



УДК 547.962:541.63

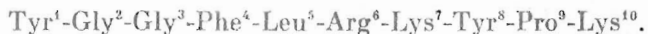
© 1992 г. Н. А. Ахмедов, Н. Ф. Ахмедов,
Р. М. Аббаслы, Е. М. Попов*

ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ПРИРОДНЫХ ПЕПТИДОВ ОТ СТРУКТУРЫ
К ФУНКЦИИ
II*. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ α - И
 β -НЕОЭНДОРФИНОВ

*Бакинский государственный университет им. М. Э. Расул-заде;
* Всероссийский заочный институт пищевой промышленности, Москва*

Методом теоретического конформационного анализа исследованы пространственное строение и конформационные свойства α - и β -неоэндоρφинов, состоящих соответственно из 10 и 9 аминокислотных остатков. Найдены низкоэнергетические конформации гормонов, значения двугранных углов основных и боковых цепей, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

α -Неоэндоρφин представляет собой декапептид, N-концевой участок которого имеет последовательность [Leu]энкефалина:



Нонапептид, отличающийся от α -неоэндоρφина отсутствием C-концевого остатка Lys, получил название β -неоэндоρφина. Оба пептида были выделены из гипоталамуса свиньи. При испытании на подвздошной кишке морской свинки оказалось, что α - и β -неоэндоρφины обладают опиоидной активностью, превышающей активность [Leu]энкефалина соответственно в 20 и 8 раз. При отщеплении у β -эндоρφина остатка Pro⁹ активность не снижается. Гептапептид, получающийся при удалении Tyr⁸, становится менее активным приблизительно на два порядка [2-6].

Цель настоящей работы заключалась в изучении структурной организации молекул α - и β -неоэндоρφинов и определении у них всех предпочтительных по энергии и, следовательно, потенциально физиологически активных конформационных состояний. Далее, наша цель также заключалась в конструировании синтетических аналогов, глобальные конформации которых отвечали бы одному из низкоэнергетических активных состояний той или иной природной молекулы. Набор таких аналогов должен воспроизводить весь функциональный спектр соответствующего гормона. Иными словами, для молекул α - и β -неоэндоρφинов требовалось решение прямой и обратной структурных задач [7].

Настоящая работа продолжает серию наших исследований структурно-функциональной организации эндогенных нейропептидных гормонов. Эти соединения обладают чрезвычайно широким спектром биологической активности, обусловленным, с одной стороны, их многочисленностью, а с другой — полифункциональностью каждого из них. Подойти к решению проблемы «структура и функция» в этой области эндокринологии невоз-

* Сообщение I см. [1].

Относительная энергия стабильных конформаций [Leu]энкефалина

Номер конформации	Шейп	Конформация	ΔE , ккал/моль
1	<i>eff</i>	$B_2BPR_2B_{21}$	0
2		$B_2BPR_2R_{21}$	2,3
3	<i>ffe</i>	$B_2LPB_2R_{21}$	1,2
4		$B_2LPB_2B_{21}$	2,2
5		$B_1PRR_3B_{21}$	2,2
6		$B_1PRR_3R_{21}$	1,7
7	<i>fff</i>	$B_2PRR_2L_{32}$	3,0
8		$B_2LPB_2L_{32}$	3,3
9		$R_2PRR_2B_{21}$	3,7
10	<i>effe</i>	$B_2BPB_2B_{21}$	2,3
11	<i>ffe</i>	$B_1LLB_2L_{31}$	4,5

можно без знания конформационных состояний всех нейрогормонов и без умения целенаправленно теоретически моделировать необходимые наборы их синтетических аналогов. Ранее подобные задачи были нами решены для [Met]- и [Leu]энкефалинов [8–10], α -, γ -, δ - и β -эндорфинов [11, 12], секретина [13] и пептида, индуцирующего дельта-сон [14].

При изложении результатов расчета α - и β -неоэндорфинов использована предложенная ранее [7, 15, 16] классификация пептидных структур по конформациям, формам основной цепи и шейпам пептидного скелета. Для обозначения конформаций применена система идентификаторов, описанная в тех же сообщениях. Использованные в расчете потенциальные функции и полуэмпирические параметры для оценки невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и водородных связей указаны в работах [15, 16]. Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре, приведенной в работе [17].

Конформационные состояния молекулы β -неоэндорфина (Tyr¹-Gly²-Gly³-Phe⁴-Leu⁵-Arg⁶-Lys⁷-Tyr⁸-Pro⁹) представлялись в виде комбинаций всех оптимальных конформаций N-концевого пептапептида ([Leu]энкефалина [9]) и C-концевого тетрапептида. Расчет [Leu]энкефалина привел к 11 выгодным по энергии формам основной цепи пяти шейпов — 0–5 ккал/моль (табл. 1). Конформационный анализ C-концевого тетрапептидного фрагмента Arg⁶-Lys⁷-Tyr⁸-Pro⁹ выполнен на основе предпочтительных состояний соответствующих аминокислотных остатков. В работах [18–20] показано, что у любого аминокислотного остатка, за исключением Gly, находящегося перед Pro, все конформации с R-формой высокоэнергичны. Поэтому такое состояние у Tyr⁸ из расчета исключалось. Следовательно, исходные структурные варианты могли обладать только следующими шестью шейпами пептидного скелета: *eee*, *ffe*, *eje* и *fee*.

Результаты расчета фрагмента Arg⁶-Pro⁹ указали на сильную энергетическую дифференциацию как по конформациям, так и по формам основной цепи и шейпам. Из табл. 2 видно, что все конформации типа *ffe* имеют относительно высокую энергию, превышающую 7,0 ккал/моль, и, следовательно, их реализация маловероятна. Для дальнейшего расчета были оставлены конформации с формами основной цепи *B**B**B**B*, *B**R**B**B* и *R**B**B**B*. Нулевые конформационные состояния β -неоэндорфина формировались из

Энергетическое распределение конформаций фрагмента Arg⁶-Lys⁷-Tyr⁸-Pro⁹

Шейп	Интервал энергии, ккал/моль						
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	>6
eee	3	2	1	3	3	2	3
ffe	—	—	—	—	—	—	34
efe	—	2	3	—	—	—	7
fee	—	—	1	2	—	4	5

Таблица 3

Относительная энергия (ΔE) и энергетические вклады невалентных ($E_{нв}$), электростатических ($E_{эл}$) и торсионных ($E_{торс}$) взаимодействий у предпочтительных конформаций молекулы β -неоэндорфина

Номер конформации	Шейп	Конформация	$E_{нв}$	$E_{эл}$	$E_{торс}$	ΔE	n*
1	effeefe	$B_1^1 B^2 P^3 B_2^4 B_{21}^5 R_{1322}^6 B_{2322}^7 B_2^8 B^9$	-45,9	8,1	6,0	0	5
2	efe	$B_{1222} B_{2322} B_2 B$	-41,5	8,9	4,6	3,8	6
3	eee	$B_{2122} B_{2322} B_2 B$	-40,3	7,6	6,3	5,4	3
4	ffffefe	$B_2 P R R_2 B_{21} R_{3222} B_{2322} B_2 B$	-43,7	8,1	6,1	2,3	5
5	eee	$B_{2222} B_{2322} B_2 B$	-42,0	8,2	6,6	4,6	2
6	efe	$B_{1222} R_{2222} B_2 B$	-39,6	9,2	4,9	6,3	5
7	effife	$B_2 B P R_2 R_{21} B_{1222} R_{2122} B_2 B$	-43,3	9,9	5,4	3,8	3
8	eee	$B_{1222} B_{2322} B_2 B$	-43,8	9,3	6,7	3,9	6
9	fffeeee	$B_1 P R B_2 B_{21} B_{2122} B_{2322} B_2 B$	-46,1	9,5	6,5	6,2	2
10	efe	$B_{1222} R_{2322} B_2 B$	-38,4	8,0	5,1	6,5	1
11	ffifeefe	$B_2 L P B_2 R_{21} B_{1222} R_{2222} B_2 B$	-37,4	7,5	5,7	7,6	3

* n — число структур молекулы β -неоэндорфина с относительной энергией в интервале 0—8 ккал/моль, имеющих одинаковую форму основной цепи, но различающихся по конформациям боковых цепей Arg⁶ и Lys⁷.

низкоэнергетических конформаций 11 форм основной цепи N-концевого пептида (Tyr¹-Leu⁵) и трех форм C-концевого тетрапептида (Arg⁶-Pro⁹). Составленные таким образом исходные приближения минимизировались при варьировании всех двугранных углов основной цепи ϕ , ψ , ω и боковых цепей χ^1 , χ^2 и т. д. В оптимальных вариантах уточняли положения боковых цепей.

В последовательность β -неоэндорфина входят четыре заряженные группы (N- и C-концы молекулы, боковые цепи Arg и Lys), взаимное расположение которых должно играть существенную роль в структурной организации молекулы. Поэтому для всех отобранных и минимизированных структурных вариантов нами было определено энергетически выгодное положение боковых цепей Arg и Lys. С этой целью в потенциальном поле оптимальных форм пептида строились конформационные карты χ^1 - χ^2 и χ^3 - χ^4 боковых цепей этих остатков. Аналогичные операции были проделаны с остатками Tyr и Phe, содержащими лабильные и объемные боковые цепи, склонные к эффективным взаимодействиям. После анализа конформационных карт проводилась повторная минимизация энергии. Окончательные результаты приведены в табл. 3.

Относительная энергия рассчитанных конформаций изменяется в пре-

Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы β -неоэндорфина шейпов *effefee* ($\Delta E=0$ ккал/моль, верхняя строка), *ffffefee* ($\Delta E=2,3$ ккал/моль, средняя строка) и *ffffefe* ($\Delta E=3,8$ ккал/моль, нижняя строка)

	Tyr ¹	Gly ²	Gly ³	Phe ⁴	Leu ⁵	Arg ⁶	Lys ⁷	Tyr ⁸	Pro ⁹
Tyr ¹	2,1 1,4 1,3	-1,2 -1,7 -1,7	-2,3 -1,1 -3,2	-3,2 -1,2 -1,7	-5,1 -2,6 -2,1	2,9 0,9 1,6	2,0 1,7 1,8	-0,3 -1,9 -0,7	-1,5 -1,8 -2,2
Gly ²		1,2 1,3 1,5	0,2 -0,1 -0,4	-1,5 -1,1 -1,5	-0,1 -2,6 -1,4	-1,9 -2,4 -2,1	0 0 -1,8	0 0 0	0 0 0
Gly ³			1,3 1,3 1,3	-0,9 -0,6 -0,9	-0,2 -0,7 -0,6	-0,2 -0,5 -0,2	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Phe ⁴				-0,1 -0,1 -0,2	-3,4 -2,6 -1,9	-6,3 -0,5 -0,5	-0,1 0 0	0 0 0	0 0 0
Leu ⁵					-0,6 -1,0 -0,9	-2,8 -2,0 -2,6	-2,0 -2,5 -0,1	-1,4 -1,3 0	-0,7 -0,8 -0,1
Arg ⁶						1,0 -0,2 -0,2	0,9 0,8 0,9	-1,1 -1,1 -2,3	-1,5 -1,5 -9,1
Lys ⁷							4,0 4,0 3,4	-4,6 -4,6 -1,9	-8,5 -8,5 -3,0
Tyr ⁸								1,1 1,1 0,9	-4,3 -4,3 -3,9
Pro ⁹									1,3 1,3 1,3

делах 0—30 ккал/моль. В энергетический интервал 0—8 ккал/моль попадает 41 конформация 11 различных шейпов и форм основной цепи. В табл. 3 в последней графе приведено число структур молекулы с относительной энергией, не превышающей 8 ккал/моль, которые имеют одинаковую форму основной цепи, но различаются по конформациям боковой цепи Arg и Lys.

В табл. 4 показана энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в трех низкоэнергетических структурах. Значения двугранных углов ϕ , ψ , ω основной цепи и углов χ боковых цепей у самых выгодных пространственных структур молекулы приведены в табл. 5. Во всех случаях проявляются силы притяжения между N- и C-концами молекулы β -неоэндорфина, с которыми одновременно эффективно взаимодействует остаток Leu⁵. Сильные взаимодействия возникают также между остатками фраг-

Геометрические параметры (град) * оптимальных конформаций β-неоэндорфина

Оста- ток	1			2			3			4		
Tyr ¹	-93	157	-178	-93	157	-176	-93	157	-178	-178	154	178
	49	-98	0	49	-98	0	49	-98	0	-177	75	180
Gly ²	-87	93	174	-87	93	174	-87	93	174	80	-81	180
	Gly ³	90	-65	179	90	-65	179	90	-65	179	-65	-40
Phe ⁴	-138	148	-178	-138	148	-178	-138	148	-178	-82	-52	180
	180	71		180	71		180	71		180	74	
Leu ⁵	-73	122	-175	-77	105	180	-74	118	179	-148	123	-174
	177	59	180	176	58	179	175	61	180	175	61	-179
	180			176			178			175		
Arg ⁶	-93	-54	179	-160	160	179	-130	122	168	-80	-54	179
	-46	-61	176	61	180	180	171	63	177	-61	180	180
	178			-179			179			180		
Lys ⁷	-90	108	177	-92	-68	-179	-93	106	177	-90	108	177
	-158	-62	-171	180	180	-167	-160	-63	-170	-158	-62	-171
	180	177		180	180		-179	177		180	177	
Tyr ⁸	-83	130	-177	-93	120	-177	-81	128	-178	-83	130	-177
	-176	88	0	-170	89	0	-176	86	0	-176	88	0
Pro ⁹		125			126			123			125	
ΔE, ккал/ /моль		0			3,8			5,4			2,3	
Оста- ток	5			6			7			8		
Tyr ¹	-173	154	178	-178	154	178	-59	141	176	-59	141	-175
	-177	75	180	-177	75	180	-168	92	180	-167	92	-179
Gly ²	80	-81	180	80	-81	180	-150	80	172	-150	81	172
	Gly ³	-65	-40	-176	-65	-40	-176	81	-78	-176	81	-81
Phe ⁴	-82	-52	180	-82	-52	180	-93	-43	-172	-97	-52	-176
	180	74		180	74		178	-113		177	-112	
Leu ⁵	-141	124	-179	-145	130	174	-152	-58	-178	-142	-60	180
	178	61	180	176	63	179	176	65	180	-175	62	180
	178			176			174			178		
Arg ⁶	-100	138	168	-146	160	179	-151	160	179	-146	156	171
	170	180	173	61	180	180	61	180	180	57	172	-75
	-179			-179			-179			178		
Lys ⁷	-93	106	177	-92	-67	-179	-92	-67	-179	-89	104	-179
	-160	-63	-170	180	180	-167	172	65	-174	-161	-62	-170
	-179	177		180	180		180	180		-177	180	
Tyr ⁸	-81	128	-178	-93	120	-177	-93	120	-177	-87	130	-178
	-176	86	0	-170	89	0	-170	89	0	-176	86	0
Pro ⁹		123			126			126			125	
ΔE, ккал/ /моль		4,6			6,3			3,8			3,9	

Таблица 5 (окончание)

Оста- ток	9			10			11		
	Тур ¹	167 59	158 -95	179 178	167 59	158 -95	179 178	-171 -177	149 -102
Gly ²	80	-71	180	80	-71	180	76	73	-176
Gly ³	-161	-70	178	-161	-70	178	83	-71	173
Phe ⁴	-137 -60	63 -77	179 -60	-137 -77	63	179 179	-65 -110	148	-178
Leu ⁵	-157 175 175	115 62	175 178	-152 177 178	142 69	178 180	-88 -179 57	-88 65	173 55
Arg ⁶	-152 171 179	122 63	168 177	-147 61 -179	160 180	179 180	-163 61 -179	160 180	179 180
Lys ⁷	-93 -160 -179	106 -63 177	177 -170	-90 -169 180	-67 -77 180	-179 -166	-92 180 180	-67 180 180	-179 -167
Тур ⁸	-81 -176	128 86	-178 0	-93 -170	120 89	-177 0	-93 -170	120 89	-177 0
Pro ⁹		123			126			126	
ΔE , ккал/ /моль		6,2			6,5			7,6	

* Значения двугранных углов даны в последовательности: ϕ , ψ , ω , χ^1 , χ^2 , ...

Таблица 6

Относительная энергия и энергетические вклады невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий (ккал/моль) у предпочтительных конформаций молекулы α -неоиздорфина

Номер	Шейк	Конформация	$E_{нв}$	$E_{эл}$	$E_{торс}$	ΔE
1	<i>effefeee</i>	$B_1^1 B^3 P^3 B_2^4 B^5 R_{21}^{6,3322} B_{2322}^7 B_2^8 B^9 B_{1222}^{10}$	-53,5	17,2	6,9	0
2		RL_{2222}	-51,0	16,7	7,3	2,5
3	<i>f</i>	RR_{2122}	-52,3	13,4	10,4	1,5
4		BL_{3222}	-51,4	15,3	7,8	1,2
5	<i>efee</i>	$B_{1222} R_{2222} B_2 BB_{1222}$	-47,7	17,7	5,1	4,6
6		RL_{2222}	-46,6	16,5	6,0	5,5
7	<i>eeee</i>	$B_{2122} B_{2322} B_2 BB_{1222}$	-46,0	18,4	8,9	6,8
8	<i>f</i>	BL_{2222}	-45,2	16,1	7,4	7,7
9	<i>ffffefeee</i>	$B_2 PRR_2 B_{21} R_{3222} B_{2322} B_2 BB_{1222}$	-51,4	18,0	6,9	3,0
10		RL_{2222}	-49,2	17,1	7,5	5,0
11	<i>f</i>	RR_{2122}	-50,4	14,0	10,6	3,7
12		BL_{2222}	-49,4	14,7	8,4	3,2
13	<i>ffffeeeee</i>	$B_2 PRR_2 B_{21} B_{2222} B_{2322} B_2 BB_{1222}$	-49,6	19,3	7,1	6,3
14	<i>f</i>	RR_{2122}	-47,6	15,4	10,3	7,6
15		BL_{2222}	-47,0	16,7	7,7	7,0
16	<i>efffessse</i>	$B_2 BPR_2 R_{21} B_{3222} B_{2322} B_2 BB_{2122}$	-49,1	17,6	7,0	5,0
17	<i>f</i>	RR_{2122}	-49,1	16,5	10,7	7,6
18		BL_{2222}	-48,5	18,0	7,5	6,5

Энергия внутри- и межстаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях α -неоэндоρφина шейпов *effeefee* ($\Delta E = 0$ ккал/моль, верхняя строка), *ffffefee* ($\Delta E = 3,0$ ккал/моль, средняя строка) и *efffeeee* ($\Delta E = 5,0$ ккал/моль, нижняя строка)

	Tyr ¹	Gly ²	Gly ³	Phe ⁴	Leu ⁵	Arg ⁶	Lys ⁷	Tyr ⁸	Pro ⁹	Lys ¹⁰
Tyr ¹	2,1 1,4 1,4	-1,2 -1,7 -1,6	-2,3 -1,1 -3,1	-3,2 -1,2 -1,9	-5,1 -2,6 -2,3	2,9 1,0 2,5	2,0 1,7 1,9	-0,3 -1,9 -0,4	0 -0,1 0	0,4 0,8 0,1
Gly ²		1,2 1,3 1,5	0,2 -0,1 -0,4	-1,5 -1,1 -1,5	-0,4 -2,6 -1,7	-1,8 -2,4 -2,2	0 0 -1,5	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Gly ³			1,3 1,3 1,3	-0,9 -0,6 -0,7	-0,2 -0,7 -0,5	-0,2 -0,5 -0,2	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Phe ⁴				-0,1 -0,1 -0,2	-3,4 -2,6 -2,4	-6,3 -0,5 -0,5	-0,1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Leu ⁵					0,5 -1,0 -0,6	-2,8 -2,0 -2,1	-1,9 -2,5 -0,1	-1,4 -1,3 0	-0,8 -0,7 0	0 0 0
Arg ⁶						0,9 -0,2 0,1	0,9 0,8 1,2	-1,1 -1,1 -4,9	0 0 -1,1	0,7 0,6 0,2
Lys ⁷							4,0 4,0 4,2	-4,6 -4,6 -4,3	-1,8 -1,9 -1,8	-2,5 -2,4 -2,2
Tyr ⁸								1,1 1,1 1,0	-5,1 -5,1 -5,3	-3,4 -3,2 -2,2
Pro ⁹									0,3 0,3 0,7	-1,2 -1,1 -0,8
Lys ¹⁰										-0,4 -0,4 -1,0

ментов Tyr¹-Leu⁵ и Arg⁶-Pro⁹. Присоединение тетрапептида Arg⁶-Lys⁷-Tyr⁸-Pro⁹ к [Leu]энкефалину ограничивает конформационные возможности энкефалинового участка. У β -неоэндоρφина в энергетический интервал 0-5 ккал/моль попадают структурные варианты трех шейпов [Leu]энкефалина из пяти входящих в этот же интервал у свободной молекулы (табл. 3). Это позволяет предположить, что спектр биологических действий β -эндоρφина сузился по сравнению с [Leu]энкефалином.

Пространственная структура молекулы α -неоэндоρφина исследована на основе низкоэнергетических конформаций β -неоэндоρφина (табл. 3) и С-концевого дипептидного фрагмента Pro⁹-Lys¹⁰. В конечном счете было составлено более 130 нулевых вариантов, которые были промяни-

Относительная энергия предпочтительных конформаций β -неоэндорфина и его аналогов

Конформация	β -Неоэндорфин	Аналоги			
		<i>D</i> -Ala ³	<i>L</i> -Ala ³	<i>D</i> -Ala ³	<i>L</i> -Ala ³
$B_1BPB_2B_{21}R_{322}R_{222}B_2B$	0	4,1	0	0	2,1
$B_1BPB_2B_{21}B_{122}R_{222}B_2B$	3,8	8,6	4,1	4,0	6,5
$B_1BPB_2B_{21}B_{212}B_{232}B_2B$	5,4	9,8	5,5	5,6	8,4
$B_2PRR_2B_{21}R_{322}B_{232}B_2B$	2,3	0	7,0	4,1	0
$B_2PRR_2B_{21}B_{222}B_{232}B_2B$	4,6	0,1	9,0	5,3	1,5
$B_2BPR_2R_{21}B_{122}R_{212}B_2B$	3,8	4,3	11,3	4,8	8,0
$B_2BPR_2R_{21}B_{123}B_{232}B_2B$	3,9	9,9	1,7	3,5	7,1

мизированы при варьировании всех двугранных углов. Затем для оптимальных форм были уточнены положения остатков Lys и Arg. Относительная энергия уточненных конформеров изменяется в пределах 0—25 ккал/моль. В энергетический интервал 0—8 ккал/моль попадают 18 конформаций с 18 различными формами основной цепи, принадлежащими к 11 шейпам пептидного скелета (табл. 6).

Для трех наиболее предпочтительных конформаций α -неоэндорфина в табл. 7 приведена энергия внутри- и межкостаточных взаимодействий. Фрагмент Тут⁸-Pro⁹-Lys¹⁰ эффективно не взаимодействует с N-концевым гентапептидным участком; пролин ограничивает конформационную свободу предыдущего остатка и C-концевой трипептид может иметь только шейпы *ee* и *ef*, удаляющие пептидную цепь от компактно свернутой части молекулы (табл. 7). Тем не менее остаток Lys¹⁰ сильно ограничивает по сравнению с β -неоэндорфином конформационную свободу предыдущих аминокислотных остатков. Из 11 низкоэнергетических шейпов пептидного скелета β -неоэндорфина у α -неоэндорфина в энергетический интервал 0—8 ккал/моль попадают 6 (табл. 3, 6).

Расчет показал, что боковые цепи Arg⁶, Lys⁷ и Lys¹⁰ ориентированы в среду у самых низкоэнергетических пространственных структур молекулы α -неоэндорфина. Иными словами, они принимают положения, наиболее выгодные с точки зрения межмолекулярных взаимодействий гормона с водой, что прямо не учитывалось в расчете. В то же время эти положения не обеспечивают образования эффективных дисперсионных внутримолекулярных взаимодействий боковых цепей остатков Arg⁶, Lys⁷ и Lys¹⁰, что, казалось бы, свидетельствует о неудовлетворительности структуры с точки зрения учитываемых в расчете внутримолекулярных взаимодействий. В действительности противоречие здесь кажущееся, и найденные конформации нейрогормонов оптимальны в отношении всех видов взаимодействий.

Теоретический конформационный анализ α - и β -неоэндорфинов привел к таким структурным организациям молекул, которые не исключают реализацию гормонами целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

Низкоэнергетические конформации β -неоэндорфина (табл. 3) использованы в качестве исходных структурных вариантов для исследования конформационных возможностей искусственных аналогов. В природной цепи остатки Gly^{2,3} последовательно заменялись на остатки *L*-Ala и *D*-Ala. Выбор определялся только стерическими соображениями. Такие замены могут привести к ограничению конформационной возможности

при сохранении всех функциональных групп. Относительная энергия рассчитанных аналогов β -неоэндорфина показана в табл. 8. Из ряда пространственных структур, предпочтительных для β -неоэндорфина, число реальных конформаций для искусственных аналогов резко уменьшается. Если предположить, что полифункциональность природного гормона осуществляется низкоэнергетическими формами, которые своеобразно взаимодействуют с соответствующими рецепторами, то функции, выполняемые искусственными аналогами, резко сокращаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попов Е. М., Азмедов Н. А., Махмудова Т. А. // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. № 12. С. 1454–1463.
2. Kangawa K., Matsuo H., Igarashi M. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1979. V. 86. P. 153–160.
3. Minamino N., Kangawa K., Chino N., Sakakibara S., Matsuo H. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 99. № 3. P. 864–870.
4. Kangawa K., Minamino N., Chino N., Sakakibara S., Matsuo H. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1981. V. 99. № 3. P. 871–878.
5. Wiuster M., Schulz R. // Naunyn – Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 1980. V. 315. P. 181–184.
6. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов. М.: Наука, 1983.
7. Попов Е. М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989.
8. Попов Е. М., Годжаев Н. М., Азмедов Н. А., Сулейманова Е. В. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 4. С. 482–491.
9. Азмедов Н. А., Шевченко А. А. // Молекулярные процессы в биологических системах. Баку, 1987. С. 3–6.
10. Азмедов Н. А. // Структура и функции биомолекул и клеточных систем. Баку, 1988. С. 3–6.
11. Сулейманова Е. В., Годжаев Н. М., Азмедов Н. А., Попов Е. М. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 649–660.
12. Азмедов Н. А., Годжаев Н. М., Сулейманова Е. В., Попов Е. М. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 661–667.
13. Попов Е. М., Агаева Г. А., Азмедов Н. А. // Молекулярн. биология. 1987. Т. 21. Вып. 1. С. 182–188.
14. Азмедов Н. А., Аббаслы Р. М., Попов Е. М. // Молекулярн. биология. 1989. Т. 23. Вып. 3. С. 676–682.
15. Попов Е. М. // Int. J. Quant. Chem. 1979. V. 16. P. 707–737.
16. Akhmedov N. A., Akhverdieva G. A., Godjaev N. M., Popov E. M. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. № 2. P. 95–111.
17. IUPAC – IUB Commission on Biochemical Nomenclature // Biochim. et biophys. acta. 1971. V. 229. № 1. P. 1–17.
18. Schimmel P. R., Flory P. J. // J. Mol. Biol. 1968. V. 34. № 1. P. 105–112.
19. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1971. № 2. С. 312–319.
20. Мельников П. Н., Азмедов Н. А., Липкинд Г. М., Попов Е. М. // Биоорган. химия. 1976. Т. 2. № 1. С. 28–42.

Поступила в редакцию
6.IV.1992

N. A. AKHMEDOV, N. F. AKHMEDOV, R. M. ABBASLY, E. M. POPOV*

APPROACH INFERRING FUNCTION OF NATIVE PEPTIDES FROM THEIR STRUCTURE. II. STRUCTURAL ORGANIZATION OF α - AND β -NEOENDORPHINS

Baku State University, Baku;

* Russian Institute for Food Industry, Moscow

By means of a semi-empirical method, an a priori conformational analysis of α - and β -neoeendorphins was carried out. Calculations yielded the values of all dihedral angles of the backbone and side chains of the peptide's various forms as well as intra- and inter-residue interaction energies.