



УДК 547.962:541.63

КОНФОРМАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В РЯДУ
ГАСТРИНОПОДОБНЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ*Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Валодис Ю. Ю.**Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига*

Средствами полуэмпирического конформационного анализа исследована пространственная структура тетрагастрина, его конформационно-ограниченных аналогов с аминокислотными заменами в положении 2 и пентагастрина. Сопоставление наборов низкоэнергетических конформаций этих соединений позволяет предположить, что при взаимодействии с рецептором реализуются более вытянутые типы структур пептидного остова с характерным расположением боковых цепей. Показано, что подобные структуры дополнительно стабилизируются в случае пентагастрина — соединения с повышенной гастриноподобной активностью.

C-Концевой тетрапептид гептадекапептида гастрин, Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (тетрагастрин), является, как показано в работе [1], минимальным фрагментом, в значительной степени обладающим характерной гастриноподобной активностью. Это способствовало широкому исследованию структурно-функциональных отношений в ряду гастриноподобных олигопептидов [2–5]. В результате была обнаружена, в частности, повышенная специфическая активность аналога $\text{Coc-}\beta\text{Ala-Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2$ (пентагастрин). Однако вопрос о связи пространственной структуры и функциональной активности гастриноподобных олигопептидов остается открытым из-за отсутствия детальных сведений о стабильных конформерах этих соединений: экспериментальные данные спектроскопии ЯМР допускают слишком широкие возможности интерпретации (например, [6, 7]), а работы по расчету конформационной энергии ограничиваются лишь одним типом пространственной структуры пептидного остова — полностью вытянутым [8] или соответствующим α -спирали [9]. Основная цель настоящей работы — исследование конформационно-функциональных отношений гастриноподобных олигопептидов с помощью методов тотального полуэмпирического конформационного анализа.

Мы исходили из предположения, что конформации, которые принимает молекула тетрагастрина при взаимодействии с рецептором («биологически активные» конформации), не могут быть слишком «невыгодными» с точки зрения внутримолекулярных взаимодействий, т. е. должны быть включены в круг низкоэнергетических структур молекулы. Выделение таких конформаций можно осуществить с помощью сопоставления набора стабильных структур тетрагастрина и наборов структур других активных (или неактивных) его аналогов, которые отличались бы от исходного соединения лишь типом конформационной подвижности пептидного остова (см., например, [10, 11]). К числу подобных аналогов олигопептидов относятся соединения с едипичными замещениями аминокислот на D-изо-

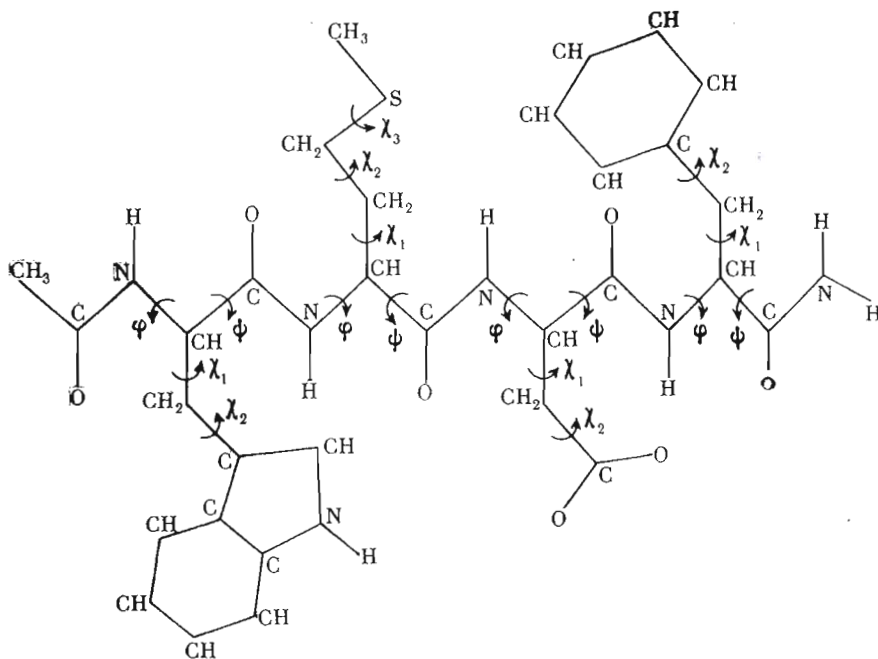


Рис. 1. Строение молекулы тетрагастрина

меры или N-метиламинокислоты (например, [12]). Следует, однако, учитывать, что аналог с D-аминокислотным остатком может терять активность не только вследствие изменения конформации пептидного остова в месте замены, но и в результате изменения ориентации боковой цепи. Таким образом, корректное «конформационное» истолкование в этом случае оказывается возможным лишь для аналога, сохраняющего активность.

В этой связи особый интерес представляют два аналога тетрагастрина с аминокислотными заменами в положении 2: [MeNle²]- и [D-Met²]тетрагастрин. Первый аналог эквивалентен природному соединению, второй обладает меньшей, но вполне выраженной активностью в отношении повышения кислотности желудочного сока [3]. Учитывая, что замена Met→Nle не сказывается на активности [3], можно предположить, что активность сохранится и в случае [MeMet²]тетрагастрина и, следовательно, «биологически активными» конформациями молекулы тетрагастрина можно считать стабильные структуры, общие для природного соединения и упомянутых аналогов. Кроме того, определенный интерес представляет вопрос о возможной дополнительной стабилизации подобных конформаций в случае пентагастрина (эффект стабилизации «биологически активных» конформаций был показан ранее для аналогов энкефалина с повышенной активностью [13]). Таким образом, основными объектами теоретического конформационного анализа в настоящей работе явились молекулы тетрагастрина, [MeMet²]- и [D-Met²]тетрагастрина и пентагастрина.

Тетрагастрин. Строение молекулы Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (в ацетилированной форме) представлено на рис. 1. Исползованные при расчетах приближения, касающиеся геометрии молекулы и составляющих конформационной энергии (невалентные и электростатические взаимодействия ($\epsilon = 3,5$), торсионные потенциалы и потенциалы водородных связей), подробно описаны в работах [14] и [15]. Несколько затруднителен в данном случае выбор парциальных зарядов для учета электростатического взаимодействия с участием карбоксильной группы остатка аспарагиновой кислоты. При нормальных физиологических значениях pH эта группа ионизована, однако в водном растворе внутримолекулярные электростатиче-

«Стартовые» конформации монопептидов, входящих в состав тетрагастрина *

Остаток	Конформация остова	Ротамеры боковых цепей, град		Обозначение
		χ_1	χ_2	
Trp	<i>B, R, L</i>	60	90	B_{11}, R_{11}, L_{11}
		60	-90	B_{12}, R_{12}, L_{12}
		180	90	B_{21}, R_{21}, L_{21}
		180	-90	B_{22}, R_{22}, L_{22}
		-60	90	B_{31}, R_{31}, L_{31}
		-60	-90	B_{32}, R_{32}, L_{32}
Met **	<i>B, R, L</i>	60	180	B_1, R_1, L_1
		180	180	B_2, R_2, L_2
		-60	180	B_3, R_3, L_3
Asp, Phe	<i>B, R, L</i>	60	90	B_1, R_1, L_1
		180	90	B_2, R_2, L_2
		-60	90	B_3, R_3, L_3

* По данным работы [16]. Отсчет углов внутреннего вращения в соответствии с конвенцией [17].

** $\chi_2 \sim 180^\circ$.

ские взаимодействия с ее участием значительно ослаблены гидратационными эффектами, которые не учитываются в настоящих расчетах. С другой стороны, утрата биологической активности даже при незначительных модификациях этой группы [3] заставляет предположить, что в условиях менее полярной биофазы рецептора влияние степени ионизации карбоксила аспарагиновой кислоты на конформацию может быть существенным. В связи с этим конформационную энергию структур рассматриваемого тетрапептида рассчитывали при двух крайних возможностях: при полной ионизации карбоксила аспарагиновой кислоты с парциальными зарядами $-0,5$ е на каждом кислородном атоме (основной расчет) и при полной деионизации карбоксила.

В качестве возможных конформаций тетрагастрина рассматривались все комбинации структур составляющих его монопептидов, соответствующие локальным минимумам конформационной энергии (табл. 1), причем локальными минимумами пептидного остова каждого остатка считались три «разрешенные» области потенциальных карт монопептидов: $\varphi \sim -80 \div -160^\circ$, $\psi \sim 60 \div 160^\circ$ (*B*), $\varphi \sim -80 \div -160^\circ$, $\psi \sim -20 \div -100^\circ$ (*R*) и $\varphi \sim 30 \div 90^\circ$, $\psi \sim 40 \div 80^\circ$ (*L*) [14, 15].

Отбор стабильных конформаций пептидного остова молекулы тетрагастрина осуществляли следующим образом:

1) проводили минимизацию конформационной энергии U для всех возможных структур дипептида Met-Asp (N-ацетил-N-метиламид) и трипептидов Trp-Met-Asp (N-ацетил-N-метилаламид) и Met-Asp-Phe-NH₂ (N-ацетил);

2) для всех конформаций тетрапептида проводили оценку энергии ближних внутримолекулярных взаимодействий E по схеме: $E_{\text{Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2} = U_{\text{Trp-Met-Asp}} + U_{\text{Met-Asp-Phe-NH}_2} - U_{\text{Met-Asp}}$ (см. также работы [14, 15]);

3) из 81 возможной структуры пептидного остова тетрапептида 50 оказались удовлетворяющими условию $E - E_{\text{мин}} \leq 10$ ккал/моль хотя бы при одном наборе конформаций боковых цепей. Эти структуры были отобраны для минимизации конформационной энергии U тетрапептида, причем «стартовый» набор конформаций боковых цепей каждой из них был оптимальным по оценке энергии E . Результаты минимизации позволили

выделить группу из 36 низкоэнергетических структур пептидного остова тетрапептида, удовлетворяющих условию $U - U_{\text{мин}} \leq 10$ ккал/моль;

4) для указанных 36 конформаций пептидного остова тетрагастрина было проведено уточнение пространственного расположения боковых цепей с помощью следующего алгоритма. С шагом 20° рассчитывали полный потенциальный профиль $U(\chi_i)$ по одному из двугранных углов какой-либо боковой цепи; при этом остальные двугранные углы молекулы оставались фиксированными в значениях, полученных предшествующей минимизацией. Значение χ_i , соответствующее $U_{\text{мин}}(\chi_i)$, фиксировалось и проводилось вращение (с тем же шагом) другого двугрannого угла данной или другой боковой цепи. Этот угол также фиксировался в значении, соответствующем $U_{\text{мин}}(\chi_{i+1})$ и т. д. для всех отобранных для уточнения двугранных углов боковых цепей. По окончании первой итерации результирующие значения варьируемых углов сравнивались с начальными. Если различия хотя бы по одному из углов превышали 20° , процедура повторялась; в противном случае осуществлялась окончательная минимизация энергии U по всем двугранным углам молекулы. Опыт использования указанного алгоритма показал, что он позволяет отыскать глобальный минимум конформационной энергии лишь при условии, что варьируемые двугранные углы слабо коррелированы. В случае тетрагастрина варьировались углы χ_1 и χ_2 боковой цепи остатка триптофана и углы χ_1 остальных боковых цепей молекулы;

5) С помощью описанной выше процедуры проводили также расчет конформационной энергии U отобранных ранее 36 низкоэнергетических структур тетрапептида в предположении деионизации карбоксила аспарагиновой кислоты. Электростатическое взаимодействие карбоксила аспарагиновой кислоты с остовом тетрапептида в некоторых структурах оказывается весьма существенным (например, в конформациях *RRRR*, *RRRB*, *RRRL* и группе структур *BLRX*, где *X* — любая конформация остова остатка фенилаланина). Однако реализация таких структур в условиях, когда для боковой цепи аспарагиновой кислоты предпочтительны взаимодействия со средой (водный раствор или рецепторное окружение), маловероятна. Структуры с конформационной энергией $U - U_{\text{мин}} \leq 7$ ккал/моль, удовлетворяющие одновременно условию $U - U_{\text{мин}} \leq 10$ ккал/моль в случае деионизации аспарагиновой кислоты, приведены в табл. 2.

В табл. 2 можно выделить 7 групп структур со сходными конформациями пептидного остова, которые различаются лишь поворотом концевых групп остова или поворотом на $\sim 180^\circ$ плоскости пептидной группы, связывающей остаток аспарагиновой кислоты и фенилаланина (например, структуры *BBBB*, *BBBR*, *BBRL* и *LBBB*). Фактически это различные варианты одной структуры, имеющие сходное взаимное пространственное расположение боковых цепей. Группы I—III табл. 2 содержат структуры со сравнительно вытянутыми конформациями пептидного остова. Группы IV—VI составляют структуры с частично изогнутой конформацией остова, отличающиеся от соответствующих вытянутых структур главным образом поворотом на $\sim 180^\circ$ угла ψ одного из центральных остатков. Единственным исключением является структура *BRRB*, пептидный остов которой имеет конформацию, напоминающую β -изгиб.

Данные ЯМР-спектроскопии трипептида Met-Asp-Phe-NH₂ и пентагастрина в водном растворе показали малое различие в заселенностях ротамеров по углу χ_1 остатка аспарагиновой кислоты и сравнительно более высокую заселенность ротамера с $\chi_1 \sim -60^\circ$ остатка фенилаланина [6]; сравнительная подвижность боковой цепи остатка аспарагиновой кислоты тетрагастрина обнаружена также в работе [7]. С другой стороны, на рис. 2 приводятся потенциальные профили $U(\chi_1) - U_{\text{мин}}(\chi_1)$, построенные по углам χ_1 для типичных структур тетрагастрина из групп I—VI табл. 2 (случай деионизации аспарагиновой кислоты). Видно, что в большинстве структур расчетные результаты не противоречат упомянутым

Таблица 2

Наиболее вероятные структуры тетраагастрина

Группа	Структура	Значения двугранных углов, град												U-U _{мин} , ккал/моль					
		Грр				Met				Asp					Phe				
		φ	ψ	χ ₁	χ ₂	φ	ψ	χ ₁	χ ₂	χ ₃	φ	ψ	χ ₁		χ ₂	φ	ψ	χ ₁	χ ₂
I	$B_{22}B_2B_3B_3^*$	-133	146	159	-106	-135	137	-163	179	174	-96	143	-57	89	-130	135	-56	97	0,0
	$B_{11}B_2R_1L_3$	-133	148	176	87	-134	154	-154	-173	169	-90	-24	56	107	57	24	-64	99	2,1
	$L_{22}B_2B_3B_3$	61	149	158	-105	-140	138	-163	180	173	-96	143	-58	90	-130	135	-56	97	7,1
II	$R_{11}B_2R_1L_3$	-106	-23	73	-87	-131	161	-151	-167	174	-89	-26	57	107	55	26	-62	102	3,5
	$R_{12}B_2B_2B_3^*$	-106	-24	76	-86	-130	147	-159	-178	176	-104	147	179	89	-136	124	-53	97	6,4
III	$B_{21}L_3B_3B_3^*$	-146	124	177	83	35	68	-74	-169	-175	-102	127	-38	89	-134	136	-51	100	6,2
IV	$B_{21}R_3B_2R_3$	-132	148	169	89	-132	-51	-79	178	-179	-151	161	180	54	-88	-37	-68	103	2,1
	$B_{31}R_3R_1L_3$	-133	146	-80	96	-118	-40	-75	179	-179	-95	-24	56	109	55	26	-68	90	3,9
V	$B_{21}R_3B_1B_2$	-134	142	-176	88	-135	-52	-77	179	-179	-130	160	61	95	-122	134	-169	85	5,5
	$B_{21}B_2R_1B_1^*$	-135	147	177	86	-134	151	-82	180	177	-93	-14	57	96	-125	155	58	90	2,7
VI	$R_{12}R_2B_1B_3^*$	-140	-29	74	-88	-110	-36	-154	-179	-177	-104	140	56	105	-141	136	-58	97	2,4
VII	$B_{12}R_3R_1R_3$	-141	145	73	-85	-114	-44	-71	179	-179	-114	-48	46	101	-144	144	-69	100	6,0

* Конформации R остова остатка Phe (φ ~ -30 ÷ -50°) соответствует близкое значение конформационной энергии.

данным ЯМР-спектроскопии. Значения вицинальных констант $^3J_{\text{HN-C}\alpha\text{H}}$ для тетрагастрин, полученные в работе [6], лежат в малоинформативной области 7,5–8,0 Гц (см., например, [18]) и оказываются малопригодными для совместной интерпретации с расчетными результатами (учитывая необходимость усреднения по структурам табл. 2 и возможность довольно широкой флуктуации углов φ в пределах данного энергетического минимума).

[MeMet²]тетрагастрин. Неоднократно отмечалось, что N-метиламинокислотный остаток (см., например, [12]) ограничивает конформационную подвижность остова предшествующего остатка, содержащего C^β-атом, стерически «запрещающая» конформацию типа R [19, 20].

Это обстоятельство проявилось при поиске набора низкоэнергетических структур тетрапептида Trp-MeMet-Asp-Phe-NH₂ (N-ацетильная форма, карбоксил аспарагиновой кислоты ионизован), который был проведен, исходя из 36 структур тетрагастрин, удовлетворяющих условию $U-U_{\text{мин}} \leq \leq 10$ ккал/моль. Минимизации энергии каждой из структур аналога предшествовало нахождение оптимальных конформаций боковых цепей. Как и следовало ожидать, низкоэнергетическими оказались лишь те структуры, в которых остов дипептида Trp-MeMet принимает конформации BB или BL. Исключение составила лишь структура BRBR, в которой локальные стерические напряжения центрального остатка MeMet компенсируются взаимодействием концевых частей молекулы. Стабильные структуры аналога описаны в табл. 3.

[D-Met²]тетрагастрин. Для D-аминокислотных остатков характерно стерическое «запрещение» конформаций остова типа B и появление локального минимума H ($\varphi \sim 80 \div 160^\circ$, $\psi \sim -60 \div -160^\circ$). Поэтому расчет конформационных энергий структур [D-Met²]тетрагастрин, отобранных так же, как в случае [MeMet²]тетрагастрин, позволили установить отсутствие стабильных структур с конформацией остова типа R в положении 2 (сравнительно высокие значения энергии, что зачастую приводит к конформационному переходу R → H), но не дал возможности найти наиболее низкоэнергетическую структуру пептидного остова. Она была обнаружена лишь после дополнительного расчета, при котором рассматривали конформации остова типа B и R для положения 1, H и L для положения 2, B, R и L для положения 3 и B и R для положения 4. Низкоэнергетические структуры аналога представлены в табл. 4.

Пентагастрин. Расчет полной молекулы пентагастрин проводили на основании всех структур пептидного остова тетрагастрин, удовлетворяющих условию $U-U_{\text{мин}} \leq 10$ ккал/моль при обоих состояниях карбоксила аспарагиновой кислоты — ионизованном и деионизованном (всего 25 конформаций). При этом предполагалась ионизация карбоксила аспарагиновой кислоты. В каждой группе сходных структур остова тетрагастрин (например, группа I табл. 2 — BBBB, BBBR и BBRL) выбирали одну «представительную» структуру тетрапептида (например, BBBB для группы I), для которой рассчитывали конформационную энергию пентагастрин с учетом всех возможных конформаций β-аланина и одной, как правило соответствующей меньшей (по данным предварительного расчета) энергии, конформации Вос-группы. Для остальных сходных структур из данной группы рассматривались лишь те конформации β-аланина, которые в сочетании с «представительной» структурой давали низкие значения конформационной энергии. В большинстве отобранных таким образом структур пентагастрин было проведено уточнение конформации боковых цепей по описанному выше алгоритму, однако существенное изменение конформации хотя бы одной из боковых цепей сравнительно с тетрагастрином отмечалось лишь в нескольких случаях (ср. табл. 2 и 5). Оказалось, что из 25 рассмотренных структур пептидного остова пентагастрин 20 структур удовлетворяют условию $U-U_{\text{мин}} \leq 7$ ккал/моль. Эти структуры указаны в табл. 5.

Наиболее стабильные конформации [MeMet²]тетрагастрин

Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль	Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль
$B_{21}L_3R_1R_3$ *	0,0	$B_{21}B_3L_2R_3$	3,7
$B_{22}B_2B_3B_3$ *	0,0	$B_{22}B_2R_1L_3$	4,0
$B_{21}L_3R_1L_3$	0,2	$B_{21}R_3B_2R_3$	5,7
$B_{21}L_2B_3B_3$ *	0,9	$L_{22}B_2B_3B_3$	7,0
$B_{22}B_3R_1R_1$ *	1,4		

* Допустимы 2 ротамера по углу ψ остатка Phe (см. прим. к табл. 2).

Таблица 4

Наиболее стабильные конформации [D-Met²]тетрагастрин

Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль	Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль
$B_{21}H_2R_1R_1$	0,0	$B_{21}L_1R_1R_3$ *	4,2
$B_{22}H_1B_3B_3$ *	1,3	$R_{12}H_2B_3R_3$	4,6
$B_{21}H_2R_1L_3$	1,5	$R_{32}L_1R_2R_3$ *	5,5
$B_{21}H_3Q_1B_1$ **	2,5	$B_{22}L_1R_1L_3$	6,0
$R_{12}H_2R_1R_3$ *	3,1	$R_{31}L_1B_1B_3$	6,7
$B_{21}L_2B_3B_3$	3,6		

* См. прим. к табл. 2.

** При минимизации конформационной энергии получена конформация остатка Asp с $\phi \sim 15^\circ$.

Таблица 5

Низкоэнергетические структуры пентагастрин *

Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль	Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль	Конформация	$U-U_{\text{мин}}$, ккал/моль
$R_{21}B_{22}B_2B_3B_3$	0,0	$H_{12}R_{12}R_2B_1R_3$	2,0	$R_{11}B_{31}R_3R_1L_3$	3,7
$H_{12}R_{12}R_2B_1B_3$	0,2	$H_{21}R_{12}B_2R_1B_3$	2,1	$H_{24}R_{12}B_2R_1R_3$	5,2
$R_{21}B_{22}B_2B_3R_3$	0,3	$R_{11}B_{21}L_3B_1R_3$	2,8	$H_{21}B_{21}R_3B_1B_2$	6,4
$R_{11}R_{12}B_2R_1L_3$	1,2	$R_{11}B_{21}R_3B_2R_3$	3,1	$R_{11}B_{12}R_3R_1B_3$	6,4
$R_{11}B_{21}L_2B_1B_3$	1,7	$R_{11}B_{21}B_3R_1B_1$	3,2	$R_{13}L_{22}B_2B_3B_3$	6,5
$H_{21}H_{12}B_2B_2R_3$	1,8	$H_{21}R_{12}B_2B_2B_3$	3,2	$R_{13}L_{22}B_2B_3R_3$	6,7
$R_{21}B_{22}B_2R_1L_3$	1,9	$R_{11}B_{21}B_3R_1R_1$	3,6		

* Буквенные обозначения локальных минимумов конформационной энергии фрагмента Вос-βAla относятся к углам N—CH₂ и CH₂—C β-аланина и приняты по аналогии с α-аминокислотными остатками, хотя в пространственном отношении соответствующие конформации α- и β-аминокислот могут существенно различаться; первый цифровой индекс указывает конформацию по углу O—C Вос-группы (60 или -60°), второй — по углу CH₂—CH₂ β-аланина (60, 180 или -60°).

Сопоставление данных табл. 2–5 показывает, что лишь две структуры пептидного остова из набора наиболее вероятных конформаций тетрагастрин — *BLBB* и *BLBR* — являются одновременно допустимыми структурами аналогов [D-Met²]-, [MeMet²]тетрагастрин и пентагастрин (рис. 3а и б). Это дает основание предполагать, что именно они играют роль «биологически активных» конформаций гастриноподобных олигопептидов.

Структуры *BLBB* и *BLBR*, как упоминалось, относятся к числу сравнительно вытянутых конформаций тетрагастрин, для которых характерно почти параллельное расположение боковых цепей остатков триптофана,

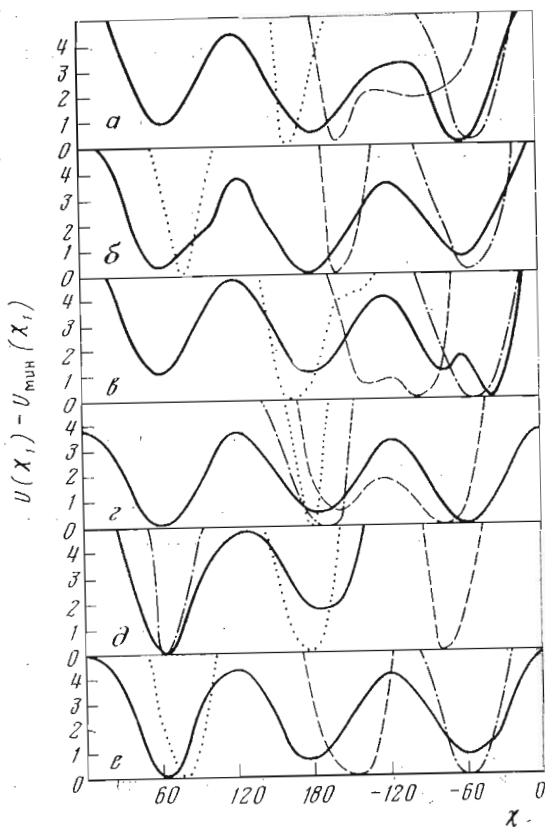


Рис. 2. Профили потенциальной энергии, построенные по углам χ_1 остатков Asp (сплошная линия), Met (штриховая линия), Trp (пунктирная линия) и Phe (штрихпунктирная линия) для структур пептидного остова тетрагастринна BBBB (а), RBBB (б), BLBB (в), BRBB (г), BBRB (д) и RRBB (е)

метионина и фенилаланина, направленных по одну сторону от пептидного остова. Именно такое расположение боковых цепей тетрагастринна предполагалось необходимым для взаимодействия с рецептором по данным исследования структурно-функциональных отношений молекулы [3]. Вообще следует отметить весьма удовлетворительное соответствие полученных расчетных данных о «биологически активных» конформациях гастриноподобных пептидов с данными биологического тестирования аналогов тетрагастринна [3]. Так, например, следовая активность $[D\text{-Asp}^3]$ тетрагастринна может быть связана с запрещением конформации типа *B* в положении 3 и одновременно с невозможностью для центрального остатка сохранить прежнюю ориентацию боковой цепи относительно других боковых цепей молекулы. Такую ориентацию боковой цепи, однако, могут сохранить концевые *D*-аминокислотные остатки за счет достаточно большой конформационной подвижности по углам ϕ и ψ в минимумах типа *H* и *L*. Этим объяснением можно, не входя в противоречие с предлагаемыми моделями «биологически активных» конформаций, объяснить пониженную, по выраженной активности $[D\text{-Trp}^1]$ тетрагастринна; в то же время наличие лишь следовой активности у $[Phe^4\text{-NMe}^2]$ и $[D\text{-Phe}^4]$ тетрагастринов можно интерпретировать как косвенное указание на предпочтительность для «биологически активной» структуры конформации типа *R* в положении 4.

Находит свое подтверждение также и предположение о дополнительной стабилизации «биологически активных» конформаций в случае моле-

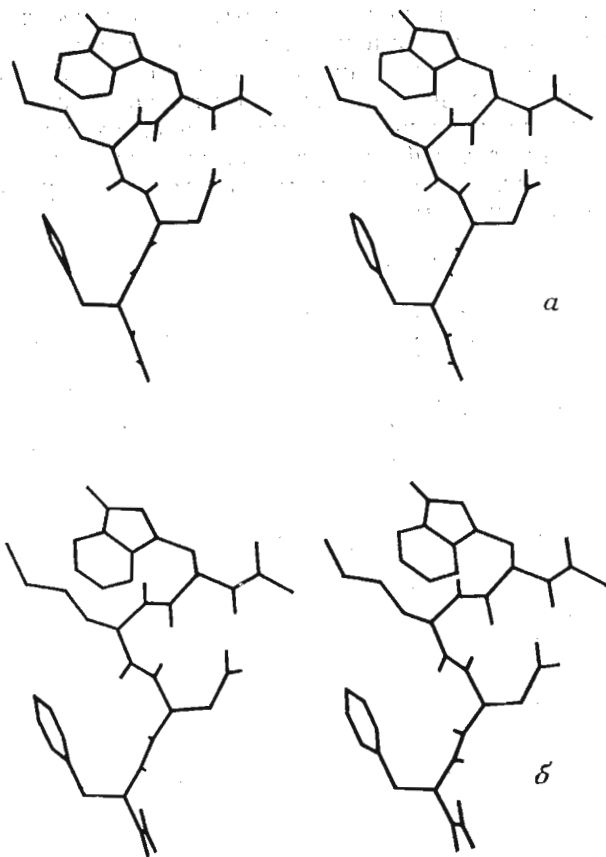


Рис. 3. Стереонизображение «биологически активных» структур тетрагастрина: *a* – конформация типа *BLBB*; *б* – конформация типа *BLBR*

кулы пентагастрина: структуры тетрапептида *BLBB* и *BLBR* занимают в иерархии стабильности структур пентагастрина более высокое место, чем для тетрагастрина (см. табл. 2 и 5). Дополнительную стабилизацию обуславливает здесь конформационная подвижность фрагмента $\text{Woc-}\beta\text{Ala}$, которая позволяет ему при каждой данной конформации остова тетрапептида принять наиболее выгодное расположение. В еще большей степени, однако, стабилизируются структуры пентагастрина, в которых остов остатка триптофана имеет конформацию типа *R*, позволяющую осуществить более тесный контакт фрагмента $\text{Woc-}\beta\text{Ala}$ с остовом *N*-концевой и центральной частей тетрапептида. Это в особенности характерно для структур тетрапептида *RBRB* и *RBRR*, которые на уровне тетрагастрина не входили в число наиболее низкоэнергетических. Аналогичная ситуация имеет место для структур *RBRL*, *RBBR* и *RBBB*, отличающихся от предыдущих в основном ориентацией остатка фенилаланина, относительно удаленного от $\text{Woc-}\beta$ -аланина.

Описанные группы структур пентагастрина характеризуются сходным со структурами тетрапептида *BLBB* и *BLBR* расположением боковых цепей триптофана, метионина и фенилаланина, которое, как отмечалось выше, по-видимому, весьма существенно для взаимодействия с рецептором. Структуры, однако, различаются ориентацией боковой цепи аспарагиновой кислоты и *S*-концевого метиламида, которые во многом определяют проявления биологической активности. Следовательно, можно предположить, что рецептор «узнает» молекулу по характерным очертаниям боковых цепей триптофана, метионина и фенилаланина, а необходимая ориен-

тация боковой цепи аспарагиновой кислоты и метиламида достигается уже при непосредственном взаимодействии с рецептором.

Таким образом, вполне вероятно, что наряду с уменьшением скорости ферментативной деградации Вос- β -аланин оказывает также чисто конформационное влияние на усиление гастриноподобной активности пентагастрина: взаимодействие этого фрагмента с остовом тетрапептида изменяет конформационное равновесие молекулы в пользу структур, обеспечивающих связывание с рецептором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tracy H. J., Gregory R. A. (1964) *Nature*, **204**, 935—938.
2. Morley J. S., Tracy H. J., Gregory R. A. (1965) *Nature*, **207**, 1356—1359.
3. Morley J. S. (1968) *Proc. Roy. Soc.* **B170**, 97—111.
4. Morley J. S. (1977) in: *Hormonal Receptors in Digestive Tract Physiology* (Bonfils S. et al., eds), pp. 3—11, North Holland, Amsterdam.
5. Higaki K., Danno T., Miyoshi M. (1974) *Pharmacometrics*, **8**, 147—155.
6. Feeney J., Roberts G. C. K., Brown J. P., Burgen A. S. V., Gregory H. (1972) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 601—604.
7. Bleich H. E., Cutnell J. D., Glasel J. A. (1976) *Biochemistry*, **15**, 2455—2466.
8. Kier J. B., George J. M. (1972) *J. Med. Chem.*, **15**, 384—386.
9. Yamada T., Wako H., Saito N., Isogai Y., Watari H. (1976) *Int. J. Peptide Protein Res.*, **8**, 607—614.
10. Balodis Yu. Yu., Nikiforovich G. V., Grinsteine I. V., Vegner R. E., Chipens G. I. (1978) *FEBS Letters*, **86**, 239—242.
11. Балодис Ю. Ю., Никифорович Г. В. (1980) *Биоорганическая химия*, **6**, 865—875.
12. Marshall G. R., Bosshard H. E. (1972) *Circul. Res.*, **31**, suppl. II, 143—150.
13. Chipens G. I., Nikiforovich G. V., Balodis Yu. Yu., Liepina I. T. (1978) in: *II IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products*, vol. 1, pp. 143—146, Varna.
14. Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. (1978) *Биоорганическая химия*, **3**, 318—339.
15. Nikiforovich G. V., Leonova V. I., Galaktionov S. G., Chipens G. I. (1979) *Int. J. Peptide Protein Res.*, **13**, 363—373.
16. Ахрем А. А., Голубович В. П., Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Шерман С. А. (1976) *Изв. АН БССР. Сер. хим.*, № 5, 83—92.
17. IUPAC-IUB Convention on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, **9**, 3471—3479.
18. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. (1975) *Tetrahedron*, **31**, 2177—2209.
19. Tonelli A. E. (1976) *Biopolymers*, **15**, 1615—1622.
20. Damiani A., De Santis P., Pizzi A. (1970) *Nature*, **226**, 542—543.

Поступила в редакцию
28.III.1980

После доработки
5.V.1980

CONFORMATION-FUNCTION RELATIONSHIPS IN THE SERIES OF GASTRIN-LIKE OLIGOPEPTIDES

NIKIFOROVICH G. V., SHENDEROVICH M. D., BALODIS Yu. Yu.

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

From comparison of stable structure sets obtained by semi-empirical conformational analysis for tetragastrin, [MeMet²]- and [D-Met²]tetragastrin, and pentagastrin, «biologically active» conformations of gastrin-like oligopeptides were selected which implied in the receptor binding. Additional stabilization of such a structure may be gained in pentagastrin.