



УДК 547.962:541.69

СТРУКТУРНЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ПЕПТИДНОГО ГОРМОНА АНГИОТЕНЗИНАII. КВАЗИЦИКЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛЫ КАК ФАКТОР
СРОДСТВА К РЕЦЕПТОРУ*Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Галактионов С. Г.,
Чинис Г. И.**Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига*

Совместная интерпретация данных тестирования биологической активности синтетических аналогов ангиотензина и сведений о пространственной структуре молекулы, полученных ранее с помощью теоретического конформационного анализа, позволила выявить важную роль квазициклическости структуры молекулы в процессе гормон-рецепторного взаимодействия. Показано, что с учетом этого обстоятельства можно дать рациональное объяснение причин изменения биологической активности ряда аналогов молекулы ангиотензина и его С-концевого гептапептида.

Большинство работ по исследованию структурно-функциональной организации молекулы ангиотензина на основе анализа данных о биологической активности синтетических аналогов молекулы (число которых к настоящему времени превышает 200) по существу никак не использует при таком анализе сведения о возможной пространственной структуре ангиотензина (например, [1, 2]); таким образом, полученные в этих работах выводы можно в принципе существенно дополнить, обратившись к предложенной в предыдущем сообщении [3] модели пространственной организации молекулы ангиотензина. Ниже с этой точки зрения будут обсуждаться результаты биологического тестирования полных или частичных агонистов ангиотензина.

Следует подчеркнуть, что, поскольку известны лишь единичные случаи использования меченых препаратов аналогов ангиотензина в экспериментах по непосредственному изучению гормон-рецепторного взаимодействия [4-6], анализ роли пространственных эффектов в определении характера взаимодействия «агонист — рецептор» может быть ориентирован лишь на получение сугубо качественных оценок. Систематическая и вполне корректная интерпретация данных подобного рода невозможна, вообще говоря, и на основе параметров уравнения, с помощью которого описываются так называемые кумулятивные кривые «концентрация — эффект» (КККЭ), получаемые при тестировании мнотропной активности аналогов ангиотензина на изолированных органах [7]:

$$Y = \frac{ac}{K + c}$$

Принятые сокращения: Abu — α -аминомасляная кислота, Cit — цитрулин, Nva — норвалин, Val — валин, Prg — пироглутамат, Suc — янтарная кислота, Sar — саркозин, Aspс — циклопентилглицин.

Здесь Y — величина биологического эффекта, c — концентрация агониста, K — константа диссоциации гормон-рецепторного комплекса, α — показатель способности аналога к генерированию вторичного внутриклеточного сигнала, так называемая внутренняя активность (для ангиотензина α_1). Вместо величины K для данного аналога обычно приводится значение $pD_2 = -\lg K$.

Тем не менее, используя результаты анализа КККЭ с помощью уравнения (1), факторы, определяющие биологическую активность аналогов гормона, можно условно разделить на три группы. Прежде всего, модификация первичной структуры может затронуть боковые цепи или отдельные функциональные группы, отвечающие непосредственно за генерирование вторичного сигнала, т. е. повлиять на величину внутренней активности α . Далее, включение в состав молекулы остатка с «необычным» строением или замена конфигурации влияет на устойчивость молекулы гормона к ферментативному расщеплению, что особенно сказывается на биологической реакции в экспериментах *in vivo*. И наконец, возможны аминокислотные замены, в той или иной мере нарушающие конформационную подвижность молекулы, что отражается прежде всего на величине сродства гормона к рецептору, характеризуемой в первом приближении показателем pD_2 ; с другой стороны, следует учитывать, что эта величина может зависеть не только от конформационных возможностей молекулы гормона, но и от наличия в составе молекулы некоторых функциональных групп, взаимодействующих с соответствующими структурными элементами рецептора.

Таким образом, задача определения роли того или иного остатка молекулы гормона в гормон-рецепторном взаимодействии является весьма сложной. Тем не менее, располагая достаточно полными сведениями о конформационной подвижности молекулы, можно попытаться приблизиться к решению этой задачи с помощью рассмотрения чисто «конформационных» факторов, влияющих на биологическую активность аналога посредством снижения величины pD_2 при сохранении величины α .

К сожалению, для большинства аналогов ангиотензина, описанных в литературе, известна лишь недифференцированная оценка их биологического эффекта — прессорная активность P , а отдельные оценки величин α и pD_2 отсутствуют. В этом случае отнесение эффекта на счет того или иного структурного изменения может быть существенно менее однозначным. Очевидно также, что столь сложный физиологический сдвиг, как изменение давления крови, определяется реакцией многих органов и тканей, так что использование данных о прессорной активности аналогов в сопоставлении с величинами α и pD_2 требует известной осторожности.

С другой стороны, на примере тех аналогов, для которых помимо прессорной активности известны также оценки α и pD_2 (табл. 1), можно убедиться, что в подавляющем большинстве случаев основным фактором, определяющим падение прессорной активности, является именно снижение сродства к рецептору. В первом приближении прессорную реакцию можно представить как линейную комбинацию реакций нескольких ангиотензин-чувствительных центров:

$$P = \sum_i B_i \frac{\alpha_i c}{ED_{50}^i + c},$$

учитываемых с весовыми коэффициентами B_i (ED_{50} — концентрация гормона, вызывающая эффект, равный половине максимального).

В случае модификации агониста, не затрагивающей значений α_i , изменение величины отношения концентраций стандартного препарата, $c_{ст}$, и испытуемого соединения, c , вызывающих равный прессорный эффект, всегда будет приблизительно пропорциональным изменениям ED_{50}^i : если значения ED_{50}^i близки, это очевидно; если одна из этих величин существ-

Таблица 1

Аналоги ангиотензина, обладающие полной внутренней активностью ($\alpha \sim 1$), для которых исследованы миотропная и прессорная реакции

Тип модификации ангиотензина *	Прессорная реакция *, V	Миотропная реакция, ΔpD_2		Литературный источник
		аорта кролика	желудок крысы	
Ангиотензин	0,0	0,0	0,0	
[Bet ¹]	1,00	1,46	0,85	[8]
[Me-Abu ¹]	1,60	—	1,34	[1]
[β -Asp ¹]	-0,04	0,52	-0,21	[9]
[β -D-Asp ¹]	-0,24	0,06	-0,51	[8]
[Pyr ¹]	-0,10	0,65	0,37	[1, 8]
[D-Ala ¹]	0,0	-0,33	-0,28	[1]
[Suc ¹]	0,16	0,93	0,33	[10]
[Ala ¹]	0,43	1,08	0,09	[11]
[Pro ¹]	0,23	0,69	0,45	[8]
[poly(L, D-Ala)]	0,30	0,96	-0,05	[8]
[Sar ¹]	0,07	-0,24	-0,46	[9]
[Me ₂ Gly ¹]	-0,11	0,52	0,11	[1]
[Aspc ¹]	0,16	—	0,0	[11]
[Ala ²]	1,11	2,96	1,90	[1]
[Pro ²]	1,89	—	2,11	[1]
[D-Abu ²]	2,05	—	2,28	[1]
[Aspc ²]	4,16	—	2,2	[11]
[Ala ³]	0,13	1,13	0,42	[1]
[Aspc ³]	1,40	—	1,20	[11]
[Ala ³]	1,26	2,44	2,25	[1]
[Aspc ³]	0,0	—	1,90	[11]
[Ala ⁷]	1,96	2,13	1,92	[1]
[Aspc ⁷]	1,92	—	2,30	[11]

* Величина V представляет собой среднее от сообщаемых для данного аналога в различных экспериментах.

венно меньше остальных, изменения P будут определяться практически только вкладом соответствующего члена. Если же модификация вызывает помимо этого изменения величин α_i отдельных рецепторов (вообще говоря, уже не пропорциональные), изменение реакции P не будет столь однозначным.

Можно предположить, что в случае аналогов, сохраняющих полную внутреннюю активность, должна наблюдаться хорошо выраженная корреляция между величиной показателя прессорной активности

$$V = \lg \frac{c_{ст}}{c}$$

и величинами $\Delta pD_2 = pD_2^{ст} - pD_2$ (табл. 1). Действительно, расчет коэффициента корреляции величин V и ΔpD_2 для двух типов мышц — полоски аорты кролика и полоски желудка крысы — дает значения 0,86 и 0,91 соответственно.

Таким образом, в случае аналогов ангиотензина, обладающих полной внутренней активностью ($\alpha \sim 1$), в принципе допустимо использование показателя прессорной активности V в качестве приближенной меры изменения pD_2 ; иными словами, этот подход может быть использован в отношении тех аналогов, которые получены модификацией остатков, не принимающих участия в генерировании вторичного сигнала. Различные значения величины V для данного аналога, приводимые далее в тексте, относятся к различным результатам тестирования соответствующих аналогов [Asp¹]-, [Asn¹]-, [Val⁵]-, [Ile⁵]ангиотензинов.

В то же время данные работы [1] указывают, что остаток Arg в положении 2, ионогенная боковая цепь которого играет, как показано в [3],

Наиболее стабильные конформации пептидного остова молекулы ангиотензина (случай деионизации ионогенных групп)

Конформация *								ΔU , ккал/моль
Asn ¹	Arg ²	Val ³	Tyr ⁴	Val ⁵	His ⁶	Pro ⁷	Phe ⁸	
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>L</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	0,0
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	0,8
<i>B</i>	<i>B₃</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	0,8
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	1,4
<i>B</i>	<i>R₄</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	1,7
<i>B</i>	<i>R₄</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	2,0
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	2,3
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	3,3
<i>B</i>	<i>B₆</i>	<i>L</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	3,5
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	3,6
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	3,9
<i>B</i>	<i>R₅</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	4,5
<i>B</i>	<i>B₄</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	4,6
<i>B</i>	<i>B_A</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	4,6
<i>B</i>	<i>B₆</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	5,6

* Обозначения конформаций те же, что в работе [3].

важную роль в стабилизации квазициклических структур молекулы ангиотензина, не принимает, судя по найденным значениям показателя α , непосредственного участия в генерировании вторичного сигнала. Следовательно, трактовка результатов тестирования прессорной активности аналогов ангиотензина с модификациями в положении 2 может быть осуществлена с привлечением показателя V ; с другой стороны, именно модификации в этом положении могут наиболее существенно повлиять на конформационные возможности молекулы, так как квазициклизация является, по данным расчета, основной пространственной характеристикой молекулы ангиотензина.

Наиболее распространенное в настоящее время объяснение роли остатка Arg² молекулы ангиотензина в процессе связывания гормона с рецептором основано на предположении, что положительно заряженная гуанидиновая группа боковой цепи аргинина взаимодействует непосредственно с ионогенными группами рецептора, стабилизируя гормон-рецепторный комплекс (см., например, [1]); в то же время участие остатка Arg² в структурообразовании молекулы гормона полностью игнорируется. Действительно, наличие положительного заряда боковой цепи в положении 2 является важным фактором сохранения биологической активности; это доказывается как низкими значениями V для аналогов, обладающих таким зарядом, — [Orn²]ангиотензина (V 0,70 [12, 13]), [Lys²]ангиотензина (V 1,00 [14]), так и резким увеличением этой величины для аналогов с нейтральными боковыми цепями — [Cit²]-(V 1,77 [2]), [Val²]-(V 1,30 [14]), [Gly²]-(V 1,52–1,0 [15–17]), [Ala²]-(V 1,11 [1]), [Pro²]-(V 1,89 [1,18]) и [*D*-Abu²]ангиотензина (V 2,05 [1]). Та же закономерность в общих чертах сохраняется и для аналогов [*des*-Asp¹]ангиотензина, большое количество которых рассматривается, например, в работе [19]. Тем не менее существуют аналоги, лишенные положительного заряда боковой цепи остатка, находящегося в положении 2, и в то же время обладающие сравнительно низкими значениями V : [Arg(NO₂)²]ангиотензин (V 0,30 [12, 20, 24]), [Gly¹, Gly²]ангиотензин (V 0,82–0,70 [22, 23]), а также некоторые аналоги [*des*-Asp¹]ангиотензина [19].

Согласно расчетным оценкам, внутримолекулярное взаимодействие ионогенных групп — важный, но не основной фактор реализации квази-

циклических структур молекулы; наличие такого рода особенности не противоречит всей системе внутримолекулярных взаимодействий, а, наоборот, поддерживается и предопределяется ею. Величина вклада упомянутого электростатического взаимодействия может быть оценена с помощью минимизации конформационной энергии молекулы при различных значениях диэлектрической постоянной ϵ . Такая процедура была проведена для предельного случая, представляющего наибольший интерес: полного исключения электростатического вклада, что соответствует деионизации одной из взаимодействующих групп. Результаты, относящиеся к наиболее стабильным из рассмотренных в этом расчете конформаций молекулы, приводятся в табл. 2; прежде всего следует отметить резкое снижение энергетической дифференциации различных типов конформаций остова сравнительно с данными работы [3]: максимальное значение ΔU для 15 структур табл. 2 составляет 5,6 ккал/моль, причем среди наиболее стабильных оказываются все выделенные в работе [3] квазициклические структуры молекулы. Кроме того, весьма стабильными оказываются некоторые структуры, не допускающие квазициклизацию; в первую очередь конформации остова *BRRBRBBB* (ΔU 0,8 ккал/моль). Следовательно, полная нейтрализация одной из ионогенных групп не вызывает существенных перестроек в иерархии стабильностей структур молекулы, хотя конформационная подвижность пептидного остова в результате значительно повышается. Иными словами, и при отсутствии электрического заряда боковой цепи в положении 2 квазициклические структуры молекулы ангиотензина, определяющие эффективное связывание гормона с рецептором, обладают достаточным статистическим весом.

Высокая активность [$\text{Arg}(\text{NO}_2)^2$]ангиотензина может быть, таким образом, объяснена сохранением в этом случае присущей природной молекуле системы внутримолекулярных невалентных взаимодействий с участием атомов бокового радикала остатка $\text{Arg}(\text{NO}_2)$. В случае же [Gly^1 , Gly^2]ангиотензина [22, 23] можно предположить, что конформационно гибкий фрагмент Gly-Gly, несущий заряженную α -аминогруппу, способен «заменить» боковую цепь аргинина, вовлекаясь в сильное электростатическое взаимодействие с С-концевым карбоксилем, что стабилизирует квазициклические структуры, характерные для природного гормона. Эта гипотеза была проверена конформационным анализом молекулы аналога. Схема расчета выглядела следующим образом: вначале, по результатам расчета С-концевого гексапептида [3], были отобраны лишь те его конформации (различающиеся типом структуры пептидного остова), которые превосходили по конформационной энергии наиболее стабильную менее чем на 15 ккал/моль. Конформации молекулы исследовались на модельном фрагменте: $\text{NH}_3^+\text{-Gly-Gly-Val-Ala-Val-Ala-Pro-Ala-COO}^-$.

Расчет модельного фрагмента показал, что наиболее стабильные его конформации относятся к числу квазициклических структур. Для дальнейшего расчета было отобрано 20 конформаций, энергия которых превосходит энергию наиболее стабильной конформации фрагмента не более чем на 10 ккал/моль.

Указанные конформации рассматривались на уровне полной молекулы [Gly^1 , Gly^2]ангиотензина, причем выбирались наиболее стабильные для данного типа структуры конформации боковых цепей пептидного остова по результатам расчета С-концевого гексапептида. С введением в рассмотрение боковых цепей иерархия стабильности конформаций остова молекулы в значительной степени дифференцируется: конформационной энергией ниже 10 ккал/моль характеризуются лишь 9 типов конформаций остова полной молекулы [Gly^1 , Gly^2]ангиотензина, перечисленные в табл. 3 (обозначения см. в работе [3]).

Сопоставляя полученные результаты с данными о стабильных конформациях природного гормона, следует учитывать, что фрагмент Gly-Gly рассматривается как своеобразный заменитель боковой цепи остатка Arg^2 ,

Наиболее стабильные конформации пептидного остова аналога [Gly¹, Gly²]ангиотензина

Номер структуры	Конформация остова								ΔU, ккал/моль
	Gly ¹	Gly ²	Val ³	Tyr ⁴	Val ⁵	His ⁶	Pro ⁷	Phe ⁸	
1	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	0,0
2	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	0,4
3	<i>B</i>	<i>L</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	1,6
4	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	6,1
5	<i>B</i>	<i>H</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	7,0
6	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>L</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	7,4
7	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	7,9
8	<i>B</i>	<i>H</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	9,1
9	<i>B</i>	<i>L</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	<i>R</i>	<i>B</i>	9,9

или, иными словами, сопоставлению подлежат лишь структуры пептидного остова С-концевого гексапептида. Структуры 2 и 6 из табл. 3 различаются лишь поворотом на 180° плоскости пептидной группы между вторым и третьим остатками и, следовательно, с точки зрения общих пространственных очертаний молекулы представляют собой один тип структуры. И наконец, важно учесть, что сравниваться должны оба набора в целом, поскольку разница в энергиях в 5–6 ккал/моль между отдельными конформациями легко может быть компенсирована, например, некоторым ослаблением электростатического взаимодействия между концевыми группами молекул.

С учетом сказанного можно констатировать полное совпадение структур [Gly¹, Gly²]ангиотензина, описанных в табл. 3, со структурами, содержащимися в наборе стабильных конформаций природного гормона [3]. В то же время одна из структур, допустимых для природного гормона, характеризующаяся конформацией *RR* остова фрагмента Tyr-Val и конформацией *R* остатка Pro, отсутствует в таблице; по данным расчета, лучшей конформации такого типа для [Gly¹, Gly²]ангиотензина соответствует энергия 11,5 ккал/моль. Таким образом, можно сделать вывод, что молекула [Gly¹, Gly²]ангиотензина, будучи весьма сходной по пространственной структуре с молекулой природного гормона, несколько более ограничена в конформационной подвижности, что, вообще говоря, может проявиться на некоторых этапах гормон-рецепторного взаимодействия, требующих существенных конформационных перестроек молекулы гормона. Ясно тем не менее, что именно сохранение характерных квазициклических структур является причиной сравнительно высокой активности этого аналога (аналог [Ac-Gly¹, Gly²]ангиотензин практически неактивен [22]).

В пользу развиваемой системы представлений свидетельствует также существенное повышение величины *V* аналогов, содержащих в положении 2 *D*-изомер аргинина: [*D*-Arg²]ангиотензин (*V* 1,40 [24]), [*перро*-Gly¹-CO-*D*-Arg²]ангиотензин (*V* 1,47 [25]) и [Et-O-*перро*-Gly¹-CO-*D*-Arg²]ангиотензин (*V* 1,82 [26]). Локальные стерические условия *D*-изомеров аминокислот существенно иные, чем *L*-изомеров, и, следовательно, в результате подобной замены могут возникать напряжения, приводящие к дестабилизации характерных квазициклических структур молекулы. Вообще говоря, повышение величины *V* приведенных аналогов может быть связано и с выраженной стереоспецифичностью гипотетических контактов гуанидиновой группы остатка Arg² с ионогенными группами рецептора. Однако в этом случае следовало бы ожидать также повышения величины *V* аналогов [*des*-Arg¹]ангиотензина, полученных заменой N-концевой аминокислоты

на ее *D*-изомер, в то время как в действительности зачастую наблюдается обратное явление [19].

Объяснение этого интересного эффекта обычно базируется на предположении о повышенной устойчивости к аминокептидазам аналогов [*des*-Asp¹]ангиотензина с *D*-аминокислотами в N-концевом положении [1]. Можно утверждать, однако, что на снижение величин этих аналогов влияют также часто «конформационные» факторы. Последствия изменения стерических условий при замене N-концевой аминокислоты на ее *D*-изомер определяются тем, что для *L*-аминокислоты стерически «разрешены» районы конформаций остова типа *B* и *L*, а для *D*-аминокислоты — типа *R* и *H*. В то же время данные расчета гептапептида [*des*-Asp¹]ангиотензина, приведенные в [3], свидетельствуют о том, что наиболее стабильными его структурами ($\Delta U \leq 5$ ккал/моль) являются структуры с конформацией остова остатка Arg² типа *R*, причем самая стабильная структура — *RRRRBBB* — остается в числе стабильных структур молекулы и после добавления остатка Asn¹. Иными словами, в случае гептапептида со свободной α -аминогруппой (но не октапептида) замена остатка Arg² на *D*-изомер приводит к дальнейшей стабилизации характерных квазициклических структур, что вызывает повышение сродства аналогов с такой заменой к рецептору. Учитывая, что упомянутые характерные структуры достаточно стабильны уже на уровне C-концевого гексапептида (см. [3]), можно ожидать, что аналогичные соображения окажутся справедливыми и в отношении аналогов [*des*-Asp¹]ангиотензина, содержащих в N-концевом положении *D*-стереоизомеры α -алкильных остатков: Ala, Abu, Nva, Leu [19]. Однако сравнительно низкие значения *V* для аналогов [*des*-Asp¹, *D*-Ala²]-(*V* 0,32), [*des*-Asp¹, *D*-Abu²]-(*V* 0,64) и [*des*-Asp¹, *D*-Nva²]ангиотензина (*V* 0,89) вряд ли возможно объяснить только структурными факторами.

На факт квазициклизации стабильных пространственных структур молекулы ангиотензина, поддерживаемой внутримолекулярным взаимодействием ионогенных групп, указывают также данные об активности аналогов, полученных модификацией остатка, несущего C-карбоксильную группу. Прежде всего это [*Phe*⁸-NH₂]- (*V* 2,00—1,52 [21]) и [*D*-Asp¹, *Phe*⁸-NH₂]ангиотензин (*V* 2,52 [27]), инактивация которых может быть частично приписана нейтрализации C-концевого карбоксила. Более низкие значения *V* характерны для аналогов: [*Phe*⁸-O-Me]- (*V* 1,00—0,44 [9, 28]), [*Phe*⁸-O-Et]- (*V* 0,50 [9]) и [*Phe*⁸-poly(Lys)]ангиотензина (*V* 1,0—0,52 [29]); в этих случаях, по-видимому, следует считаться еще и с повышенной устойчивостью аналогов по отношению к карбоксипептидазам [9]. Наконец, очень велико падение активности у [*D*-*Phe*⁸]ангиотензина (*V* 3,0 [30, 31]). Необходимо иметь в виду, что, занимая в аминокислотной последовательности молекулы ангиотензина C-концевое положение, остаток *Phe*⁸ ограничен во вращении вокруг связи N-C^α относительно остальной части молекулы лишь взаимодействием с ней его боковой цепи и C-концевого карбоксила. В случае [*D*-*Phe*⁸]ангиотензина боковая цепь *Phe*⁸ могла бы в принципе занять то же положение относительно остальной части молекулы, что и в немодифицированной молекуле ангиотензина с незначительным проигрышем конформационной энергии, однако это требует существенно иной ориентации карбоксила, участвующего в сильном внутримолекулярном взаимодействии. Следовательно, резкое понижение активности у этого аналога также может свидетельствовать в пользу существования квазициклической структуры молекулы, являющейся важным фактором сродства к рецептору.

Таким образом, на основе гипотезы о квазициклизации структуры молекулы ангиотензина можно осуществить рациональное истолкование совокупности данных о биологической активности ряда его аналогов. Более того, подобная совместная интерпретация результатов теоретического конформационного анализа и биологического тестирования аналогов позволя-

ст выявить некоторые детали гормон-рецепторного взаимодействия, которые, как правило, остаются незамеченными при «традиционном» исследовании структурно-функциональных отношений биологически активных олигопептидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Regoli D., Park W. K., Rioux F. (1974) *Pharmacol. Revs.*, **26**, 69–123.
2. Khosla M. C., Smeby R. R., Bumpus F. M. (1974) in: *Angiotensin. Hand. Exp. Pharm.* (Page I. H., Bumpus F. M., eds), v. 37, pp. 154–171.
3. Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. (1978) *Биоорг. химия*, **4**, 318–339.
4. Devinck M. A., Pernollet M. G., Meyer P., Femandijan S., Fromageot P. (1973) *Nature New Biol.*, **245**, 55–58.
5. Devinck M. A., Meyer P. (1975) *Clin. and Exp. Pharmacol. and Physiol.*, suppl. 2, 93–97.
6. Saltman S., Baukal A., Waters S., Bumpus F. M., Catt K. J. (1975) *Endocrinology*, **97**, 275–282.
7. Van Rossum I. M. (1963) *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **143**, 299–330.
8. Regoli D., Rioux F., Park W. K., Choi C. (1974) *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, **52**, 39–49.
9. Rioux F., Park W. K., Regoli D. (1975) *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, **53**, 383–391.
10. Paiva T. B., Goissis G., Juliano L., Myiamoto M. E., Paiva A. C. M. (1974) *J. Med. Chem.*, **17**, 238–241.
11. Regoli D., Park W. K. (1972) *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, **50**, 99–112.
12. Schwyzer R., Turrian H. (1960) in: *Vitamines and Hormones* (Harris R. S., Thimann K. V., eds), pp. 237–288, N. Y.
13. Riniker B., Schwyzer R. (1961) *Helv. chim. acta*, **44**, 677–684.
14. Schröder F. (1964) *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **680**, 132–141.
15. Павар А. П., Чипенс Г. И. (1970) *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 250–251.
16. Павар А. П., Аула З. П., Чипенс Г. И. (1971) *Ж. общ. химии*, **41**, 1859–1863.
17. Jorgensen E. C., Windridge G. C., Lee T. C. (1971) *J. Med. Chem.*, **14**, 631–632.
18. Park W. K., Choi C., Rioux F., Regoli R. (1974) *Can. J. Biochem.*, **52**, 113–119.
19. Jorgensen E. C., Kiraly-Olah I. C., Lee T. C., Windridge G. C. (1974) *J. Med. Chem.*, **17**, 323–326.
20. Gross F., Turrian H. (1960) in: *Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels* (Schachter M., ed.), pp. 137–151, Oxford.
21. Riniker B., Schwyzer R. (1961) *Helv. chim. acta*, **44**, 674–676.
22. Jorgensen E. C., Windridge G. C., Patton W., Lee T. C. (1969) *J. Med. Chem.*, **12**, 733–737.
23. Павар А. П., Чипенс Г. И. (1970) *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 121–122.
24. Visser G. N., Schattenkerk C., Kerling K. E. T., Havinga E. (1964) *Rec. trav. chim.*, **83**, 684–688.
25. Вегнер Р. Э., Чипенс Г. И. (1975) *Ж. общ. химии*, **45**, 444–449.
26. Вегнер Р. Э. (1973) Канд. дис. «Синтез и исследование гибридов ангиотензина — вазопрессина и некоторых «общих» фрагментов пептидов». Рига.
27. Hess H. J., Constantine J. W. (1964) *J. Med. Chem.*, **7**, 602–606.
28. Schwyzer R., Iselin B., Kappelcr H., Riniker B., Rittel W. S., Zuber H. (1958) *Helv. chim. acta*, **41**, 1273–1286.
29. Haber E., Page L. B., Jacoby G. A. (1965) *Biochemistry*, **4**, 693–698.
30. Rioux F., Regoli D., Park W. K. (1971) *Rev. Can. Biol.*, **30**, 333–336.
31. Cagnon D., Park W. K., Regoli D. (1971) *Brit. J. Pharmacol.*, **43**, 409–410.

Поступила в редакцию
5.IV.1979

STRUCTURAL ASPECTS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF PEPTIDE HORMONE ANGIOTENSIN. II. QUASI-CYCLIZATION OF THE MOLECULE AS A FACTOR OF AFFINITY FOR RECEPTOR

NIKIFOROVICH G. V., SHENDEROVICH M. D., GALAKTIONOV S. G., CHIPENS G. I.

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

The biological activity of angiotensin synthetic analogs was analyzed in the light of data on angiotensin spatial structure as deduced from theoretical conformational analysis. This indicated the importance of quasi-cyclic spatial structure of the hormone in the process of its interaction with the receptor. This feature allowed to rationalize the alterations in the biological activity of angiotensin and its C-terminal hexapeptide analogs.