



УДК 547.962; 541.63

© 1991 г.

А. Я. Аванов

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ТАХИКИНИНОВ III. С-КОНЦЕВОЙ ФРАГМЕНТ Asx-Xaa-Phe-Yaa-Gly-Leu-Met-NH₂

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Выполнен теоретический конформационный анализ С-концевых фрагментов тахикининов с аминокислотной последовательностью общего вида Asx-Xaa-Phe-Yaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Показано, что среди возможных пространственных форм С-концевых фрагментов энергетически наиболее стабильна α -спиральная структура с гидрофобной оболочкой из идентично ориентированных боковых цепей аминокислотных остатков. Расчет потенциальной энергии и построение молекулярных моделей показали независимость конформационных состояний гомологичных последовательностей от природы аминокислотных остатков Xaa и Yaa. Обсуждается предпочтительность α -спиральной структуры при функционировании тахикининов.

В предыдущих статьях [1, 2] нами показано, что N-концевые фрагменты всех тахикининов, несмотря на разный состав и последовательность аминокислотных остатков, принимают в равной степени гибкие пространственные формы пептидного остова без выделения какой-либо преимущественной конформации. Мало вероятно, чтобы существование разных типов рецепторного связывания [3, 4] было обусловлено различием N-концевых последовательностей тахикининов: участие этих фрагментов в тахикинин-рецепторных взаимодействиях обусловило бы более строгую специфичность этих взаимодействий, чем наблюдаемая в опыте.

Переход в гидрофобную среду мембраны нейронов, где отчасти локализуются тахикининовые рецепторы [5], более вероятен для С-концевых последовательностей тахикининов, которые состоят главным образом из гидрофобных остатков. О том, что основная активность тахикининов обусловлена С-концевой последовательностью, свидетельствует, в частности, тот факт, что вещество Р (SP) свою функцию нейротрансмиттера выполняет после предварительного ферментативного разложения в центральной нервной системе [6]. Показано также, что активность вещества Р обладает фрагмент SP₅₋₁₁ [7], а для активности элдеозина достаточно пяти остатков его С-концевого фрагмента [8].

Однотипность выполняемых функций позволяет предположить существование одинакового механизма действия тахикининов. Вместе с тем отсутствие строгой специфичности в тахикинин-рецепторном связывании [4] (см. с. 637 в [1]) и сходство аминокислотных последовательностей С-концевых фрагментов наводит на предположение о существовании последних при связывании с рецепторами в некоторой общей для всех тахикининов активной конформации. Поэтому представляет принципиальный интерес исследование возможных конформационных состояний этих фрагментов в условиях рецепторного связывания.

Мы выполнили расчет конформационных состояний С-концевых гептапептидных фрагментов тахикининов (табл. 1 в [1]). Выбор длины фрагментов обусловлен сходством их аминокислотных последовательностей: за исключением вещества Р, содержащего в 1-м положении этого фрагмента остаток Gln, их можно записать в общем виде как Asx-Xaa-Phe-Yaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Методика теоретического конформационного анализа описана в первой статье данной серии [1]. Конформационный расчет

Геометрические (углы в град.) и энергетические параметры низкоэнергетических конформаций некоторых пространственных структур гептапептида Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, моделирующего C-концевой фрагмент вещества P

Конформация	E _{об} , ккал/ моль	Gln			Gln			Phe			Phe			Gly			Leu			Met			
		φ	ψ	χ ₁	φ	ψ	χ ₁	φ	ψ	χ ₁	φ	ψ	χ ₁	φ	ψ	χ ₁	φ	ψ	χ ₁	φ	ψ	χ ₁	
R ₁ R ₁ R ₁ R ₁ RR ₁ R ₁	-32,4	64	-46	-75	-62	-46	-58	-65	-44	-61	-63	-45	-63	-62	-47	-63	-44	-63	-44	-61	-61	-43	-56
R ₃ R ₁ R ₃ R ₁ RR ₁ R ₃	-34,6	63	-44	-177	-64	-42	-80	-61	-47	172	-65	-43	-75	-61	-45	-02	-46	-69	-46	-60	-60	-41	-173
R ₂ B ₂ R ₃ B ₂ RB ₃ B ₂	-23,7	60	-60	58	-61	120	60	-60	-59	179	-58	122	61	-60	-61	-61	121	-178	121	-64	-60	-60	62
B ₃ B ₁ B ₃ B ₂ BB ₁ R ₃	-22,1	95	155	-177	-96	153	-62	-93	151	-160	-89	150	60	-92	158	-90	156	-58	156	-94	-94	-54	-56
R ₁ R ₃ R ₁ R ₁ BR ₃ R ₁	-30,2	59	-48	-69	-63	-46	171	-61	-42	-60	-64	-43	-64	-81	123	-60	-21	178	-21	-60	-60	-62	-60
R ₁ R ₁ R ₁ R ₁ BB ₃ R ₁	-28,3	57	-46	-65	-61	-43	-59	-60	-41	-61	-63	-47	-58	-60	130	-57	120	177	120	-87	-60	-55	
R ₁ R ₁ R ₁ R ₁ RB ₁ R ₃	-31,5	61	-45	-66	-62	-41	-60	-65	-43	-58	-59	-46	-69	-64	-45	-60	141	-67	141	-115	-47	175	
R ₁ R ₁ B ₃ B ₂ BR ₁ R ₁	-26,5	62	-31	-58	-67	-28	-61	-89	157	-161	-91	160	45	-112	133	-57	-29	-63	-29	-65	-34	-55	

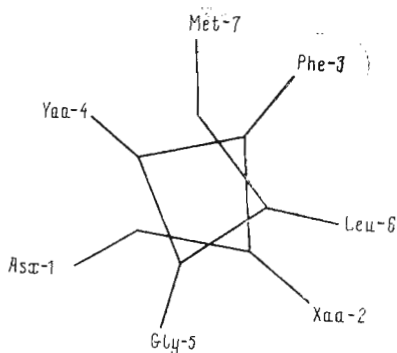


Рис. 1. Аксиальная проекция α -спиральной конформации $R_1R_1R_1R_1R_1R_1R_1$ C-концевого фрагмента Asx-Xaa-Phe-Yaa-Gly-Leu-Met-NH₂ тахикининов

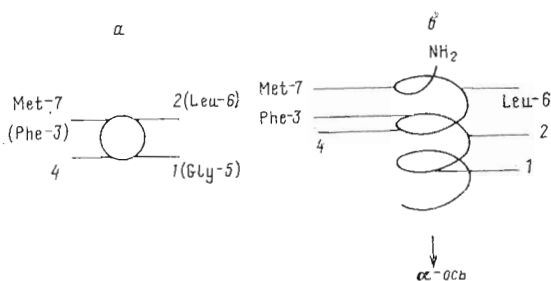


Рис. 2. Проекция α -спиральной конформации $R_3R_1R_3R_1R_1R_1R_3$ с билатеральным распределением боковых цепей в плоскости, перпендикулярной α -оси (а), и продольного сечения α -спирали (б)

потенциальной энергии выполнялся в основном для фрагмента Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂ вещества Р. Учет других остатков в положениях 2 и 4 аналогичных фрагментов остальных тахикининов проводился большей частью с использованием построений молекулярных моделей. Такой путь вполне приемлем вместо многократного повторения рутинных и в данном случае тривиальных расчетов.

Рассмотрим пространственные формы гептапептида CH₃CO-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, наиболее низкоэнергетические конформации которых (в пределах 10 ккал/моль) приведены в таблице.

α -Спираль. Минимизация потенциальной энергии рассматриваемого фрагмента вещества Р с остатками в состоянии R ($\varphi -63^\circ$, $\psi -46^\circ$) приводит к α -спиральной структуре, стабилизированной пятью водородными связями между пептидными звеньями остатков i и $i + 4$ вдоль пептидной цепи. При этом боковые цепи аминокислотных остатков могут иметь только две ориентации, соответствующие значениям -60 и 180° углов χ_1 . При значении углов $\chi_1 60^\circ$ боковые цепи ориентируются внутрь полого ствола α -спирали, но в силу стереохимического запрета не могут разместиться между ее витками. Поэтому после расчета параметров пептидного остова в конформации α -спирали мы находили возможные упаковки боковых цепей на ее поверхности.

Выделено несколько низкоэнергетических структур. В конформации $R_1R_1R_1R_1RR_1R_1$ (таблица) все остатки имеют идентично ориентированные боковые радикалы с одинаковыми значениями углов χ_1 в области g^- ($\sim -60^\circ$). Такое повторяющееся значение главного параметра боковых цепей всех остатков соответствует регулярной организации (по значениям углов φ и ψ) пептидного остова. В этой конформации α -спирали боковые цепи остатков образуют гидрофобную оболочку, располагаясь с внешней стороны вокруг пептидного ствола α -спирали (рис. 1). Однако в этом случае не все боковые радикалы участвуют в стабилизирующих взаимодействиях, поэтому эта конформация не самая низкоэнергетическая из α -спиральных структур.

Известно, что в структуре α -спирали между собой взаимодействуют боковые цепи остатков i и $i + 3$, а также i и $i + 4$. В приведенной конформации боковые цепи остатков Gln ориентированы в пространстве таким образом, что не могут контактировать с остальными участками α -спирали. Отсутствие бокового радикала у остатка Gly также лишает α -спираль стабилизирующих взаимодействий. Плоские бензольные кольца остатков Phe в этой конформации α -спирали не в полной мере используются для ее стабилизации.

По указанным причинам энергетически более предпочтительна конформация α -спирали с чередующимися значениями углов χ_1 соседних остатков — $R_3R_1R_3R_1RR_1R_3$ (таблица). Такая их взаимная ориентация приводит к наиболее эффективному взаимодействию между ними. Так, конформация остатка Gln-1 со значением угла χ_1 180° (область t) не только сближает его боковую цепь с пептидным остовом α -спирали (в частности, с остатком Gly), но и приводит к дисперсионным взаимодействиям с боковой цепью остатка Gln-2. Между карбамидными группами этих остатков возможно также образование внутримолекулярной водородной связи. С противоположной стороны α -спирали относительно этих остатков бензольные кольца боковых цепей остатков Phe располагаются в параллельных плоскостях на расстояниях ($\sim 4 \text{ \AA}$), благоприятных по ван-дер-Ваальсовым контактам, что приводит к сильным стекинговым взаимодействиям между ними ($E = -3,5$ ккал/моль), стабилизирующим α -спиральную структуру. В этом случае, однако, у остатка Met возможно только значение угла χ_1 180° (таблица), так как при значении -60° его боковая цепь вступает в невалентные отталкивания с боковой цепью остатка Phe. В конформации α -спирали с чередующимися значениями углов χ_1 боковые цепи остатков имеют билатеральное расположение, в результате чего структура помимо α -оси обладает также плоскостью симметрии (рис. 2).

Если допустить, что тахикинины функционируют в конформации α -спирали, то следует признать, что активному проникновению их в гидрофобную среду будет способствовать плотная гидрофобная оболочка из равномерно распределенных боковых радикалов в конформации $R_1R_1 \cdot R_1R_1RR_1R_1$.

В конформации $R_3R_1R_3R_1RR_1R_3$ С-концевых гептапептидных фрагментов физалемина, уперолеина и гиламбатина в стекинговые взаимодействия с таким же стабилизирующим эффектом вступают остатки Phe и Tyr. Замещение в 4-м положении остатка Phe (или Tyr) с плоским бензольным кольцом в боковой цепи на остатки Val или Ile с объемными боковыми радикалами не влияет на спиральную структуру пептидного остова. Более того, по значению углов χ_1 ориентация этих радикалов такая же, как у остатков Phe и Tyr. Это обусловлено тем, что в конформации α -спирали боковая цепь остатка в 4-м положении обладает большей степенью свободы, так как максимально удалена от боковых цепей всех остатков (рис. 1).

Как уже упоминалось, для всех α -спиральных структур характерна сближенность остатков i и $i + 4$ из соседних витков. Шаг α -спирали (трансляция на виток) составляет $5,4 \text{ \AA}$, поэтому при благоприятных взаимных ориентациях боковых цепей этих остатков взаимодействия между ними приводят к стабилизации α -спирали. Так, в оптимальной конформации α -спирали физалемина сближены остатки Lys-2 и Leu-6, а также Phe-3 и Met-7. В аналогичной конформации вещества P и касциина контактируют остатки Gln-2 и Leu-6, а также Phe-3 и Met-7. α -Спиральную конформацию С-концевых последовательностей элעדозина и уперолеина стабилизируют взаимодействия между остатками Ala-2 и Leu-6, а также Phe-3 и Met-7. Энергия указанных взаимодействий составляет в среднем около $-2,5$ ккал/моль и зависит от специфического строения взаимодействующих боковых цепей. Нетрудно видеть, что инвариантным для всех тахикининов в оптимальной конформации α -спирали является взаимодействие между боковыми цепями остатков Phe-3 и Met-7.

Таким образом, замещение остатков во 2-м и 4-м положениях С-концевого гептапептидного фрагмента тахикининов в конформации α -спира-

ли не приводит к конформационным изменениям самого фрагмента, однако может повлиять на форму и размеры гидрофобной оболочки, особенно в области 4-го остатка, что должно быть существенно для адсорбции тахикининов на рецепторах. Так, согласно данным ЯМР [9], биологически активные и неактивные С-концевые фрагменты вещества Р различаются по пространственному расположению боковых цепей остатков Phe.

Отсутствие бокового радикала у остатка Gly-5 нарушает отмеченный порядок во взаимодействиях остатков i и $i + 4$, характерный для стабилизации α -спирали. Не исключено, что С-концевой трипептидный фрагмент Gly-Leu-Met-NH₂ не участвует в формировании α -спирали [10], но может служить начальным фрагментом спирального «штопора» при перемещении сигнальной последовательности [11] в клеточную мембрану или непосредственно в глобулу рецепторного белка, ассоциированного с клеточной мембраной.

По указанной выше причине остаток Gly в самом деле может быть терминатором α -спирали [12]. Вместе с тем он обладает максимальной конформационной гибкостью и может участвовать в шарнирных образованиях пептидной цепи, соединяющих между собой различные участки вторичной структуры.

Рассмотрим еще несколько пространственных структур С-концевых гептапептидных фрагментов тахикининов. В таблице приведены их низкоэнергетические конформации. Если в структуре α -спирали состояние R остатка Leu-6 заменить на состояние B, получим пространственную форму RRRRRBR, в которой боковая цепь остатка Met в растянутой конформации ($\chi_1 = \chi_2 = \chi_3 = 180^\circ$) совпадает с осью α -спирали (рис. 3). При этом она свободно ориентирована в пространстве, не вступая в контакты с остальными частями фрагмента. В этой структуре замещение остатков во 2-м и 4-м положениях пептидной цепи не сопряжено также ни с какими стереохимическими ограничениями.

Пространственную структуру RRRRBR можно представить как состоящую из двух самостоятельных структурных частей — α -спиральной и вытянутой, которые соединены между собой остатком Gly. Значение угла $\chi_1 180^\circ$ у остатка Leu в оптимальной конформации этой пространственной формы обусловлено взаимодействием боковой цепи этого остатка с С-концевой частью пептидного остова, что благоприятствует стабилизации данной структуры. В этой же пространственной структуре значение угла $\chi_1 -60^\circ$ у остатка Met приводит к стабилизирующим дисперсионным взаимодействиям его боковой цепи в вытянутой конформации ($\chi_2 = \chi_3 = 180^\circ$) с боковой цепью остатка Gln-2. Тем не менее эта структура значительно уступает по потенциальной энергии оптимальной конформации α -спирали (таблица). Это в равной степени относится к С-концевым фрагментам всех тахикининов.

Пространственная форма RRRRBR, аналогично предыдущей, представляет собой комплекс из двух структурных частей, одна из которых — α -спираль, а другая — близкий к β -изгибу поворот пептидного остова. О последнем свидетельствует, в частности, значение угла ψ остатка Leu. В низкоэнергетической конформации этой структуры, представленной в таблице, боковые цепи остатков Leu и Met могут контактировать друг с другом с дополнительной стабилизацией этой формы. В том же случае, если остаток Met находится в состоянии B ($\psi \sim 120^\circ$), между боковыми цепями остатков Gln-1 (и Gln-2 в веществе Р) и карбонильной группой пептидного звена остатка Met возможно образование водородной связи [12, 13]. Предполагается, что наличие такой водородной связи — необходимое условие для связывания тахикинина с рецептором [13, 14].

Пространственная форма RRRBR, в которой два равновеликих α -спиральных участка соединены остатком Phe-4 в состоянии B, мало вероятна по стереохимическим критериям: из-за чрезмерной близости боковых цепей остатков Gln-1, Phe-4 и Met такая структура практически лишена конформационной свободы и энтропийно невыгодна. Кроме того, α -спиральные участки с одной водородной связью весьма неустойчивы, тем более что на таких коротких участках нет дисперсионных меж-

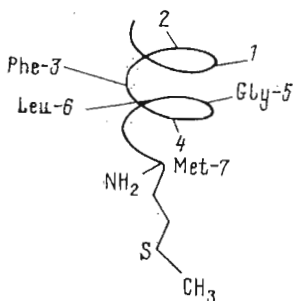


Рис. 3. Схематическое изображение C-концевого фрагмента тахикининов в конформации «штопора» RRRRRR пептидного остова

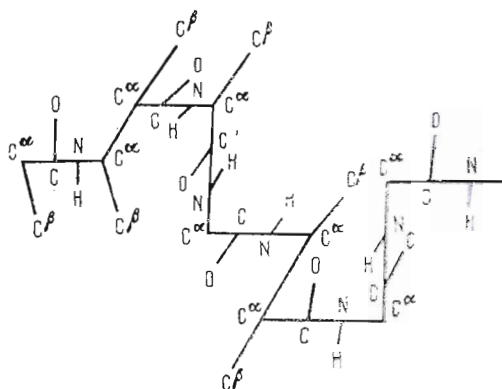


Рис. 4. Схематическое представление пространственной формы «зигзага» ...RBRBRBR...

остаточных ($i \leftrightarrow i + 4$) взаимодействий, которые могли бы их стабилизировать.

Пространственная форма RRRBLRR весьма близка по структуре форме RRRRBR, но в отличие от последней ее α -спиральный участок короче и недостаточно стабилизирован, так как имеет лишь одну водородную связь.

В конформации β -структурного тяжа bbbbbR боковые цепи остатков расположены далеко друг от друга и к стабилизирующим взаимодействиям не приводят. В отличие от большинства рассмотренных структур в этом случае отсутствуют даже стеклинговые взаимодействия между планарными бензольными кольцами ароматических остатков.

При низких значениях углов φ ($\sim -90^\circ$) аминокислотных остатков (состояние В) β -структурный тяж сворачивается в пространственную форму VBBBBVR, близкую по структуре левой спирали с осью симметрии 3-го порядка [15]. В этом случае наблюдаются сильные стеклинговые взаимодействия между боковыми цепями ароматических остатков ($E = -3,5$ ккал/моль) или валина и изолейцина ($E = -2,8$ ккал/моль). Эти взаимодействия в случае вещества Р наиболее эффективны при ориентации боковых цепей остатков Phe-3 и Phe-4 со значениями углов χ_1 180° и -60° соответственно. Как показывает конформационный анализ соответствующих фрагментов других тахикининовых пептидов, замещение остатков во 2-м и 4-м положениях не препятствует формированию аналогичной пространственной структуры. Однако, несмотря на компактность, эта структура значительно уступает α -спирали по величине потенциальной энергии (таблица).

Для пространственной формы «зигзага» RBRBRBR наиболее оптимальная конформация пептидного остова представляет собой периодическую структуру, в которой состояния R и В остатков правильно чередуются. В этой своеобразной структуре (рис. 4) повторяющееся структурное звено состоит из восьми остатков, имеющих одинаковые значения углов φ и ψ в каждом из двух состояний: R ($\sim -60^\circ, -60^\circ$) и В ($\sim -60^\circ, 120^\circ$). Структура «зигзага» характеризуется взаимодействиями боковых цепей соседних остатков между собой. Значение энергии этих взаимодействий зависит от взаимной ориентации и величины боковых цепей. Так, наиболее эффективные дисперсионные взаимодействия отмечены между плоскими бензольными кольцами остатков Phe в веществе Р, а также остатков Phe-3 и Tyr-4 в аналогичных фрагментах уперолена, физалемина и гиламбатина ($E = -4$ ккал/моль). Вместе с тем между боковыми цепями остатков в 1-м и 2-м положениях таких эффективных взаимодействий нет ($E = -1,8$ ккал/моль). Ориентация взаимодействующих между собой боковых цепей этих остатков одинакова по основному параметру боковой цепи (χ_1 60°), тогда как в оптимальной конформации «зигзага» (таблица)

для других пар взаимодействующих остатков наблюдается чередование значений этого параметра. В отличие от α -спирали и близких ей структур структура «зигзага» менее компактна и лишена стабилизирующих внутримолекулярных водородных связей.

Таким образом, теоретический конформационный анализ гомологичных С-концевых последовательностей тахикининов показывает, что наиболее вероятная модель их активной конформации соответствует структуре, близкой по параметрам пептидного остова α -спирали — самой стабильной структуре для молекулярно диспергированных пептидов в контакте с гидрофобной фазой мембраны [16].

Как показано в спектрах КД [17] и ИК [18], структура С-концевого фрагмента вещества Р (8—9 остатков) образует α -спираль. Большие значения ЯЭО на протонах NH-групп остатков Asn-1, Lys-2, Phe-3 и Phe-4 физалемина указывают на наличие спиральной конформации в С-концевой части молекулы [10]. Однако значение константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{NH}, \text{C}^\alpha\text{H}}$ (6,5—7 Гц) свидетельствует об отклонении углов ϕ от оптимального «спирального» значения на 10—20°. В этих условиях, по данным ЯЭО [10], возможно образование шестичленной водородной связи между группами NH пептидного остова и C=O боковой цепи остатка Asn [19].

По данным ЯЭО [10], в диметилсульфоксиде физалемин может находиться по крайней мере в двух равновероятных конформациях. В одной из них, полусвернутой, указывается на наличие водородной связи между боковой цепью остатка Asn-5 и С-концевой карбонильной группой пептидной цепи метионина [10]. Аналогичная водородная связь предполагается в веществе Р с участием боковых цепей остатков Gln-5 и/или Gln-6.

Циклические и псевдоциклические структуры, которые вместе с полусвернутыми конформациями составляют общий тип пространственных форм, показывают в случае синтетических аналогов вещества Р пониженную или минимальную активность [20]. В полярном растворителе, по полученным из данных ЯМР межпротонным расстояниям [21], циклическая структура производного С-концевого фрагмента стабилизирована двумя водородными связями. Вместе с тем низкие скорости обмена амидных протонов остатков Gly, Leu и Met и низкая температурная зависимость их химсдвигов указывают на их участие в образовании водородных связей [10], что свидетельствует о наличии в растворе α -спиральной конформации.

Таким образом, из двух экспериментально характеризующих пространственных структур С-концевого фрагмента вещества Р и физалемина, каждая из которых энергетически достаточно стабилизирована, предпочтение следует отдать спиральной конформации как структуре более вероятной при функционировании.

По-видимому, такой вывод справедлив и в отношении остальных тахикининов: вытянутая α -спиральная структура С-концевого сигнального фрагмента предпочтительна не только по показателю потенциальной энергии, но и по физико-химическим условиям ее образования. Такая структура может быть индуцирована при прохождении пептидами двойного липидного слоя клеточной мембраны, который таким образом выполняет роль катализатора структуры, необходимого для взаимодействия с рецептором [22]. Пониженная активность воды в области интерфазы вода — мембрана должна благоприятствовать образованию внутримолекулярных водородных связей с формированием доминирующей α -спиральной структуры [23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванов А. Я. // Биоорг. химия. 1991. Т. 17. № 5. С. 637—646.
2. Аванов А. Я. // Биоорг. химия. 1991. Т. 17. № 6. С. 747—755.
3. Beaujouan J. C., Torrens Y., Viger A., Glowinski J. // Mol. Pharmacol. 1984. V. 26. N 2. P. 248—254.
4. Vuck S. H., Burcher E., Shults C. W., Lovenberg W., O'Donohue T. L. // Science. 1984. V. 226. № 4677. P. 987—989.

5. Beaujouan J. C., Torrens Y., Herbert A., Daguet M. C., Glowinski J., Prochiantz A. // *Mol. Pharmacol.* 1982. V. 22. № 1. P. 48—55.
6. Hall M. E., Stewart J. M. // *Peptides*. 1983. V. 4. № 5. P. 763—768.
7. Lee C., Iversen L., Hanley M., Sandberg B. // *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm.* 1982. V. 318. № 4. P. 281—287.
8. Bernardi L., Bosisio G., Ghillemi F., De Caro G., De Castiglione R., Erspamer V., Glaessar A., Goffredo O. // *Experientia*. 1964. V. 20. № 6. P. 306.
9. Inagaki F., Miyazawa T., Yanaihara N., Otsuka M. // *Proc. 15-th Symp. on Pept. Chem. Japan*. 1977. P. 103.
10. Chassaing G., Convert O., Lavielle S. // *Biochim. et biophys. acta*. 1986. V. 873. № 3. P. 397—404.
11. Blobel G., Dobberstein B. // *J. Cell Biol.* 1975. V. 67. № 3. P. 835—851.
12. Chou P. Y., Fasman G. D. // *J. Mol. Biol.* 1977. V. 115. № 2. P. 135—175.
13. Fournier A., Couture R., Magnan J., Gendreau M., Regoli D., St. Pierre S. // *Can. J. Biochem.* 1980. V. 58. № 4. P. 272—280.
14. Sandberg B. E. B., Iversen L. L. // *J. Med. Chem.* 1982. V. 25. № 9. P. 1009—1015.
15. Шульц Г., Шурмер Р. Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982. С. 85.
16. Henderson R. // *Soc. Gen. Physiol.* 1979. V. 33. P. 3—15.
17. Rolka K., Erne D., Schwyzer R. // *Helv. chim. acta*. 1986. V. 69. № 8. P. 1798—1806.
18. Erne D., Rolka K., Schwyzer R. // *Helv. chim. acta*. 1986. V. 69. № 8. P. 1807—1816.
19. Kopple K. D., Go A. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1977. V. 99. № 23. P. 7698—7704.
20. Darman P. S., Landis G. C., Smith J. R., Hirming L. D., Gulya K., Yamamura H. J., Burks T. F., Hruby V. J. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1985. V. 127. № 2. P. 656—662.
21. Саулитис Ю., Лиепиньш Э. // *Биоорган. химия*. 1987. Т. 13. № 2. С. 168—175.
22. Sargent D. F., Schwyzer R. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1986. V. 83. № 16. P. 5774—5778.
23. Erne D., Sargent D. F., Schwyzer R. // *Biochemistry*. 1985. V. 24. № 16. P. 4261—4263.

Поступила в редакцию
3.VIII.1990

После доработки
19.XI.1990

A. J. AVANOV

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF TACHIKININS.

III. C-TERMINAL FRAGMENT ASX-XAA-PHE-YAA-GLY-LEU-MET-NH₂

Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of the Armenian SSR, Yerevan

Theoretical conformational analysis of C-terminal fragments of tachikinin peptides with a common amino acid sequence Asx-Xaa-Phe-Yaa-Gly-Leu-Met-NH₂ suggested the conformational states to be independent of the nature of Xaa and Yaa residues. It is shown that among plausible spatial forms of the C-terminal fragments an α -helix with the hydrophobic coat consisted of identically oriented side chains is energetically the most stable structure. The preference of this conformation for tachikinins functioning is discussed.