



УДК 547.962 : 541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
ЦИСТИНСОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОПЕПТИДОВII \*. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ВАЗОПРЕССИНА, ВАЗОТОЦИНА  
И МЕЗОТОЦИНА*Спасов В. З., Попов Е. М.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Исследовано пространственное строение нейрогипофизарных гормонов вазопрессина, вазотоцина и мезотоцина. Показано, что молекулы гормонов в растворе могут принимать несколько близких по энергии конформаций четырех структурных типов. Различие в пространственной организации вазопрессина, вазотоцина и мезотоцина, а также исследованного ранее окситоцина проявляется в положении конформационного равновесия, а не в геометрии самих конформаций.

Известные гормоны нейроэндокринной системы (вазопрессин, окситоцин, вазотоцин, мезотоцин, изотоцин и глумитоцин) являются нонапептидами, у которых в 1-м и 6-м положениях находятся остатки цистеина, связанные между собой дисульфидным мостиком. Нейрогормоны образуются из разных предшественников, имеющих отдельные генетические механизмы контроля [2].

Аминокислотная последовательность четырех нейрогипофизарных гормонов, пространственная организация которых исследуется в настоящем сообщении, представлена в табл. 1. Несмотря на близкое химическое строение и наличие во всех случаях дисульфидной связи Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>, гормоны нейрогипофиза играют разную физиологическую роль в функционировании различных органов и тканей. Окситоцин является ключевым гормоном в родовой деятельности, что находит отражение в самом названии пептида. Вазопрессин — основной фактор регуляции функции почек в отношении водно-солевого обмена, оказывает антидиуретическое действие. Нейрогипофизарные гормоны влияют на метаболизм. При их введении в организм это проявляется в изменении углеводного, жирового и белкового обмена.

В табл. 2 даны количественные характеристики биологической активности двух наиболее изученных гормонов нейрогипофиза — окситоцина и вазопрессина [3]. Приведенные данные прежде всего свидетельствуют об избирательности и эффективности работы гормонов. Вместе с тем они также показывают способность вазопрессина, окситоцина и, вероятно, других нейрогормонов оказывать при соответствующих дозах влияние на все отмеченные выше процессы, спектр которых весьма широк.

\* Сообщение I см. [1].

## Аминокислотная последовательность нейрогипофизарных гормонов

Гормон	Последовательность
Окситоцин	$\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Ile}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Leu}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$
Вазопрессин	$\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Phe}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Arg}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$
Вазотоцин	$\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Ile}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Arg}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$
Мезотоцин	$\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Ile}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Ile}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$

Таблица 2

Биологическая активность окситоцина и вазопрессина  
В международных единицах на 1 мкмоль гормона [3]

Гормон	Физиологическое действие				
	сокращение матки крысы	снижение кровяного давления у кур	сокращение миоэпителия молочной железы кролика	повышение кровяного давления у крысы	антидиурез у крысы
Окситоцин	450	450	450	5	5
Вазопрессин	17	62	69	412	465

На основе общих соображений и данных соответствующих физико-химических методов трудно составить достаточно полное представление о характере связи между пространственной организацией нейрогипофизарных гормонов и их функциями (подробнее см. [1]). Реализация физиологических свойств этих соединений предьявляет на первый взгляд весьма противоречивые требования к конформационным свойствам молекул. С одной стороны, высокая специфичность влияния вазопрессина и окситоцина на деятельность различных органов-мишеней, казалось бы, указывает на существенно разное и в то же время вполне детерминированное для каждого из гормонов пространственное строение. С другой стороны, их полифункциональность и способность стимулировать, правда с весьма различной эффективностью (табл. 2), одни и те же процессы требуют конформационной лабильности молекул и наличия в равновесии общих для вазопрессина и окситоцина структур. Очевидно, для понимания важных биологических свойств нейрогормонов необходимо знать полные наборы предпочтительных, низкоэнергетических структур, отражающих потенцию молекул к конформационным изменениям. Это может быть достигнуто лишь с помощью теоретического подхода. В связи с этим нами предпринят теоретический конформационный анализ четырех нейрогипофизарных гормонов (табл. 1). Исследование конформационных возможностей каждой молекулы выполнено независимо и полностью априорно, т. е. при использовании данных только об аминокислотной последовательности. В предыдущем сообщении [1] нами были изложены результаты расчета окситоцина, а также отмечены имеющиеся в литературе теоретические и экспериментальные исследования его структуры. Рассмотрение конформационных состояний циклической части окситоцина и других нейрогормонов  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-Cys}^6]$  выполнено на основе приведенных в работе [1] данных расчета модельного пептида  $\text{cyclo}[\text{Cys}-(\text{Ala})_4\text{-Cys}]$ .

Подход к конформационному анализу вазопрессина, вазотоцина и мезотоцина, а также используемые в настоящем сообщении потенциалы-

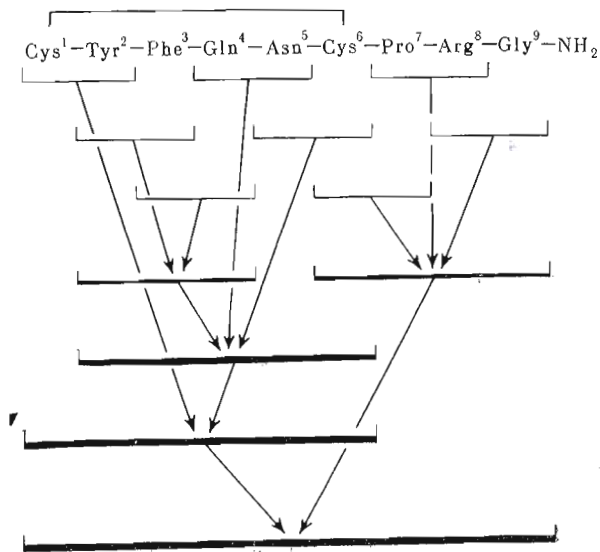


Схема расчета конформаций вазопрессина

ные функции и полуэмпирические параметры для оценки невалентных и электростатических взаимодействий атомов, водородных связей и торсионных взаимодействий приведены в работе [1]. Там же дано объяснение употребляемым в тексте понятиям и описана система идентификаторов, характеризующая возможные конформационные состояния основных и боковых цепей аминокислотных остатков, формы и структурные типы пептидного скелета фрагментов и молекул.

**Вазопрессин.** Как и в случае окситоцина, анализу конформационных возможностей всей молекулы вазопрессина предшествует расчет свободных участков циклического гексапептидного участка  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  и линейного тетрапептидного  $Cys^8-Gly^9-NH_2$ . Схема деления последовательности на фрагменты и порядок расчета приведены на рисунке.

Расчет фрагмента  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  начат с исследования конформационных состояний пяти перекрывающихся дипептидных участков. Исходные приближения для минимизации их энергии при варьировании двугранных углов основных и боковых цепей формировались из низкоэнергетических конформаций метиламидов *N*-ацетил- $\alpha$ -аминокислот (табл. 7 [1]) и девяти конформаций с *R*-, *B*- и *L*-формами метиламида *N*-ацетил-*L*-фенилаланина [4]. Для трипептидного фрагмента  $Tyr^2-Phe^3-Gln^4$  рассмотрены 156 вариантов структур, которые представляют собой комбинации низкоэнергетических состояний двух дипептидов (рисунок), удовлетворяющих циклическим формам основной цепи с *S-S*-связью модельного гексапептида (табл. 4 [1]). Для свободного трипептида  $Tyr^2-Phe^3-Gln^4$  минимизация энергии выявила предпочтительность состояний со свернутой (*R-R-B*) и полусвернутой (*R-B-R*) формами основной цепи типа *ff* и *fe*. Однако довольно большое число структурных вариантов других форм типа *ee* и *ef* уступают им лишь 2–3 ккал/моль. Поэтому для последующего анализа был оставлен представительный набор из 53 конформационных состояний всех рассчитанных форм структурных типов *ee*, *ef*, *fe* и *ff*.

Для расчета пентапептидного участка вазопрессина  $Tyr^2-Phe^3-Gln^4-Asn^5-Cys^6$  использовались результаты конформационного анализа трипептида  $Tyr^2-Gln^4$ , дипептидов  $Gln^4-Asn^5$  и  $Asn^5-Cys^6$ , а также данные по формам основной цепи циклической молекулы  $Cys-(Ala)_4-Cys$ . Получен-

ные данные по энергии 132 рассчитанных структур  $\text{Tyr}^2\text{-Cys}^6$  свидетельствуют о слабой энергетической дифференциации конформаций пентапептида по типам пептидного остова. В конформационном анализе более сложного фрагмента вазопрессина были учтены низкоэнергетические представители, относящиеся к девяти (из 11) типам форм основной цепи, обеспечивающих образование цистеинового мостика в модельном гексапептиде (табл. 4 [1]).

Знание конформационных возможностей пентапептида делает реальным структурное исследование гексапептидной циклической части вазопрессина, учитывающее все возможные формы основной цепи и конформационные состояния боковых цепей. Исходные для минимизации энергии приближения циклического фрагмента  $\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Phe}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6$  были составлены из низкоэнергетических вариантов  $\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2$  и  $\text{Tyr}^2\text{-Cys}^6$ , комбинации которых обеспечивают образование замкнутой цепи (табл. 4 [1]). Минимизация энергии по двугранным углам  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\chi$  и углу  $\chi^{s-s}$  показала, что переход от пента- к гексапептиду и образование S-S-связи вызывают резкую энергетическую дифференциацию конформаций. Основу предпочтительных структур  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-Cys}^6]$  образуют самые выгодные конформационные состояния пентапептида  $\text{Tyr}^2\text{-Cys}^6$ , а формы их основной цепи отвечают наиболее низкоэнергетическим структурам аланинового аналога  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-(Ala)}_4\text{-Cys}^6]$ .

Глобальная конформация свободного фрагмента  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-Cys}^6]$  вазопрессина ( $E_{\text{отн}}=0$  ккал/моль) имеет такую же форму основной цепи *B-B-R-R-B-B* типа *eeffe* и такую же *gouh*-конфигурацию дисульфидного мостика, как и в случае окситоцина. Различия между ними заключаются в ориентациях боковых цепей остатков на участке  $\text{Tyr}^2\text{-Asn}^3$ . Энергия стабилизации этой конформации составляет  $-41,8$  ккал/моль, причем на долю внутриостаточных взаимодействий приходится  $-18,0$  ккал/моль, а межостаточных —  $-23,8$  ккал/моль; соответствующие значения энергии у свободного цикла  $\text{Cys}^1\text{-Cys}^6$  окситоцина равны  $-42,1$ ;  $-18,5$  и  $-23,6$  ккал/моль. Таким образом, при форме основной цепи *B-B-R-R-B-B* замена в 3-м положении остатка изолейцина на фенилаланин практически не сказывается на стабилизации гексапептидного цикла  $\text{Cys}^1\text{-Cys}^6$  за счет внутрифрагментарных взаимодействий.

Непосредственно за глобальной следует конформация циклического фрагмента вазопрессина с формой основной цепи *R-R-R-B-B-B* (*fffef*) с *gouh*-ориентацией S-S-мостика; она имеет относительную энергию  $0,8$  ккал/моль. У окситоцина подобная структура стоит в энергетической шкале на 5-м месте с  $E_{\text{отн}}$   $4,3$  ккал/моль. Существенное различие в энергиях обусловлено тем, что боковая цепь остатка  $\text{Phe}^3$  образует при этой форме основной цепи значительно более эффективные контакты с остатками  $\text{Cys}^1$ ,  $\text{Tyr}^2$  и  $\text{Gln}^4$ , чем  $-\text{Ile}^3$ . На энергетическое распределение последующих конформаций вазопрессинового и окситоцинового циклов оказывают влияние два конкурирующих фактора: невалентные взаимодействия и ориентация дисульфидной связи. В рассмотренных выше структурах типа *eeffe* и *fffef* вазопрессинового цикла суммарная энергия невалентных взаимодействий имела минимальные величины, а дисульфидные мостики находились в самом предпочтительном *gouh*-положении.

Лучшие конформации шейпа *eefff* не уступают глобальной по энергии внутри- и межостаточных взаимодействий, но их дисульфидные мостики имеют *trans*-ориентацию, которая менее предпочтительна, чем *gouh*-, на несколько ккал/моль [5]. Поэтому относительная энергия этих конформаций составляет  $2,5\text{--}3,5$  ккал/моль, и они располагаются на 3-м месте. За ними следует конформация с формой *B-R-R-B-B-B* типа *effef* с ве-

Предпочтительные конформации вазопрессина  
 $\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Phe}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Arg}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$

Тип	Конформация	$E_{\text{отн}}$ , ккал/моль
<i>eefffeff</i>	$B_{212}^1-B_{332}^2-R_{33}^3-R_{123}^4-R_{33}^5-B_{112}^6-R^7-B_{3312}^8-L^9$ $B_{212}-B_{332}-R_{13}-R_{123}-R_{33}-B_{112}-R-R_{1212}-B$ $B_{212}-B_{332}-R_{13}-R_{123}-R_{33}-B_{112}-R-R_{1232}-B$ $B_{212}-B_{332}-R_{13}-R_{123}-R_{33}-B_{112}-R-R_{1223}-B$ $B_{212}-B_{332}-R_{13}-R_{123}-R_{33}-B_{112}-R-B_{3312}-L$ $B_{212}-B_{332}-R_{13}-R_{123}-R_{33}-B_{112}-R-B_{2332}-L$ $B_{212}-B_{332}-R_{13}-R_{123}-R_{33}-B_{112}-R-B_{2332}-L$	0 1,3 1,9 2,5 2,6 3,3 4,5
<i>eejfeeff</i>	$B_{213}-B_{332}-R_{13}-R_{211}-B_{11}-B_{213}-R-R_{1212}-B$ $B_{213}-B_{332}-R_{13}-R_{211}-B_{11}-B_{213}-R-B_{3312}-L$ $B_{213}-B_{332}-R_{13}-R_{211}-B_{11}-B_{213}-R-R_{1232}-B$ $B_{213}-B_{332}-R_{13}-R_{211}-B_{11}-B_{213}-R-B_{2332}-L$	1,0 2,5 2,6 3,6
<i>fffeefff</i>	$R_{321}-R_{132}-R_{13}-B_{221}-B_{13}-B_{121}-R-R_{1223}-B$	2,5
<i>ejejeeff</i>	$B_{223}-R_{132}-B_{22}-R_{333}-B_{33}-B_{323}-R-R_{1232}-B$	8,1
<i>efffeeff</i>	$B_{323}-R_{132}-R_{13}-B_{213}-B_{13}-B_{323}-R-B_{3312}-L$	8,8

личиной  $E_{\text{отн}}$  4,4 ккал/моль. Хотя ее цикл замкнут S-S-мостиком в *gou*-ориентации, тем не менее она значительно уступает конформациям типа *eeff* по межостаточным взаимодействиям. Иная ситуация наблюдается у окситоцина. Здесь самая выгодная конформация типа *effe* имеет относительную энергию 1,6 ккал/моль и сразу же следует за глобальной структурой, а конформация *eeff* с  $E_{\text{отн}}$  3,6 ккал/моль находится на 3-м месте. Перестановка объясняется тем, что остаток Ile<sup>3</sup> в обоих случаях образует менее эффективные контакты по сравнению с Phe<sup>3</sup>. В результате нивелируется различие в суммарных эффектах невалентных взаимодействий и превалирующее влияние на энергетическое распределение конформаций приобретает ориентация дисульфидного мостика.

В расчете всей молекулы вазопрессина использованы шесть конформационных состояний циклического гексапептида с  $E_{\text{отн}} < 6,0$  ккал/моль.

Для анализа конформационных возможностей свободного тетрапептидного фрагмента вазопрессина  $\text{Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Arg}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$  были составлены 168 структурных вариантов типа *eee*, *eej*, *eje* и *eff*. При их формировании у остатка  $\text{Cys}^6$ , предшествующего  $\text{Pro}^7$ , учитывалась только *B*-форма основной цепи [1]. Для  $\text{Pro}^8$  и  $\text{Gly}^9$  были приняты соответственно *B*, *R*- и *B,L*-формы. У остатка  $\text{Arg}^8$  рассматривали 42 состояния — *B*- и *R*-форм основной цепи и 21 положение боковой цепи [6]. Для основной цепи рассматриваемого тетрапептида наиболее представительными по числу низкоэнергетических вариантов являются формы *B-R-R-B* и *B-R-B-L* типа *eff*. В глобальной структуре *B-R-R-B* реализуются две водородные связи между карбонильными группами остатков  $\text{Cys}^6$ ,  $\text{Pro}^7$  и  $\text{H}_2\text{N}$ -группой при  $\text{Gly}^9$ . Для последнего расчета отобраны 11 конформационных состояний  $\text{Cys}^6\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$  всех структурных типов с величинами  $E_{\text{отн}}$  от 0 до 5,0 ккал/моль.

Комбинации низкоэнергетических конформаций гексапептида  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-Cys}^6]$  и тетрапептида  $\text{Cys}^6\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$  составили 66 исходных для минимизации структурных вариантов молекулы вазопрессина. Минимизация выявила резкую дифференциацию конформаций по энергии (табл. 3). В широкий энергетический интервал 0–8,0 ккал/моль попали лишь 12 конформаций следующих трех типов: *eefffeff* (7), *eefffeff* (4), *fffeefff* (1). Все они образованы из наиболее предпочтительных состояний свободных циклического гексапептида и линейного тетрапептида.



Таблица 4

Геометрические параметры (град) конформаций вазопрессина с  $E_{отн}$   
0 (верхняя строка), 1,0 (средняя строка) и 2,5 ккал/моль

Остаток	Обозначение	Основная цепь		Боковая цепь †			
		$\varphi$	$\psi$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\chi^3$	$\chi^4$
Cys <sup>4</sup>	$B_{212}^1$	-90	122	-173	30	168	
	$B_{213}^1$	-90	116	-178	83	-107	
	$R_{321}^1$	-90	-27	-67	-131	103	
Tyr <sup>2</sup>	$B_{332}^2$	-119	129	-60	-90	180	
	$B_{332}^2$	-124	153	-60	-90	180	
	$R_{132}^2$	-50	-38	59	-88	180	
Phe <sup>3</sup>	$R_{33}^3$	-43	-41	-66	-62		
	$R_{13}^3$	-49	-47	60	-90		
	$R_{13}^3$	-80	-42	63	-42		
Gln <sup>4</sup>	$R_{123}^4$	-54	-41	60	180	-90	
	$R_{211}^4$	-60	-60	180	60	95	
	$B_{221}^4$	-131	122	179	-177	91	
Asn <sup>5</sup>	$R_{33}^5$	-95	-64	-70	-70		
	$D_{11}^5$	-133	143	61	84		
	$B_{13}^5$	-57	128	60	-88		
Cys <sup>6</sup>	$B_{112}^6$	-112	107	41	110	168	
	$B_{213}^6$	-137	96	-178	108	-103	
	$B_{121}^6$	-112	98	57	-132	103	
Pro <sup>7</sup>	$R^7$	-60	-21				
	$R^7$	-60	-56				
	$R^7$	-60	-42				
Arg <sup>8</sup>	$B_{3312}^8$	-75	69	-59	-59	81	-164
	$R_{1212}^8$	-54	-30	69	180	70	-178
	$R_{1223}^8$	-49	-37	59	-171	178	177
Gly <sup>9</sup>	$L^9$	70	41				
	$B^9$	-116	45				
	$B^9$	-126	46				

Самыми выгодными как по энтальпии, так и по энтропии являются конформации типа  $eeffjeff$ . В их состав входит глобальная структура вазопрессина, циклическая часть которой отвечает конформационному состоянию с энергией  $E_{отн}$  3,3 ккал/моль, а линейная часть — с  $E_{отн}$  0,6 ккал/моль. Объединение двух фрагментов в этих состояниях в единую молекулярную структуру вазопрессина приводит к возникновению весьма эффективных новых стабилизирующих контактов. Так, энергия взаимодействия Phe<sup>3</sup> с остатками Pro<sup>7</sup>, Arg<sup>8</sup> и Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> составляет соответственно -3,6; -1,3 и -3,4 ккал/моль, а суммарный энергетический эффект от взаимодействий между фрагментами Cys<sup>4</sup>-Cys<sup>6</sup> и Pro<sup>7</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> в глобальной конформации составляет -20,6 ккал/моль. Отсутствие при этом каких-либо нарушений стабилизирующих контактов внутри каждого фрагмента свидетельствует о комплементарности их конформационных состояний, т. е. о предрасположенности к взаимодействию между собой. Наличие у структуры вазопрессина типа  $eefffeff$  многочисленных и эффективных межостаточных взаимодействий оставляет ее, однако, достаточно

Предпочтительные конформации вазотоцина  
 $\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Ile}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Arg}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$

Тип	Конформация	$E_{\text{отн}}$ , ккал/моль
<i>eeffeeff</i>	$B_{213}^1-B_{223}^2-R_{22}^3-R_{223}^4-B_{31}^5-B_{213}^6-R^7-R_{1212}^8-B^9$	0
	$B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-R_{1232}-B$	2,6
	$B_{213}-B_{223}-R_{32}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-R_{2222}-B$	6,5
	$B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-B_{3312}-L$	3,4
	$B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-B_{2332}-L$	4,1
<i>eeffeeee</i>	$B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-B-B_{1232}-B$	7,8
<i>eefffeff</i>	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{222}-R_{31}-B_{112}-R-R_{1212}-B$	0,8
	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{222}-R_{31}-B_{112}-R-R_{1232}-B$	1,1
	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{222}-R_{31}-B_{112}-R-R_{2222}-B$	4,0
	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{222}-R_{31}-B_{112}-R-B_{3312}-L$	1,9
	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{222}-R_{31}-B_{112}-R-B_{2332}-L$	5,4
<i>eeffseee</i>	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{222}-R_{31}-B_{112}-B-B_{1232}-B$	2,0
<i>effeeeff</i>	$B_{323}-R_{222}-R_{32}-B_{113}-B_{21}-B_{323}-R-B_{3312}-L$	8,1
<i>eeffsefe</i>	$B_{221}-R_{222}-B_{33}-R_{333}-R_{31}-B_{221}-R-B_{2122}-B$	8,1
<i>fffeefff</i>	$R_{331}-R_{222}-R_{32}-B_{333}-B_{21}-B_{121}-R-R_{1212}-B$	10,1
<i>eeeffeff</i>	$B_{123}-B_{232}-B_{21}-R_{233}-B_{11}-B_{223}-R-R_{1212}-B$	11,4
<i>eeeffsefe</i>	$B_{123}-B_{232}-B_{32}-R_{223}-R_{31}-B_{333}-R-B_{2122}-B$	12,8
<i>jeffseef</i>	$R_{221}-B_{221}-R_{22}-R_{323}-B_{33}-B_{221}-B-B_{2332}-L$	15,7

лабильной, особенно в отношении формы основной цепи С-концевой части и ориентации боковой цепи Arg<sup>8</sup>. Как видно из табл. 3, тип пептидного скелета *eefffeff* предоставляет аминокислотной последовательности вазопрессина наибольшие возможности в реализации низкоэнергетических состояний. В глобальной и других конформациях этого типа образуются четыре водородные связи: (Tyr<sup>2</sup>)CO...HN(Asn<sup>5</sup>), (Tyr<sup>2</sup>)CO...HN(Cys<sup>6</sup>), (Cys<sup>6</sup>)CO...H<sub>2</sub>N(Gly<sup>9</sup>) и (Pro<sup>7</sup>)CO...HN(Gly<sup>9</sup>). Численные значения всех рассчитанных двугранных углов в глобальной конформации и параметры дисульфидного мостика, который имеет *транс*-конфигурацию, приведены в табл. 4.

Рассмотрим теперь наилучшую конформацию другого типа, *eeffeeff*, с относительной энергией 1,0 ккал/моль (табл. 3, 4). В отличие от глобальной структуры ( $E_{\text{отн}}$  0 ккал/моль) она представляет собой комбинацию самых низкоэнергетических состояний свободных фрагментов *cyclo*[Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>] и Cys<sup>6</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> с величинами  $E_{\text{отн}}$  0 ккал/моль; связи С<sup>β</sup>-S дисульфидного мостика у остатков Cys<sup>1</sup> и Cys<sup>6</sup> в этой форме находятся в более предпочтительном *гош*-положении. Отмеченные особенности данной конформации вазопрессина дают ей преимущество по сравнению с рассмотренной выше структурой с  $E_{\text{отн}}$  0 ккал/моль типа *eefffeff* величиной не менее 7 ккал/моль. Как показал расчет окситоцина [1], конформация типа *eeffeeff* является для него глобальной, а лучшая конформация шейна *eefffeff* имеет энергию 4,1 ккал/моль (табл. 8 [1]). Из сопоставления энергии внутри- и межостаточных взаимодействий в наилучших конформациях вазопрессина разных типов следует, что в структуре с  $E_{\text{отн}}$  0 ккал/моль типа *eefffeff* реализуются значительно более эффективные взаимодействия между двумя частями молекулы (-20,6 ккал/моль), чем в структуре с  $E_{\text{отн}}$  1,0 ккал/моль типа *eeffeeff* (-13,7 ккал/моль), что компенсирует несколько большую энергию циклической части и *транс*-конфигурации S-S-мостика первой структуры. Что же касается потери у вазопрессина конформацией типа *eeffeeff* своего лидирующего положения, которое она занимала у окситоцина, то это объясняется главным образом

Геометрические параметры (град) конформаций вазотоцина с  $E_{\text{отн}}^0$  0 (верхняя строка) и 0,8 ккал/моль

Остаток	Обозначение	Основная цепь		Боковая цепь			
		$\varphi$	$\psi$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\chi^3$	$\chi^4$
Cys <sup>1</sup>	$B_{213}^1$	-90	116	-178	82	-107	
	$B_{212}^1$	-90	122	-173	29	166	
Tyr <sup>2</sup>	$B_{223}^2$	-124	152	-166	-131	-90	
	$B_{222}^2$	-119	128	-162	-145	180	
Phe <sup>3</sup>	$R_{22}^3$	-49	-48	-174	168		
	$R_{22}^3$	-44	-44	-174	168		
Gln <sup>4</sup>	$R_{223}^4$	-59	-60	-173	173	-101	
	$R_{222}^4$	-55	-41	-173	-173	-99	
Asn <sup>5</sup>	$B_{31}^5$	-133	144	-60	113		
	$R_{31}^5$	-95	-64	-58	99		
Cys <sup>6</sup>	$B_{213}^6$	-137	71	-177	106	-107	
	$B_{112}^6$	-112	98	41	109	167	
Pro <sup>7</sup>	$R^7$	-60	-57				
	$R^7$	-60	-40				
Arg <sup>8</sup>	$R_{1212}^8$	-55	-29	65	180	68	-174
	$R_{1212}^8$	-46	-37	61	-174	68	-175
Gly <sup>9</sup>	$B^9$	-116	45				
	$B^9$	-128	45				

заменой изолейцина на фенилаланин. Остаток Phe<sup>3</sup> в обеих рассматриваемых конформациях практически не принимает участия во взаимодействиях между фрагментами Cys<sup>1</sup>—Cys<sup>6</sup> и Pro<sup>7</sup>—Gly<sup>9</sup>—NH<sub>2</sub> (табл. 9 [1]). Поэтому у окситоцина по отмеченным выше причинам глобальной является структура типа *eeffeff*. Остаток образует весьма эффективные внешние контакты (-8,3 ккал/моль) в одном случае (*eeffeff*) и не образует в другом (*eeffeff*). Поэтому у вазопрессина структура типа *eeffeff* становится менее предпочтительной, чем *eeffeff*. Остаток Arg<sup>8</sup>, обладающий большими потенциальными возможностями, тем не менее слабо взаимодействует во всех конформациях и не оказывает, как и -Leu<sup>8</sup>- у окситоцина, заметного влияния на величины относительной энергии.

К низкоэнергетическим конформациям вазопрессина относится также структура типа *fffeeff* с величиной относительной энергии 2,5 ккал/моль (табл. 3, 4). Ее основная цепь образует на N-конце молекулы один виток спирали; на участке Gln<sup>4</sup>—Pro<sup>7</sup> она развернута, а затем вновь приобретает свернутый характер. Поэтому конформация вазопрессина такого гантелеобразного вида характеризуется наличием эффективных взаимодействий в пределах N- и C-концевых фрагментов Cys<sup>1</sup>—Asn<sup>5</sup> (-37,9 ккал/моль) и Cys<sup>6</sup>—Gly<sup>9</sup>—NH<sub>2</sub> (-23,2 ккал/моль) и сравнительно слабыми контактами между ними (-6,7 ккал/моль). У окситоцина аналогичная структура обладает очень высокой энергией и нереальна ( $E_{\text{отн}}^0$  8,3 ккал/моль, табл. 8 [1]). Предпочтительность конформации типа *fffeeff* у вазопрессина объясняется двумя причинами. Во-первых, замена Phe<sup>3</sup> на Phe<sup>3</sup> значительно повышает стабильность циклического гексапептида Cys<sup>1</sup>—Cys<sup>6</sup> в конформационном состоянии *fffee*. Так, в случае окситоцина оно занимает



Предпочтительные конформации мезотоцина  
 $\text{Cys}^1\text{-Tyr}^2\text{-Leu}^3\text{-Gln}^4\text{-Asn}^5\text{-Cys}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$

Тип	Конформаций	$E_{\text{отн}}$ ккал/моль
<i>eeffeff</i>	$B_{213}^1-B_{223}^2-R_{22}^3-R_{223}^4-B_{31}^5-B_{213}^6-R^7-R_{22}^8-B^9$ $B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-R_{33}-B$ $B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-B_{33}-L$	0 2,2 3,6
<i>eeffeeje</i>	$B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-R-B_{12}-B$	1,5
<i>eeffeeeee</i>	$B_{213}-B_{223}-R_{22}-R_{223}-B_{31}-B_{213}-B-B_{12}-B$	5,2
<i>eefffefj</i>	$B_{212}-B_{222}-R_{22}-R_{223}-R_{31}-B_{112}-R-R_{22}-B$	0,2
<i>eefffeee</i>	$B_{213}-B_{222}-R_{22}-R_{223}-R_{31}-B_{112}-B-B_{12}-B$ $B_{213}-B_{222}-R_{22}-R_{223}-R_{31}-B_{112}-B-B_{22}-B$	2,6 2,7
<i>effeeeff</i>	$B_{323}-R_{222}-R_{32}-B_{113}-B_{21}-B_{323}-R-R_{33}-B$	3,4
<i>efeffefe</i>	$B_{221}-R_{222}-B_{13}-R_{333}-R_{31}-B_{221}-R-B_{21}-B$	4,8
<i>eeeffeee</i>	$B_{123}-B_{232}-B_{32}-R_{223}-R_{31}-B_{233}-B-B_{22}-B$	7,1
<i>fffefeff</i>	$R_{331}-R_{222}-R_{32}-B_{333}-B_{21}-B_{121}-R-R_{22}-B$	9,3
<i>eeeffeff</i>	$B_{123}-B_{232}-B_{21}-B_{233}-B_{11}-B_{223}-R-R_{22}-B$	10,4
<i>fffefeff</i>	$R_{221}-B_{221}-R_{22}-R_{323}-B_{33}-B_{221}-R-R_{33}-B$	13,6

в энергетической шкале 6-е место ( $E_{\text{отн}}$  4,3 ккал/моль), а в случае вазопрессина — 2-е ( $E_{\text{отн}}$  0,8 ккал/моль). Во-вторых, замена остатка  $\text{Leu}^8$  на  $\text{Arg}^8$  значительно понижает энергию также у фрагмента  $\text{Cys}^6\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$  в состоянии *eff*; у окситоцина взаимодействие между остатками  $\text{Leu}^8$  и  $\text{Cys}^6$  составляет  $-1,6$  ккал/моль, а у вазопрессина между  $\text{Arg}^8$  и  $\text{Cys}^6$  —  $-6,6$  ккал/моль.

Все конформации вазопрессина других типов имеют энергию более 8 ккал/моль и, следовательно, весьма мало вероятны. К ним относится и структура типа *effeeeff* ( $E_{\text{отн}}$  8,8 ккал/моль, табл. 3), которая у окситоцина обладает относительной энергией 1,2 ккал/моль и сразу же следует за глобальной конформацией. Величина абсолютной энергии невалентных взаимодействий у лучших конформаций этого типа обоих гормонов практически совпадают ( $-55,6$  и  $-55,4$  ккал/моль). Повышение относительной энергии этой конформации в случае вазопрессина связано главным образом с ослаблением стабилизирующих контактов между фрагментами  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-Cys}^6]$  и  $\text{Pro}^7\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$ ; суммарная энергия этих контактов составляет  $-8,8$  ккал/моль, тогда как в лучших структурных вариантах типа *eeffeff*, *effeeeff* и *fffefeff* соответственно  $-20,6$ ;  $-13,7$  и  $-13,7$  ккал/моль. У окситоцина в конформации типа *effeeeff* энергия взаимодействий фрагментов равна  $-13,5$  ккал/моль, а в глобальной структуре —  $-10,1$  ккал/моль.

**Вазотоцин.** Циклическая гексапептидная часть молекулы этого гормона такая же, как у окситоцина, а линейная тетрапептидная — как у вазопрессина (табл. 1). Поэтому 88 исходных приближений вазотоцина были сформированы из уже имеющихся низкоэнергетических структурных вариантов  $\text{cyclo}[\text{Cys}^1\text{-Cys}^6]$  и  $\text{Cys}^6\text{-Gly}^9\text{-NH}_2$ . Результаты минимизации энергии предпочтительных конформационных состояний всех рассмотренных форм основной цепи и структурных типов вазотоцина приведены в табл. 5. Наиболее низкоэнергетичны и приблизительно равновероятны структуры типа *eeffeff* ( $E_{\text{отн}}$  0 ккал/моль) и *eeffeff* ( $E_{\text{отн}}$  0,8 ккал/моль, табл. 5, 6). Первая является глобальной у окситоцина (табл. 8 [1]), а вторая — у вазопрессина (табл. 3). В этих структурах наиболее лабильна С-концевая часть молекулы, которая может принимать несколько близких по энергии конформационных состояний, не выходя, однако, за пределы

Геометрические параметры (град) конформаций мезотоцина с  $E_{отн}$  0 (верхняя строка), 0,2 (средняя строка) и 3,4 ккал/моль

Остаток	Обозначение	Основная цепь		Боковая цепь		
		$\varphi$	$\psi$	$\chi^1$	$\chi^2$	$\chi^3$
Cys <sup>1</sup>	$B_{213}^1$	-90	116	-178	82	-107
	$B_{212}^1$	-90	122	-173	29	167
	$B_{323}^1$	-90	120	-60	180	-102
Tyr <sup>2</sup>	$B_{223}^2$	-124	152	-166	-131	-90
	$B_{222}^2$	-119	128	-162	-145	180
	$R_{222}^3$	-87	-42	170	-145	180
Ile <sup>3</sup>	$R_{22}^3$	-49	-48	-174	168	
	$R_{22}^3$	-44	-41	-174	163	
	$R_{32}^3$	-59	-81	-65	168	
Gln <sup>4</sup>	$R_{233}^4$	-59	-60	-173	173	-101
	$R_{223}^4$	-55	-41	-173	-173	-99
	$B_{113}^4$	-115	168	41	56	-114
Asn <sup>5</sup>	$B_{31}^5$	-133	144	-60	113	
	$B_{31}^5$	-95	-64	99		
	$B_{21}^5$	-79	133	-179	96	
Cys <sup>6</sup>	$B_{213}^6$	-137	65	-178	106	-107
	$B_{112}^6$	-112	101	41	109	167
	$B_{323}^6$	-107	157	-63	130	-102
Pro <sup>7</sup>	$R^7$	-60	-48			
	$R^7$	-60	-36			
	$R^7$	-60	-37			
Ile <sup>8</sup>	$R_{22}^8$	-51	-60	-174	171	
	$R_{22}^8$	-46	-41	-175	171	
	$R_{33}^8$	-96	-48	-47	-58	
Gly <sup>9</sup>	$B^9$	-110	43			
	$B^9$	-119	45			
	$B^9$	-110	69			

типа *eff*. Лишь в одном случае конформация с развернутой формой С-концевого тетрапептида типа *eeffeee* имеет низкую энергию ( $E_{отн}$  2,0 ккал/моль, табл. 5, 6).

В глобальной структуре вазотоцина (табл. 5, 6) конформационное состояние гексапептидного участка  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  такое же, как у окситоцина с  $E_{отн}$  0 ккал/моль, а тетрапептидного участка  $Cys^6-Gly^9-NH_2$  — как у вазопрессина с  $E_{отн}$  1,0 ккал/моль. Соответствующие треугольные матрицы энергетических составляющих внутри- и межостаточных взаимодействий вазотоцина практически идентичны матрице окситоцина, касающейся  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$ , и матрице вазопрессина, касающейся  $Cys^6-Gly^9-NH_2$ . Суммарные энергетические эффекты невалентных взаимодействий у первого и второго фрагментов в глобальной структуре вазотоцина равны соответственно -42,2 и -11,0 ккал/моль, что совпадает с аналогичными эффектами в окситоцине (-42,4 ккал/моль) и вазопрессине (-11,2 ккал/моль). Выше отмечалось (см. также табл. 9 [4]), что в кон-

формациях типа *eeffeff* отсутствуют взаимодействия остатка в 3-м положении (Phe<sup>3</sup> или Phe<sup>3</sup>) с С-концевым липейным участком молекулы. Поэтому у вазотоцина и вазопрессина энергии взаимодействия фрагментов *cyclo*[Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>] и Pro<sup>7</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> в конформациях этого типа практически совпадают (соответственно -13,5 и -13,7 ккал/моль). Близки в конформациях *eeffeff* этих молекул и величины абсолютной энергии невалентных взаимодействий (-62,1 и -63,2, различие в 0,9 ккал/моль приходится на долю торсионных взаимодействий).

В глобальной конформации вазопрессина значительную роль в стабилизации играют взаимодействия остатка Phe<sup>3</sup> с Pro<sup>7</sup>, Arg<sup>8</sup> и Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> (-8,3 ккал/моль). У вазотоцина те же взаимодействия, осуществляемые остатком Phe<sup>3</sup>, менее эффективны (на 3,3 ккал/моль). В этом заключается основная причина изменения порядка расположения в шкале энергии конформаций типа *eeffeff* и *eeffeff* у вазотоцина по сравнению с вазопрессином.

Конформация типа *effeffff* является одной из самых выгодных у окситоцина ( $E_{отн}$  1,2 ккал/моль, табл. 8 [1]) и высокоэнергетичной у вазопрессина ( $E_{отн}$  8,8 ккал/моль, табл. 3). Конформация типа *fffefeff*, напротив, относится к предпочтительным структурам у второго гормона ( $E_{отн}$  2,5 ккал/моль, табл. 3) и к весьма мало вероятным — у первого ( $E_{отн}$  8,3 ккал/моль, табл. 8 [1]). У вазотоцина конформации обоих типов имеют очень высокую энергию ( $E_{отн}$  8,1 и 10,1 ккал/моль) и нереальны. Причина относительной дестабилизации структуры *effeffff* вазотоцина та же, что и у вазопрессина, — слабое взаимодействие между фрагментами *cyclo*[Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>] и Pro<sup>7</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub>. Невыгодность для аминокислотной последовательности вазотоцина конформации типа *fffefeff* обусловлена, как и в случае окситоцина, менее эффективной стабилизацией гексапептидного цикла [Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>] (-35,8) по сравнению с конформациями типа *eeffeff* (-42,2 ккал/моль) и *eeffeff* (-41,5 ккал/моль).

*Мезотоцин.* Последовательность этого гормона отличается от окситоцина одним остатком в 8-м положении, где у него вместо лейцина находится изолейцин. Исходные для минимизации 72 структурных варианта были составлены из восьми низкоэнергетических конформационных состояний цикла [Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>] [1] и девяти состояний С-концевого тетрапептида. Относительная энергия предпочтительных конформаций всех рассмотренных типов мезотоцина приведена в табл. 7, а геометрические параметры трех его самых выгодных структур — в табл. 8.

Глобальная структура мезотоцина, как окситоцина и вазотоцина, принадлежит типу *eeffeff*. Она представляет собой комбинацию конформационных состояний свободных фрагментов *cyclo*[Cys<sup>1</sup>-Cys<sup>6</sup>] и Cys<sup>6</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> с  $E_{отн}$  0 ккал/моль. Одиночная замена Leu<sup>8</sup> на Ile<sup>8</sup> усиливает конформационную стабильность участка Pro<sup>7</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> (-11,8 ккал/моль; у окситоцина — -9,3 ккал/моль) и делает более эффективными взаимодействия между ним и циклом (-12,0 ккал/моль, у окситоцина — -10,1 ккал/моль). Взаимодействия двух фрагментов не нарушают внутренних контактов. Связи C<sup>β</sup>-S у остатков Cys<sup>1</sup> и Cys<sup>6</sup> находятся в *gаш*-ориентации.

Конформация типа *eeffeff* (табл. 7, 8) имеет практически ту же величину энергии ( $E_{отн}$  0,2 ккал/моль), что и глобальная структура. Она эквивалентна ей в отношении стабилизирующего эффекта внутри- и межостаточных взаимодействий в цикле и липейном участке, более предпочтительна по энергии взаимодействий между ними (соответственно -16,9 и -12,0 ккал/моль) и уступает глобальной по торсионному вкладу (9,1 и 4,6 ккал/моль) вследствие *транс*-конфигурации дисульфидной связи.

На третьем месте в энергетической шкале стоит конформация типа

## Конформации нейрогипофизарных гормонов

Гормон	Тип	$E_{отн}$ , ккал/моль	Содержание, %,	Энергия взаимодействия, ккал/моль			$E_{торс}$ , ккал/моль
				$E_I$	$E_{II}$	$E_{I-II}$	
Окситоцин	<i>eeffeff</i>	0	88,0	-42,4	-9,3	-10,1	5,0
	<i>effeeff</i>	1,2	11,8	-37,4	-9,3	-13,5	4,6
	<i>eeffeee</i>	4,1	0,2	-40,9	-8,7	-12,1	8,8
	<i>fffeeff</i>	8,3	0,0	-35,6	-9,3	-8,4	4,8
Вазопрессин	<i>eeffeff</i>	0	78,0	-40,8	-13,5	-20,6	10,7
	<i>eeffeff</i>	1,0	20,0	-42,0	-11,2	-13,7	3,7
	<i>fffeeff</i>	2,5	2,0	-40,8	-11,4	-13,7	4,2
	<i>effeeff</i>	8,8	0,0	-39,2	-12,4	-8,8	5,0
Вазотоцин	<i>eeffeff</i>	0	68,0	-42,2	-11,0	-13,5	4,6
	<i>eeffeff</i>	0,8	32,0	-41,5	-10,7	-18,1	8,0
	<i>effeeff</i>	8,1	0,0	-38,0	-13,6	-8,6	6,2
	<i>fffeeff</i>	10,1	0,0	-35,8	-11,4	-9,0	4,2
Мезотоцин	<i>eeffeff</i>	0	54,2	-41,6	-11,8	-12,0	4,6
	<i>eeffeff</i>	0,2	45,2	-41,2	-11,6	-16,9	9,1
	<i>effeeff</i>	3,4	0,6	-38,8	-11,0	-12,7	5,2
	<i>fffeeff</i>	9,3	0,0	-35,8	-12,2	-7,3	3,8

Примечания: 1)  $E_I$  и  $E_{II}$  — энергии внутри- и межстаточных взаимодействий во фрагментах  $Cys^1-Cys^6$  (I) и  $Pro^7-Gly^9-NH_2$  (II);  $E_{I-II}$  — энергия взаимодействий между фрагментами I и II; 2) содержание конформаций оценено по фактору Больцмана.

*effeeff* с величиной  $E_{отн}$  3,4 ккал/моль. У окситоцина конформация этого типа относится к наиболее вероятным ( $E_{отн}$  1,2 ккал/моль, табл. 7 [1]), а у вазопрессина и вазотоцина — к нереальным (8,8 и 8,1 ккал/моль, табл. 3, 5). Понижение энергии этой конформации у мезотоцина вызвано образованием более эффективных контактов между  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  и  $Pro^7-Gly^9-NH_2$  (-12,7 ккал/моль по сравнению с -8,8 ккал/моль у вазопрессина и -8,6 ккал/моль у вазотоцина).

Высокую энергию у мезотоцина имеет конформация типа *fffeeff* ( $E_{отн}$  9,3 ккал/моль). Она также нереальна у окситоцина и вазотоцина ( $E_{отн}$  8,3 и 10,1 ккал/моль, табл. 8 [1] и табл. 5), но вполне вероятна у вазопрессина ( $E_{отн}$  2,5 ккал/моль, табл. 3). Значительное понижение энергии структуры этого типа в последнем случае вызвано, во-первых, лучшей стабилизацией фрагмента  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  при наличии в нем остатка  $Phe^3$  (у вазопрессина энергия циклической части составляет -40,8 ккал/моль, а у мезотоцина -35,8 ккал/моль) и, во-вторых, более эффективными контактами между циклом и трипептидным участком  $Pro^7-Gly^9-NH_2$  (соответственно -13,7 и -7,3 ккал/моль). При этом существенную роль играют взаимодействия остатка  $Arg^8$ . У вазопрессина они равны -8,8 ккал/моль, а у вазотоцина — -4,2 ккал/моль. Усиление взаимодействия  $Arg^8$  с  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  в вазопрессине по сравнению с вазотоцином связано с их различием в конформационных состояниях боковых цепей на участках  $Tyr^2-Asn^5$ . У окситоцина взаимодействия  $Leu^8$  и у мезотоцина взаимодействия  $Pe^8$  с  $cyclo[Cys^1-Cys^6]$  составляют соответственно -2,0 и -1,9 ккал/моль.

Исследование конформационных возможностей окситоцина, вазопрессина, вазотоцина и мезотоцина показало, что нейрогипофизарные гормоны имеют различное пространственное строение, которое в каждом случае не может быть охарактеризовано одной, жестко фиксированной структурой. В то же время молекулы гормонов не являются флуктуирующим клубком.

Представление о возможных конформационных состояниях гормонов можно получить из табл. 9, в которой сопоставлены энергетические характеристики и вероятное процентное содержание конформаций низкой энергии. Приведенные данные позволяют сделать следующие заключения:

1) молекулы гормонов в растворе могут принимать несколько близких по энергии конформаций;

2) конформационные возможности исследованных гормонов могут быть описаны одним набором структур четырех типов: *eeffeeff*, *eeffeff*, *effeeeff* и *fffeeff*;

3) самая предпочтительная форма основной цепи каждого гормона представлена наибольшим числом низкоэнергетических состояний, т. е. выгодна не только по энтальпии, но и по энтропии;

4) различие в пространственной организации гормонов проявляется в положении конформационного равновесия, которое существенно меняется при переходе от одного соединения к другому. Поскольку в равновесии участвуют одни и те же конформации, специфичным для каждого гормона оказывается вероятность реализации той или иной структуры, а не ее геометрия. Актуальными для функционирования окситоцина можно считать конформации типа *eeffeeff*, *effeeeff* и *eeffeff*, для вазопрессина — *eeffeff*, *eeffeeff* и *fffeeff*, вазотоцина — *eeffeeff* и *eeffeff* и мезотоцина — *eeffeeff*, *eeffeff* и *effeeeff*. Таким образом, весь спектр действия нейрогипофизарных гормонов покрывают конформации одних и тех же четырех типов.

В вводной части сообщения мы отмечали, что каждый гормон обладает способностью оказывать влияние на деятельность различных органов и тканей, проявляя при этом особую эффективность в стимуляции отдельных процессов. Обнаруженные в результате теоретического анализа конформационные свойства нейрогипофизарных гормонов полностью отвечают их физиологическим свойствам — высокой специфичности действия, полифункциональности и взаимозаменяемости (табл. 2).

Авторы признательны акад. Ю. А. Овчинникову за помощь в работе и полезные советы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Спасов В. З., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ цистинсодержащих пептидов. I. Модельные пептиды и окситоцин. — Биоорганич. химия, 1981, т. 7, № 1, с. 25–44.
2. Dreifuss J. J., Nordman J. J., Akert K., Sandri C., Moor N. in: Neurosecretion — the final neuroendocrine pathway. Acad. Verlag. Berlin, 1974, p. 31–37.
3. Физиология эндокринной системы. Л.: Наука, 1979, с. 98.
4. Липкин Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. Теоретическое исследование конформаций метиламида N-ацетил-L-фенилаланина. — Изв. АН СССР. Сер. хим., 1970, № 2, с. 315–324.
5. Motany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A. Energy parameters in polypeptides. VII. — J. Phys. Chem., 1975, v. 79, № 10, p. 2361–2381.
6. Жоров Б. С., Попов Е. М., Говырин В. А. Теоретический конформационный анализ метиламида N-ацетил-L-аргинина. — Молекулярн. биология, 1975, т. 9, № 5, с. 710–715.

Поступила в редакцию  
21.VIII.1980

## THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF CYSTINE-CONTAINING OLIGOPEPTIDES.

### II. SPATIAL STRUCTURE OF VASOPRESSIN, VASOTOCIN AND MESOTOCIN

SPASOV V. Z., POPOV E. M.

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

The spatial structures of neurohypophyseal hormones vasopressin, vasotocin and mesotocin have been investigated. The hormone molecules in solution are shown to acquire several conformations belonging to four structural types. The differences in spatial characteristics for these hormones, as well as for oxytocin studied earlier, are manifested in conformational equilibrium shifts, rather than in the exact geometry of a particular conformation.