



УДК 547.962 : 541.63

© 1992 г. Е. М. Попов, Н. А. Ахмедов*, Т. А. Махмудова*

ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДОВ ОТ СТРУКТУРЫ
К ФУНКЦИИ

I. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА

Tyr-Gly- Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu И ЕГО
ИСКУССТВЕННЫХ АНАЛОГОВ*Всероссийский заочный институт пищевой промышленности, Москва;*** Бакинский государственный университет им. М. Э. Расул-заде*

Выполнен теоретический конформационный анализ октапептида Tyr¹-Gly²-Gly³-Phe⁴-Met⁵-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸. Показано, что конформационные возможности молекулы могут быть представлены 14 низкоэнергетическими состояниями основной цепи. Из решения обратной структурной задачи найдены модифицированные аминокислотные последовательности (Ala², D-Ala², Ala³, D-Ala³, Ala⁷, D-Ala⁷, MeMet⁵, MeArg⁶-аналоги), пространственная структура которых в своей совокупности отвечает набору низкоэнергетических, физиологически активных конформаций.

Проблема изучения структурной организации природных пептидов включает в себя две противоположные по постановке задачи. Одна из них (назовем ее прямой структурной задачей) посвящена установлению пространственного строения и конформационных динамических свойств молекулы по известной аминокислотной последовательности. Содержание другой (обратной) структурной задачи состоит в целенаправленном конструировании химического строения пептида по заданной пространственной структуре.

Найденный недавно одним из нас [1] путь к решению обратной задачи впервые открыл перспективы для осознанного количественного изучения на атомно-молекулярном уровне механизмов функционирования природных пептидов и белков, поиска соответствующих искусственных гормональных лекарственных препаратов, а также субстратов, ингибиторов и антител, сделав этот поиск целенаправленным, включающим предварительное моделирование. Пока же работы такого плана представляют собой чисто эмпирические исследования, которые ведутся в направлении от функции к структуре методом проб и ошибок, т. е. в значительной мере вслепую.

С появлением возможности предварительного решения обратной структурной задачи реальным становится подход от структуры к функции, заранее не требующий информации о физиологической активности пептида [2]. Этот подход может быть представлен следующей схемой – рядом последовательных этапов изучения структурно-функциональной организации природных пептидов.

1. Теоретический конформационный анализ природного олигопептида и определение всех предпочтительных по энергии и, следовательно, чотен-

Использованы стандартные сокращения остатков аминокислот; MeMet и MeArg – N^α-метилпроизводные метионина и аргинина.

циально физиологически активных конформационных состояний (решение прямой структурной задачи).

2. Конструирование серии искусственных аналогов, пространственные структуры которых в своей совокупности отвечают набору низкоэнергетических, физиологически активных конформаций (решение обратной структурной задачи).

3. Синтез и биохимическое исследование полученных из решения обратной структурной задачи модельных аналогов, определение спектра физиологического действия природного пептида, количественная оценка функциональной активности, изучение специфических взаимодействий с рецепторами и т. д.

4. Анализ результатов расчета и эксперимента и определение на атомно-молекулярном уровне зависимости между химическим строением, конформационными возможностями, специфичностью и эффективностью реализации физиологических действий природного олигопептида.

Суть подхода от структуры к функции — в его априорности; экспериментальному изучению пространственного строения, биологической активности и механизма функционирования предшествует теоретическое моделирование. В этом отношении изучение структурно-функциональной организации по предложенной схеме, по существу, соответствует инженерному подходу.

В течение последнего десятка лет был открыт новый класс биологически активных веществ — опиоидных пептидных гормонов. За очень короткое время получена детальная информация об их химической структуре, созревании, предшественниках, содержащих в своей последовательности целые ансамбли разнообразных опиоидных пептидов. Это дало толчок интенсивным исследованиям спектра их биологического действия и механизмов регуляции многочисленных функций организма.

Вслед за открытием [Met]- и [Leu]энкефалинов последовало открытие ряда других нейрорегуляторов, представляющих собой более высокомолекулярные пептиды, на N-концах которых находится [Met]энкефалиновая или [Leu]энкефалиновая последовательность. Спектр эффектов опиоподобных пептидов в организме чрезвычайно широк и во многом обеспечивается не только непосредственным их влиянием, но и мощным действием этих веществ на регулирующие системы, в частности на эндокринную систему.

Нами ранее была исследована структурно-функциональная организация ряда опиоидных пептидов [2—8].

В настоящей работе представлены решения первых двух этапов приведенной выше схемы. Объектами исследования явились опиоидный природный октапептид (ООП), проявляющий качества иммунорегулятора при различных заболеваниях [9—14], и серия его синтетических аналогов:

Tyr ¹ -Gly ² -Gly ³ -Phe ⁴ -Met ⁵ -Arg ⁶ -Gly ⁷ -Leu ⁸	(ООП)
Tyr-Ala-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu	[Ala ²]ООП
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu	[D-Ala ²]ООП
Tyr-Gly-Ala-Phe-Met-Arg-Gly-Leu	[Ala ³]ООП
Tyr-Gly-D-Ala-Phe-Met-Arg-Gly-Leu	[D-Ala ³]ООП
Tyr-Gly-Gly-Phe-MeMet-Arg-Gly-Leu	[MeMet ⁵]ООП
Tyr-Gly-Gly-Phe-MeArg-Gly-Leu	[MeArg ⁶]ООП
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Ala-Leu	[Ala ⁷]ООП
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-D-Ala-Leu	[D-Ala ⁷]ООП

Исследованные аналоги представляют собой последовательности, в которых остатки глицина во 2-м, 3-м и 7-м положениях природного пептида

Относительная энергия (ΔE , ккал/моль) предпочтительных конформаций [Met]⁵энкефалина [2]

Шейп	Конформация	ΔE
<i>eff</i>	$B_2 BPR_2 B_{212}$	0
	$B_2 BPR_2 R_{212}$	1,8
<i>ffe</i>	$B_2 LPB_2 R_{222}$	1,5
	$B_2 LPB_2 B_{222}$	1,8
	$B_1 PRB_3 B_{222}$	2,5
	$B_1 PRB_3 R_{222}$	2,3
<i>fff</i>	$B_2 PRB_2 L_{322}$	2,4
	$B_2 LPB_2 L_{322}$	2,7
	$B_2 PRR_2 B_{332}$	4,9
<i>effe</i>	$B_1 BPB_2 B_{332}$	3,5
<i>ffef</i>	$B_1 LLB_2 L_{322}$	4,0

заменены на остатки Ala и D-Ala, а остатки Met⁵ и Arg⁶ — на их N^α-метилпроизводные. Выбор таких замен продиктован соображениями, которые опишем позднее.

Определение оптимальных конформационных состояний молекул выполнено на основе развитых в работах [9, 15] конформационной теории природных пептидов и соответствующего метода расчета. Используемые в расчете потенциальные функции и полуэмпирические параметры для оценки невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и водородных связей указаны в работе [16].

При изложении результатов использована предложенная ранее [15] классификация пептидных структур по конформациям, формам основной цепи и шейпам. Для обозначения конформаций применена система идентификаторов, согласно которой конформационное состояние каждого остатка определяется через X_i^n , где: X характеризует форму основной цепи остатка (R, B, L, P), n — номер остатка в последовательности, а символы $ij=11 \dots, 12 \dots, 13 \dots, 21 \dots$ и т. д. отвечают положениям боковой цепи ($\chi^1, \chi^2 \dots$): индекс 1 соответствует значениям углов в области 0–120°, индекс 2 — области 120°–120°, а индекс 3 — области –120–0°. Кроме того, основная цепь характеризуется шейпом или структурным типом, описываемым сочетанием символов *f* и *e*, которые обозначают соответственно

свернутую и развернутую конфигурацию виртуальных связей $C_i^\alpha - C_{i+1}^\alpha - C_{i+2}^\alpha - C_{i+3}^\alpha$.

Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре [17].

Молекула ООП. Аминокислотная последовательность природного октапептида рассматривалась нами как [Met⁵]энкефалин, к С-концу которого присоединен трипептидный фрагмент Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸. Конформационные возможности молекулы [Met]энкефалина ранее уже были нами рассмотрены [2]. Расчет выявил значительную лабильность пентапептидной цепи. Наиболее низкоэнергетические конформации этой молекулы, принадлежащие различным шейпам и формам основной цепи (табл. 1), выбраны в качестве нулевых приближений в комбинации со всеми приемлемыми структурными вариантами С-концевого трипептида в конформационном анализе молекулы ООП.

В основу расчета Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸ положены низкоэнергетические конформационные состояния метиламидов N-ацетил-L-аргинина [18], глицина [19] и лейцина [20].

Энергетическое распределение конформаций фрагмента Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸

Шейп	Форма основной цепи	Интервал энергии, ккал/моль						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	>6
ef	RPR	2	1	1	2	-	1	5
	BRR	2	1	1	2	-	-	6
	BBL	-	-	1	1	3	-	7
	BLL	-	-	-	-	2	4	6
ee	BBB	-	-	-	-	-	1	11
	RLB	-	-	-	-	-	2	10
	BRL	-	-	-	-	-	-	12
	RPL	-	-	-	-	-	-	12
ff	RBL	-	-	-	-	-	2	10
	BLL	-	-	-	-	-	1	11
	RRR	-	-	-	-	-	-	12
	BPR	-	-	-	-	-	-	12
fe	RRL	-	-	-	-	-	-	12
	BPL	-	-	-	-	-	-	12
	RBB	-	-	-	-	-	-	12
	BLL	-	-	-	-	-	-	12

Таблица 3

Низкоэнергетические * конформации (ккал/моль) природной молекулы ООП

Номер конформации	Шейп	Конформация	$E_{нв}$	$E_{эл}$	$E_{торс}$	ΔE
1	efff-eeef	$B_2 BPR_2 B_{212} R_{2222} PR_{21}$	-34,3	4,6	6,0	1,7
2	fef	$B_2 BPR_2 R_{212} B_{2222} RR_{21}$	-32,3	3,6	5,1	1,7
3	fef	$B_2 BPR_2 R_{212} B_{2222} BL_{32}$	-32,4	3,4	6,4	2,9
4	fffe-eeef	$B_2 LPB_2 B_{222} R_{2222} PR_{21}$	-29,3	2,5	4,9	3,5
5		$B_1 PRB_3 B_{222} R_{2222} PR_{21}$	-30,0	1,4	4,3	1,0
6		$B_1 PRB_3 B_{222} B_{2222} RR_{32}$	-28,8	2,5	3,5	2,6
7		$B_1 PRB_3 B_{222} B_{1222} BL_{32}$	-28,9	2,3	5,1	3,9
8	ffff-eeef	$B_2 PRR_2 B_{332} R_{2222} PR_{32}$	-31,1	2,2	4,4	0,9
9		$B_2 PRR_2 B_{332} B_{2222} RR_{32}$	-32,7	3,1	4,2	0
10		$B_2 PRR_2 B_{332} B_{1222} BL_{32}$	-29,8	2,3	6,3	4,2
11	effe-eeef	$B_1 BPB_2 B_{212} R_{2222} PR_{21}$	-31,0	2,7	3,7	0,8
12		$B_1 BPB_2 B_{212} B_{2222} RR_{32}$	-29,4	2,4	3,3	1,8
13		$B_1 BPB_2 B_{212} B_{1222} BL_{32}$	-29,9	2,4	5,3	3,4
14	ffef-eeef	$B_1 LLB_2 L_{322} R_{2222} PR_{32}$	-26,6	3,1	4,7	6,6

* $E_{нв}$, $E_{эл}$, $E_{торс}$ — энергия невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий.

Энергетическое распределение конформаций трипептида, полученных после минимизации энергии при варьировании двугранных углов ϕ , ψ , ω и χ всех остатков (табл. 2), свидетельствует о значительной энергетической дифференциации структур по шейпам, в пределах каждого шейпа — по формам и в пределах каждой формы — по конформациям. В доста-

Таблица 4 (окончание)

Оста- ток	Конформация														
	8	9	10	11	12	13	14								
Tyr ¹	-173 -177	178 0	154 75	-173 -177	178 0	154 75	-173 -177	178 0	-179 0	-93 50	158 -98	-179 0	-132 64	142 88	179 180
Gly ²	80	-180	-83	80	-180	-83	80	-180	175	-86	92	175	52	48	-178
Gly ³	-67	-42	-42	-67	-176	-42	-67	-176	179	90	-60	-179	55	36	180
Phe ⁴	-84	-180	-52	-84	-182	-52	-84	-180	-179	-139	148	-179	-155	108	180
	180	74	74	180	180	74	180	180	71	180	71	180	172	77	
Met ⁵	-143	-179	132	-148	179	136	-148	179	-177	-72	71	180	55	80	168
	-78	179	-60	-75	180	-60	-75	180	-179	174	122	-178	-66	179	-179
	180	180	180	180	179	180	180	179	180	180	57	180	180	180	
Arg ⁶	-90	-175	177	-134	178	170	-152	169	-174	-130	123	180	-94	-53	-177
	174	175	177	-179	179	176	71	-174	177	-179	177	179	175	180	176
	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	
Gly ⁷	-88	178	-60	-85	-178	112	-77	-178	178	-85	-59	-178	88	-88	178
Leu ⁸	-101	-60	-62	-105	60	62	60	-172	180	-105	-62	-176	-101	-60	-177
	-56	178	177	-55	-176	176	-50	-172	180	-55	177	-176	-56	178	-177
	180	180	180	180	176	176	180	176	176	180	180	180	180	180	
ΔE	0,9	0	4,2	0,8	1,8	3,4	6,6								

* Значения двугранных углов (град) даны в такой последовательности: φ, ψ, ω, χ¹, χ², ...

точно широкий для трипептидного фрагмента энергетический интервал (0–5 ккал/моль) попадают всего 19 конформаций типа *ef* из 192 рассчитанных. Обращает на себя внимание тот факт, что формы основной цепи *RPR* и *BRR* представлены заметно большим числом низкоэнергетических состояний, чем формы *BBL* и *RLL* того же шейпа. Предпочтительность многих структурных вариантов типа *ef* обусловлена стабилизирующими электростатическими взаимодействиями гуанидиновой группы Arg^6 и карбоксильной группы Leu^8 и дисперсионными взаимодействиями трех остатков, уложенных компактным образом. Для расчета октапептидной молекулы выбраны конформации всех форм основной цепи шейпов *ef* и *ee*, а также форм *RRR* и *BPR* шейпа *ff* и *RBB* и *BLB* шейпа *fe*.

Исходные приближения природной молекулы ООП были сформированы путем комбинации конформационных состояний 11 низкоэнергетических форм основной цепи N-концевого пентапептида (табл. 1) и 12 форм C-концевого трипептида (табл. 2). Разброс относительной энергии оптимальных конформаций октапептида, составленных из лучших структурных вариантов двух участков молекулы, составлял 0–37 ккал/моль. Для низкоэнергетических структур ООП были рассмотрены конформационные возможности всех боковых цепей путем построения конформационных карт с последующей минимизацией энергии. За редким исключением, одни и те же положения боковых цепей остатков в свободных пента- и трипептидном фрагментах и в молекуле октапептида отвечали низкоэнергетическим состояниям. Результаты минимизации конформационных состояний, энергии которых попадают в интервал 0–7 ккал/моль (табл. 3), представляют собой различные комбинации семи форм основной цепи [Met]энкефалина и трех форм фрагмента $\text{Arg}^6\text{-Gly}^7\text{-Leu}^8$. Численные значения двугранных углов вращения ϕ , ψ , χ^1 , χ^2 ... приведены в табл. 4, а величины энергии внутри- и межостаточных взаимодействий четырех наиболее стабильных трехмерных структур различных типов молекулы ООП — в табл. 5.

Число стабильных форм основной цепи [Met]энкефалина, вошедшего в состав молекулы ООП, уменьшается. Это означает, что соответствующий спектр биологического действия природного октапептида должен быть несколько беднее по сравнению со спектром [Met]энкефалина. Присоединение трипептида $\text{Arg}^6\text{-Gly}^7\text{-Leu}^8$ ограничивает конформационную свободу [Met]энкефалинового участка и тем самым усиливает взаимодействие с рецепторами. В самых низкоэнергетических структурах боковая цепь аргинина ориентирована от молекулы в среду.

Искусственные аналоги ООП. Низкоэнергетические конформации природного октапептида (табл. 3, 4) использованы в качестве исходных структурных вариантов для исследования конформационных возможностей искусственных аналогов. Выбор определялся исключительно стерическими соображениями. В природной цепи остатки Gly^2 , 3 , 7 последовательно заменялись на более объемные остатки *L-Ala* и *D-Ala* или остатки Met^5 и Arg^6 — на их N-метилпроизводные. Мы исходили из достаточно очевидного предположения, что такие замены приведут к заметному ограничению конформационной свободы при сохранении всех функциональных групп и даже запрещению ряда конформаций природной молекулы, но не вызовут образования новых низкоэнергетических состояний. При замене у ООП остатка Gly^2 на Ala^2 фактически становятся запрещенными все его низкоэнергетические конформации, за исключением тех, которые имеют шейп *effeef*. При замене того же остатка на D-Ala^2 создается совершенно иная ситуация — самой низкой энергией обладают конформации другого типа (*fffeef*), энергия же других заметно возрастает. Если заменить остаток Gly в 3-м положении на *L-Ala*, то запрещаются все протестранственные структуры низкой энергии природной молекулы, за исклю-

Энергия внутри- и межстаточных взаимодействий в конформациях природной молекулы ООП, шейпов *ffffeef* ($E = 0$), *effeef* ($E = 0,8$), *fffeef* ($E = 1,0$) и *fffeef* ($E = 1,7$) (1,2,3 и 4-я строки соответственно)

Остаток	Tyr ¹	Gly ²	Gly ³	Phe ⁴	Met ⁵	Arg ⁶	Gly ⁷	Leu ⁸
Tyr ¹	1,4	-1,7	-1,1	-1,1	-2,2	0,9	-0,7	-2,7
	2,0	-1,2	-2,2	-2,7	-3,5	2,8	-0,1	-1,9
	0,9	-1,1	-1,7	-0,3	-6,6	1,5	-1,2	-2,3
	1,4	-1,6	-3,1	-1,7	-2,7	2,7	-0,1	-3,3
Gly ²		1,2	-0,1	-1,0	-1,9	-2,0	0	0
		1,2	0,2	-1,5	1,0	0	0	0
		1,3	-0,3	-0,2	-0,2	0	0	0
		1,5	-0,3	-1,6	-2,0	-0,6	0	0
Gly ³			1,2	-0,7	-0,2	0,2	0	0
			1,3	-0,9	-0,2	0	0	0
			1,7	-1,8	-0,7	0	0	0
			1,3	-0,9	-0,7	-0,1	0	0
Phe ⁴				-0,1	-3,0	-0,3	0	0
				-0,1	-3,4	-1,3	0	0,1
				0,6	-0,9	-0,3	0	0
				-0,2	-1,8	-0,2	0	0
Met ⁵					0,3	-0,1	-0,3	-0,3
					1,0	-0,6	-1,5	-0,5
					0,1	-0,6	-0,9	-0,4
					1,0	-0,2	-1,0	-0,5
Arg ⁶						-1,5	-0,4	-13,4
						-1,2	-0,7	-14,3
						-1,1	-0,7	-14,2
						-0,9	-0,5	-14,1
Gly ⁷							1,3	-2,0
							1,2	-2,0
							1,2	-1,0
Leu ⁸							1,2	-1,1
								0
								-0,8
								-0,6
								-0,7

чением одной (*fffeef*) с формой основной цепи, отличающейся от форм глобальных структур предшествующих аналогов. Из табл. 6 видны последствия других замен.

Итак, из ряда конформаций, предпочтительных для природной молекулы ООП, реальной для искусственных аналогов остается только одна, разная для разных аналогов. Если за полифункциональность природного пептида ответствен набор низкоэнергетических конформаций, специфическим образом взаимодействующих с соответствующими рецепторами, то исследованные нами аналоги, имеющие из этого набора лишь по одной низкоэнергетической конформации, будут монофункциональны. Каждый аналог сможет выполнять только одну функцию, за реализацию которой отвечает то низкоэнергетическое состояние молекулы ООП, которое является таковым и у соответствующей ее производной. Впоследствии, подключая к изучению эксперимент, можно однозначно идентифицировать и локализовать все функции природного пептида и связать их с вполне определенной пространственной структурой молекулы.

Относительная энергия (ккал/моль) предпочтительных конформаций природной молекулы ООП и его синтетических аналогов

Номер	Шеип	Конформация	ООП	Ala ²	D-Ala ²	Ala ³	D-Ala ³	Ala ⁷	D-Ala ⁷	MeMet ⁵	MeArg ⁶
1	<i>efffeef</i>	$B_2BPB_2B_{212}R_{2222}PR_{21}$	1,7	5,2	14,2	11,6	3,9	—	—	—	—
2	<i>effffeef</i>	$R_{212}B_{2222}RR_{21}$	1,7	—	3,0	6,4	1,8	5,1	—	13,6	15,8
3		$B_{1222}BL_{32}$	2,9	—	5,2	9,5	3,8	2,6	6,5	24,8	24,4
4	<i>fffeef</i>	$B_2LPB_2B_{222}R_{2222}PR_{21}$	3,5	5,5	4,6	8,4	3,9	10,3	—	0	20,1
5		$B_1PRB_2B_{222}R_{2222}PR_{21}$	1,0	6,9	0	8,5	22,7	20,5	0	3,2	11,3
6		$B_{2222}RR_{32}$	2,6	8,5	1,8	2,7	6,2	3,4	3,7	24,3	3,6
7		$B_{1222}BL_{32}$	3,9	10,7	3,2	10,1	11,6	3,7	6,9	5,6	12,8
8		$B_2PRR_2B_{322}R_{2222}PR_{32}$	0,9	14,6	6,8	7,9	9,1	24,4	1,7	11,4	11,7
9		$B_{2222}RR_{32}$	0	6,7	5,2	0	1,4	0	1,8	13,6	0
10		$B_{1222}BL_{32}$	4,2	—	—	5,3	7,0	—	—	—	13,7
11	<i>efffeef</i>	$B_1BPB_2B_{212}R_{2222}PR_{21}$	0,8	0	11,6	5,0	0	10,6	9,0	4,0	9,7
12		$B_{2222}RR_{32}$	1,8	4,0	12,8	5,9	9,1	1,8	10,2	—	2,8
13		$B_{1222}BL_{32}$	3,4	2,6	14,6	7,7	2,8	3,4	6,3	13,1	9,5
14	<i>fffeef</i>	$B_1LLB_2L_{322}R_{2222}PR_{32}$	6,6	6,9	6,1	6,8	6,2	12,9	5,0	2,6	16,5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попов Е. М. // Молекулярн. биология. 1985. Т. 19. Вып. 4. С. 1107–1138.
2. Попов Е. М., Годжаев Н. М., Ахмедов Н. А., Сулейманова Е. В. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 4. С. 482–491.
3. Сулейманова Е. В., Годжаев Н. М., Ахмедов Н. А., Попов Е. М. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 649–660.
4. Ахмедов Н. А., Годжаев Н. М., Сулейманова Е. В., Попов Е. М. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 661–667.
5. Ахмедов Н. А., Аббаслы Р. М., Попов Е. М. // Молекулярн. биология. 1989. Т. 23. С. 676–682.
6. Ахмедов Н. А. // Молекулярн. биология. 1989. Т. 23. С. 240–248.
7. Ахмедов Н. А., Шевченко А. А. // Молекулярные процессы в биологических системах. Баку, 1987. С. 3–6.
8. Ахмедов Н. А. // Структура и функции биомолекул и клеточных систем. Баку, 1988. С. 3–6.
9. Попов Е. М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989. 339 с.
10. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опийных рецепторов. М.: Наука, 1983. 272 с.
11. Скрябин К. Г. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1984. Т. 29. № 2. С. 195–204.
12. Такаки Y., Kazuwa N., Makoto S. // Acta endocrinol. 1984. V. 107. № 1. P. 261–267.
13. Watkinson A., Dockray G. J., Young J., Gregory H. // Biochem. et biophys. acta. 1988. V. 955. № 1. P. 231–235.
14. Duve H., Thorpe A. // Cell Tissue Res. 1990. V. 259. № 1. P. 147–157.
15. Попов Е. М. // Int. J. Quant. Chem. 1979. V. 16. P. 707–737.
16. Akhmedov N. A., Akhverdiev G. A., Godjaev N. M., Popov E. M. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. P. 95–111.
17. IUPAC – IUB Commission on Biochemical Nomenclature // Biochim. et biophys. acta. 1971. V. 229. P. 1–17.
18. Жаров Б. С., Попов Е. М., Говырин В. А. // Молекулярн. биология. 1975. Т. 9. С. 710–715.
19. Попов Е. М., Липкин Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. // Молекулярн. биология. 1968. Т. 2. С. 622–630.
20. Максумов И. С., Архипова С. Ф., Липкин Г. М., Попов Е. М. // Химия природн. соединений. 1975. С. 211–219.

Поступила в редакцию
6.IV.1992

Е. М. ПОПОВ, Н. А. АХМЕДОВ*, Т. А. МАХМУДОВА*

**APPROACH TO INFERRING FUNCTION OF NATIVE PEPTIDES FROM
THEIR STRUCTURE. I. STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE OPIOID
PEPTIDE Tyr¹-Gly²-Gly³-Phe⁴-Met⁵-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸ AND
ITS SYNTHETIC ANALOGUES**

Russian Institute for Food Industry, Moscow;
** Baku State University, Baku*

Theoretical conformational analysis was carried out for the octapeptide Tyr¹-Gly²-Gly³-Phe⁴-Met⁵-Arg⁶-Gly⁷-Leu⁸. Possible structure of the opioid peptide under physiological conditions may be described by a set of low-energy conformations belonging to 14 different forms of the backbone. The solution of the «reverse conformational problem» for the opioid peptide enables one to predict the modified amino acid sequences (Ala², D-Ala², Ala³, D-Ala³, Ala⁷, D-Ala⁷, MeMet⁵, MeArg⁶-analogues) which may assume one of the low-energy states of the native hormone. The influence of the solute was not taken into account in our calculations.