



УДК 547.962:541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
БРАДИКИНИНПОТЕНЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА  
< GLU-LYS-PHE-PRO-PRO

Севастьянова Н. Н., Попов Е. М.

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

На основе конформационного анализа перекрывающихся фрагментов исследована структура и конформационные возможности молекулы < Glu-Lys-Phe-Pro-Pro, являющейся синтетическим аналогом природного брадикининпотенцирующего пентапептида < Glu-Lys-Trp-Ala-Pro и обладающей резко сниженной ингибирующей активностью и потенцирующим действием. Показано, что в водной среде наиболее вероятна структура с полностью вытянутым пептидным остовом, стабилизация которой обусловлена главным образом взаимодействием алифатической части боковой цепи лизина с С-концевым трипептидом молекулы. Взаимодействие между ε-аминогруппой -Lys- и карбоксильной группой С-концевого пролина отсутствует. Проведено сравнение оптимальных конформаций исследуемой молекулы с природным пентапептидом. Анализ выполнен в предположении *транс*-конфигурации пептидных связей.

Брадикининпотенцирующие пептиды усиливают и пролонгируют действие брадикинина в условиях *in vivo* и *in vitro* [1—4]. Механизм их физиологического действия и гуморальные пути регуляции активности брадикинина в организме, однако, все еще остаются невыясненными [4—7]. Для решения этих вопросов необходимо знание структуры и конформационных возможностей молекул брадикининпотенцирующих пептидов (БПП). Ранее на основе полуэмпирического метода было исследовано пространственное строение двух природных соединений этой группы — нонапептида < Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Phe-Pro-Pro (БПП<sub>9</sub>) [8, 9] и пентапептида < Glu-Lys-Trp-Ala-Pro (БПП<sub>5</sub>) [10], обладающих, несмотря на существенное различие в их химическом строении, близкими физиологическими свойствами. В настоящем сообщении изложены результаты теоретического конформационного анализа синтетического аналога БПП<sub>5</sub> < Glu-Lys-Phe-Pro-Pro (Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub>). Молекулы БПП<sub>5</sub> и Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub> различаются природой аминокислотных остатков в третьем и четвертом положениях. Одиночная замена в молекуле БПП<sub>5</sub> остатка Trp<sup>3</sup> на аналогичный по конформационным свойствам -Phe<sup>3</sup>- [11, 12] не приводит к изменению активности пентапептида в отношении ингибирования фермента карбоксикапелсина, катализирующего обращение ангиотензина I в ангиотензин II и расщепление брадикинина [5]. Что же касается негомологичной замены -Ala<sup>4</sup>- на -Pro<sup>4</sup>-, то она приводит к резкому снижению ингибирующей активности и потенцирующего действия пентапептида [7, 13—15].

Исследованию пространственного строения молекулы Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub> предшествовал расчет всех возможных конформаций фрагментов < Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-NHCO<sup>α</sup> (I) и CO-Phe<sup>3</sup>-Pro<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup> (II).

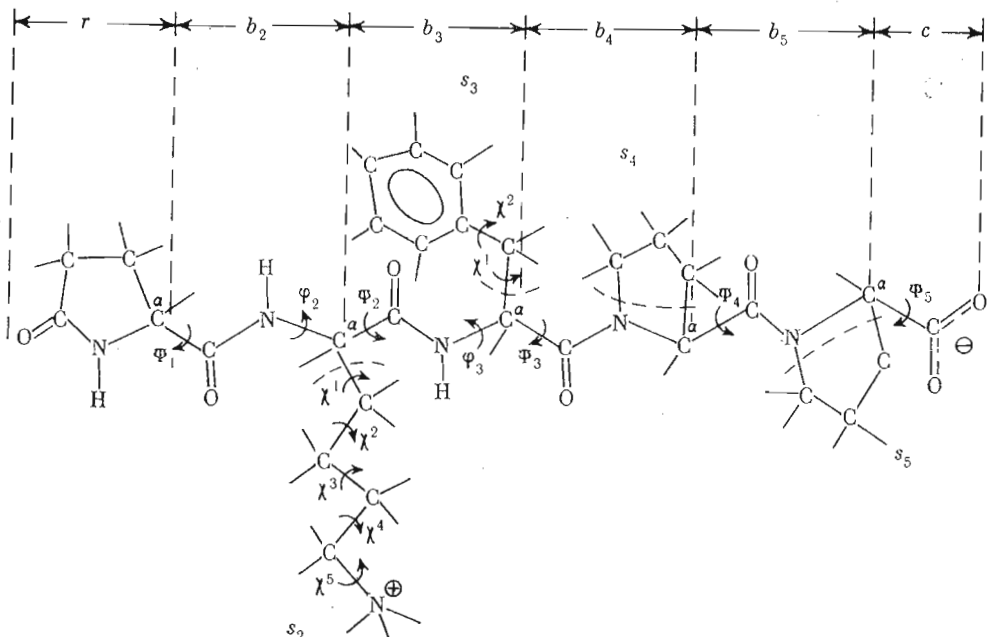


Рис. 1. Модель брадикининпотенцирующего пептида Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub>

Выявленные в результате этого анализа предпочтительные состояния (I) и (II) были взяты нулевыми приближениями для минимизации энергии пентапептида. Расчет выполнен при учете невалентных и электростатических взаимодействий, водородных связей и торсионных вкладов применительно к условиям полярной среды. Методика расчета, обозначения, потенциальные функции и параметризация даны в работах [8, 10]. Конформационное состояние каждого аминокислотного остатка обозначено идентификатором вида  $X_{i,j}^N, \dots$ , где  $X = R, B$  или  $L$  (низкоэнергетические области на конформационной карте  $\varphi - \Psi$ ),  $N = 1, 2, \dots, 5$  — номер остатка в последовательности, а  $i, j = 1, 1, \dots; 1, 2, \dots; 1, 3, \dots; 2, 1, \dots$ ; и т. д. описывают положение боковой цепи ( $\chi^1, \chi^2$ ). Индекс «1» соответствует значениям угла  $\chi$  в области  $0 - 120^\circ$ , «2» — от  $120$  до  $-120^\circ$  и «3» — от  $-120$  до  $0^\circ$ . Исключение составляет индекс  $j$  боковой цепи  $-Phe^{-3}$ ; при  $j = 1$  значение угла  $\chi^2$  принадлежит области  $0 - 90^\circ$ , а при  $j = 2 - 90 - 180^\circ$  (в силу симметрии бензольного кольца им эквивалентны области от  $180$  до  $-90^\circ$  и от  $-90$  до  $0^\circ$ ). Отсчет углов вращения  $\varphi, \Psi$  и  $\chi$  соответствует номенклатуре IUPAC — IUB [16]. Разбиение молекулы Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub> на элементы основной и боковой цепей показано на рис. 1. Анализ выполнен в предположении *транс*-конфигурации пептидных групп, так как в исследованных синтетических и природных линейных олигопептидах остаток Pro встречается только в данной конфигурации [23—27].

Фрагмент  $\langle Glu^1-Lys^2-Phe^3-NHC^\alpha \rangle$  (I). Начальные приближения (I) сформированы из состояний  $B$  и  $R$  пироглутаминовой кислоты [17] и оптимальных конформаций метиламидов  $N$ -ацетил-лизина [18] и -фенилаланина [11], энергия которых не превышает соответственно 3,5 и 3,0 ккал/моль. Поскольку остаток  $Phe^3$  предшествует  $-Pro^4-$ , то для него были учтены конформации только с формами  $B$  и  $L$  основной цепи [20—22]. У фрагмента (I) Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub>, как и у ранее рассмотренного трипептидного участка БПП<sub>5</sub>  $\langle Glu^1-Lys^2-Trp^3-NHC^\alpha \rangle$  [10], состояния  $R$  и  $B$  остатка  $\langle Glu^1-$  оказались практически изоэнергетичными. Поэтому ниже нами приводятся данные о конформациях (I) только с  $R$ -формой  $\langle Glu^1-$ ;  $B$ -форма этого остатка будет учтена при рассмотрении структуры всей молекулы Pro<sup>4</sup>-БПП<sub>5</sub>. Для фрагмента (I) возможны следующие шейки:

*fe* с формами основной цепи  $R^1-B^2-B^3$  и  $R^1-R^2-L^3$ , *ff* ( $R^1-R^2-B^3$  и  $R^1-B^2-L^3$ ), *ee* ( $R^1-L^2-B^3$ ) и *ef* ( $R^1-L^2-L^3$ ). В табл. 1 приведено распределение конформаций фрагмента (I) по величинам относительной энергии ( $U_{\text{общ}}$ ).

Как видно из табл. 1, для конформаций трипептида  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-NHCO}^\alpha$  характерна резкая энергетическая дифференциация в зависимости от формы основной цепи. В интервал 0—2 ккал/моль попадает лишь по 12 конформаций с полусвернутой ( $R^1-B^2-B^3$ ) и свернутой ( $R^1-R^2-B^3$ ) формами основной цепи (рис. 2). Подавляющее большинство конформаций с энергией в интервале 2—4 ккал/моль (132 из 152 вариантов) также имеют эти формы основной цепи. Все конформации типа  $R^1-B^2-L^3$  (*ff*) и  $R^1-L^2-L^3$  (*ef*) обладают высокой энергией и поэтому исключены из дальнейшего рассмотрения. Промежуточное положение занимают конформации  $R^1-R^2-L^3$  (*fe*) и  $R^1-L^2-B^3$  (*ee*). Таким образом, у данного трипептида (I) формы  $R^1-B^2-B^3$  и  $R^1-R^2-B^3$  обеспечивают максимальную возможность для реализации низкоэнергетических конформаций, т. е. являются наиболее предпочтительными в отношении как энтальпийного фактора, так и энтропийного.

В табл. 2 приведены величины  $U_{\text{общ}}$  конформаций фрагмента (I) при различных состояниях боковых и основных цепей остатков  $\text{Lys}^2$  и  $\text{Phe}^3$ . Для некоторых предпочтительных конформаций в табл. 3 приведены энергетические составляющие, которые дают наглядное представление о характере стабилизирующих взаимодействий.

Конформации шейпа *fe* (рис. 2) имеют формы основной цепи  $R^1-B^2-B^3$  и  $R^1-R^2-L^3$ . При одинаковых состояниях боковых цепей варианты обеих форм весьма близки по характеру и эффективности взаимодействий между остатками. Наблюдающаяся во всех случаях более высокая энергия конформаций  $R^1-R^2-L^3$  по сравнению с соответствующими конформациями  $R^1-B^2-B^3$  обусловлена в основном неблагоприятными локальными контактами атомов остатка  $\text{Phe}^3$  в состоянии *L*, что приводит к повышению монопептидной составляющей  $U_3$  фенилаланина, величина которой у остатка в состоянии *L* на 1,5—2,5 ккал/моль выше, чем в состоянии *B*. У форм основной цепи  $R^1-R^2-B^3$  и  $R^1-R^2-L^3$  боковые цепи остатков

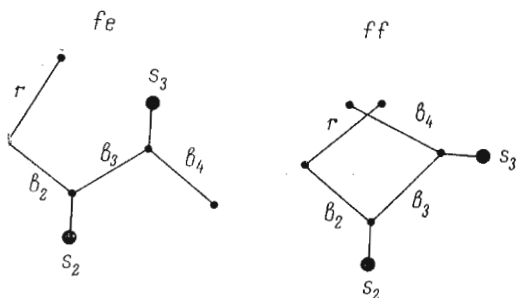


Рис. 2. Шейпы *fe* и *ff* основной цепи фрагмента  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-NHCO}^\alpha$  молекулы  $\text{Pro}^4\text{-БПП}_3$

Таблица 1  
Распределение конформаций фрагмента  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-NHCO}^\alpha$  (I) по энергиям ( $U_{\text{общ}}$ )

Интервал $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль	Шейп основной цепи					
	<i>fe</i>		<i>ff</i>		<i>ee</i>	<i>ef</i>
	Форма основной цепи					
	$R^1-B^2-B^3$	$R^1-R^2-L^3$	$R^1-R^2-B^3$	$R^1-B^2-L^3$	$R^1-L^2-B^3$	$R^1-L^2-L^3$
0—2	12	—	12	—	—	—
2—4	66	15	66	—	5	—
4—6	60	43	51	25	26	—
6—8	18	17	7	50	8	13
>8	—	65	4	81	1	27

Относительная энергия ( $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль) конформаций фрагмента  
<Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-NHС $\alpha$  (I)

Конформация боковой цепи -Lys <sup>2</sup> ( $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4$ )	Шейп основной цепи											
	<i>fe</i>				<i>ff</i>				<i>cc</i>			
	Форма основной цепи											
	$R^1-B^2-B^3$			$R^1-R^2-L^3$			$R^1-R^2-B^3$			$R^1-L^2-B^3$		
	Конформация боковой цепи -Phe <sup>3</sup> - ( $\chi^1, \chi^2$ )											
11	21	31	32	31	32	11	21	31	32	31	32	
1211	5,0	5,0	3,6 *	3,3 *	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
1212	6,5	6,5	4,5	6,0	6,2	7,1	3,6 *	5,9	5,2	4,8	(.)	(.)
1221	3,1 *	3,2 *	3,5 *	5,7	5,7	6,5	2,1 *	4,0 *	4,4 *	6,7	(.)	(.)
1222	5,4	5,0	3,5 *	5,0	4,9	5,0	2,7 *	4,9	5,4	5,8	(.)	(.)
1223	5,6	4,1 *	3,5 *	6,2	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
1231	(.)	(.)	(.)	(.)	7,6	8,6	5,7	7,9	(.)	5,4	(.)	(.)
1232	5,2	5,4	3,9 *	5,5	5,3	6,2	3,2 *	5,3	6,6	2,6 *	(.)	(.)
1233	2,3 *	2,3 *	2,7 *	3,2 *	4,4 *	5,4	3,0 *	5,1	(.)	3,7 *	(.)	(.)
1322	7,4	7,2	6,6	8,0	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
2111	5,7	5,7	3,5 *	4,2 *	5,4	6,4	4,8	6,2	3,8 *	4,3	(.)	(.)
2112	4,6	5,0	2,8 *	3,6 *	4,3	4,9	4,1 *	5,3	3,3 *	3,7 *	(.)	(.)
2113	7,2	6,9	5,8	5,9	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
2121	1,6 *	2,0 *	0 *	0,8 *	2,2 *	2,6 *	2,4 *	3,8 *	0,5 *	2,2 *	(.)	(.)
2122	2,7 *	3,3 *	0,8 *	2,0 *	2,9 *	3,3 *	2,7 *	4,0 *	1,5 *	1,7 *	(.)	(.)
2123	3,9 *	4,2 *	2,3 *	3,2 *	4,2 *	4,3 *	3,6 *	5,1	1,7 *	2,1 *	(.)	(.)
2132	(.)	(.)	(.)	(.)	5,9	6,5	2,8 *	6,9	4,4	4,9	(.)	(.)
2133	(.)	(.)	(.)	(.)	5,8	6,6	5,5	7,2	4,0 *	4,3	(.)	(.)
2211	4,5	2,7 *	2,5 *	3,3 *	3,5 *	4,2	3,1 *	4,1 *	6,5	4,8	4,2 *	3,5 *
2212	4,2	4,2 *	3,6 *	3,9 *	3,6 *	4,5	2,8 *	4,5	3,9 *	3,3 *	5,3	4,7
2213	7,3	7,3	5,6	6,1	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
2221	2,8 *	3,3 *	1,1 *	2,6 *	2,9 *	2,6 *	1,9 *	3,9 *	0,7 *	1,6 *	(.)	(.)
2222	3,4 *	3,5 *	1,2 *	1,2 *	3,0 *	3,7 *	1,7 *	3,9 *	0,5 *	1,2 *	5,4	4,2
2223	1,8 *	2,0 *	0,9 *	2,2 *	2,4 *	2,5 *	1,4 *	3,7 *	1,0 *	1,8 *	5,6	5,7
2231	7,3	7,5	4,9	5,8	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
2232	4,7	4,9	2,3 *	3,9 *	4,2 *	4,7	2,7 *	4,8	2,6 *	2,7 *	(.)	(.)
2233	5,1	5,2	3,3 *	4,4	4,6	4,8	3,2 *	5,4	3,5 *	3,1 *	(.)	(.)
2322	(.)	(.)	(.)	(.)	5,3	4,9	4,1	4,6	2,9 *	2,7 *	(.)	(.)
2323	(.)	(.)	(.)	(.)	3,7 *	5,6	4,0 *	4,5	3,2 *	3,7 *	(.)	(.)
3121	2,9 *	6,4	2,9 *	4,1 *	4,5	4,5	4,4	5,3	4,0 *	5,4	(.)	(.)
3122	5,4	6,2	2,9 *	3,9 *	4,9	4,8	4,5	5,4	4,2	5,5	(.)	(.)
3123	3,8 *	6,8	3,8 *	5,7	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
3211	4,6	5,3	2,4 *	3,3 *	4,1	4,6	3,7 *	4,7	2,5 *	3,8 *	(.)	(.)
3212	2,4 *	4,9	2,2 *	3,8 *	4,1	5,2	3,5 *	4,4	2,2 *	3,7 *	4,8	4,9
3221	2,5 *	5,1	2,6 *	4,1	4,2	4,5	3,5 *	4,5	3,1 *	4,5	4,6	4,8
3222	2,6 *	4,3	2,1 *	3,5 *	3,7 *	4,1	2,4 *	4,0 *	3,4 *	2,3 *	4,5 *	3,0 *
3223	2,1 *	4,8	2,1 *	3,7 *	4,1	4,1	3,2 *	4,1 *	2,6 *	4,0 *	(.)	(.)
3231	4,3	7,2	4,5	5,6	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)
3232	4,7	4,8	2,8 *	3,4 *	4,3	4,8	2,4 *	4,5	2,3 *	3,7 *	4,6	3,2 *
3233	5,1	5,3	3,2 *	3,9 *	(.)	(.)	(.)	(.)	(.)	4,2 *	3,0 *	(.)
3321	4,9	5,5	3,2 *	4,5	4,7	4,7	3,9 *	5,2	3,8 *	5,0	(.)	(.)
3322	4,2	4,5	2,3 *	3,0 *	3,7 *	5,3	3,3 *	4,0 *	2,8 *	4,0 *	5,3	3,8 *
3323	4,0	4,3	2,4 *	2,8 *	4,4	6,7	3,7 *	4,5	3,4 *	4,6	(.)	(.)
3332	2,8 *	5,6	2,3 *	4,4	4,3	6,8	3,9 *	4,6	3,1 *	4,7	(.)	(.)
3333	5,5	5,8	2,9 *	4,4	4,8	5,0	4,7	5,5	3,6 *	5,4	(.)	(.)

Примечание. Звездочками отмечены конформации, используемые в расчете молекулы Pro<sup>1</sup>-БПП. (.) означает, что энергия конформации превышает 10 ккал/моль.

Lys<sup>2</sup> и Phe<sup>3</sup> при всех возможных комбинациях их конформационных состояний удалены друг от друга. Поэтому энергия конформаций шейпа *fe* определяется главным образом взаимодействиями боковых цепей  $s_2, s_3$  с элементами пептидного скелета  $b_4, b_2, r$  (рис. 1, 2). Стабилизирующие контакты  $b_4 - s_2, b_2 - s_3$  и  $r - s_3$  в максимальной степени реализуются при ориентациях боковых цепей -Lys<sup>2</sup>- с  $\chi^1 \sim 180^\circ$  и -Phe<sup>3</sup>- с  $\chi^1 \sim -60^\circ$ . У глобальной конформации  $R^1-B^2_{2121}-B^3_{31}$  суммарный эффект этих

Энергетические характеристики предпочтительных конформаций фрагмента  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-NH}^2 \rangle$  (1)

Шейп	Конформация	Энергия взаимодействий, ккал/моль							$U_{\text{общ}}$
		моно			ди		три		
		$U_1$	$U_2$	$U_3$	$U_{b_2-s_3}$	$U_{b_4-s_2}$	$U_{s_2-s_3}$	$U_{r-s_3}$	
je	$R^1\text{-}B_{2223}^2\text{-}B_{11}^3$	-2,4	-1,9	-3,2	-0,1	-3,3	-1,2	-0,1	1,8
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{21}^3$	-2,3	-2,2	-3,5	0	-3,5	-0,7	-0,1	2,0
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{31}^3$	-2,3	-2,1	-3,3	-0,6	-3,5	-0,8	-1,7	0
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{32}^3$	-2,3	-2,1	-2,8	-0,6	-3,4	-0,8	-2,1	0,8
	$R^1\text{-}B_{2223}^2\text{-}B_{31}^3$	-2,3	-1,9	-3,7	-1,0	-2,0	-0,5	-1,0	0,9
	$R^1\text{-}B_{3222}^2\text{-}B_{31}^3$	-2,3	-2,6	-2,7	-0,6	-0,3	-0,5	-1,6	2,1
	$R^1\text{-}B_{3223}^2\text{-}B_{11}^3$	-2,4	-2,4	-4,0	-1,2	-0,2	-0,5	-1,3	2,1
	$R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}L_{31}^3$	-2,3	-2,6	-1,7	-1,2	-2,2	-0,7	-1,8	2,2
	$R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}L_{32}^3$	-2,3	-2,6	-1,3	-1,2	-2,1	-0,7	-2,1	2,6
ff	$R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}B_{31}^3$	-2,3	-2,4	-3,3	-0,1	0	-4,7	-0,2	0,5
	$R^1\text{-}R_{3222}^2\text{-}B_{32}^3$	-2,4	-2,2	-3,6	-0,1	-0,2	-2,2	-0,2	2,3
ee	$R^1\text{-}L_{2211}^2\text{-}B_{32}^3$	-2,3	-1,4	-3,1	-1,3	0	-1,0	-2,1	3,5
	$R^1\text{-}L_{3222}^2\text{-}B_{32}^3$	-2,3	-0,9	-3,1	-1,3	-0,1	-0,7	-2,1	3,0

взаимодействий составляет  $-5,8$  ккал/моль (табл. 3). В случае  $\chi^1 \sim -60^\circ$  у  $-\text{Lys}^2$  и  $\chi^1 \sim 180^\circ$  у  $-\text{Phe}^3$  взаимодействия  $b_4-s_2$ ,  $b_2-s_3$  и  $r-s_3$  практически отсутствуют.

Шейп *ff* представлен конформациями с формами основной цепи  $R^1\text{-}R^2\text{-}B^3$  и  $R^1\text{-}B^2\text{-}L^3$ . Свернутый характер пептидного скелета (рис. 2) приводит к сближенности боковых цепей  $-\text{Lys}^2$ - и  $-\text{Phe}^3$ . Поэтому наиболее существенный вклад в стабилизацию конформаций этого типа в отличие от *je* вносит взаимодействие  $s_2-s_3$ . Оно максимально ( $\sim -5,0$  ккал/моль) при  $\chi^1 \sim 180^\circ$  у  $-\text{Lys}^2$  и  $\chi^1 \sim -60^\circ$  у  $-\text{Phe}^3$ , т. е. когда боковые цепи направлены навстречу друг другу. Форма  $R^1\text{-}R^2\text{-}B^3$  так же представительна по числу низкоэнергетических конформаций, как и  $R^1\text{-}B^2\text{-}B^3$ . Самая предпочтительная из них,  $R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}B_{31}^3$ , проигрывает глобальной  $R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{31}^3$  лишь  $0,5$  ккал/моль (табл. 3). Конформации  $R^1\text{-}B^2\text{-}L^3$ , вообще говоря, почти не уступают конформациям формы  $R^1\text{-}R^2\text{-}B^3$  в отношении эффективности взаимодействий между остатками. Отсутствие низкоэнергетических вариантов с формой  $R^1\text{-}B^2\text{-}L^3$  (табл. 1) объясняется тем, что стабилизация за счет средних взаимодействий компенсируется здесь повышением торсионной энергии, а также более высокой энергией остатка  $\text{Phe}^3$  в состоянии *L* по сравнению с состоянием *B*.

Шейп *ee* представлен формой основной цепи  $R^1\text{-}L^2\text{-}B^3$ . Большая часть конформаций этого типа имеет высокую энергию; в интервал  $0-5$  ккал/моль попадает всего шесть вариантов. Это связано с повышенным значением монопептидной составляющей  $U_2$  лизина в состоянии *L* и менее эффективными (на  $2-3$  ккал/моль), чем у соответствующих конформаций шейпов *je* и *ff* (табл. 3), средними взаимодействиями. В лучшем варианте боковая цепь  $-\text{Phe}^3$  ( $s_3$ ) в положении  $\chi^1$ ,  $\chi^2 \sim -60, 90^\circ$  (31) осуществляет взаимодействия с пептидной группой  $b_2$  и пироглутаминовой кислотой *r*, суммарная энергия которых составляет  $-3,4$  ккал/моль (табл. 3).

Относительная энергия и энергетические характеристики конформаций фрагмента  $C^{\alpha}CO-Phe^3-Pro^4-Pro^5$  (II)

Шейп	Конформация	Энергия взаимодействий, ккал/моль									$U_{общ}$
		моно			ди		три				
		$U_3$	$U_4$	$U_5$	$U_{b_4-s_5}$	$U_{b_5-s_3}$	$U_{b_6-s_4}$	$U_{s_3-s_4}$	$U_{s_3-s_5}$		
<i>ee</i>	$B_{11}^3-B^4-R^5$	-1,9	0,1	1,2	-1,2	-0,8	-0,8	-0,9	-0,4	0,6 *	
	$B_{21}^3-B^4-R^5$	-2,1	0,7	1,2	-1,2	-1,0	-0,8	-1,9	-0,2	0,1 *	
	$B_{31}^3-B^4-R^5$	-2,5	-0,1	1,2	-1,1	-0,2	-0,8	-0,9	-0,1	1,1 *	
	$B_{32}^3-B^4-R^5$	-2,4	0,4	-0,5	-0,7	-0,2	-1,0	-0,9	-0,1	0 *	
	$L_{21}^3-B^4-R^5$	0,6	-1,0	1,2	-1,2	-0,3	-0,8	-0,5	-0,3	3,8 *	
	$L_{31}^3-B^4-R^5$	-0,5	-1,2	1,2	-1,2	0	-0,8	-0,4	-0,1	2,8 *	
	$L_{32}^3-B^4-R^5$	-0,5	-0,7	-0,5	-0,7	-0,1	-1,0	-0,4	-0,1	1,8 *	

Конформации фрагмента (I), отобранные для расчета пентапептида  $Pro^4-BPP_5$ , отмечены в табл. 2 звездочками. По существу это те же конформации, что и у фрагмента  $<Glu^1-Lys^2-Trp^3-NHC^{\alpha}$  молекулы  $BPP_5$  [10]. Сопоставление результатов конформационного анализа (I) у  $BPP_5$  и  $Pro^4-BPP_5$  (ср. табл. 1—3 в данной работе и табл. 1—3 в [10]) показывает, что замена остатка  $Trp^3$  на  $-Phe^3$  мало сказывается на конформационных возможностях фрагмента. И в том и в другом случае предпочтительны формы основной цепи  $R^1-B^2-B^3$  и  $R^1-R^2-B^3$  шейпов *fe* и *ff*; глобальные конформации имеют практически идентичные структуры  $R^1-B_{2121}^2-B_{31}^3$ ; полностью сохраняется также порядок распределения конформаций по энергии. Большая чувствительность величин  $U_{общ}$  у  $<Glu^1-Lys^2-Trp^3-NHC^{\alpha}$  к значению угла  $\chi^2$ , чем в случае  $<Glu^1-Lys^2-Phe^3-NHC^{\alpha}$ , объясняется размером боковой цепи  $-Trp^3$ - и отсутствием симметрии относительно связи  $C^{\beta}-C^{\gamma}$ . Следовательно, пентапептид  $<Glu-Lys-Trp-Ala-Pro$  и отличающийся от него только одним остатком пентапептид  $<Glu-Lys-Phe-Ala-Pro$  обладают очень близкими структурами в нативном состоянии и сходными конформационными возможностями, что и объясняет одинаковую биологическую активность обеих молекул [13, 14].

Фрагмент  $C^{\alpha}CO-Phe^3-Pro^4-Pro^5$  (II). Известно, что пролин не только сам имеет ограниченную конформационную свободу [19], но и значительно затрудняет подвижность предшествующего остатка, обуславливая для него энергетическую предпочтительность формы *B* [20—22]. Поэтому начальные приближения для расчета фрагмента (II) формировались исходя из форм *L* и *B* основной цепи  $-Phe^3$ - (двугранные углы боковой цепи соответствовали минимумам торсионных потенциалов  $\chi^1 60, 180, -60^\circ$  и  $\chi^2 90, -30^\circ$  [11]) и форм *B* остатков  $Pro$  (для  $-Pro^5$  состояния *R* и *B* являются практически вырожденными). Из-за конформационной жесткости пролинов фрагмент (II) имеет лишь одну возможную развернутую структуру (шейп *ee*), представленную формами  $B^3-B^4-R^5$  и  $L^3-B^4-R^5$ .

Значения относительной энергии и энергетические составляющие оптимальных конформаций (II), используемых в дальнейших расчетах, приведены в табл. 4.

Пространственное строение фрагмента (II) определяется следующими факторами: взаимодействием атомов в пределах каждого остатка и стабилизирующими контактами, которые осуществляются в основном за счет боковой цепи  $-Phe^3$ - при всех возможных значениях  $\chi^1, \chi^2$ . Несколько большая предпочтительность конформаций  $B^3-B^4-R^5$  по сравнению с  $L^3-B^4-R^5$  определяется разностью монопептидных составляющих фенилаланина  $U_3$  в состояниях *B* и *L*.

У свободного фрагмента (II)  $C^{\alpha}CO-Trp^3-Ala^4-Pro^5$  природной молекулы  $BPP_5$  самые выгодные конформации, как и в случае  $Pro^4-BPP_5$ , имеют

Таблица 5

Распределение конформаций молекулы  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-Pro}^4\text{-Pro}^5 \rangle$  по энергии

Интервал $U_{\text{общ}}$ , ккал/моль	Шейп основной цепи			
	<i>jee</i>		<i>fje</i>	<i>eee</i>
	Форма основной цепи			
	$R^1\text{-}B^2\text{-}B^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	$R^1\text{-}R^2\text{-}L^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	$R^1\text{-}R^2\text{-}B^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	$R^1\text{-}L^2\text{-}B^3\text{-}B^4\text{-}R^5$
0-2	1	—	—	—
2-4	14	10	3	—
4-6	33	6	49	—
6-8	34	3	23	8
>8	—	—	10	—

Таблица 6

Относительная энергия предпочтительных конформаций молекулы  $\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-Pro}^4\text{-Pro}^5 \rangle$

Шейп	$R^1\text{-}B^2\text{-}_{ijkl}\text{-}B^3\text{-}_{ij}\text{-}B^4\text{-}R^5$		$U_{\text{общ}}$ , ккал/моль	Шейп	$R^1\text{-}R^2\text{-}_{ijkl}\text{-}L^3\text{-}_{ij}\text{-}B^4\text{-}R^5$		$U_{\text{общ}}$ , ккал/моль				
	<i>ijkl</i>	<i>ij</i>			<i>ijkl</i>	<i>ij</i>					
<i>jee</i>	1233	41	2,7	<i>jee</i>	2121	31	2,6				
	2121	11	2,4		2122	31	4,6				
	2122	11	3,5		2212	31	4,5				
	2221	11	3,2		2222	31	3,2				
	2223	11	0		2223	31	3,0				
	1233	21	3,0		2323	31	3,1				
	2121	21	2,7		2121	32	2,7				
	2122	21	3,9		2122	32	3,8				
	2211	21	4,1		2221	32	3,3				
	2221	21	3,8		2222	32	3,8				
	2223	21	2,9		2223	32	3,5				
	2121	31	2,4		Шейп	$R^1\text{-}R^2\text{-}_{ijkl}\text{-}B^3\text{-}_{ij}\text{-}B^4\text{-}R^5$	$U_{\text{общ}}$ , ккал/моль				
	2122	31	3,4								
	2221	31	4,4			<i>ijhl</i>	<i>ij</i>				
	2222	31	4,8								
	2223	31	2,7			<i>fje</i>	Шейп	$U_{\text{общ}}$ , ккал/моль			
	2121	32	2,9						1221	41	4,0
	2122	32	4,0						2121	41	4,6
	2222	32	4,8						2212	41	4,7
	2223	32	4,2						2221	41	4,3
3212	32	4,8	2222	41					4,3		
			2223	41	3,8						
			2121	31	3,5						
			2221	31	4,1						
			2222	31	3,9						
			3222	31	4,7						
			2212	32	4,6						
			2222	32	4,4						
			3223	32	5,0						

развернутую форму основной цепи  $B^3\text{-}B^4\text{-}R^5$  при положении боковой цепи  $\text{-Trp}^3\text{-}$ , отвечающем значению  $\chi^1 \sim 180^\circ$  (табл. 4 в [10]). Однако в отличие от молекулы  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$  эта форма у фрагмента (II)  $\text{BPP}_5$  не является единственно возможной. Весьма вероятны также варианты  $B^3\text{-}B^4\text{-}R^5$  с  $\chi^1 \sim 60, -60^\circ$  и конформации шейпа *fje* с формой  $R^3\text{-}B^4\text{-}R^5$  при значениях  $\chi^1 \sim 60, 180, -60^\circ$  и с формой  $B^3\text{-}L^4\text{-}R^5$  при  $\chi^1 \sim 180^\circ$ . При включении

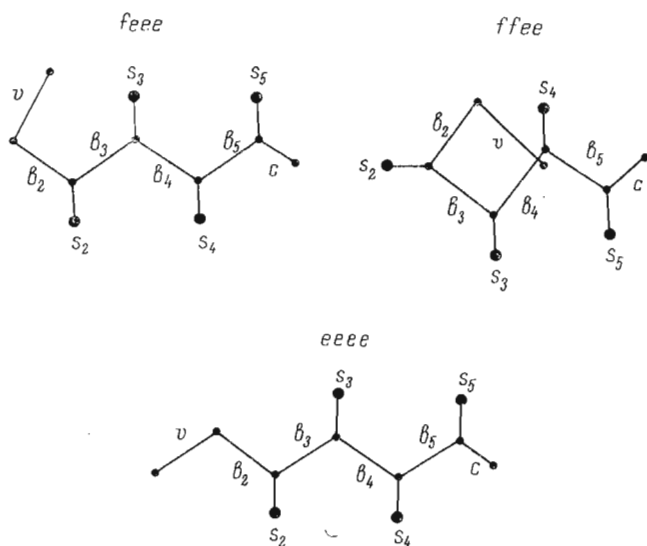


Рис. 3. Шейны *feee*, *ffee* и *eeee* основной цепи молекулы  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$

фрагмента (II) в пентапептид  $\text{BPP}_5$  именно последние приводят к наиболее стабильным структурам (табл. 6, 7 в [10]).

Пентапептид  $< \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-Pro}^4\text{-Pro}^5$ . Расчет фрагментов (I) и (II) привел к заключению о возможности реализации первого в формах  $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3$  и  $R^1\text{-R}^2\text{-L}^3$  (*fe*),  $R^1\text{-R}^2\text{-B}^3$  (*ff*) и  $R^1\text{-L}^2\text{-B}^3$  (*ee*), а второго — в формах  $B^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  и  $L^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  (*ee*). Следовательно, решение структурной задачи молекулы  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$  сведено к рассмотрению конформаций четырех форм основной цепи пентапептида, принадлежащих шейпам *feee* ( $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$ ), *ffee* ( $R^1\text{-R}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$ ) и *eeee* ( $R^1\text{-L}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$ ). Они представляют собой комбинации отмеченных в табл. 2 и 4 низкоэнергетических вариантов (I) и (II). Распределение конформаций  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$  по величинам относительной энергии приведено в табл. 5. В табл. 6 представлены конформации, относительная энергия которых не превышает 5,0 ккал/моль. Для некоторых предпочтительных вариантов в табл. 7 даны наиболее существенные вклады различных взаимодействий в величину  $U_{\text{общ}}$ .

Полученные данные (табл. 5, 7) показывают, что самыми низкоэнергетическими и наиболее представительными являются конформации шейпа *feee* (рис. 3). В интервал 0—4 ккал/моль попадают 25 конформаций этого типа и только три конформации (с величинами  $U_{\text{общ}} > 3,0$  ккал/моль) шейпа *ffee*; что же касается шейпа *eeee*, то минимальная относительная энергия здесь составляет 6,3 ккал/моль. Среди конформаций *feee* более предпочтительны варианты с формой основной цепи  $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$ , которые по сравнению с  $R^1\text{-B}^2\text{-L}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  более представительны и обладают меньшей энергией. Так, в интервале 0—3 ккал/моль находятся девять конформаций  $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  и три  $R^1\text{-B}^2\text{-L}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  с энергией  $U_{\text{общ}}$  2,6; 2,7; 3,0 ккал/моль (табл. 6).

Преимущество конформаций типа  $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  перед другими структурами, очевидно, не может быть объяснено тем, что они состоят из самых выгодных конформационных состояний фрагментов (I) и (II). В этом отношении они мало отличаются и от конформаций  $R^1\text{-R}^2\text{-L}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  того же шейпа и  $R^1\text{-R}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  шейпа *ffee* (табл. 2, 4). В глобальной структуре  $R^1\text{-B}^2\text{-B}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$  ( $U_{\text{общ}}$  0 ккал/моль) состояния (I) и (II) не отвечают минимальной энергии (у  $R^1\text{-B}^2\text{-L}^3\text{-B}^4\text{-R}^5$   $U_{\text{общ}}$  1,8 ккал/моль, а у  $B^3\text{-B}^4\text{-R}^5$   $U_{\text{общ}}$  0,6 ккал/моль; табл. 2, 4). Сочетание именно этих конформационных состояний перекрывающихся фрагментов (I) и (II) при-



Энергетические характеристики предпочтительных конформаций молекулы &lt;math&gt;\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-Pro}^4\text{-Pro}^5 \rangle&lt;/math&gt;

Шейп	Конформация	Энергия взаимодействий, ккал/моль											$U_{\text{общ}}$	
		$U_1$	$U_2$	$U_3$	$U_4$	$U_5$	$U_{b_2-s_3}$	$U_{b_4-s_2}$	$U_{b_4-s_3}$	$U_{s_2-s_3}$	$U_{s_2-s_4}$	$U_{r-s_3}$		$U_{c-s_2}$
fccc	$R^1-B_{222}^2-B_{11}^3-B^4-R^5$	-2,4	-1,0	-1,8	1,4	1,5	0	-4,0	-1,8	-4,7	0,9	-0,1	-3,0	0
	$R^1-B_{223}^2-B_{21}^3-B^4-R^5$	-2,4	-2,2	-2,6	1,2	1,6	0	-3,9	-1,4	-0,7	0,9	-0,1	-2,6	2,7
	$R^1-B_{223}^2-B_{31}^3-B^4-R^5$	-2,4	-1,9	-2,8	1,4	1,1	-0,3	-4,4	-1,6	-0,7	0,9	-0,2	-2,5	2,7
	$R^1-B_{2121}^2-B_{11}^3-B^4-R^5$	-2,4	-2,3	-2,3	1,5	1,6	-0,1	-4,7	-1,4	-1,5	0,9	-0,1	-2,6	2,4
	$R^1-B_{2121}^2-B_{21}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,3	-2,5	1,5	1,5	0	-4,6	-1,4	-0,8	0,8	-0,1	-2,4	2,7
	$R^1-B_{2121}^2-B_{31}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,2	-2,8	1,4	1,6	-0,6	-4,5	-1,3	-1,1	1,0	-1,4	-2,5	2,4
	$R^1-B_{2121}^2-B_{32}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,1	-2,2	1,4	1,7	-0,6	-4,6	-1,4	-0,8	1,0	-2,1	-2,5	2,9
	$R^1-B_{1233}^2-B_{11}^3-B^4-R^5$	-2,4	-1,5	-2,3	0,5	1,5	0	-4,5	-1,4	-0,9	0,9	-0,1	-2,5	2,7
	$R^1-R_{2121}^2-L_{31}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,6	-1,0	0,2	1,5	-1,2	-2,9	-1,2	-0,7	-0,3	-2,0	-2,5	2,6
	$R^1-R_{2121}^2-L_{32}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,7	-0,6	0,4	1,5	-1,2	-2,8	-1,4	-0,6	-0,6	-2,1	-2,6	2,7
	$R^1-R_{2223}^2-L_{31}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,3	-1,0	0,4	1,5	-1,3	-2,4	-1,4	-0,6	-0,2	-2,0	-2,7	3,0
	ifcc	$R^1-R_{2121}^2-B_{31}^3-B^4-R^5$	-2,3	-2,3	-2,7	1,3	1,4	-0,8	-0,8	-0,5	0,6	-0,2	-1,5	3,5
$R^1-R_{2222}^2-B_{31}^3-B^4-R^5$		-2,3	-2,1	-2,7	1,1	1,4	-1,0	-1,0	-0,7	0,8	-0,2	-1,6	3,9	

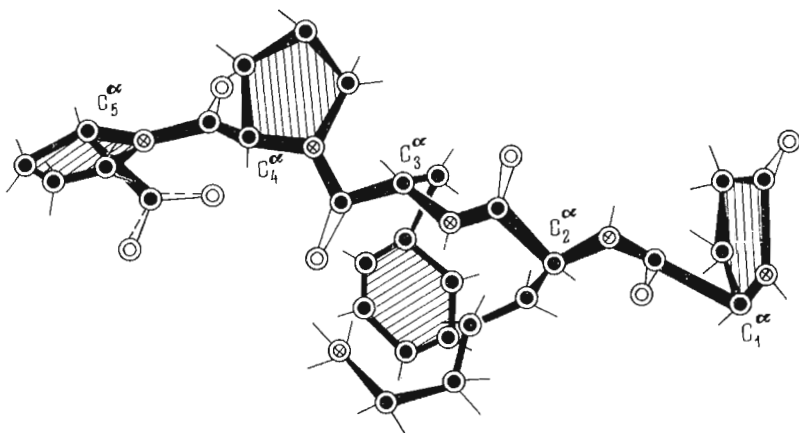


Рис. 4. Пространственная модель глобальной конформации  $R^1-B^2_{2223}-B_{11}^3-B^4-R^5$  молекулы  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$

водит к структуре молекулы  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$  с самой низкой энергией по следующим причинам. Возникает новое, эффективное взаимодействие между  $\epsilon$ -аминогруппой лизина и С-концевой карбоксильной группой пролина ( $U_{c-s_2} = 3,0$  ккал/моль). Такое взаимодействие характерно для всех низкоэнергетических конформаций *fee*. При шейке пептидного скелета *fee* боковая цепь  $-\text{Lys}^2$  находится на значительно большем расстоянии от С-конца (рис. 3), и поэтому электростатическое взаимодействие  $s - s_2$  в этом случае заметно слабее. Кроме того, в глобальной конформации резко повышается эффективность стабилизирующего взаимодействия между гидрофобной частью боковой цепи лизина (при  $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4 \sim 180, 180, 180, -60^\circ$ ) и бензольным кольцом фенилаланина (при  $\chi^1, \chi^2 \sim 60, 90^\circ$ ) (табл. 7), что приводит, однако, к увеличению энергии монопептидных составляющих  $U_2 - U_4$  на 2 ккал/моль. Поэтому суммарный эффект дополнительной стабилизации структуры пентапептида, составленной из конформаций  $R^1-B^2_{2223}-B_{11}^3$  (I) и  $B_{11}^3-B^4-R^5$  (II), равен  $\sim -5$  ккал/моль. В других конформациях  $R^1-B^2-B^3-B^4-R^5$  взаимодействие  $s_2-s_3$  слабее на 3—4 ккал/моль, но при этом имеет место и меньшая дестабилизация монопептидных взаимодействий. Энергия предпочтительных конформаций *fee* складывается практически аддитивно из энергии соответствующих состояний свободных фрагментов (I) и (II) (ср. данные табл. 3, 4 с табл. 7).

Таким образом, конформационный анализ  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$  показал, что для этой молекулы наиболее реальна структура  $R^1-B^2_{2223}-B_{11}^3-B^4-R^5$ , стабильность которой обусловлена главным образом взаимодействиями  $s - s_2$ ,  $b_4 - s_2$  и  $s_2 - s_3$ . Для нее характерно отсутствие значительных взаимодействий остатка  $< \text{Glu}^1$  как при его *R*-, так и при *B*-состоянии с остальной частью молекулы. По ближним взаимодействиям несколько более предпочтительно состояние *R*. Схематически глобальная структура изображена на рис. 4. Ее точные геометрические параметры, а также параметры ближайших к ней по энергии конформаций приведены в табл. 8.

Сравним пространственное строение исследованного нами ранее природного брадикининпотенцирующего пептида  $\text{BPP}_5$  [10] с его синтетическим аналогом  $\text{Pro}^4\text{-BPP}_5$ , обнаруживающим резкое снижение ингибирующей активности и потенцирующего действия [7, 13—15]. Общее заключение, следующее из сопоставления результатов расчета двух молекул, состоит в констатации существенного различия между их структурами и конформационными возможностями. Конформации, являющиеся самыми предпочтительными для одной молекулы, относятся к наиболее высокоэнергетичным для другой (ср. табл. 6 с табл. 6 в [10]). У молекулы  $\text{BPP}_5$  глобальная

Геометрические параметры предпочтительных конформаций молекулы &lt;math&gt;\langle \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Phe}^3\text{-Pro}^4\text{-Pro}^5 &lt;/math&gt;

Шейп	Конформация	<math>\langle \text{Glu}^1 </math>			<math>-\text{Lys}^2 </math>						<math>-\text{Phe}^3 </math>			<math>-\text{Pro}^4 </math>		Уобщ
		$\psi_1$	$\varphi_2$	$\psi_2$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\chi^3$	$\chi^4$	$\chi^5$	$\varphi_3$	$\psi_3$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\psi_4$	$\psi_5$	
fee	$R^1\text{-}B_{2223}^2\text{-}B_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-53,1	-101,7	148,3	176,8	-175,4	173,9	-63,1	-102,3	-63,0	147,9	64,3	85,6	115,6	-43,7	0
	$R^1\text{-}B_{2223}^2\text{-}B_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-52,7	-100,5	139,1	177,8	177,5	-178,6	-63,1	-164,7	-74,4	132,9	-176,9	86,2	120,9	-44,0	2,7
	$R^1\text{-}B_{2223}^2\text{-}B_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-53,2	-96,4	137,3	178,1	-179,8	176,3	-178,7	179,8	-91,3	149,8	-61,1	92,8	119,3	-43,4	2,7
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-52,9	-140,0	128,6	177,6	65,2	167,8	69,4	177,1	-111,1	145,2	60,3	88,6	130,5	-43,9	2,4
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-54,6	-140,8	127,4	176,4	65,1	168,8	69,4	177,5	-98,9	128,6	-179,2	85,4	128,1	-42,3	2,7
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-59,0	-143,5	122,2	172,6	63,4	172,5	70,3	177,2	-126,6	149,1	-56,6	93,8	123,2	-45,1	2,4
	$R^1\text{-}B_{2121}^2\text{-}B_{32}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-58,2	-140,3	118,1	172,3	61,4	172,4	69,9	176,1	-419,0	150,4	-48,6	140,5	130,2	-43,0	2,9
	$R^1\text{-}B_{1233}^2\text{-}B_{11}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-53,6	-147,5	173,8	62,9	-173,3	-61,9	-55,3	-161,0	-96,5	147,4	61,8	86,3	122,4	-43,0	2,7
	$R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}L_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-48,7	-82,1	-44,8	171,7	62,4	174,8	67,7	171,0	54,1	66,7	-57,5	103,7	131,7	-44,7	2,6
	$R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}L_{32}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-47,6	-68,6	-48,9	172,4	61,5	170,1	62,3	167,2	51,8	66,5	-57,0	-59,4	130,8	-44,1	2,7
	$R^1\text{-}R_{2223}^2\text{-}L_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-48,7	-83,8	-43,3	178,9	180,0	-174,8	-65,8	-172,2	55,3	69,2	-56,0	104,5	129,0	-43,3	3,0
	$R^1\text{-}R_{2121}^2\text{-}B_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-58,9	-61,9	-43,9	173,7	65,0	176,5	70,3	174,5	-119,3	149,6	-58,2	93,5	130,2	-43,5	3,5
	$R^1\text{-}R_{2223}^2\text{-}B_{31}^3\text{-}B^4\text{-}R^5$	-58,7	-63,5	-41,0	-177,7	173,5	179,0	-178,2	180,0	-117,2	149,6	-54,5	97,6	130,2	-44,9	3,9

fee

структура  $R^1-B_{1221}^2-B_{21}^3-L^4-R^5$  имеет основную цепь с загибом на участке  $-Trp^3-Ala^4-$  и с расстоянием 5 Å между атомами  $C_2^\alpha$  и  $C_2^\alpha$  (шейп *fefe*). В результате компактной упаковки молекулы образуется ионная пара  $N^{\ddagger}H_3 \cdot C'OO^-$  при расстоянии между атомами  $N^{\ddagger}$  и  $C'$  около 5 Å и энергией взаимодействия  $\sim -7$  ккал/моль (табл. 8 в [10]). Одновременно алифатическая часть боковой цепи  $-Lys^2-$  осуществляет эффективные взаимодействия с элементами основной цепи  $b_4$  и  $b_5$  ( $\sim -8$  ккал/моль). Для молекулы  $Pro^4$ -БПП<sub>5</sub> форма основной цепи  $R^1-B^2-B^3-L^4-R^5$  неприемлема из-за невозможности остатка  $Pro$  находиться в состоянии  $L$ . Свернутые конформации с формой  $R^1-B^2-R^3-B^4-R^5$ , также принадлежащие шейпу *fefe*, в случае  $Pro^4$ -БПП<sub>5</sub> оказываются высокоэнергетичными вследствие невыгодности состояния  $R$  стоящего перед пролином остатка  $Phe^3$ . Таким образом, при замене в последовательности БПП<sub>5</sub> остатка  $Ala^4$  на  $-Pro^4-$  теряется возможность образования загиба в середине цепи и, следовательно, образование компактной структуры. Поэтому глобальная конформация молекулы  $Pro^4$ -БПП<sub>5</sub>  $R^1-B_{2223}^2-B_{11}^3-B^4-R^5$  (шейп *feee*) представляет собой вытянутую структуру (рис. 4), в которой  $\epsilon$ -аминогруппа лизина и карбоксильная группа  $-Pro^5-$  удалены друг от друга на расстояние  $\sim 9$  Å, а энергия их взаимодействия составляет всего  $-3,0$  ккал/моль. Лучшая конформация этого типа у молекулы БПП<sub>5</sub> имеет энергию  $U_{общ}$  более 5 ккал/моль.

Другая низкоэнергетическая конформация БПП<sub>5</sub>,  $R^1-R_{3223}^2-R_{11}^3-B^4-R^5$  (шейп *fffe*), уступает глобальной 2 ккал/моль. Хотя она также имеет свернутую форму основной цепи со сближенными до 5 Å  $N$ - и  $C$ -концами молекулы и расстоянием 5,9 Å между атомами  $C_2^\alpha$  и  $C_5^\alpha$ , однако ионной пары  $N^{\ddagger}H_3 \cdot C'OO^-$  здесь не образуется (рис. 7 в [10]). Эта конформация может оказаться актуальной в растворе с очень большой ионной силой или при межмолекулярном взаимодействии  $\epsilon$ -аминогруппы лизина одной молекулы и карбоксильной группой пролина другой молекулы. В первом случае имеет место ослабление взаимодействия между компонентами ионной пары, а во втором — появление конкурирующих взаимодействий. Поэтому при определенных условиях соединение БПП<sub>5</sub> может находиться в конформационном равновесии  $R^1-B_{1221}^2-B_{21}^3-L^4-R^5 \rightleftharpoons R^1-R_{3223}^2-R_{11}^3-B^4-R^5$ . Наличие подобного равновесия у  $Pro^4$ -БПП<sub>5</sub> менее вероятно, поскольку изменение внешних условий приблизительно одинаковым образом влияет на все конформации. Следующая за глобальной структура  $R^1-R_{2121}^2-B_{31}^3-B^4-R^5$  шейпа *ffee* имеет энергию  $U_{общ}$  3,5 ккал/моль. Атомы  $N^{\ddagger}$  и  $C'$  находятся на расстоянии  $\sim 13$  Å, так что ионное взаимодействие отсутствует. Энергия взаимодействия между  $\epsilon$ -аминогруппой лизина и карбоксильной группой пролина не превышает  $-2,0$  ккал/моль (табл. 7).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferreira S. H., Rocha e Silva M. (1965) *Experientia*, **121**, 347—350.
2. Ferreira S. H., Bartlet D. C., Green L. J. (1970) *Biochemistry*, **9**, 2583—2590.
3. Cheung H. S., Cushman D. W. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **293**, 451—457.
4. Stewart J. M., Ferreira S. H., Green L. J. (1971) *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1557—1567.
5. Елсеева Ю. Е., Орехович В. Н., Павлихина Л. В., Алексеенко Л. П. (1970) *Вопр. мед. химии*, **16**, 646—649.
6. Ufkes J. G. R., Aarsen P. N., Van der Meer C. (1977) *Eur. J. Pharmacol.*, **44**, 89—97.
7. Ufkes J. G. R., Aarsen P. N., Van der Meer C. (1976) *Eur. J. Pharmacol.*, **40**, 137—145.
8. Архипова С. Ф., Севастьянова Н. Н., Липкинд Г. М., Попов Е. М. (1977) *Биоорган. химия*, **3**, 335—346.
9. Севастьянова Н. Н., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1977) *Биоорган. химия*, **3**, 473—484.
10. Севастьянова Н. Н., Попов Е. М. (1978) *Биоорган. химия*, **4**, 997—1016.
11. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, **2**, 315—321.

12. Липкинд Г. М., Попов Е. М. (1974) Молекулярн. биология, 5, 667—679.
13. Cushman D. W., Pluščec J., Williams N. J., Weaver E. R., Sabo E. F., Kocy O., Cheung H. S., Ondetti M. A. (1973) *Experientia*, 29, 1032—1035.
14. Ondetti M. A., Pluščec J., Weaver E. R., Williams N., Sabo E. F., Wocy O. (1972) in: *Chemistry and biology of peptides. Proceeding of the 3rd American Peptide Symposium.*
15. Engel S. L., Schaffer T. R., Gold B. J., Rubin B. (1972) *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.*, 140, 240—246.
16. IUPAC — IUB Commission Biochem. Nomenclature (1974) *Biochim. et biophys. acta*, 229, 1—17.
17. Belle J., Montagut M., Bellocq A. M. (1972) *C. r. Acad. Sci., Ser. C*, 275, 472—476.
18. Жоров Б. С., Попов Е. М., Говырин В. А. (1975) Молекулярн. биология, 9, 415—425.
19. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) Молекулярн. биология, 2, 622—630.
20. Schimmel P. R., Flory P. J. (1968) *J. Mol. Biol.*, 34, 105—120.
21. Damiani A., Santis P. E., Pizzi A. (1970) *Nature*, 226, 542—543.
22. Scheraga H. A. (1968) *Adv. Phys. Org. Chem.*, 6, 103—184.
23. Deslauriers R., Paiva A. C. M., Schaknburg W., Smith I. C. P. (1975) *Biochemistry*, 14, 878—886.
24. Torchia D. A. (1972) *Biochemistry*, 11, 1462—1468.
25. Madison V., Schellman J. (1970) *Biopolymers*, 9, 511—514.
26. Deber C. M., Bovey F. A., Curver J. P., Blout E. R. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 6191—6199.
27. Иваиов В. Т., Филатова М. П., Райссман Э., Реутова Т. О., Коган Г. А., Ефремов Е. С., Пашков В. С., Галактионов С. Г., Григорян Г. Л., Быстров В. Ф. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 1241—1244.

Поступила в редакцию  
9.VI.1978

## THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF BRADYKININ-POTENTIATING PEPTIDE < GLU-LYS-PHE-PRO-PRO

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 peptide < Glu<sup>1</sup>-Lys<sup>2</sup>-Phe<sup>3</sup>-Pro<sup>4</sup>-Pro<sup>5</sup>(Pro<sup>4</sup>-BPP<sub>5</sub>), a less potent analog 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 determined by conformational analysis of its overlapping fragments, assuming *trans*-configuration of the peptide bonds. In polar media the most stable is the structure stabilized by interaction of the aliphatic part of the Lys<sup>2</sup> side chain with the C-terminal tripeptide and in which no ion pairing between the lysine ε-amino group and the C-terminal proline carboxyl group takes place. A comparison has been made of the preferred conformations of Pro<sup>4</sup>-BPP<sub>5</sub> and BPP<sub>5</sub>.