,7
	2211	21	1,4	3332		11	2,9		
2211	22	2,6							
2223	21	2,1							

Таблица 8

Энергетические параметры (ккал/моль) предпочтительных конформаций молекулы  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Trp}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$

Шейп	Конформация	$U_{\text{общ}}$	Энергия монопептидных взаимодействий				
			$U_1$	$U_2$	$U_3$	$U_4$	$U_5$
<i>feje</i>	$R^1\text{-}B_{1221}^2\text{-}B_{21}^3\text{-}L^4\text{-}R^5$	0	-2,4	-0,5	-4,0	1,0	-0,5
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	2,2	-2,3	-0,6	-2,4	-0,7	-0,5
<i>ffe</i>	$R^1\text{-}R_{3223}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	2,0	-2,2	-2,0	-3,3	-0,4	-0,5

Шейп	Конформация	$U_{\text{общ}}$	Энергия взаимодействий между остатками					
			$U_{\text{Г-S}_3}$	$U_{\text{S}_2\text{-S}_3}$	$U_{\text{S}_3\text{-S}_4}$	$U_{\text{D}_1\text{-S}_2}$	$U_{\text{D}_1\text{-S}_6}$	$U_{\text{D}_3\text{-S}_6}$
<i>feje</i>	$R^1\text{-}B_{1221}^2\text{-}B_{21}^3\text{-}L^4\text{-}R^5$	0	-0,1	-0,3	-1,5	-3,5	-0,4	-1,0
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	2,2	-0,4	-0,3	-0,8	-0,6	-1,1	-0,4
<i>ffe</i>	$R^1\text{-}R_{3223}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	2,0	-2,4	-0,9	-0,9	0	-1,1	-0,1

Шейп	Конформация	$U_{\text{общ}}$	Энергия взаимодействий между остатками					
			$U_{\text{D}_1\text{-S}_2}$	$U_{\text{S}_2\text{-S}_5}$	$U_{\text{D}_2\text{-S}_5}$	$U_{\text{Г-D}_6}$	$U_{\text{C-S}_2}$	$U_{\text{C-Г}}$
<i>feje</i>	$R^1\text{-}B_{1221}^2\text{-}B_{21}^3\text{-}L^4\text{-}R^5$	0	-4,3	0,7	-0,3	0	-6,7	0
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	2,2	-4,3	-0,9	-0,1	-0,1	-6,5	-0,1
<i>ffe</i>	$R^1\text{-}R_{3223}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	2,0	-0,2	0,6	-1,1	-1,5	-2,3	-1,0

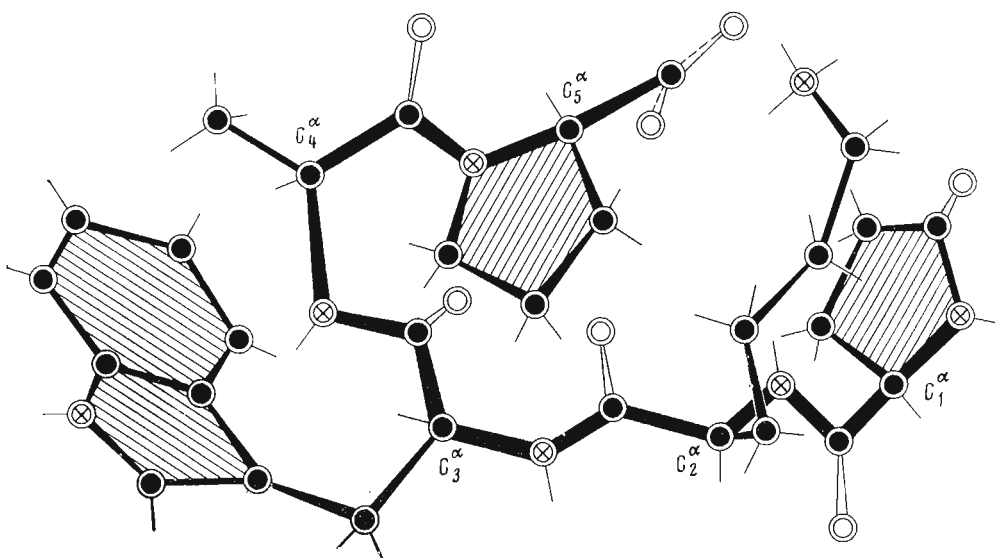


Рис. 6. Пространственная модель глобальной конформации брадикининпотенцирующего пентапептида  $R^1-B^2_{1221}-B^3_{21}-L^4-R^5$

бодного фрагмента (I); сохраняются также другие благоприятные взаимодействия на моно-, ди- и трипептидных участках. Общий эффект взаимодействий боковой цепи  $-Lys^2-$  в глобальной конформации  $R^1-B^2_{1221}-B^3_{21}-L^4-R^5$  составляет около  $-15$  ккал/моль. Пространственная модель этой структуры БПП<sub>5</sub> приведена на рис. 6. Энергия  $U_{общ}$  других предпочтительных конформаций с формой основной цепи  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  определяется в основном величиной стабилизирующего вклада  $-Lys^2-$ . При значении угла  $\chi^1 \sim -60^\circ$  цепь  $s_2$  ориентирована в противоположную от  $-Pro^5-$  сторону и существенных стабилизирующих контактов не образует. Лучшая конформация этой формы с  $\chi^1 \sim -60^\circ$  ( $R^1-B^2_{323}-B^3_{32}-L^4-R^5$ ) проигрывает глобальной  $7,4$  ккал/моль.

Самая низкоэнергетическая конформация с формой  $R^1-B^2-R^3-B^4-R^5$  шейпа *feffe* ( $U_{общ} = 2,2$  ккал/моль, табл. 7) имеет практически те же дополнительные взаимодействия  $-Lys^2-$  на тетрапептидном участке (табл. 8). Однако они могут реализовываться только при одном положении боковой цепи лизина (2121) (при форме  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  этого же шейпа таких положений по крайней мере семь, табл. 7). Форма  $R^1-B^2-R^3-B^4-R^5$ , кроме того, не обеспечивает одновременно с взаимодействиями  $b_5 - s_2$  и  $s - s_2$  взаимодействия  $s_2$  с  $b_4$ , которое у  $R^1-B^2_{121}-R^3-B^4-R^5$  составляет всего  $-0,6$  ккал/моль (в конформации  $R^1-B^2_{1221}-B^3_{21}-L^4-R^5$  вклад  $U_{b_4-s_2}$  равен  $-3,5$  ккал/моль, табл. 8). Следовательно, можно заключить, что форма  $R^1-B^2-R^3-B^4-R^5$  значительно менее предпочтительнее формы  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  как по энтальпии, так и по энтропии. Поэтому она не перспективна для молекулы БПП<sub>5</sub>.

В конформациях шейпа *fffe* вследствие сближенности N- и C-концов основной цепи (рис. 5) могут осуществляться взаимодействия на тетра- и пентапептидном участках. Тем не менее в самой низкоэнергетической конформации *fffe* ( $R^1-R^3_{223}-R^4-B^5-R^5$ ;  $U_{общ} = 2,0$  ккал/моль, табл. 7) эти взаимодействия на  $5$  ккал/моль менее эффективны дополнительных взаимодействий в  $R^1-B^2_{1221}-B^3_{21}-L^4-R^5$  ( $U_{общ} = 0$  ккал/моль, табл. 7), что связано с удаленностью боковой цепи  $-Lys^2-$  от C-концевого участка молекулы. Потеря  $\sim 8$  ккал/моль за счет ослабления контактов  $b_5 - s_2$  и  $s - s_2$  лишь частично компенсируется дальними взаимодействиями  $s - g$



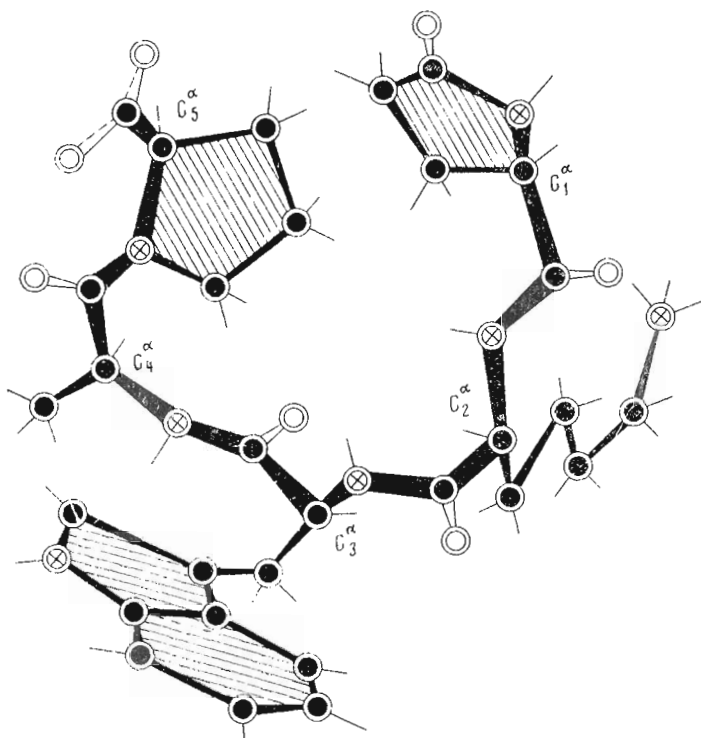


Рис. 7. Пространственная модель низкоэнергетической конформации брадикининпо-  
центрирующего пентапептида  $R^1-R^2_{3223}-R^3_{11}-B^4-R^5$

( $-1$  ккал/моль),  $\tau - b_5$  ( $-1,5$  ккал/моль) и  $b_2 - s_5$  ( $-0,8$  ккал/моль, табл. 8). Для конформаций с формой  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  характерна более жесткая ориентация боковой цепи  $-Trp^3-$ . В низкоэнергетических конформациях она принимает только положение  $\chi^1, \chi^2 \sim 60, 90^\circ$  (11), образуя стабилизирующие взаимодействия с элементами  $\tau, s_2, s_4$  (в сумме около  $-4$  ккал/моль, табл. 8). Конформации этой формы с боковой цепью  $-Trp^3-$  в положении  $\chi^1 \sim 180^\circ$  и  $\chi^2 \sim 90, -90^\circ$  (21, 22) проигрывают глобальной структуре более  $7$  ккал/моль. Меньшей конформационной свободой при форме  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  обладает и боковая цепь  $-Lys^2-$ . Практически во всех низкоэнергетических вариантах она ориентирована в сторону N-конца ( $\chi^1 \sim -60^\circ$ ). Таким образом, конформации типа  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  (*fffe*) уступают по энтальпии и энтропии конформациям  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  (*feje*). Несмотря на это обстоятельство, нельзя исключить возможность их реализации в сильнополярных средах или при специфическом взаимодействии ионной пары  $\overset{+}{N}H_3 \cdot COO^-$  молекулы БПП<sub>5</sub> с рецептором, т. е. при значительном ослаблении взаимодействия с  $-s_2$ . Пространственная модель самой низкоэнергетической структуры шейпа *fffe*  $R^1-R^2_{3223}-R^3_{11}-B^4-R^5$  приведена на рис. 7.

При рассмотрении результатов конформационного анализа фрагмента (I) было отмечено, что  $R$ -форма первого остатка  $\langle Glu^1$  во всех конформациях оказывалась или эквивалентной, или более предпочтительной  $B$ -формы этого остатка, отличающейся по углу  $\psi_1$  приблизительно на  $180^\circ$ . Мы проверили влияние ориентации пироглутаминовой кислоты на низкоэнергетические конформации шейпов *feje* и *fffe*, заменив в них форму  $R < Glu^1$  на  $B$ , т. е. рассмотрев конформации ряда  $B^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  и  $B^1-R^2-R^3-B^4-R^5$ . Все структуры с формой основной цепи  $B^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  значительно уступают  $R^1-R^2-R^3-R^4-R^5$  (*fffe*) по энергии. Изменение угла  $\psi_1$  на  $\sim 180^\circ$  приводит к ухудшению взаимодействий  $\tau$  с  $s_3$  и  $b_5$  и к повы-

Двугранные углы вращения (град) предпочтительных конформаций молекул <Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Trp<sup>3</sup>-Ala<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup>

-Lys <sup>2</sup> -	-Trp <sup>3</sup> -	-Lys <sup>2</sup> -					-Trp <sup>3</sup> -					-Ala <sup>4</sup> -			-Pro <sup>5</sup> -		
		$\varphi_2$	$\psi_2$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\chi^3$	$\chi^4$	$\chi^5$	$\varphi_3$	$\psi_3$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\varphi_4$	$\psi_4$		$\chi^1$	$\psi_5$
$R^1-B_{ij}^2-R_{ij}^3-L^4-R^5 (fe/e)$																	
1221	21	-135,9	-170,6	65,7	171,6	-174,7	63,0	157,9	-74,7	127,7	-178,3	55,3	66,5	60,5	-42,5		
1238	21	-147,4	168,4	61,8	-179,1	-64,7	-53,7	-460,9	-73,6	126,2	-177,9	88,0	68,8	60,7	-42,2		
1221	12	-136,1	-171,6	66,7	171,1	-174,5	63,2	158,0	-74,7	127,7	60,2	-89,0	66,4	61,4	-42,6		
1221	11	-136,1	-171,6	66,7	171,1	-174,5	63,2	158,0	-74,7	127,7	60,2	88,5	66,6	61,4	-42,6		
1221	22	-135,9	-170,6	65,7	171,6	-174,4	63,0	157,9	-74,6	127,7	-178,3	55,2	66,5	60,5	-42,5		
2211	21	-145,0	149,9	-168,4	-179,0	69,5	53,8	158,0	-78,1	130,0	-178,8	88,0	68,7	60,5	-42,5		
1233	12	-147,8	168,9	61,4	180,0	-65,6	-54,7	-160,8	-73,5	128,2	62,2	-89,3	66,7	61,4	-42,6		
2121	12	-139,2	122,0	173,3	69,3	173,2	72,6	178,8	-85,9	127,5	60,6	-88,3	66,2	61,1	-42,4		
2211	12	-140,4	150,2	-176,2	179,6	70,0	57,2	177,2	-71,2	130,6	62,2	-88,2	69,0	62,3	-43,0		
$R^1-B_{ij}^2-R_{ij}^3-B^4-R^6 (fe/e)$																	
2121	11	2,2	-135,4	151,7	-176,2	65,5	167,0	69,1	175,4	-106,2	-39,9	49,4	98,0	-151,9	81,8	57,0	-46,5
$R^1-R_{ij}^2-R_{ij}^3-B^4-R^6 (ff/c)$																	
3222	41	2,0	-60,3	-39,5	-64,6	179,0	-176,0	-67,0	-68,5	-38,8	58,4	86,8	175,8	58,0	-44,8		
3222	41	2,0	-59,5	-37,8	-54,0	-62,0	180,0	180,0	180,0	-38,5	61,3	89,5	179,1	58,3	-46,9		
3221	41	2,6	-60,6	-37,8	-64,0	180,0	176,0	69,0	171,0	-38,6	60,0	87,0	175,8	58,0	-46,2		
3222	41	2,6	-60,3	-39,3	-64,4	179,0	-176,0	180,0	-168,5	-38,8	59,4	86,8	175,8	58,0	-44,8		

пению энергии монопептидных взаимодействий  $U_1$ ; в некоторых конформациях образуются неблагоприятные контакты. В самом низкоэнергетическом варианте типа  $B^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  энергия повышается на  $\sim 3$  ккал/моль. В конформациях *feje* в отличие от *ffje* остаток  $<Glu^1$  не образует существенных взаимодействий с остальной частью молекулы БПП<sub>5</sub> и, следовательно, обладает значительной лабильностью. Небольшое повышение энергии здесь вызвано главным образом монопептидными взаимодействиями.

Таким образом, теоретический анализ приводит к заключению, что наиболее реальной формой основной цепи БПП<sub>5</sub> в водном окружении является  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  (*feje*). Эту форму имеют глобальная конформация молекулы и целый ряд других самых низкоэнергетических конформаций. Следовательно, ее предпочтительность обусловлена как энергетическим, так и энтропийным фактором. Следующая за ней форма  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  (*ffje*) является менее представительной и более высокоэнергетической, что связано лишь с невозможностью образования сильной ионной пары  $N^{\delta-}H_3 \cdot COO^-$ . Однако в условиях, при которых теряется актуальность взаимодействия между противоположно заряженными группами, конформации с формой основной цепи  $R^1-R^2-R^3-B^4-R^5$  могут оказаться не менее выгодными, чем  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$ . Значения двугранных углов самых низкоэнергетических конформаций молекулы БПП<sub>5</sub> приведены в табл. 9.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова С. Ф., Севастьянова Н. Н., Липкинд Г. М., Попов Е. М. (1977) Биоорг. химия, 3, 335—347.
2. Севастьянова Н. Н., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1977) Биоорг. химия, 3, 473—484.
3. Stewart J. M., Ferreira S. H., Greene L. Z. (1971) Biochem. Pharmacol., 20, 1557—1567.
4. Ferreira S. H. (1965) Brit. J. Pharmacol. Chemother., 24, 163—165.
5. Greene L. J., Stewart J. M., Ferreira S. H. (1969) Pharmacol. Res. Commun, 1, 159—160.
6. Chusman D. W., Plusçes J., Williams N. J., Weaver E. R., Sabo E. F., Kosy O., Cheung H. S., Ondetti M. A. (1973) Experientia, 29, 1032—1035.
7. Попов Е. М. (1975) Молекулярн. биология, 9, 578—593.
8. Попов Е. М., Ахмедов Н. А., Липкинд Г. М. (1975) Биоорг. химия, 1, 1268—1279.
9. Липкинд Г. М., Ахмедов Н. А., Попов Е. М. (1975) Биоорг. химия, 1, 1280—1290.
10. Мельников П. Н., Ахмедов Н. А., Липкинд Г. М., Попов Е. М. (1976) Биоорг. химия, 2, 28—42.
11. Ахмедов Н. А., Липкинд Г. М., Мельников П. Н., Попов Е. М. (1976) Биоорг. химия, 2, 746—761.
12. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) Молекулярн. биология, 2, 622—630.
13. Belle J., Montaquet M., Bellocq A. M. (1972) C. r. Acad. Sci., Ser. C, 275, 472—476.
14. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) Ж. структурн. химии, 11, 121—126.
15. Жорев Б. С., Попов Е. М., Говырин В. А. (1975) Молекулярн. биология, 9, 415—425.
16. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 315—321.
17. Плетнев В. З., Громов Э. П., Попов Е. М. (1975) Химия природн. соедин., 618—626.
18. Ponnuswamy R. K., McGuire R. F., Scheraga H. A. (1973) Int. J. Pept. Prot. Res., 5, 73—80.
19. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1971) Biochem., 9, 509—516.

Поступила в редакцию  
10.1.1978

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF  
BRADYKININ-POTENTIATING PENTAPEPTIDE  
<L-Glu-L-Lys-L-Trp-L-Ala-L-Pro. III

SEVASTIJANOVA N. N., POPOV E. M.

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

The spatial structure of the bradykinin-potentiating pentapeptide <Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Trp<sup>3</sup>-Ala<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup> (BPP<sub>5</sub>) has been investigated based on analysis of the conformations of overlapping tripeptide fragments and assuming *trans*-configuration of the peptide bonds. The most stable structure in aqueous media has been shown to be one stabilized by interaction of the aliphatic part of the Lys<sup>2</sup> side chain with the Pro<sup>5</sup> backbone, as well as by formation of an ion pair between the lysine ε-amino group and the C-terminal proline carboxyl group. In other polar media or when BPP<sub>5</sub> is interacting with other molecules, another conformation with no NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-COO<sup>-</sup> ion-pairing and more hindered lysine and tryptophan side chains may become preferable.

---