



УДК 547.962:541.63

## СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ С-КОНЦЕВОГО УЧАСТКА СУБЪЕДИНИЦЫ 2 РИБОНУКЛЕОТИДРЕДУКТАЗЫ ВИРУСА ГЕРПЕСА И ЕГО АНАЛОГОВ

© 1998 г. Н. А. Ахмедов<sup>#</sup>, Г. Д. Аббасова, Р. М. Аббаслы, Н. Ф. Ахмедов*Бакинский государственный университет им. М.Э. Расулзаде, 370145, Баку, ул. З. Халилова, 23*

Поступила в редакцию 14.04.97 г.

Принята к печати 26.01.98 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследованы пространственная структура и конформационные возможности молекулы Н-Тур-Ала-Гли-Ала-Вал-Вал-Асп-Асп-Лей-ОН, соответствующей последовательности 329–337 С-концевого участка субъединицы 2 рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса. Показано, что пространственная организация молекулы может быть представлена 17 низкоэнергетическими состояниями основной цепи. Решена обратная структурная задача и предложены синтетические аналоги, пространственные структуры которых отвечают набору низкоэнергетических, потенциально физиологически активных конформаций.

*Ключевые слова: теоретический конформационный анализ; рибонуклеотидредуктаза, структура, функция; вирус герпеса.*

Твердофазным методом синтезирован пептид Н-Тур-Ала-Гли-Ала-Вал-Вал-Асп-Асп-Лей-ОН (I), соответствующий последовательности 329–337 С-концевого участка субъединицы 2 рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса (HSVR2), и 53 его аналога, полученных монозамещениями в минимальной активной зоне 329–337 в положении 329, в области 330–332, модификациями и удлинением по N- или С-концу. Синтезированные соединения тестировали по ингибированию активности вирусного фермента путем взаимодействия с субъединицей I.

Изменения в последовательности 333–337 снижали активность более чем в 2 раза, и только у [Leu<sup>334</sup>]пептида (I) активность была в 1.5 раза выше. Показано, что ароматический характер заместителя в положении 329, а также его ориентация в пространстве существенны для ингибирующей активности белка. Структурные изменения в области 330–332 не благоприятствуют активности. Показано, что введение в пептид (I) дополнительной аминокислоты со свободной карбоксильной или карбоксамидной функцией снижает активность. Ацетилирование по N-концу пептида (I) и его аналогов приводит к повышению активности в 2–3 раза. [Thr<sup>332</sup>, Ile<sup>334</sup>]пептид (I) активнее молекулы (I) в 4 раза, тогда как другие соответствующие монозамещения давали соединения, в 1.5 раза более активные, чем пептид (I) [1].

Цель настоящей работы – изучение структурно-функциональной организации молекулы Н-Тур-Ала-Гли-Ала-Вал-Вал-Асп-Асп-Лей-ОН (I) и определение всех ее предпочтительных по энергии и, следовательно, потенциально физиологически активных конформационных состояний. Для молекулы (I) требовалось решение прямой и обратной структурных задач [2]. Настоящая работа продолжает серию наших исследований структурно-функциональной организации пептидных молекул [3–8].

При изложении результатов расчета структуры пептида (I) использована предложенная ранее [2, 9–11] классификация пептидных структур по конформациям, формам основной цепи и шейпам пептидного скелета. Для обозначения конформаций применена система идентификаторов, описанная в тех же сообщениях. Там же указаны использованные в расчете потенциальные функции и полуэмпирические параметры для оценки невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и водородных связей.

Пространственная структура пептида (I) исследована фрагментарно. Конформационный анализ фрагмента Тур<sup>329</sup>-Ала-Гли-Ала-Вал<sup>333</sup> выполнен с учетом низкоэнергетических конформаций тирозина [12], аланина, глицина и валина [13]. Для N-концевого остатка Тур выбраны две формы основной цепи – *B* и *R*, так как для него формы *B* и *L* не различаются. Боковая цепь тирозина взята при положениях, соответствующих значениям угла  $\chi_1$  60 и 180°. Область минимума –60° для угла  $\chi_1$  не рассматривалась, поскольку при этом боко-

<sup>#</sup> Автор для переписки.

вая цепь отвернута от молекулы и не может эффективно взаимодействовать с другими остатками. Аланин учитывали в трех возможных формах ( $R, B, L$ ), а глицин – в четырех ( $R, B, L, P$ ). Валин рассматривали в  $R, B, L$ -формах при двух возможных положениях боковой цепи. Не рассмотрены те формы основной цепи, когда два соседних остатка,  $\text{Tyr}^{329}\text{-Ala}^{330}$  и  $\text{Ala}^{332}\text{-Val}^{333}$ , находились в  $LL$ -конформациях. Таким образом, исходный набор структурных вариантов пентапептидного фрагмента  $\text{Tyr}^{329}\text{-Ala-Gly-Ala-Val}^{333}$  включал в себя 160 форм основной цепи пентапептида. Они были минимизированы при варьировании значений всех двугранных углов основной и боковых цепей.

Расчет показал, что возникает сильная энергетическая дифференциация среди форм основной цепи. В широкий энергетический интервал 0–5.0 ккал/моль попадают 32 конформации 32 форм основной цепи и 13 шейпов пептидного скелета. Аминокислотная последовательность фрагмента  $\text{Tyr}^{329}\text{-Ala-Gly-Ala-Val}^{333}\text{-NHCO}$  рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса весьма своеобразна. Она состоит из глицина, у которого вообще отсутствует боковая цепь; из аланинов, у которых она незначительна; у валина боковая цепь объемная и негибкая. Непосредственный вклад этих остатков в стабилизацию той или иной конформации сравнительно невелик. Он определяется главным образом взаимодействиями основных цепей аминокислотных остатков, которые, однако, не отличаются в этом отношении от скелетных взаимодействий других аминокислот. Остатки Gly, Ala, Val способны встраиваться во все те формы пептидной цепи, которые обеспечивают данной последовательности сближенность участков, образующих эффективные стабилизирующие контакты.

Пространственная структура фрагмента  $\text{Val}^{333}\text{-Val-Asn-Asp-Leu}^{337}$  исследована на основе низкоэнергетических конформаций валина [13], аспарагина [14], аспарагиновой кислоты [15] и лейцина [16]. Для валинов выбраны три возможные формы основной цепи –  $R, B, L$  – при одном наиболее энергетически выгодном положении боковой цепи, поскольку боковая цепь остатка Val не может эффективно взаимодействовать с другими остатками. Остаток Asn учитывали в трех возможных формах основной цепи –  $R, B, L$  – при трех возможных значениях угла  $\chi_1$  и в двух возможных значениях угла  $\chi_2$ . Остаток Asp рассматривали в трех возможных формах основной цепи –  $R, B, L$  – при трех возможных значениях угла  $\chi_1$  (60, 180 и  $-60^\circ$ ). Для остатка Leu выбраны три возможные формы основной цепи –  $R, B, L$  – при девяти значениях углов боковой цепи  $\chi_1\chi_2$ .

Расчет пентапептидного фрагмента выполнен по шейпам. Во всех 16 шейпах рассчитаны кон-

**Таблица 1.** Относительная энергия и энергетические вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий (ккал/моль) оптимальных конформаций  $\text{Tyr}^{329}\text{-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu}^{337}$ -фрагмента С-концевого участка субъединицы 2 рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса

Шейп	Форма основной цепи	$E_{\text{нв}}$	$E_{\text{эл}}$	$E_{\text{тор}}$	$E_{\text{отн}}$
eeffeff	$B_2R_2PR_2R_{22}L_{22}R_{21}R_2R_{32}$	-33.7	9.6	3.6	0
eeffeff	$B_2R_2PR_2R_{22}B_{22}R_{21}R_2R_{32}$	-33.7	10.6	2.7	0.3
eeffeee	$B_2R_2PR_2R_{22}B_{22}B_{11}R_3L_{32}$	-32.9	11.6	3.2	2.4
eeffeee	$B_2R_2PR_2R_{22}B_{22}B_{11}B_3B_{32}$	-33.0	12.9	4.2	4.5
eefffff	$B_2R_2PR_2R_{22}R_{22}R_{21}R_2R_{32}$	-38.7	16.0	5.0	2.9
eeffffe	$B_2R_2PR_2R_{22}R_{22}R_{21}B_2B_{31}$	-36.1	15.7	4.9	5.1
eefffeef	$B_2R_2PR_2R_{22}L_{22}B_{11}R_2R_{22}$	-30.8	12.2	3.5	5.4
ffffeff	$R_2B_2PR_2R_{22}L_{22}B_{21}R_2R_{32}$	-36.3	11.5	4.4	0.2
effeeffe	$B_1R_2BL_2B_{22}R_{22}R_{21}B_2B_{31}$	-32.2	7.7	6.1	2.1
eeffeeffe	$B_2B_2RB_2B_{22}R_{22}R_{21}B_1B_{31}$	-30.8	8.3	5.3	3.4
eeffeefff	$B_2B_2BL_2B_{22}R_{22}B_{21}R_3R_{32}$	-29.1	10.0	4.3	5.8
ffffeefff	$R_2R_2RB_2B_{22}R_{22}B_{21}R_3R_{32}$	-30.2	9.5	4.6	4.6
ffffeefff	$R_3B_2PB_2B_{22}R_{22}L_{21}R_3R_{32}$	-29.6	9.6	4.6	5.3
ffffeefff	$R_3B_2PB_2B_{22}R_{22}B_{21}R_3R_{32}$	-28.9	10.2	3.3	5.3
ffffeefff	$R_2R_2RB_2B_{22}R_{22}B_{21}B_3L_{32}$	-31.2	12.5	3.8	5.8
ffffeefff	$R_2R_2RB_2B_{22}R_{22}R_{21}R_2R_{32}$	-29.5	10.4	4.4	5.9
eeffeff	$B_2B_2RR_2B_{22}R_{22}B_{21}R_3R_{32}$	-31.9	11.1	4.9	4.7

формации всех возможных форм основной цепи. Не учитывали те формы основной цепи, для которых любые два остатка находились в  $LL$ -форме. Для последовательности  $\text{Val}^{333}\text{-Val-Asn-Asp-Leu}^{337}$  возможными оказались 105 форм основной цепи. Из них в энергетический интервал 0–5 ккал/моль попадают всего 34 формы.

Пространственная структура молекулы  $\text{H-Tyr}^{329}\text{-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu}^{337}\text{-OH}$  (I) исследована на основе стабильных конформаций пентапептидных фрагментов  $\text{Tyr}^{329}\text{-Val}^{333}$  и  $\text{Val}^{333}\text{-Leu}^{337}$ . Начальные приближения составлены из 32 форм основной цепи фрагмента  $\text{Tyr}^{329}\text{-Val}^{333}$  и 34 форм основной цепи фрагмента  $\text{Val}^{333}\text{-Leu}^{337}$ . Эти пентапептидные фрагменты имеют один общий аминокислотный остаток –  $\text{Val}^{333}$ . Поэтому при формировании нулевых приближений нонапептидной молекулы (I) составлены такие комбинации фрагментов  $\text{Tyr}^{329}\text{-Val}^{333}$  и  $\text{Val}^{333}\text{-Leu}^{337}$ , в которых остаток  $\text{Val}^{333}$  имеет одну и ту же форму основной цепи. Таким образом, в первом приближении были рассчитаны 389 форм основной цепи нонапептидной молекулы, затем уточнены положения некоторых боковых цепей.

Результаты расчета выявили значительную энергетическую дифференциацию различных шейпов и форм основной цепи нонапептида. Пространственная структура молекулы (I) может

**Таблица 2.** Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в оптимальных конформациях пептида (I) – фрагмента 329–337 С-концевого участка субъединицы 2 рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса (сверху вниз) *eeffeff* (0 ккал/моль), *ffffeff* (0.2 ккал/моль), *effeffe* (2.1 ккал/моль), *eeffeffe* (3.4 ккал/моль)

	Tyr <sup>329</sup>	Ala <sup>330</sup>	Gly <sup>331</sup>	Ala <sup>332</sup>	Val <sup>333</sup>	Val <sup>334</sup>	Asn <sup>335</sup>	Asp <sup>336</sup>	Leu <sup>337</sup>
Tyr <sup>329</sup>	2.0	-2.4	-2.7	-0.1	0.1	-0.1	0.2	-3.2	-6.1
	3.3	-1.2	-0.3	0.1	-1.6	-1.3	-3.0	-4.8	-4.1
	2.5	-1.7	-1.9	-1.0	-1.2	-1.8	-0.7	-6.6	-8.2
	1.9	-3.3	-2.1	-1.2	0	0	0.2	-3.3	-5.3
Ala <sup>330</sup>		1.1	0.2	-0.9	-1.3	-0.4	-0.2	-0.1	-1.0
		1.2	0.1	-1.1	-0.9	-1.3	-0.3	-0.2	-2.0
		1.1	0.1	-0.6	-0.3	0	0	0.1	-0.2
		1.0	-0.1	-1.1	-0.6	0	0	-0.7	-1.9
Gly <sup>331</sup>			1.2	-0.8	-0.8	-2.1	0	0	-0.2
			1.2	-0.9	-0.9	1.8	0	0	-0.2
			1.4	1.0	-0.8	-0.1	0	0.2	0.2
			1.3	-0.4	-0.5	0	0	0	0
Ala <sup>332</sup>				1.3	-1.3	-1.1	0	0	0
				1.2	-0.8	-1.2	0	0	0
				1.5	-1.6	-1.7	-0.1	0.1	0.1
				1.1	-1.2	-1.1	-0.1	0.1	0.1
Val <sup>333</sup>					0.5	-1.2	-1.8	-0.1	-0.2
					0.5	-1.0	-1.7	-0.1	-0.2
					1.9	-1.4	-0.5	-1.2	-3.0
					0.5	-1.5	-0.5	-1.2	-3.2
Val <sup>334</sup>						1.4	-1.1	-0.6	-2.2
						1.4	-1.1	-0.6	-2.1
						0.4	-1.6	-0.8	-0.1
						0.4	-1.6	-0.8	-1.1
Asn <sup>335</sup>							0.1	-1.7	-1.0
							0.1	-1.7	-1.0
							0	-4.8	-0.6
							0	-4.8	-0.6
Asp <sup>336</sup>								2.2	0.5
								2.2	1.3
								2.8	2.5
								2.8	2.8
Leu <sup>337</sup>									0
									-0.1
									1.3
									-1.2

быть представлена конформациями 17 форм основной цепи 14 шейпов пептидного скелета, относительная энергия которых изменяется в энергетическом интервале 0–6 ккал/моль. Шейпы пептидного скелета, формы основной цепи, вклады невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и относительная энергия этих конформаций представлены в табл. 1.

Результаты расчета показывают, что из двух пентапептидных фрагментов N-концевой более жесткий, чем С-концевой. N-Концевой фрагмент Tyr<sup>329</sup> – Val<sup>333</sup> представлен шестью шейпами (*eeff*, *ffff*, *effe*, *eeff*, *fffe*, *eeff*) пептидного скелета. Для этих же шести шейпов энергии внутри- и межостаточных взаимодействий показаны в табл. 2, а геометрические параметры – в табл. 3.

**Таблица 3.** Геометрические параметры (град) предпочтительных конформаций различных шейпов пептидного скелета молекулы пептида (I) – фрагмента 329–337 С-концевого участка субъединицы 2 рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса

Остаток	Шейп								
	<i>eeffeff</i>			<i>ffffeff</i>			<i>effeffe</i>		
Tyr <sup>329</sup>	-154	134	180	-89	-68	-175	-158	147	179
	180	83	0	-165	78	0	60	79	0
Ala <sup>330</sup>	-102	-63	178	-118	146	175	-97	-48	-173
	177			180			60		
Gly <sup>331</sup>	91	-48	-179	95	-80	-177	-66	137	180
Ala <sup>332</sup>	-77	-48	-175	-80	-40	-174	56	74	169
	180			180			64		
Val <sup>333</sup>	-92	-54	-176	-90	-49	-178	-76	101	174
	178	180	180	177	-179	180	-174	-177	-177
Val <sup>334</sup>	-57	70	179	57	70	179	-103	-63	-172
	-172	-179	179	-172	-179	179	180	180	180
Asn <sup>335</sup>	-95	-65	-179	-95	-65	-179	-96	-59	172
	-179	88		-179	88		-175	88	
Asp <sup>336</sup>	-97	-52	178	-97	-52	178	-147	172	-179
	-176	89		-176	89		62	90	
Leu <sup>337</sup>	-102	-61	-	-109	-61	-	-107	140	-
	-55	177	-176	-55	177	-176	-60	70	180
	180			-179			171		
$E_{отн}$	0			0.2			2.1		

  

Остаток	Шейп								
	<i>eeffeffe</i>			<i>ffffeffe</i>			<i>effeffef</i>		
Tyr <sup>329</sup>	-84	146	176	-93	-57	-179	-88	144	179
	171	85	0	180	90	0	177	85	0
Ala <sup>330</sup>	-120	133	180	-90	-48	177	-119	147	-172
	179			180			180		
Gly <sup>331</sup>	-75	-53	-179	-78	-49	-178	-74	-37	-174
Ala <sup>332</sup>	-114	134	-170	-113	141	-174	-76	-50	-176
	180			180			180		
Val <sup>333</sup>	-98	100	170	-72	82	171	-88	109	-174
	-178	-178	-179	180	-178	177	180	180	179
Val <sup>334</sup>	-103	-63	-172	-95	-57	-179	-98	-62	175
	180	180	180	179	-179	179	179	180	179
Asn <sup>335</sup>	-96	-59	-172	-60	-81	-178	-93	121	179
	-175	88		-168	97		-178	92	
Asp <sup>336</sup>	-147	172	-179	-83	-49	180	-98	-52	-179
	62	90		-58	90		-61	90	
Leu <sup>337</sup>	-109	140	-	-109	-59	-	-100	-60	-
	-60	70	180	-51	177	-174	-51	177	-173
	173			180			180		
$E_{отн}$	3.4			4.6			4.7		

Примечание. Значения двугранных углов даны в последовательности  $\phi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2$ .

Глобальной конформацией молекулы (I) является  $B_2R_2PR_2R_{22}L_{22}R_{21}R_2R_{32}$  шейпа *effeff*. В этой конформации вклад невалентных взаимодействий составляет 33.7 ккал/моль, электростатических и торсионных взаимодействий – соответственно 9.6 и 3.6 ккал/моль. Эта структура оптимальна по сумме невалентных и электростатических взаимодействий. Остатки  $\text{Tyr}^{329}$ ,  $\text{Ala}^{332}$ ,  $\text{Gly}^{331}$  в пространстве друг относительно друга находятся в вытянутой форме, остатки  $\text{Gly}^{331}$ ,  $\text{Ala}^{332}$ ,  $\text{Val}^{333}$  образуют изгиб и поворачивают пептидную цепь в противоположное направление, остатки  $\text{Val}^{333}$ ,  $\text{Val}^{334}$ ,  $\text{Asn}^{335}$  друг относительно друга находятся в вытянутой форме, а остатки фрагмента  $\text{Asn}^{335}\text{--Leu}^{337}$  образуют спиральную структуру. В этой конформации N- и C-концы молекулы (I) в пространстве достаточно сближены, о чем свидетельствуют межостаточные взаимодействия (табл. 2).

Конформация  $B_2R_2PR_2R_{22}B_{22}R_{21}R_2R_{32}$  имеет относительную энергию 0.3 ккал/моль, от глобальной она отличается только формой основной цепи остатка  $\text{Val}^{334}$ . Относительная энергия конформации  $B_2R_2PR_2R_{22}R_{22}R_{21}R_2R_{32}$  2.9 ккал/моль. Здесь фрагмент  $\text{Tyr}^{329}\text{--Ala}^{330}$  имеет развернутую цепь, основная цепь остальных остатков свернута и образует длинную спиралеподобную пространственную структуру. Эта конформация наиболее выгодна по невалентным взаимодействиям. И дисперсионные притяжения, и электростатические отталкивания в данном случае максимальны.

Конформация  $R_2B_2P_2R_2R_2L_2R_{21}R_2R_{32}$  молекулы (I) имеет относительную энергию 0.2 ккал/моль. В ней N-концевой пентапептидный и C-концевой трипептидный фрагменты образуют свернутую структуру. Конформация  $B_1R_2BL_2B_{22}R_{22}R_{21}B_2B_{31}$  шейпа *effeff* с относительной энергией 2.1 ккал/моль наиболее выгодна по электростатическим взаимодействиям.

На всех стадиях расчета, рассматривая большое количество вариантов, мы постоянно стремились найти и отобрать для последующих операций такие структуры, в которых реализовывалось бы максимальное число взаимосогласованных друг с другом контактов между боковыми цепями, элементами основной цепи и между первыми и вторыми. В этой связи интересны результаты теоретического анализа, касающиеся конформационных состояний боковых цепей тирозина, аспарагина и аспарагиновой кислоты. Так, расчет показал, что боковые цепи тирозина, аспарагина и аспарагиновой кислоты ориентированы в среду в самых низкоэнергетических пространственных структурах молекулы. Иными словами, они принимают положение, самые выгодные с точки зрения межмолекулярных взаимодействий. С другой стороны, боковые цепи этих остатков имеют большую конформационную свободу и легко могут вступать во взаимодействия с

другими молекулами, рецепторами. И это дает основание предположить, что данные остатки могут участвовать в выполнении молекулой физиологических функций и их не следует заменять при создании искусственных аналогов природной молекулы.

Таким образом, теоретический конформационный анализ молекулы (I) привел к выводу о такой структурной организации соответствующего фрагмента белка, которая не исключает реализацию молекулой целого ряда самых разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с другими белками.

## ИСКУССТВЕННЫЕ АНАЛОГИ С-КОНЦЕВОГО УЧАСТКА СУБЪЕДИНИЦЫ 2 РИБОНУКЛЕОТИДРЕДУКТАЗЫ ВИРУСА ГЕРПЕСА

Низкоэнергетические конформации природного нонапептида (табл. 1) использованы в качестве исходных структурных вариантов для исследования конформационных возможностей искусственных аналогов. Выбор  $[\text{Thr}^{332}]$ -,  $[\text{Ile}^{334}]$ -,  $[\text{Thr}^{332}$ ,  $\text{Ile}^{334}]$ -аналогов сделан на основе данных работы [1], а  $[\text{Ala}^{331}]$ -,  $[\text{D-Ala}^{331}]$ -,  $[\text{MeAla}^{330}]$ -,  $[\text{MeAla}^{332}]$ -,  $[\text{MeVal}^{333}]$ -аналогов определялся стереическими соображениями. В природной цепи остаток  $\text{Gly}^{331}$  последовательно заменялся на более объемные остатки *L-Ala* и *D-Ala* или остатки  $\text{Ala}^{330}$ ,  $\text{Ala}^{332}$  и  $\text{Val}^{333}$  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. Результаты расчета аналогов показаны в табл. 4. У  $[\text{Thr}^{332}]$ -аналога низкоэнергетическими оказались восемь конформаций природной молекулы, а у  $[\text{Ile}^{334}]$ -аналога – семь. Эксперимент свидетельствует, что при замене  $\text{Val}^{334}$  на  $\text{Ile}$  активность возрастает всего в 1.5 раза [1], значит, можно сказать, что продуктивны именно эти конформации природной молекулы. Введение сразу двух замен –  $\text{Thr}^{332}$  и  $\text{Ile}^{334}$  – вызвало резкое сокращение числа низкоэнергетических конформаций – до четырех. Поскольку  $[\text{Thr}^{332}$ ,  $\text{Ile}^{334}]$ -аналог активнее исходного пептида (I) в 4 раза, можно предположить, что биологические функции 329–337-фрагмента белка осуществляются с помощью этих четырех низкоэнергетических конформаций. “Биологически активными” конформациями являются  $B_2R_2PR_2R_{22}R_{22}R_{21}R_2R_{32}$ ,  $B_2B_2RR_2B_{22}R_{22}B_{21}R_3R_{32}$ ,  $B_2B_2RB_2B_{22}R_{22}R_{21}B_1B_{31}$  и  $R_3B_2PB_2B_{22}R_{22}L_{21}R_3R_{32}$ , так как другие конформации у  $[\text{Thr}^{332}$ ,  $\text{Ile}^{334}]$ -аналога высокоэнергетические.

**Таблица 4.** Относительная энергия (ккал/моль) оптимальных конформаций -Tyr<sup>329</sup>-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu<sup>337</sup>-фрагмента С-концевого участка субъединицы 2 рибонуклеотидредуктазы вируса герпеса и его аналогов

Форма основной цепи	Природная молекула	[Thr <sup>332</sup> ]	[Ile <sup>334</sup> ]	[Thr <sup>332</sup> , Ile <sup>334</sup> ]	[Ala <sup>331</sup> ]	[D-Ala <sup>331</sup> ]	[MeAla <sup>330</sup> ]	[MeAla <sup>332</sup> ]	[MeVal <sup>333</sup> ]
BRPRRLRRR	0	26.7	–	–	42.5	36.7	22.3	–	–
BRPRRBRRR	0.3	6.7	29.1	13.8	16.0	–	2.9	–	–
BRPRRBRL	2.4	19.3	14.7	12.3	17.3	15.4	7.6	–	–
BRPRRBVVV	4.5	8.7	0	10.2	20.6	13.5	11.1	–	–
BRPRRRRRR	2.9	1.6	2.9	0	18.0	12.5	0	–	–
BRPRRRRBB	5.1	43.3	45.4	41.5	60.3	54.5	–	–	–
BRPRRLBRR	5.4	10.5	10.2	7.5	20.9	13.4	8.2	–	–
RBPRRLRRR	0.2	13.6	7.2	9.3	12.8	0	–	–	–
BRBLBRRBB	2.1	4.6	3.5	9.9	1.4	7.2	4.0	0	3.0
BBRBRRBB	3.4	0	1.7	3.8	0	12.4	2.3	4.9	2.5
BBBLBRRR	5.8	12.1	7.1	11.7	4.5	15.5	1.2	5.1	16.5
RRRBRRR	4.6	4.0	–	–	3.6	6.9	–	–	5.9
BPBBRLRR	5.3	2.7	5.4	4.8	13.1	4.5	–	–	5.0
BPBBRRR	5.3	2.1	3.2	8.3	9.5	3.3	–	–	0
RRRBRRBL	5.8	5.4	25.7	24.1	4.6	8.3	–	–	2.9
RRRBRRRR	5.9	–	–	–	–	–	–	–	–
BBRRBRBRR	4.7	1.9	0.6	2.4	1.6	5.8	1.2	–	–

\* Прочерки означают стерическую невозможность существования конформации.

Из табл. 4 видно, что произведенные замены Gly331Ala, Gly331DAla, Ala330MeAla, Ala332MeAla, Val333MeVal приводят к резкой энергетической дифференциации потенциально физиологически активных пространственных форм природной молекулы. В результате из наиболее представительного у природной молекулы набора низкоэнергетических конформаций реальными у синтетических аналогов остаются лишь несколько структур. Таким образом, каждый из рассмотренных искусственных аналогов может принимать очень ограниченное количество конформаций из набора низкоэнергетических и, следовательно, физиологически активных пространственных форм природной молекулы. В той же мере суживаются спектры их биологических действий по сравнению с полифункциональным спектром молекулы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pierrette G., Helene P., Yves L., Paul B.* // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 723–730.
2. *Popov E.M.* // Int. J. Quant. Chem. 1979. V. 16. P. 707–737.
3. *Ахмедов Н.А., Агаева Г.А., Попов Е.М.* // Молекулярн. биология. 1987. Т. 21. С. 164–188.
4. *Ахмедов Н.А., Годжаев Н.М., Сулейманова Е.В., Попов Е.М.* // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. С. 649–667.
5. *Попов Е.М., Ахмедов Н.А., Махмудова Т.А.* // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. С. 1454–1463.
6. *Ахмедов Н.А., Ахмедов Н.Ф., Аббаслы Р.М., Попов Е.М.* // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. С. 1464–1472.
7. *Ахмедов Н.А., Махмудова Т.А., Попов Е.М.* // Биоорган. химия. 1993. Т. 19. С. 623–628.
8. *Ахмедов Н.А., Махмудова Т.А., Халилов Р.И., Зейналова Н.М.* // Биоорган. химия. 1995. Т. 21. С. 587–589.
9. *Попов Е.М.* // Молекуляр. биология. 1985. Т. 19. С. 1107–1138.
10. *Попов Е.М.* Структурная организация белков. М.: Наука, 1989.
11. *Akhmedov N.A., Akhverdieva G.A., Godjaev N.M., Popov E.M.* // Int. J. Pept. Protein Res. 1986. V. 27. P. 95–111.

12. Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Попов Е.М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1970. С. 315–322.
13. Попов Е.М., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Дашевский В.Г. // Молекуляр. биология. 1968. Т. 2. С. 622–630.
14. Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. // Int. J. Pept. Protein Res. 1973. V. 5. P. 381–397.
15. Kreissler M.A., Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. // J. Chim. Phys. 1973. V. 70. P. 1371–1378.
16. Максумов И.С., Архипова С.Ф., Липкинд Г.М., Попов Е.М. // Химия природн. соединений. 1975. № 2. С. 211–219.

## Structural Organization of the Subunit 2 C-Terminal Region of Ribonucleotide Reductase from the Herpes Virus and Its Analogues

N. A. Akhmedov<sup>#</sup>, G. D. Abbasova, R. M. Abbasly, and N. F. Akhmedov

*Rasulzade State University, Baku, ul. Z. Halilova 23, Baku, 370145 Azerbaijan*

By means of conformational analysis, the spatial structure and conformational potential of the H-Tyr-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu-OH molecule, which corresponds to sequence 329–337 of the subunit 2 C-terminal region of the herpes virus ribonucleotide reductase, were studied. It was shown that its spatial organization can be described by a set of 17 low-energy conformations of the backbone. The “reverse conformational problem” for this molecule was solved to enable the prediction of a series of synthetic analogues matching the set of low-energy, potentially physiologically active conformations.

*Key words: conformational analysis, ribonucleotide reductase, structure–function relation, herpes virus*

---

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed.