



УДК 547.962:541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
ЦИСТИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ

## I. МОДЕЛЬНЫЕ ПЕПТИДЫ И ОКСИТОЦИН

*Спасов В. З., Попов Е. М.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Найдены геометрические и энергетические характеристики конформаций модельных пептидов, образующих дисульфидную связь, типа  $cyclo[Cys^1-(Ala)_{n-2}-Cys^n]$  ( $n=2-6$ ). С использованием данных для  $cyclo[Cys^1-(Ala)_4-Cys^6]$  исследованы конформационные возможности нейрогипофизарного гормона окситоцина.

Экспериментальные исследования обратимой денатурации цистинсодержащих белков [1—3] приводят к заключению о строго детерминированном механизме свертывания полипептидной цепи. Согласно термодинамической гипотезе Анфинсена [4], не дисульфидные связи определяют пространственное строение белковых молекул, а, напротив, конформационные свойства линейной последовательности диктуют избирательную сближенность остатков цистеина.

Априорные расчеты трехмерных структур апамяна [5], инсектотоксина  $I_1$  [6] и бычьего панкреатического трипсинового ингибитора [8] показали, что предпосылки для окислительной реакции атомов серы обусловлены стерической предрасположенностью соответствующих участков аминокислотной последовательности к таким конформационным состояниям, в которых остатки Cys оказываются сближенными и их боковые цепи имеют необходимую для создания мостика взаимную ориентацию. Сближенность Cys в самых низкоэнергетических конформациях линейных последовательностей достигается за счет согласованных стабилизирующих невалентных взаимодействий между всеми остатками цепи. Валентному связыванию S—S предшествует создание на одних участках цепи жестких нуклеаций, а на других — конформационно лабильных состояний. Резко различающиеся по своим конформационным свойствам участки выполняют различные функции, в равной мере необходимые для того, чтобы процесс образования дисульфидной связи совершался быстро, спонтанно и безошибочно. Благодаря нуклеациям он становится не статистическим, а детерминированным; лабильные участки локализуют и делают низкоэнергетическими все изменения геометрии пептидной цепи, которые неизбежны при сближении атомов S на валентное расстояние. В исследованиях про-

странственной организации апамина, инсектотоксина и трипсинового ингибитора, проведенных на основе количественного подхода к априорному предсказанию трехмерной структуры белка [7, 8], не использовалась информация о локализации S—S-мостиков. Тем не менее во всех случаях найденные стабильные конформации молекул отвечали геометрическим условиям создания правильных дисульфидных связей. Следовательно, можно констатировать, что знание цистиновых пар не имеет принципиального значения для предсказания на основе разработанного подхода [7, 8] трехмерных структур белков и природных пептидных молекул. В то же время такая информация может существенно сократить число рассматриваемых в ходе анализа структурных вариантов.

При учете локализации S—S-мостика конформационный анализ цистинсодержащего фрагмента природного олигопептида или белка может быть ограничен рассмотрением его состояний только с замкнутыми формами основной цепи. Значительное сокращение объема вычислительных работ не сопровождается при этом снижением требований к строгости решения задачи. Однако в этом случае необходимо для пептида определенной длины располагать достаточным набором соответствующих циклических структур с известными геометрическими и энергетическими характеристиками. Он может быть получен путем количественной оценки стерической и энергетической предрасположенности всех возможных конформаций модельного пептида того же размера  $\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_{n-2}\text{-Cys}^n$  к образованию дисульфидной связи. Найденный таким образом набор конформационных состояний универсален в отношении аминокислотной последовательности, т. е. может быть использован в структурном анализе любого природного пептида, содержащего такое же число остатков.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке метода теоретического конформационного анализа пептидных фрагментов с концевыми остатками Cys, образующими S—S-мостик. В основу метода легли результаты расчета конформационных возможностей молекул  $\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_{n-2}\text{-Cys}^n$  с  $n=(2-6)$ . Предложенный метод использован для определения структуры нонапептидного гормона окситоцина, содержащего дисульфидную связь между  $\text{Cys}^1$  и  $\text{Cys}^6$ .

При изложении результатов нами использована классификация пептидных структур, предложенная в работе [8]. Для обозначения структуры пептидов использована система идентификаторов, согласно которой конформационное состояние каждого остатка определяется как  $X_{ij\dots}$ , где  $X$  характеризует форму основной цепи остатка ( $B, R, L, P$ ),  $n$  — номер остатка в последовательности, а  $ij\dots = 11\dots, 12\dots, 13\dots, 31\dots$  и т. д. отвечают положениям боковой цепи ( $\chi^1, \chi^2, \dots$ ); индекс 1 соответствует значениям углов  $\chi$  в области  $0-120^\circ$ , индекс 2 — области  $120-180^\circ$ , а 3 — области  $-120-0^\circ$ . Кроме того, основная цепь, согласно работе [8], характеризуется структурным типом, описываемым сочетанием символов  $e$  и  $f$ , которые обозначают соответственно свернутую и развернутую конфигурацию виртуальных связей  $\text{C}_i^\alpha\text{-C}_{i+1}^\alpha\text{-C}_{i+2}^\alpha\text{-C}_{i+3}^\alpha$ . Система идентификаторов будет использоваться нами для описания структур во всех промежуточных выкладках и лишь на завершающих стадиях расчета пептидов будут приведены численные значения двугранных углов  $\phi, \psi, \chi$ . Отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC — IUB [9].

*Потенциальные функции и параметризация.* В расчете конформационная энергия представлялась в виде суммы энергии невалентных и электростатических взаимодействий, водородной связи и торсионной энергии. Невалентные взаимодействия оценивались по потенциалу Леннарда-Джонса с системой параметров Скотта и Шераги [10]. Электростатическая энергия рассчитывалась по закону Кулона в монополярном приближении с величинами зарядов на атомах, предложенными в работе [11]. Расчет

проведен применительно к условиям водного окружения. В связи с этим величина диэлектрической проницаемости принята равной 10 [12], а водородные связи, оцениваемые по потенциалу 6—12, предполагались ослабленными (минимальная энергия при  $r_{H...O}=1,8 \text{ \AA}$  составляла  $-1,5 \text{ ккал/моль}$  [13, 14]).

Торсионные потенциалы и величины барьеров, геометрические параметры основных и боковых цепей остатков взяты такими же, как в работе [41].

Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся методом скорейшего спуска.

Для получения циклических конформаций с учетом геометрических параметров дисульфидных связей была использована процедура, предложенная в работе [41]. В выражение конформационной энергии был включен дополнительный член, описываемый потенциалом

$$E^{S-S} = B \sum_{i=1}^3 (r_i - r_{i0})^2 + A (r_4 - r_{40})^2,$$

где  $B=100 \text{ ккал/моль}$  — коэффициент упругости пружины, стягивающей атомы  $C^\beta$  и  $S$ ;  $r_1, r_2, r_3$  и  $r_4$  — переменные расстояния между атомными парами  $S_i-S_j, C_i^\beta \dots S_j, S_i \dots C_j^\beta$  и  $C_i^\beta \dots C_j^\beta$ ;  $r_{10}, r_{20}, r_{30}$  и  $r_{40}$  — соответствующие равновесные расстояния (рис. 1) при значениях угла вращения ( $\chi^{S-S} = \pm 90^\circ$ ) вокруг связи  $S_i-S_j$ , отвечающих двум минимумам торсионного потенциала  $-E(\chi^{S-S}) = A(r_4 - r_{40})^2$ , где  $A=10 \text{ ккал/моль}$ . При этой величине параметра  $A$  барьер вращения при  $\chi^{S-S}=0$  и  $180^\circ$  равен  $\sim 7 \text{ ккал/моль}$ , что соответствует опытному значению [15].

Пептиды *cyclo(Cys-Cys)*, *cyclo(Cys-Ala-Cys)* и *cyclo[Cys-(Ala)<sub>2</sub>-Cys]*. Для дипептида *Cys-Cys* были рассчитаны 36 конформаций, образованных из *B*- и *R*-форм основной цепи первого остатка, *B* и *L* — второго из трех состояний каждой боковой цепи ( $\chi^1 \approx 60, 180, -60^\circ$ ). Результаты свидетельствуют о нереальности образования дисульфидной связи между смежными остатками *Cys*. Во всех случаях теоретические параметры *S-S*-мостика существенно отличаются от опытных, а конформационная энергия имеет положительные значения, что указывает на возникновение при образовании цикла дестабилизирующих невалентных взаимодействий. Ранее к такому же выводу пришел Чандрасекаран [16], в работе которого была показана невозможность по стерческим условиям образования дисульфидной связи между смежными остатками *Cys* в случае *транс*-конфигурации промежуточной пептидной группы.

Те же нулевые приближения для остатков *Cys* и *B, R, L*-состояния для аланина образуют 108 исходных структурных вариантов трипептида *Cys-Ala-Cys*. Они имеют 12 различных форм основной цепи, принадлежащих четырем структурным типам: *ee, ef, fe* и *ff*. Минимизация энергии при варьировании двугранных углов вращения с одновременным образованием дисульфидного мостика приводит к значительной дифференциации конформаций. Из 108 полученных структур трипептида с *S-S*-мостиком лишь в следующих трех конформационных состояниях суммарный эффект меж-

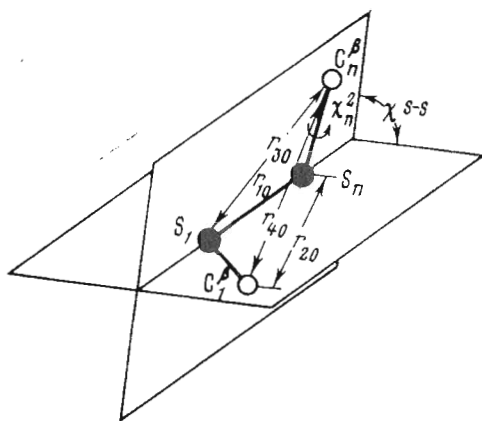


Рис. 1. Дисульфидный мостик в *гош*-конфигурации:  $r_{10}=2,40 \text{ \AA}$ ;  $r_{20}=r_{30}=3,05 \text{ \AA}$ ;  $r_{40}=3,85 \text{ \AA}$

Геометрические параметры предпочтительных конформаций цикла тетрапептида  
 $\overline{\text{Cys}^1-(\text{Ala})_2-\text{Cys}^4}$ 

Тип	Конформация	$E_{\text{отн.}}$ , ккал/моль	Cys <sup>1</sup>				Ala <sup>2</sup>		Ala <sup>3</sup>	
			$\varphi_1$	$\psi_1$	$\chi_1^1$	$\chi_1^2$	$\varphi_2$	$\psi_2$	$\varphi_3$	$\psi_3$
<i>e</i> <i>f</i> <i>e</i>	<i>B-B-L-B</i>	0	-100	156	64	170	-80	70	58	68
	<i>B-R-R-L</i>	3,7	-100	134	45	150	-71	-76	-77	-43
<i>e</i> <i>f</i> <i>f</i>	<i>B-R-R-B</i>	1,0	-100	110	177	-150	-67	-47	-59	-35

Тип	Конформация	$E_{\text{отн.}}$ , ккал/моль	Cys <sup>1</sup>				$\chi^{\text{S-S}}$	Расстояние, Å			
			$\varphi_1$	$\psi_1$	$\chi_1^1$	$\chi_1^2$		S <sub>1</sub> -S <sub>4</sub>	C <sub>1</sub> <sup>β</sup> ...S <sub>4</sub>	C <sub>4</sub> <sup>β</sup> ...S <sub>1</sub>	C <sub>1</sub> <sup>β</sup> ...C <sub>4</sub> <sup>β</sup>
<i>e</i> <i>f</i> <i>e</i>	<i>B-B-L-B</i>	0	-94	150	65	-85	-60	2,00	3,10	2,92	3,51
	<i>B-R-R-L</i>	3,7	59	61	-139	100	-60	2,00	3,14	2,94	3,51
<i>e</i> <i>f</i> <i>f</i>	<i>B-R-R-B</i>	1,0	-78	80	-50	80	-50	2,04	3,01	2,93	3,32

остаточных взаимодействий имеет стабилизирующий характер: *B-B-B* (-3,5 ккал/моль; *ee*), *R-L-B* (-3,5 ккал/моль; *ee*) и *B-R-B* (-1,2 ккал/моль; *ef*). Геометрия дисульфидной связи в этих конформациях удовлетворительно соответствует экспериментальным данным, однако связи

$\text{C}_1^\beta \dots \text{S}_1$  и  $\text{C}_3^\beta \dots \text{S}_3$  во всех случаях находятся в *транс*-положении, т. е. в максимуме торсионного потенциала  $E(\chi^{\text{S-S}})$ . Энергия наиболее предпочтительной циклической конформации *B-B-B* по сравнению с линейной *B-B-B* выше на 3 ккал/моль. Это минимальный дестабилизирующий эффект образования дисульфидной связи. В других конформациях образование дисульфидной связи сопровождается более резким повышением энергии. Таким образом, и в том случае, когда цистеины разделены в цепи одним остатком, наличие между ними связи S—S практически исключено.

Тетрапептид  $\text{Cys}-(\text{Ala})_2-\text{Cys}$  может принимать 324 конформации, составленные только из низкоэнергетических монопептидных состояний. Они имеют 36 форм основной цепи, которые подразделяются на восемь структурных типов пептидного скелета. Расчет всех вариантов показал, что в подавляющем большинстве случаев образование дисульфидной связи ведет к сильному нарушению стабилизирующих межостаточных взаимодействий. Только у трех конформаций типа *e**f**e* и *e**f**f* суммарная энергия невалентных взаимодействий сохраняется при образовании замкнутой системы отрицательное значение. Геометрические параметры для этих конформаций приведены в табл. 1. Значения двугранных углов основной цепи отвечают на монопептидной карте  $\varphi - \psi$  низкоэнергетическим областям; геометрия дисульфидного мостика удовлетворительно соответствует экспериментальным данным. Пептидная цепь у конформаций *e**f**e* и *e**f**f* имеет преимущественно свернутую форму, обеспечивающую сближенность боковых цепей остатков Cys<sup>1</sup> и Cys<sup>4</sup> и при отсутствии дисульфидной связи. При формах *B-B-L-B*, *B-R-R-L* (*e**f**e*) и *B-R-R-B* (*e**f**f*) и вполне определенных ориентациях боковых цепей остатков Cys возможно валентное связывание атомов серы. При этом сохраняется стабилизирующий характер межостаточных невалентных взаимодействий, но их эффективность понижается на 3—4 ккал/моль. Итак, результаты конформационного анализа тетрапептида позволяют отметить, что, когда цистеины разделены в цепи двумя остатками, условия образования дисульфидной связи более удовлетворительны, чем у ди- и трипептидов. Однако образование связи между крайними остатками Cys в тетрапептиде по-прежнему представляется малове-

роятным: оно невыгодно как в отношении энтропийного, так и в отношении энтальпийного факторов, поскольку сближенность атомов S имеет место лишь в очень малом числе линейных конформаций тетрапептида, а образование цикла сопровождается заметным повышением энергии.

Пептиды  $cyclo[Cys-(Ala)_3-Cys]$  и  $cyclo[Cys-(Ala)_4-Cys]$ . Если начальные приближения формировать (как и в рассмотренных выше случаях) из шести состояний остатков Cys и трех Ala, то количество подлежащих анализу конформаций пентапептида и гексапептида составит соответственно  $\sim 10^3$  и  $\sim 3 \cdot 10^3$  вариантов. Чтобы уменьшить объем вычислительной работы, конформационная задача для этих молекул решалась в два этапа. Вначале рассматривались структуры моделей, в которых остатки Cys были заменены на Ala. У пентапептида они составляют набор из 108 конформационных вариантов, а у гексапептида — из 324. При минимизации их энергии дополнительно подключался потенциал, аналогичный  $E^{S-S}$ , который стягивает атомы  $S^{\beta}$  концевых цистеинов на расстояние 4,3 Å, являющееся промежуточным между расстояниями  $C_1^{\beta} \dots C_i^{\beta}$  у *gosh*- ( $\approx 3,8$  Å) и *trans*- ( $\approx 4,6$  Å) дисульфидных связей. Такой расчет позволяет оценить способность всех возможных форм основных цепей пента- и гексапептида к образованию S—S-мостика. Для дальнейшего анализа первой молекулы были отобраны 27, а второй — 63 варианта. Их исследование не отличается от описанного нами для более простых пептидов. Каждая из отобранных структур рассчитывалась при девяти возможных взаимных ориентациях боковых цепей крайних остатков  $Cys^1$  и  $Cys^5$  ( $Cys^6$ ).

Найденные для пентапептида с дисульфидной связью 1—5 все стабильные конформации приведены в табл. 2. Они имеют 17 различных форм основной цепи структурных типов *e* и *eff*. Для наиболее предпочтительных структур каждого типа в табл. 3 даны геометрические параметры. Результаты расчета прежде всего свидетельствуют о резко возросшей вероятности образования S—S-мостика с включением между цистеинами еще одного остатка.

Циклические конформации пентапептида очень неравномерно распределяются в энергетической шкале. В интервал 0—5 ккал/моль попадают лишь две конформации с  $E_{отн}$  0 и 4,9 ккал/моль, а в интервал 5—10 ккал/моль — около 30. Глобальная структура приблизительно на 5 ккал/моль предпочтительнее следующей за ней конформации. Такой разрыв в энергии весьма значителен для оценки конформационного состояния пентапептида  $Cys-(Ala)_3-Cys$ . Однако при использовании полученных данных для анализа пентапептида иного аминокислотного состава не меньший интерес может представить каждая конформация из набора, приведенного в табл. 2. Например, при замене Ala в третьем или четвертом положении на Pro форма основной цепи глобальной структуры *B-R-B-L-L* становится нереальной и актуальными оказываются многие другие конформации с величинами  $E_{отн} > 5$  ккал/моль.

Несколько неожиданным результатом расчета явилось наличие в глобальной структуре, а также в целом ряде других конформаций циклопептида остатков в *L*-форме, которая, как правило, менее выгодна по сравнению с *B*- и *R*-формами. Из расчета следует, что монопептидная энергия остатка в *L*-форме в данном случае не превышает энергию соседних в цикле остатков в *B*- или *R*-форме. Это объясняется спецификой циклической системы  $cyclo[Cys-(Ala)_3-Cys]$ , образование которой требует отклонения углов  $\varphi$ ,  $\psi$  от своих оптимальных значений. Углы  $\varphi$ ,  $\psi$  областей *B* и *R* подвержены изменению в большей степени, поскольку область *L* имеет меньшую площадь и более резкий профиль потенциальной поверхности.

Глобальная структура циклопептида  $\overline{B-R-B-L-L}$  обладает свернутой формой основной цепи (*eff*; рис. 2), при которой имеет место сближенность остатков и реализация эффективных взаимодействий между

## Энергия невалентных взаимодействий предпочтительных конформаций

циклопентапептида  $\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_3\text{-Cys}^5$ 

Тип	Форма	$E_{\text{отн}}$ , ккал/моль	Значение углов $\chi_1^1, \chi_5^1$ остатков $\text{Cys}^1, \text{Cys}^5$									
			1,1	1,2	1,3	2,1	2,2	2,3	3,1	3,2	3,3	
<i>efff</i>	<i>B-R-B-L-L</i>	0	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-14,8
	<i>B-B-L-L-L</i>	5,5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>eeje</i>	<i>B-B-B-L-B</i>	4,9	-3,6	*	-9,6	*	*	-5,6	*	*	-9,3	*
	<i>B-B-R-B-B</i>	5,1	*	*	-7,5	*	-9,7	-7,5	*	-5,8	*	*
	<i>B-B-R-R-L</i>	7,8	*	*	-4,7	*	-7,0	*	*	*	*	-4,7
	<i>R-L-B-L-B</i>	8,8	-2,6	*	-6,0	-5,5	*	*	*	*	*	*
<i>efefj</i>	<i>B-B-L-R-B</i>	5,1	-9,0	*	-8,4	*	*	-2,5	-9,2	*	*	-9,7
	<i>R-B-L-L-B</i>	6,8	-8,0	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>efje</i>	<i>B-L-L-L-B</i>	10,4	*	*	*	*	*	-4,4	*	*	*	*
	<i>B-R-R-B-B</i>	6,8	*	*	*	*	*	*	-6,6	-8,0	*	*
<i>efec</i>	<i>B-B-L-B-B</i>	6,9	*	*	-5,0	*	*	-7,9	*	*	*	*
	<i>B-B-L-R-L</i>	7,6	*	*	-7,2	*	*	-6,4	*	*	*	*
<i>feff</i>	<i>R-B-R-R-B</i>	7,0	*	-7,3	*	*	*	-7,8	*	*	*	*
	<i>B-B-R-R-B</i>	7,1	*	-4,9	*	-7,7	*	*	*	-1,9	-2,2	*
<i>feje</i>	<i>R-B-B-L-B</i>	7,3	*	*	*	*	-7,5	*	*	*	*	*
	<i>R-B-L-L-L</i>	8,7	*	*	-6,1	*	*	*	*	*	*	*
<i>ffff</i>	<i>R-R-B-L-L</i>	10,2	*	*	*	*	*	-4,6	*	*	*	*

Примечание. Индексы 1, 2, 3 соответствуют значениям каждого из двугранных углов  $\chi_1^1, \chi_5^1 \sim 60, 180$  и  $-60^\circ$ . Звездочки отвечают конформациям высокой энергии.

ними. Связи  $\text{C}^{\beta}\text{-S}$  дисульфидного мостика находятся в *gash*-положении ( $\chi^{\beta\text{-S}} \approx 90^\circ$ ), отвечающем минимуму торсионного потенциала; расчетные геометрические параметры мостика хорошо совпадают с опытными значениями. Помимо этого остатки  $\text{Cys}^1$  и  $\text{Cys}^5$  осуществляют эффективные невалентные взаимодействия между собой и с остатками Ala, суммарный эффект которых равен  $-9,3$  ккал/моль. Минимальная энергия глобальной конформации для циклопентапептида обусловлена наилучшей согласованностью между всеми видами взаимодействий.

Конформационный анализ  $\text{Cys-(Ala)}_4\text{-Cys}$  свидетельствует о чрезвычайно больших конформационных возможностях гексапептида образовывать дисульфидную связь. Набор его циклических структур с энергией  $E_{\text{отн}}$  от 0 до 10 ккал/моль включает в себя более 70 конформаций. Они имеют 27 форм основной цепи и распадаются по 14 типам пептидного скелета (табл. 4, рис. 3). Почти все приведенные в табл. 4 формы основной цепи гексапептида в отличие от форм цепи пентапептида предрасположены образовывать дисульфидную связь при нескольких сочетаниях ориентаций боковых цепей  $\text{Cys}^1$  и  $\text{Cys}^6$ . Значительная лабильность гексапептидного цикла проявляется также в более равномерном энергетическом распределении конформаций. В интервал относительной энергии 0–5 ккал/моль попадает здесь 14 конформаций восьми форм основной цепи. Если пространственное строение пентапептида с дисульфидной связью 1–5 детерминировано практически однозначным образом ( $\overline{B-R-B-L-L}$ ; табл. 2, 3),

то у его гомолога  $\text{cyclo}[\text{Cys-(Ala)}_4\text{-Cys}]$  можно ожидать в тех же условиях равновесие нескольких конформаций. При структурном исследовании гексапептидов с остатками разной природы между  $\text{Cys}^1$  и  $\text{Cys}^6$  нельзя исключить из рассмотрения ни один из 74 вариантов, представленных в табл. 4. Для самых низкоэнергетических конформаций, предрасположенных к образованию цистиновой пары (рис. 3), в табл. 5 приведены значения двугранных углов и геометрические параметры дисульфидной связи.

Ориентировочную оценку вероятности образования S–S-мостика в

## Геометрические параметры предпочтительных конформаций циклопентапептида



Тип	Конформация	E <sub>отн.</sub> , ккал/моль	Cys <sup>1</sup>				Ala <sup>2</sup>		Ala <sup>3</sup>		Ala <sup>4</sup>	
			φ <sub>1</sub>	ψ <sub>1</sub>	χ <sub>1</sub> <sup>1</sup>	χ <sub>1</sub> <sup>2</sup>	φ <sub>2</sub>	ψ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	ψ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	ψ <sub>4</sub>
<i>efff</i>	<i>B-R-B-L-L</i>	0	--89	80	--69	--123	--84	--64	--91	62	53	58
<i>eefe</i>	<i>B-B-B-L-B</i>	4,9	--99	107	171	--114	--100	31	105	62	49	42
<i>efef</i>	<i>B-B-L-R-B</i>	5,1	--89	87	--70	--112	--74	73	60	32	--103	--49
<i>fffe</i>	<i>R-B-L-L-B</i>	6,8	--70	--68	60	--57	--90	68	58	69	63	70
<i>efje</i>	<i>B-R-R-B-B</i>	6,8	--89	85	--74	--50	--92	--80	--114	--71	--93	84
<i>ejee</i>	<i>B-B-L-B-B</i>	6,9	--99	113	175	143	--80	55	53	26	--109	39
<i>feff</i>	<i>R-B-R-R-B</i>	7,0	--72	--102	172	--161	--171	171	--47	--40	--49	--38
<i>eeff</i>	<i>B-B-R-R-B</i>	7,1	--99	120	--175	--10	--116	177	--47	--36	--51	--39
<i>feje</i>	<i>R-B-B-L-B</i>	7,3	--71	--94	174	--150	--150	165	--58	115	69	54
<i>ffff</i>	<i>R-B-L-L-L</i>	8,7	--71	--80	54	--50	--98	75	63	65	65	38

Тип	Конформация	E <sub>отн.</sub> , ккал/моль	Cys <sup>5</sup>				χ <sup>S-S</sup>	Расстояние, Å			
			φ <sub>5</sub>	ψ <sub>5</sub>	χ <sub>5</sub> <sup>1</sup>	χ <sub>5</sub> <sup>2</sup>		S <sub>1</sub> —S <sub>5</sub>	C <sub>1</sub> <sup>β</sup> ...S <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> <sup>β</sup> ...S <sub>1</sub>	C <sub>1</sub> <sup>β</sup> ...C <sub>5</sub> <sup>β</sup>
<i>efff</i>	<i>B-R-B-L-L</i>	0	55	61	--61	--49	91	2,07	3,05	3,13	3,91
<i>eefe</i>	<i>B-B-B-L-B</i>	4,9	--93	80	--56	149	15	1,78	3,16	3,14	3,72
<i>efef</i>	<i>B-B-L-R-B</i>	5,1	--80	80	--53	129	--55	1,97	3,06	3,12	3,54
<i>fffe</i>	<i>R-B-L-L-B</i>	6,8	--92	150	66	--158	130	1,96	3,09	3,04	4,41
<i>efje</i>	<i>B-R-R-B-B</i>	6,8	--95	116	--175	165	--29	1,92	3,09	3,18	3,48
<i>ejee</i>	<i>B-B-L-B-B</i>	6,9	--109	80	--66	72	159	2,12	2,97	3,10	4,49
<i>feff</i>	<i>R-B-R-R-B</i>	7,0	--91	118	--54	126	39	1,95	3,14	3,10	3,47
<i>eeff</i>	<i>B-B-R-R-B</i>	7,1	--97	150	63	120	60	2,30	2,91	3,35	4,53
<i>feje</i>	<i>R-B-B-L-B</i>	7,3	--101	120	--175	169	57	2,06	3,12	3,05	3,44
<i>ffff</i>	<i>R-B-L-L-L</i>	8,7	37	62	--63	--80	160	2,10	3,06	3,03	4,53

пептидах  $\text{Cys}^1-(\text{Ala})_{n-2}-\text{Cys}^n$  ( $n=2-6$ ) дает сопоставление величин энергии внутри- и межостаточных взаимодействий глобальных циклических конформаций и соответствующих им структур с развернутой формой основной цепи ( $\beta$ -складчатый лист). Как видно из табл. 6, образование дисульфидной связи становится предпочтительным по энергии невалентных взаимодействий между остатками, начиная с пентапептида. Здесь происходит и энтропийный скачок — резкое увеличение конформаций, удовлетворяющих стерическим условиям образования S—S-мостика. Следующее из этих данных заключение отвечает реальной ситуации, касающейся дисульфидных связей в белках. Из литературы [17] известно лишь несколько примеров образования S—S-связей на тетрапептидном белковом участке, причем почти все они включают остаток Gly. Число связей на пентапептидном участке значительно возрастает. Еще чаще встречаются в белках цистинсодержащие гексапептидные циклы. Однако нам не известно ни одного случая образования дисульфидной связи между цистеинами, находящимися в белковой цепи в положениях 1—2 и 1—3.

Найденные наборы структур пента- и гексапептидных циклов с S—S-мостиком существенно облегчают расчет пространственного строения соответствующих природных молекул или отдельных фрагментов любого аминокислотного состава. Так, в случае пентапептидов  $\text{cyclo}[\text{Cys}-(\text{X})_3-\text{Cys}]$  из 972 возможных структурных вариантов требуется рассмотрение лишь 33 циклических форм пептидного остова, замкнутого дисульфидной

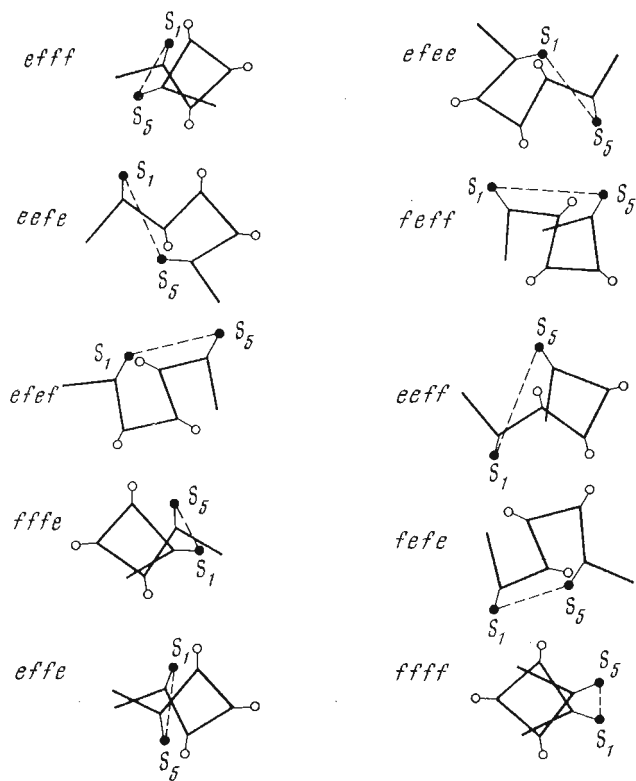
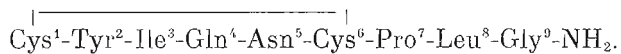


Рис. 2. Структурные типы пептидного остова пентапептида  
 $cyclo[Cys-(Ala)_3-Cys]$

связью, а в случае гексапептидов  $cyclo[Cys-(X)_4-Cys]$  вместо 2916 — только 74 (табл. 6), энергия которых попадает в широкий интервал 0—10 ккал/моль. В настоящем сообщении показано использование результатов расчета модельного пептида  $cyclo[Cys-(Ala)_4-Cys]$  для конформационного анализа нейрогипофизарного гормона окситоцина, стимулирующего сокращение матки и секрецию молока.

*Окситоцин.* Молекула построена из девяти аминокислотных остатков, в том числе двух цистеинов, образующих дисульфидный мостик 1—6 [18, 19]:



Пространственное строение окситоцина рассматривалось неоднократно главным образом экспериментально. Наиболее детально изучены спектры ЯМР окситоцина и его аналогов в различных растворителях [20—36], а также свободных циклического гексапептидного и линейного С-концевого фрагментов [29, 30]. Кроме того, для окситоцина получены кривые кругового дихроизма [31], спектры комбинационного рассеяния [32, 33] и исследована кинетика дейтерообмена пептидных протонов [21]. В результате были установлены *gosh*-ориентация связей  $C^\beta-S$  дисульфидного мостика [32, 33] и *транс*-конфигурация пептидной группы  $Cys^6-Pro^7$  [34], определены интервалы возможных значений двугранных углов вращения вокруг  $NH-C^\alpha N$  [20, 21, 23], найдена система внутримолекулярных водородных связей [21, 23]. Что же касается геометрии молекулы окситоцина и ее конформационных возможностей, то вся совокупность имеющихся опытных данных не позволяет сделать достаточно обоснованных количественных заключений.



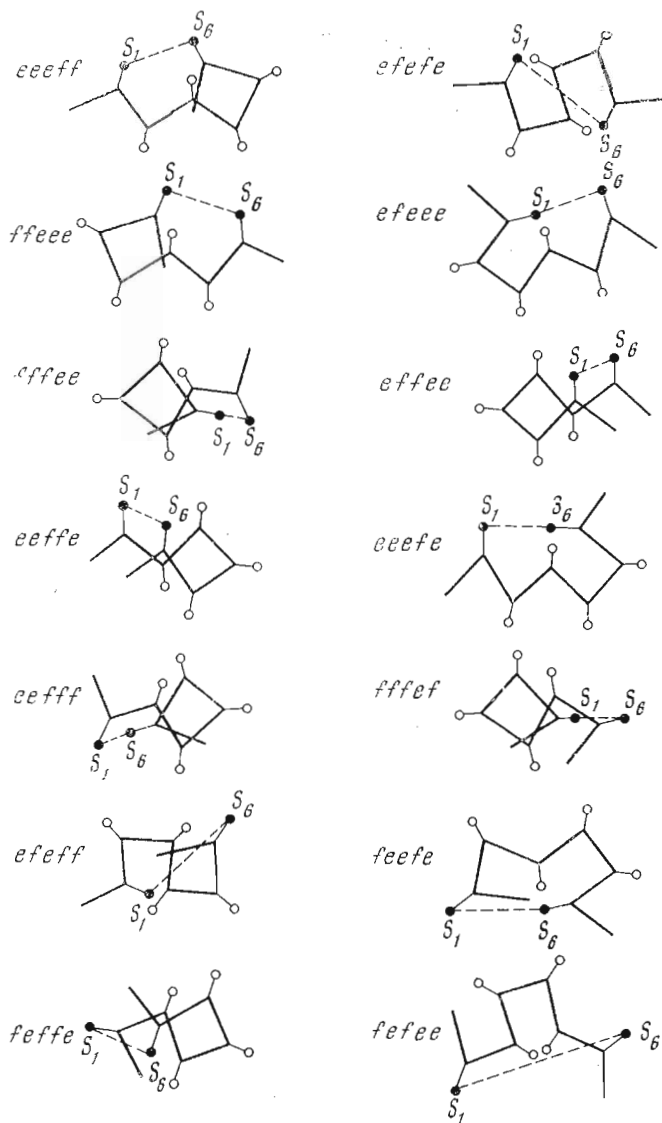


Рис. 3. Структурные типы пептидного остова гексапептида  $\text{cyclo}[\text{Cys}^6\text{-(Ala)}_4\text{-Cys}^1]$

Первая структурная модель окситоцина, согласующаяся с рядом известных экспериментальных фактов, была предложена в работах Уолтера и соавт. [35, 36]. Модель состоит из двух взаимодействующих между собой  $\beta$ -изгибов: первый включает в себя последовательность  $\text{Tyr}^2\text{-Ile}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5$ , стабилизированную водородными связями  $(\text{Tyr}^2)\text{NH} \dots \text{OC}(\text{Asn}^5)$  и  $(\text{Tyr}^2)\text{CO} \dots \text{HN}(\text{Asn}^5)$ , а второй — последовательность  $\text{Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Leu}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$  с водородной связью  $(\text{Cys}^6)\text{CO} \dots \text{HN}(\text{Gly}^9)$ . Оба поворота цепи скреплены водородной связью между карбонильной группой боковой цепи  $\text{Asn}^5$  и  $\text{HN}(\text{Leu}^8)$ . Предложенная модель имеет в значительной степени качественный характер, поскольку поворот основной цепи как в циклической части, так и в С-конце может быть реализован с помощью различных комбинаций конформационных состояний остатков.

Котельчук с соавт. [37] предприняли попытку, которую, однако, нельзя признать удачной, количественно описать пространственное строение окситоцина. В основу расчета была положена только структурная модель Уолтера с соавт. [35, 36], причем даже в рамках этой модели было рас-

Энергия (ккал/моль) невалентных взаимодействий предпочтительных конформаций циклогексапептида  $\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_4\text{-Cys}^6$

Тип	Форма	$E_{\text{отн}}$ , ккал/ моль	Значение углов $\chi_1^1$ , $\chi_6^1$ остатков $\text{Cys}^1$ , $\text{Cys}^6$								
			1,1	1,2	1,3	2,1	2,2	2,3	3,1	3,2	3,3
eeeff	B-B-B-R-R-B	0	-15,5	-17,7	-9,1	-12,3	*	*	*	*	*
	R-L-B-R-R-B	4,1	*	-13,6	*	-7,1	*	-13,5	*	-11,8	-8,4
	B-B-B-B-L-L	8,2	*	*	*	*	-9,5	*	*	*	*
ffeee	R-R-B-B-B-B	1,6	*	*	*	*	*	-16,1	*	*	-15,0
	R-B-L-B-B-B	6,4	*	*	-8,8	*	*	*	-9,5	*	-11,3
	R-B-L-L-B-B	2,3	*	*	-12,9	*	*	*	*	*	-15,4
fffee	B-L-L-L-B-B	3,3	-14,4	*	*	-13,6	*	*	*	*	*
	R-R-R-B-B-B	4,9	*	*	*	-8,3	*	*	-12,8	*	-11,2
	B-B-R-R-B-B	3,1	*	*	*	*	-14,6	*	*	*	*
eeffe	B-B-B-L-L-B	5,9	-11,0	-11,8	*	*	*	*	*	*	*
	B-B-R-R-R-B	4,1	*	*	*	-13,6	*	-13,2	*	*	*
	B-B-R-R-B-L	9,9	*	*	*	*	*	*	*	-7,8	*
ejeff	B-R-B-R-R-B	5,1	-6,1	*	-3,4	*	-12,6	*	-10,2	-12,4	-5,3
	B-B-L-R-R-B	6,9	-10,8	*	*	*	*	*	*	*	*
	R-B-R-R-B-B	5,5	*	*	*	-7,0	-12,2	-8,0	*	*	*
feffe	R-L-L-B-L-B	5,6	-10,4	*	*	-12,1	*	*	*	*	-9,5
	B-R-B-R-B-B	6,5	-10,3	*	*	*	*	-11,2	-11,2	*	*
	R-L-L-B-B-B	5,5	*	*	*	-11,2	*	-10,7	-12,2	*	-12,2
efeef	B-B-L-B-B-B	6,5	-11,1	*	-9,0	*	*	*	-11,2	*	-11,2
	B-R-B-B-B-B	10,0	*	*	*	*	*	*	*	-4,9	-7,7
	B-R-R-B-B-B	5,6	-9,3	*	-9,5	*	*	-7,0	-11,0	*	-12,1
eeefe	R-L-B-B-L-B	5,9	-9,5	-11,8	*	-8,6	-9,6	*	*	*	*
	R-L-B-R-B-B	6,0	-11,1	-11,7	-10,9	*	-10,9	-9,9	*	*	*
	B-B-B-R-B-B	7,6	-9,9	-10,1	-9,5	-6,7	-5,0	-2,7	-7,6	*	*
fffej	R-B-L-L-R-B	6,0	*	*	-11,7	*	*	*	*	*	*
	B-L-B-R-B-B	7,8	*	*	-9,9	-2,0	*	*	*	*	*
	R-B-R-B-B-B	8,9	-7,8	*	*	-8,8	*	-8,0	*	*	*

Примечание. Индексы 1, 2, 3 соответствуют значениям каждого из двугранных углов  $\chi_1^1$  и  $\chi_6^1 \sim 60, 180$  и  $-60^\circ$ . Звездочки отвечают конформациям высокой энергии.

смотрено весьма ограниченное число вариантов, касающихся к тому же лишь основной цепи. Авторы пришли к заключению о невозможности существования в гексапептидном цикле двух водородных связей.

Весьма спорным представляется подход к конформационному исследованию окситоцина, вазопрессина и ряда других нейрогипофизарных гормонов, использованный Хонигом и соавт. [38]. Во-первых, он основан на методе статистического анализа Кабата и Ву [39, 40], обладающего не очень высокой достоверностью предсказания [41, 42]. Во-вторых, поиск конформаций базируется на предположении о совпадении пространственного строения всех рассматриваемых молекул. Такое предположение отнюдь не является очевидным, поскольку исследованные гормоны отличаются природой аминокислотных остатков в положениях 3, 4 и 8 и обладают различной биологической функцией, что может быть обусловлено их разными конформационными свойствами. Одна из предложенных в данной работе структур построена с использованием данных ЯМР. Ряд других структур этой же молекулы предложен на основе того же метода Брестером и соавт. [29]. Однако все предпринятые попытки убеждают в том, что имеющийся экспериментальный материал недостаточен для ответа на вопрос о реальном конформационном состоянии окситоцина и других гормонов нейрогипофиза. Несколько стерически разрешенных конформаций окситоцина было предложено в работах [29, 37, 38], большинство которых не противоречит известным опытным фактам. Однако осталось неясно, являются ли они единственно возможными и какие из них обладают большей

Таблица 5

Геометрические параметры предпочтительных конформаций циклогексапептида  
Cys<sup>1</sup>-(Ala)<sub>4</sub>-Cys<sup>6</sup>

Тип	Конформация	E <sub>отн</sub> , ккал/ /моль	Cys <sup>1</sup>				Ala <sup>2</sup>		Ala <sup>3</sup>		Ala <sup>4</sup>	
			φ <sub>1</sub>	ψ <sub>1</sub>	χ <sub>1</sub> <sup>1</sup>	χ <sub>1</sub> <sup>2</sup>	φ <sub>2</sub>	ψ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	ψ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	ψ <sub>4</sub>
eeff	B-B-B-R-R-R	0	--120	120	60	--170	--111	84	--152	150	--48	--44
ffee	R-R-B-B-B-B	1,6	--51	--37	180	39	--48	--43	--94	54	--160	161
fffe	R-B-L-L-B-B	2,3	--83	--66	--56	66	--124	113	56	38	64	32
eeffe	B-B-R-R-B-B	3,1	--120	122	179	69	--119	143	--54	--37	--48	--80
eefff	B-B-R-R-R-B	4,1	--120	126	180	50	--114	129	--46	--35	--57	--58
ejeff	B-R-R-R-B-B	5,1	--120	138	--169	173	--46	--35	--103	129	--60	--46
fejfe	R-B-R-R-B-B	5,5	--80	--64	180	--153	--123	128	--70	--48	--63	--79
ejeje	R-L-L-B-L-B	5,6	--80	--66	173	32	54	29	55	43	--119	113
cfeee	R-L-L-B-B-B	5,5	--80	--54	--60	--89	65	67	62	41	--122	156
efjee	B-R-R-B-B-B	5,6	--120	120	--59	169	--88	--41	--58	--76	--111	165
eeefe	R-L-B-B-L-B	5,9	--80	--50	55	172	58	40	--116	158	--73	133
fffef	R-B-L-L-R-B	6,0	--79	--67	58	--140	--130	113	52	41	61	36
feeje	B-L-B-R-B-B	7,8	--124	95	60	--86	45	25	--146	139	--52	--50
fejfe	R-B-R-B-B-B	8,9	--80	--87	177	160	--147	173	--37	--45	--102	137

Тип	Конформация	E <sub>отн</sub> , ккал/ /моль	Ala <sup>5</sup>		Cys <sup>6</sup>				χ <sup>S-S</sup>	Расстояние, Å			
			φ <sub>5</sub>	ψ <sub>5</sub>	φ <sub>6</sub>	ψ <sub>6</sub>	χ <sub>6</sub> <sup>1</sup>	χ <sub>6</sub> <sup>2</sup>		S <sup>1</sup> ...S <sup>2</sup>	C <sup>β</sup> <sub>1</sub> ...S <sup>2</sup>	C <sup>β</sup> <sub>6</sub> ...S <sup>1</sup>	C <sup>β</sup> <sub>1</sub> ...C <sup>β</sup> <sub>6</sub>
eeff	B-B-B-R-R-R	0	--69	--62	--120	109	178	--57	--71	1,88	3,13	3,09	3,90
ffee	R-R-B-B-B-B	1,6	--88	54	--65	120	--57	174	--172	1,96	3,19	2,78	4,50
fffe	R-B-L-L-B-B	2,3	--132	122	--122	110	--65	--87	107	2,11	2,93	3,07	3,94
eeffe	B-B-R-R-B-B	3,1	--131	104	--125	120	180	160	--117	1,95	3,01	3,00	4,19
eefff	B-B-R-R-R-B	4,1	--79	--67	--118	110	60	79	170	2,02	2,89	3,12	4,52
ejeff	B-R-R-R-B-B	5,1	--53	--28	--92	123	164	--125	88	2,27	3,14	2,98	3,68
fejfe	R-B-R-R-B-B	5,5	--130	121	--119	110	--179	117	69	2,01	3,14	3,14	3,76
ejeje	R-L-L-B-L-B	5,6	49	26	--136	120	55	122	97	1,96	3,04	3,17	4,11
efjee	R-L-L-B-B-B	5,5	--84	109	--120	120	--60	146	--139	2,04	3,07	2,95	4,37
cfeee	B-R-R-B-B-B	5,6	--80	127	--115	120	--60	138	--99	2,04	2,87	2,98	3,71
eeefe	R-L-B-B-L-B	5,9	66	42	--108	110	177	--150	--114	1,96	3,01	3,08	4,20
fffef	R-B-L-L-R-B	6,0	--73	--43	--104	110	--59	77	74	2,16	3,18	2,95	3,53
feeje	B-L-B-R-B-B	7,8	--120	106	--123	120	180	142	84	1,98	3,21	3,07	4,00
fejfe	R-B-R-B-B-B	8,9	--63	131	--115	110	64	--116	117	1,99	3,03	3,24	4,38

Таблица 6

Энергия внутри- и межзостаточных невалентных взаимодействий  
в конформациях Cys-(Ala)<sub>n</sub>-Cys

Пептид	E, ккал/моль		ΔE	Число возможных конформаций с S-S-связью
	без S-S-связи	с S-S-связью		
Cys <sup>1</sup> -Cys <sup>2</sup>	-3,2	-	-	0
Cys <sup>1</sup> -Ala <sup>2</sup> -Cys <sup>3</sup>	-6,5	-3,5	3,0	3
Cys <sup>1</sup> -Ala <sup>2</sup> -Ala <sup>3</sup> -Cys <sup>4</sup>	-9,8	-7,5	2,3	3
Cys <sup>1</sup> -Ala <sup>2</sup> -Ala <sup>3</sup> -Ala <sup>4</sup> -Cys <sup>5</sup>	-12,6	-14,8	-2,2	33
Cys <sup>1</sup> -Ala <sup>2</sup> -Ala <sup>3</sup> -Ala <sup>4</sup> -Ala <sup>5</sup> -Cys <sup>6</sup>	-15,2	-17,7	-2,5	74

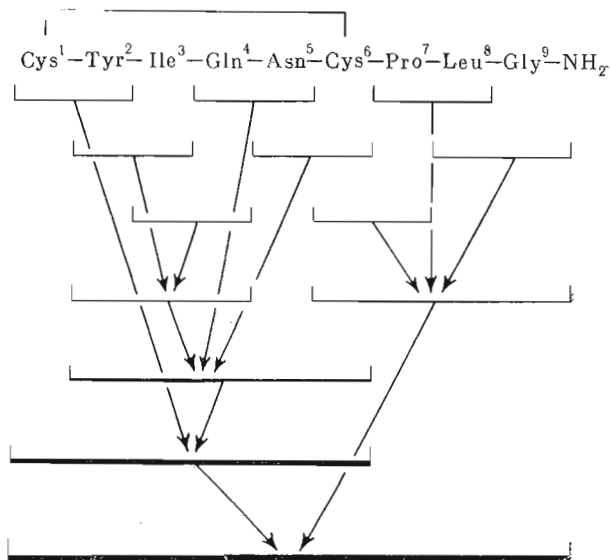


Рис. 4. Схема расчета конформаций окситоцина

предпочтительностью. Основная экспериментальная информация, касающаяся пространственного строения молекулы, использованная в работах [29, 32, 37], — это значения вицинальных констант  $^3J_{\text{NH-C}\alpha\text{H}}$ , которые определяют в каждом случае лишь области двугранного угла  $\varphi$ . Как отмечено в работе [43], найденному набору значений вицинальных констант удовлетворяют около  $10^3$  структур N-концевого гексапептидного фрагмента окситоцина, многие из которых могут быть замкнутыми. Таким образом, имеющиеся экспериментальные и теоретические исследования не устраивали неопределенность в отношении пространственного строения окситоцина и тем более других нейрогипофизарных гормонов. Это обстоятельство послужило причиной выбора окситоцина, вазопрессина, вазотоцина и мезотоцина в качестве объектов теоретического конформационного анализа, использующего результаты расчета модельного цистинсодержащего гексапептида. В настоящем сообщении рассмотрена молекула окситоцина. Совсем недавно, уже после окончания нашей работы, в литературе были опубликованы результаты расчета конформаций окситоцина Никифоровичем и соавт. [43]. Они будут обсуждены ниже при анализе полученных нами результатов.

Изучению пространственного строения всей молекулы окситоцина предшествует независимое рассмотрение двух ее частей: гексапептидного участка  $\text{cyclo}(\text{Cys}^1 - \text{Cys}^6)$  и линейного тетрапептидного  $\text{Cys}^6 - \text{Gly}^9 - \text{NH}_2$ . Выше отмечалось, что полученные нами данные для модельного соединения  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1 - (\text{Ala})_4 - \text{Cys}^6]$  значительно сокращают (приблизительно в 40 раз) количество подлежащих расчету структурных вариантов первого окситоцинового участка. Тем не менее его анализ, учитывающий все возможные конформационные состояния боковых цепей остатков между  $\text{Cys}^1$  и  $\text{Cys}^6$ , все еще остается весьма громоздким и поэтому требует фрагментарного подхода [7, 8]. Схема деления аминокислотной последовательности окситоцина на фрагменты и порядок рассмотрения их конформационных возможностей приведены на рис. 4. В табл. 7 отмечены конформационные состояния монопептидов, положенных в основу расчета дипептидных фрагментов. Они представляют собой предпочтительные конформации соответствующих молекул метиламидов N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот, энергия которых находится в интервале 0–2,0 ккал/моль. Мы не будем останавливаться на

Таблица 7

Низкоэнергетические конформации метиламидов  
N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот

Остаток	Форма основной цепи	Число конформационных состояний	Литературная ссылка
Tyr <sup>2</sup>	R, B, L	18	[49]
Ile <sup>3</sup>	R, B, L	18	[53]
Gln <sup>4</sup>	R, B, L	54	[50]
Asn <sup>5</sup>	R, B, L	18	[51]
Pro <sup>6</sup>	R, B	2	[53]
Leu <sup>8</sup>	R, B, L	18	[52]
Gly	R, B, L, P	4	[53]

всех промежуточных стадиях анализа окситоцина, а сразу обратимся к результатам расчета его циклического гекса- и линейного тетрапептидного участка.

Исходные приближения фрагмента  $cyclo(Cys^1-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys^6)$  сформированы из предпочтительных состояний  $Cys^1-Tyr^2$  и  $Tyr^2-Cys^6$ , комбинации которых отвечают 74 циклическим конформациям моделей молекулы  $cyclo[Cys^1-(Ala)_4-Cys^6]$  (табл. 4). Всего было рассчитано ~300 структурных вариантов участка  $cyclo(Cys^1-Cys^6)$  окситоцина. Следовательно, каждая из 27 форм пептидного остова, обеспечивающая образование дисульфидной связи, была представлена несколькими низкоэнергетическими конформациями, которые различались между собой ориентациями боковых цепей не только цистеинов, но и других остатков. Минимизация энергии при варьировании всех двугранных углов  $\varphi$ ,  $\psi$  и  $\chi$  выявила резкую энергетическую дифференциацию конформаций фрагмента  $cyclo(Cys^1-Cys^6)$ .

Наиболее предпочтительные конформации восьми форм основной цепи циклического гексапептида с величинами  $E_{отн}=0-12,0$  ккал/моль были включены в расчет всей молекулы окситоцина.

Интересно, что глобальная конформация данного фрагмента имеет форму основной цепи  $B-B-R-B-B$  (*eeffe*), которая отвечает одной из самых выгодных конформаций модельной молекулы  $cyclo[Cys^1-(Ala)_4-Cys^6]$  ( $E_{отн}=3,1$  ккал/моль; табл. 4). Энергия стабилизирующих невалентных взаимодействий модельного соединения в этой конформации равна  $-14,6$  ккал/моль, причем  $-7,6$  ккал/моль вносят внутримолекулярные, а  $-7,0$  ккал/моль — межостаточные взаимодействия. У конформации гексапептидного цикла окситоцина с той же формой основной цепи и той же конфигурацией мостика S—S энергия стабилизации составляет  $-42,1$  ккал/моль; на долю внутримолекулярных контактов приходится  $-18,5$  ккал/моль, а доля межостаточных составляет  $-23,6$  ккал/моль. Для окситоцинового цикла величины  $-7,6$  и  $-7,0$  ккал/моль можно рассматривать в качестве максимальных стабилизирующих эффектов соответствующих скелетных взаимодействий, т. е. взаимодействий между элементами основной цепи, включающими группы  $C^{\beta}H_2$ , и дисульфидным мостиком. Поэтому разности между энергией внутри- и межостаточных контактов в пептидах  $cyclo(Cys^1-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys^6)$  и  $cyclo[Cys^1-(Ala)_4-Cys^6]$  (соответственно  $-10,9$  и  $-16,6$  ккал/моль) являются минимальными вкладками взаимодействий боковых цепей (точнее, атомных групп при  $C^{\beta}H_2$ ) остатков в положениях 2—5. Значительность этих величин указывает на

Предпочтительные конформации октотоина Cys<sup>1</sup>-Tyr-Gln-Phe-Gln-Asn-Cys<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub>

Тип	Конформация	Э <sub>отн.</sub> ккал/моль	Тип	Конформация	Э <sub>отн.</sub> ккал/моль
<i>eeffeeff</i>	$B_{213}^1-B_{223}^2-R_{22}^3-R_{23}^4-B_{23}^5-B_{31}^6-R_{213}^7-R_{33}^8-B^9$ $R^7-R_{32}^8-B^9$	0	<i>effeeeff</i>	$B_{323}^1-R_{333}^2-R_{32}^3-B_{113}^4-B_{21}^5-B_{21}^6-B_{323}^7-R^7-R_{33}^8-B^9$ $R^7-R_{32}^8-B^9$	1,2
	$R^7-R_{23}^8-B^9$	0,8		$R^7-R_{23}^8-B^9$	2,0
	$R^7-R_{33}^8-L^9$	1,9	<i>effeeefe</i>	$R^7-R_{13}^8-L^9$	6,0
	$R^7-B_{23}^8-L^9$	2,2	<i>fffeeff</i>	$R_{331}^1-R_{222}^2-R_{32}^3-B_{333}^4-B_{21}^5-B_{21}^6-R^7-R_{33}^8-B^9$	7,4
	$R^7-R_{13}^8-L^9$	3,2	<i>eeeffefe</i>	$B_{121}^1-B_{232}^2-B_{32}^3-R_{233}^4-R_{31}^5-B_{233}^6-R^7-B_{12}^8-B^9$	8,3
<i>eeffeeefe</i>	$R^7-B_{12}^8-B^9$	4,7	<i>eefffeee</i>	$B_{212}^1-B_{222}^2-R_{22}^3-R_{223}^4-R_{31}^5-B_{112}^6-B^7-R_{33}^8-L^9$	8,8
	$B^7-B_{33}^8-L^9$	4,0	<i>eefffeef</i>	$B^7-B_{33}^8-L^9$	4,1
<i>eefffeef</i>	$B^7-B_{12}^8-B^9$	5,6	<i>eefffeefe</i>	$B^7-B_{33}^8-L^9$	4,8
<i>eefffeefe</i>	$B^7-R_{33}^8-L^9$	5,8		$R^7-B_{12}^8-B^9$	6,8
		5,7		$B_{221}^1-R_{232}^2-D_{33}^3-R_{333}^4-R_{31}^5-B_{221}^6-B_{221}^7-R^7-B_{12}^8-B^9$	8,8

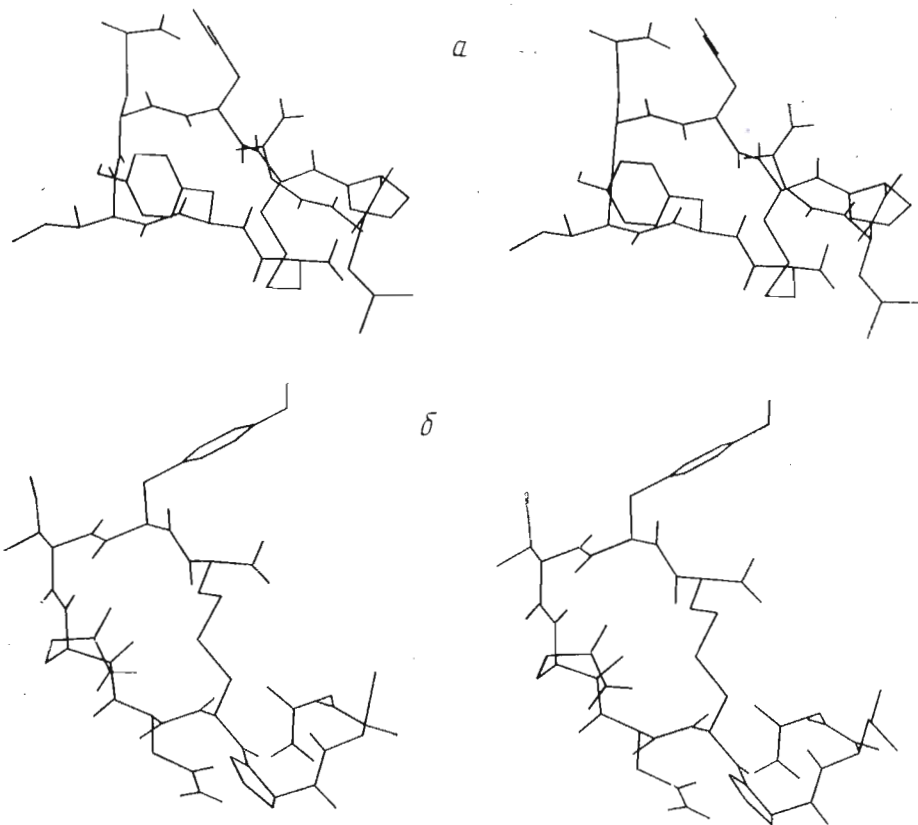


Рис. 5. Стереопроекции конформаций оксикодина типа *eeffeff* с относительной энергией  $E_{отн}=0$  ккал/моль (а) и *effefff* с  $E_{отн}=1,2$  ккал/моль (б)

чрезвычайно большую роль, которую могут играть боковые цепи (иными словами, природа аминокислотных остатков между Cys<sup>1</sup> и Cys<sup>6</sup>) в выборе структуры гексапептидного цикла. Следовательно, в конформационном анализе последовательностей с S-S-мостиком 1-6 необходимо рассматривать все состояния 27 форм основной цепи, приведенных в табл. 4.

В глобальной конформации фрагмента *cyclo*(Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>) оксикодина каждый из остатков осуществляет эффективные контакты с остальной частью этого участка молекулы. Так, суммарная энергия межостаточных взаимодействий Tyr<sup>2</sup>, Ile<sup>3</sup>, Gln<sup>4</sup> и Asn<sup>5</sup> соответственно равна -10,4, -6,5, -10,6 и -9,7 ккал/моль. Наиболее существенны взаимодействия Tyr<sup>2</sup> с Ile<sup>3</sup> (-3,6 ккал/моль) и Gln<sup>4</sup> (-4,0 ккал/моль), а также Gln<sup>4</sup> с Asn<sup>5</sup> (-4,6 ккал/моль).

Рассмотрим теперь конформационные возможности линейного тетрапептидного фрагмента оксикодина Cys<sup>6</sup>-Pro-Leu-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub>. Известно, что остаток Pro не только сам имеет ограниченную конформационную свободу в областях *B* и *R*, но и значительно затрудняет подвижность предшествующего остатка, обуславливая для него энергетическую предпочтительность форм *B* и *L* [47, 48]. Поскольку во всех предпочтительных структурах циклического гексапептида значения угла  $\phi_6 < 0^\circ$ , то в анализе тетрапептида для остатка Cys<sup>6</sup> принята *B*-форма основной цепи. Всего для минимизации энергии было составлено 144 варианта фрагмента Cys<sup>6</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> четырех возможных структурных типов пептидного скелета (*eee*, *eeef*, *efe* и *eff*). Как следует из расчетов, наиболее представителен по числу низкоэнергетических состояний тип основной цепи - *eff*. Ему принадлежит и глобальная конформация  $B_2^6=R^7=R_{33}^8=B^9$ , представляющая собой свер-

нутую компактную структуру с двумя водородными связями между группами NH и CO основной цепи Cys<sup>6</sup> и Gly<sup>9</sup>. Кроме того, остаток Leu<sup>8</sup> в состоянии R<sub>33</sub> эффективно взаимодействует с Cys<sup>6</sup> (-2,8 ккал/моль) и с имидазольным кольцом Pro<sup>7</sup> (-2,1 ккал/моль). Изменение положения боковой цепи лейцина незначительно ослабляет эти контакты.

Исходные приближения для анализа всей молекулы окситоцина были составлены соответственно из 8 и 10 низкоэнергетических конформаций гекса- и тетрапептидного фрагментов. Минимизация их энергии по всем двугранным углам основной и боковой цепей свидетельствует о нереальности подавляющего большинства рассмотренных конформаций. В широкий энергетический интервал 0-9,0 ккал/моль из 80 состояний попадает лишь 20 (табл. 8). Лучшие структурные варианты окситоцина представляют собой комбинации наиболее предпочтительных конформаций свободных фрагментов *cyclo*(Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>) и Cys<sup>6</sup>-Gly<sup>9</sup>.

Глобальная конформация окситоцина ( $E_{\text{отн}} 0$ ; табл. 8) состоит из самых выгодных состояний гексапептидного цикла и тетрапептидного участка. Объединение фрагментов в молекулу приводит к возникновению взаимодействий между ними, общая энергия которых составляет -4,5 ккал/моль. Новые взаимодействия никак не нарушают стабилизирующих контактов, сложившихся между остатками у свободных гекса- и тетрапептида. Следовательно, в глобальной конформации окситоцина имеет место полная согласованность всех взаимодействий. Иными словами, форма основной цепи этой конформации, с одной стороны, в максимальной степени удовлетворяет взаимодействиям на каждом отдельном участке окситоцина, а с другой — оказывается предрасположенной к образованию выгодных контактов между всеми участками молекулы. Такой формой обладают еще несколько конформаций, энергия которых выше всего на 1-2 ккал/моль. Они различаются между собой ориентациями боковых цепей. При одной форме основной цепи цикла возможно также несколько форм у С-концевого участка молекулы (табл. 8).

Глобальная конформация (рис. 5а) имеет четыре пептидные водородные связи (Tyr<sup>2</sup>)NH...OC(Asn<sup>5</sup>), (Tyr<sup>2</sup>)CO...HN(Asn<sup>5</sup>), (Cys<sup>6</sup>)NH...OC(Gly<sup>9</sup>) и (Cys<sup>6</sup>)CO...HN(Gly<sup>9</sup>) и одну связь между боковыми цепями (Gln<sup>4</sup>)NH...OC(Asn<sup>5</sup>). Расчет проводили применительно к водной среде, предполагая водородные связи ослабленными. Поэтому их стабилизирующий эффект невелик. Конформационная устойчивость обусловлена главным образом дисперсионными контактами между остатками.

Конформационные состояния всех остатков в глобальной конформации отвечают наиболее низкоэнергетическим конформациям свободных монопептидов. Оптимальные, выгодные положения боковых цепей определяются не стерическими ограничениями, а стабилизирующими взаимодействиями друг с другом и элементами основной цепи (табл. 9). Поэтому возможны низкоэнергетические и взаимосвязанные изменения конформаций боковых цепей. Наибольшее стерическое затруднение возникает в том случае, когда боковая цепь остатка Tyr<sup>2</sup> ориентирована внутрь цикла ( $\chi^1 \approx 60^\circ$ ).

Наилучшая конформация другой формы основной цепи B-R-R-B-B-B-R-R-B (*effceeff*) уступает глобальной всего 1,2 ккал/моль (табл. 8). Она построена из конформационного состояния (следующего после оптимальной) циклического гексапептида с  $E_{\text{общ}} 1,6$  ккал/моль и лучшего состояния тетрапептида ( $E_{\text{отн}} 0$  ккал/моль). Пептидный остов этой конформации имеет S-образный вид и расположен приблизительно в одной плоскости (рис. 5б). Энергия взаимодействия циклического и С-концевого линейного фрагментов составляет -7,5 ккал/моль; здесь также образование контактов между удаленными остатками не ведет к дестабилизации отдельных участков молекулы. Имеются три водородные связи (Cys<sup>6</sup>)NH...OC(Gly<sup>9</sup>) (основная цепь), (Gln<sup>4</sup>)NH<sub>2</sub>...OC(Asn<sup>5</sup>) (боковая цепь —



Энергия (ккал/моль) внутри- и межостаточных взаимодействий  
в конформациях окситоцина с  $E_{отн}=0$  (верхняя строка)  
и с  $E_{отн}=1,2$  ккал/моль (табл. 8)

	Cys <sup>1</sup>	Tyr <sup>2</sup>	Ile <sup>3</sup>	Gln <sup>4</sup>	Asn <sup>5</sup>	Cys <sup>6</sup>	Pro <sup>7</sup>	Leu <sup>8</sup>	Gly <sup>9</sup>
Cys <sup>1</sup>	-0,9	-0,9	-0,3	-0,2	-1,8	-2,2	-1,9	-0,2	0
Tyr <sup>2</sup>	-0,8	-2,0	-1,0	-2,1	-0,9	-0,3	0	-0,1	-1,1
		-4,5	-3,7	-4,1	-1,4	-0,9	-0,1	0	0
Ile <sup>3</sup>		-3,6	-1,3	-0,7	0	0	0	0	0
			-3,8	-1,6	-0,9	-0,1	0	0	0
Gln <sup>4</sup>			-3,4	-2,9	-0,3	0	0	0	0
				-5,2	-4,6	-0,2	0	0	0
Asn <sup>5</sup>				-5,8	-3,9	-1,2	-0,2	-0,1	-0,2
					-3,4	-0,8	-0,7	-0,3	-1,3
Cys <sup>6</sup>					-4,3	-1,9	-1,0	-0,3	-4,5
						-0,9	-0,3	-2,8	-2,5
Pro <sup>7</sup>						-1,0	-0,7	-2,5	-2,8
							-2,5	-2,1	-0,8
Leu <sup>8</sup>							-2,5	-2,3	-0,6
								-3,5	0,7
Gly <sup>9</sup>								-3,5	0,7
									-1,1

Таблица 10

Геометрические параметры (град) конформаций окситоцина  
с  $E_{отн}=0$  (верхняя строка) и 1,2 ккал/моль (табл. 8, 9)

Остаток	Обозначение	Основная цепь		Боковая цепь		
		$\varphi$	$\psi$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\chi^3$
Cys <sup>1</sup>	$B_{213}$	-90	116	-178	82	-97
	$B_{323}$	-90	121	-60	179	-102
Tyr <sup>2</sup>	$B_{223}$	-124	152	-166	-131	-90
	$R_{333}$	-88	-42	-60	-88	-90
Ile <sup>3</sup>	$R_{22}$	-49	-48	-174	168	
	$R_{32}$	-59	-81	-65	166	
Gln <sup>4</sup>	$R_{223}$	-59	-60	-173	173	-101
	$B_{113}$	-115	168	41	56	-114
Asn <sup>5</sup>	$B_{31}$	-133	144	-60	113	
	$B_{21}$	-79	133	-179	96	
Cys <sup>6</sup>	$B_{213}$	-137	139	-177	106	-97
	$B_{323}$	-107	154	-63	130	-102
Pro <sup>7</sup>	$R$	-60	-41			
	$R$	-60	-41			
Leu <sup>8</sup>	$R_{33}$	-73	-43	-59	-61	
	$R_{33}$	-79	-43	-57	-61	
Gly <sup>9</sup>	$B$	-127	81			
	$B$	-130	81			

основная цепь) и  $(\text{Gln}^4)\text{NH}\dots\text{OC}(\text{Gln}^4)$  (основная цепь — боковая цепь). Численные значения всех рассчитанных двугранных углов основных и боковых цепей двух самых предпочтительных структур окситоцина ( $E_{отн}$  0 и 1,2 ккал/моль) приведены в табл. 10. Геометрические параметры дисульфидной связи в обоих случаях совпадают с экспериментальными значениями [44, 45], а связи  $\text{C}_1^{\beta}-\text{S}_1$  и  $\text{C}_6^{\beta}-\text{S}_6$  паходятся в *gosh*-положении (соответственно  $\chi^{S-S}-97$  и  $-102^\circ$ ), что отвечает минимальному вкладу торсионной составляющей [11].

Сравнительно небольшой энергией ( $E_{отн}$  4,1 ккал/моль; табл. 8) обладает конформация *B-B-R-R-R-B-B-R-L* (*eefffeee*). Она имеет сначала раз-

вернутую форму основной цепи, затем в середине молекулы образует виток неправильной  $\alpha$ -спирали и вновь становится развернутой. Эта конформация в отличие от двух рассмотренных выше структур окситоцина имеет более свернутый, клубкообразный вид.

Значения двугранных углов  $\varphi$ , определенные по функциональной зависимости [46] из наблюдаемых величин вицинальных констант  ${}^3J_{\text{NH}-\text{C}\alpha\text{H}}$  в водном растворе [27, 28], отвечают следующим интервалам:  $\varphi(\text{Tyr}^2) -140 \div -160^\circ$ ,  $\varphi(\text{Phe}^3) -60 \div -80^\circ$ ,  $\varphi(\text{Gln}^4) -60 \div -70^\circ$ ,  $\varphi(\text{Asn}^5) -140 \div -160^\circ$ ,  $\varphi(\text{Cys}^6) -150 \div -170^\circ$ ,  $\varphi(\text{Leu}^8) -60 \div -80^\circ$ . Значения углов  $\varphi$  у рассчитанной нами глобальной конформации окситоцина типа *eeffeeff* (табл. 10) находятся в хорошем согласии с экспериментальными. Имеющие место небольшие отклонения, на наш взгляд, вполне закономерны, учитывая изоэнергетичность структурных вариантов пептидной цепи в области взаимосвязанных вариаций двугранных углов  $\varphi_i - \varphi_{i+1}$ , с одной стороны, и приближенность эмпирической корреляции, использованной для определения области значений  $\varphi$  по величине  ${}^3J_{\text{NH}-\text{C}\alpha\text{H}}$  — с другой. К этому следует добавить, что глобальная конформация находится в равновесии с рядом других несколько более высокоэнергетичных структур, что должно влиять на опытные величины  ${}^3J_{\text{NH}-\text{C}\alpha\text{H}}$ . Таким образом, найденная из расчета глобальная конформация окситоцина полностью отвечает данным ЯМР в водном растворе.

В работе [28] сделана ориентировочная оценка относительной заселенности ротамеров по углу  $\chi^1$  боковых цепей некоторых остатков окситоцина с использованием константы  $J_{\alpha\beta}$ ,  $J_{\alpha\beta'}$  и  $J_{\beta\beta}$ . Из сравнения данных табл. 3 [28] с результатами табл. 10 следует, что теоретические значения углов  $\chi^1$  в глобальной конформации соответствуют наиболее вероятным состояниям боковых цепей, предложенным в работе [28]. В ходе анализа нами было обнаружено, что в конформациях типа *eeffeeff* состояния остатков  $\text{Tyr}^2$ ,  $\text{Gln}^4$ ,  $\text{Asn}^5$  с  $\chi^1 \approx 60^\circ$  менее выгодны по стерическим причинам, что вполне объясняет их меньшую заселенность [28].

Спектр комбинационного рассеяния в области валентного колебания S—S, согласно данным [32], свидетельствует в пользу преимущественно *gosh*-ориентации группы C—S—S—C ( $90 \pm 30^\circ$ ), а согласно [33] — *gosh-gosh-gosh*-ориентации группы C—C—S—S—C—C. Оба заключения полностью согласуются с расчетными значениями углов  $\chi^2(\text{Cys}^4)$ ,  $\chi^{S-S}$  и  $\chi^2(\text{Cys}^6)$  ( $82 - 97$  и  $106^\circ$ ; табл. 10).

Реализация в глобальной конформации водородной связи  $(\text{Tyr}^2)\text{CO} \dots \text{HN}(\text{Asn}^5)$  (рис. 5а) подтверждается температурной зависимостью химического сдвига амидного протона  $\text{Asn}^5$  [29], но длина водородной связи на  $\sim 0,5 \text{ \AA}$  больше оптимальной. Следует отметить, что в конформации, непосредственно следующей за глобальной в энергетической шкале (рис. 5б), такая связь отсутствует.

Таким образом, сравнение данных физико-химических исследований окситоцина с полученными нами результатами дает основание полагать, что последние правильно отражают реальные конформационные свойства этой молекулы и геометрические характеристики ее равновесных структур.

Сопоставим теперь результаты теоретического конформационного анализа окситоцина, полученные нами и в работе Никифоровича с соавт. [43]. Прежде всего отметим, что результаты двух расчетов весьма близки. Этот факт представляет существенный общий интерес, поскольку в этих исследованиях были использованы разные подходы и различные системы параметров потенциальных функций. И у нас, и в работе [43] глобальная конформация окситоцина имеет одну форму основной цепи, относящуюся к структурному типу *eeffeeff* (табл. 8). Значения всех двугранных углов пептидного остова совпадают с точностью  $10 - 20^\circ$ . Имеющиеся различия в конформационных состояниях некоторых боковых цепей не принципиальны, так как все они практически изоэнергетичны

( $\sim 1$  ккал/моль) и отражают конформационную лабильность остатков. Важно отметить и полное совпадение величин относительной энергии в лучших конформациях другого структурного типа — *eeffeee* (4,1 ккал/моль — см. табл. 8 данной статьи и 4,4 ккал/моль [43]). Это показывает, что в достаточно детальных исследованиях метод теоретического конформационного анализа приводит к одним и тем же результатам, т. е. оказывается малочувствительным к выбору системы параметров. Мы не в состоянии сравнить геометрию дисульфидной связи в обеих работах, поскольку в работе [43] не приведены значения двугранных углов  $\chi^2$  и  $\chi^3$  остатков Cys. По-видимому, выбранная в работе [43] процедура отбора конформаций на начальном этапе исследования циклической части окситоцина более жестка, чем в нашем случае. Этим можно объяснить то обстоятельство, что в работе [43] пропущены конформации структурного типа *effeeff* (табл. 8–10), лучшая из которых имеет энергию  $E_{отн}$  1,2 ккал/моль и непосредственно следует за глобальной.

Авторы выражают благодарность акад. Ю. А. Овчинникову за помощь в работе и полезную дискуссию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Greighton T. E. (1978) *Prog. in Biophys. and Mol. Biol.*, 33, 231–297.
2. Nantgan R. R., Hammes G. G., Scheraga H. A. (1974) *Biochemistry*, 13, 3421–3431.
3. Acharya A. S., Taniuchy H. (1976) *J. Biol. Chem.*, 251, 6934–6946.
4. Anfinsen C. B. (1973) *Science*, 181, 223–230.
5. Попов Е. М., Мельников П. Н. (1979) *Биоорг. химия*, 5, 1471–1493.
6. Спасов В. З., Швырков В. Н., Попов Е. М. (1978) *Материалы международной конференции по квантовой химии, биологии и фармакологии*, Киев.
7. Попов Е. М. (1975) *Молекулярн. биология*, 9, 578–593.
8. Popov E. M. (1979) *Int. J. Quant. Chem.*, 16, 707–737.
9. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1971) *Biochemistry*, 9, 509–516.
10. Scott R. A., Scheraga H. A. (1966) *J. Chem. Phys.*, 45, 2091–2101.
11. Momany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A. (1975) *J. Phys. Chem.*, 79, 2361–2381.
12. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) *Ж. структурн. химии*, 11, 121–126.
13. Schellman I. A. (1955) *Comp. rend. trav. Lab. Calsbery, ser. chim.*, 29, 223–228.
14. Klotz T. M., Fransen I. S. (1962) *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 3461–3464.
15. Lowe J. P. (1968) *Progr. Phys. Org. Chem.*, 6, 1–10.
16. Chandrasekaran R. (1968) *Proc. Ind. Acad. Sci.*, A68, 13–23.
17. Dayhoff M. O. (1972) *Atlas of Protein Sequence and Structure*, v. 5, Natl. Biomed. Res. Fnd., Washington.
18. Vigneaud V., Ressler C., Trippet S. (1953) *J. Biol. Chem.*, 205, 949–958.
19. Vigneaud V., Lawler H. C., Popenoe E. A. (1953) *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 4880–4881.
20. Johnson L. F., Schwartz I. L., Walter R. (1969) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 64, 1269–1275.
21. Walter R., Havran R. T., Schwartz I. L., Johnson L. F. (1970) *Proceedings of the 10th European Peptide Symposium*, pp. 255–265, North Holland Publ. Co., Amsterdam.
22. Deslaurieres R., Walter R., Smith I. C. P. (1972) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 48, 854–862.
23. Brewster A. I. R., Glasel J. A., Hruby V. J. (1972) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 1470–1474.
24. Feeney J., Roberts G. C. K., Rockey J. H., Burgen A. S. K. (1971) *Nature*, 232, 108–109.
25. Glickson J. D., Urry D. W., Walter R. (1972) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 2566–2669.
26. Glickson J. D., Urry D. W., Havran R. T., Walter R. (1972) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 2136–2140.
27. Glickson J. D., Rowan R., Pitner T. P., Dadok J., Bothber-By A. A., Walter R. (1976) *Biochemistry*, 15, 1111–1119.
28. Merladi J. P., Hruby V. J., Brewster A. I. R. (1977) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 74, 1373–1377.
29. Brewster A. I. R., Hruby V. J., Glasel J. A., Tonelly A. E. (1973) *Biochemistry*, 12, 5284–5294.

30. Hruby V. J., Brewster A. I. R., Glasel J. A. (1971) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 450-454.
31. Urry D. W., Quadrifoglio F., Walter R., Schwartz I. L. (1968) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 60, 967-974.
32. Maxfield F. R., Scheraga H. A. (1977) Biochemistry, 16, 4443-4449.
33. Tu A. T., Bjarnson T. B., Hruby T. V. (1978) Biochim. et biophys. acta, 533, 530-533.
34. Debér C. M., Bovey F. A., Carver J. P., Blout E. R. (1970) J. Amer. Chem. Soc., 92, 6191-6195.
35. Urry D. W., Ohnishi M., Walter R. (1970) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 66, 111-116.
36. Urry D. W., Walter R. (1971) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 68, 956-958.
37. Kotelchuck D., Scheraga H. A., Walter R. (1972) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 3629-3633.
38. Honig B., Kabat E. A., Katz L., Levintal C., Wu T. T. (1973) J. Mol. Biol., 80, 277-295.
39. Kabat E. A., Wu T. T. (1972) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 960-964.
40. Wu T. T., Kabat E. A. (1973) J. Mol. Biol., 75, 13-31.
41. Nemethy G., Scheraga H. A. (1977) Quart. Rev. of Biophys., 10, 239-352.
42. Попов Е. М. (1980) Молекулярн. биология, 14, 35-63.
43. Nikiforovich G. V., Leonova V. I., Galaktionov S. G., Chipens G. I. (1979) Int. J. Pept. Prot. Res., 13, 363-373.
44. Jones D. D., Bernal I., Frey M. N., Koetzle T. F. (1974) Acta crystallogr., B30, 1220-1229.
45. Sutter D., Dreizler H., Rudolph H. D. (1965) Z. Naturforsch., A20, 1676-1684.
46. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balaschova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1973) Tetrahedron, 29, 873-878.
47. Schimmel P. R., Flory P. J. (1968) J. Mol. Biol., 34, 105-120.
48. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) Изв. АН СССР. Сер. хим., 312-319.
49. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2, 315-321.
50. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Будковская В. Н., Попов Е. М. (1974) Молекулярн. биология, 8, 902-912.
51. Lipkind G. M., Arkhipova S. F., Popov E. M. (1973) Int. J. Pept. Prot. Res., 5, 381-397.
52. Максумов И. С., Архипова С. Ф., Липкинд Г. М., Попов Е. М. (1975) Химия природн. соедин., 2, 211-219.
53. Попов Е. М., Дамевский Г. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1968) Молекулярн. биология, 2, 622-630.

Поступила в редакцию  
28.IV.1980

## THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF CYSTINE-CONTAINING PEPTIDES I. MODEL PEPTIDES AND OXYTOCINE

SPASOV V. Z., POPOV E. M.

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

The geometric and energetic parameters are calculated for model disulphide-bond containing peptides of the structure  $\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_{n-2}\text{-Cys}^n$ , where  $n=2-6$ . The conformational possibilities for oxytocine are described basing on the data for  $\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_4\text{-Cys}^6$ .