



УДК 547.962:541.63

КОНФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НЕЙРОПЕПТИДОВ calliFMRF-АМИДОВ

© 2003 г. Г. А. Агаева[#], Н. М. Годжаев

Бакинский государственный университет, 370148, Баку, ул. З. Халилова, 23, Азербайджан

Поступила в редакцию 03.08.2001 г. Принята к печати 07.05.2002 г.

Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные свойства пяти нонапептидов группы нейропептидов calliFMRF-амидов с гомологичной последовательностью Хаа-Pro-Yaa-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. Три члена этой группы: с Хаа=Thr, Yaa=Gln (1), Хаа=Thr, Yaa=Ser (2), Хаа=Ser, Yaa=Ser (3) способны стимулировать секрецию слюнной жидкости из изолированной слюнной железы падальной мухи *Calliphora vomitoria*, тогда как два других calliFMRF-амида с Хаа=Lys, Yaa=Asn (4) и Хаа=Ala, Yaa=Gly (5) неактивны в этом биологическом ответе.

В результате конформационного анализа были определены низкоэнергетические пространственные структуры исследуемых соединений. Сопоставление стабильных структур биологически активных и неактивных нейропептидов выявило определенную аналогию конформационных возможностей этих молекул и позволило оценить роль отдельных остатков в конформационном аспекте. Расчеты показали, что одинаковый для всех пяти нонапептидов C-концевой гексапептидный фрагмент склонен к формированию α-спиральной структуры, а различающиеся N-концевые трипептидные участки молекул calliFMRF-амидов (1)–(5) формируют конформационно более лабильные структуры.

Ключевые слова: нейропептиды; calliFMRF-амиды, конформация; конформационный анализ.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы в отдельных органах различных животных было обнаружено большое число нейропептидов, содержащих в молекуле аминокислотную последовательность FMRF-амида (Phe-Met-Arg-Phe-NH₂). Показано, что ряд синтетических пептидов с такой последовательностью проявляют различные регуляторные и фармакологические эффекты на изолированных органах разных видов животных, в том числе и млекопитающих [1, 2]. Три класса FMRF-амидоподобных нейропептидов было выделено и из органов насекомых [3].

Общий для этих молекул тетрапептид – FMRF-амид, известный как нейропептид моллюска или кардиовозбуждающий тетрапептид, обладает мышечной сократительной и релаксантами активностью [4, 5]. Самостоятельной биологической активностью обладают также отдельные фрагменты FMRF-амида. Как было показано в работе [6], дипептид Arg-Phe-NH₂ увеличивает рост артериального кровяного давления и усиливает частоту сердечных сокращений у анестезированных крыс в 4–6 раз эффективнее, чем трипептид Met-Arg-Phe-NH₂ и сам FMRF-NH₂. Предполагается также, что FMRF-амид и родственные ему пептиды не только участвуют в физиологической регуляции мускульного сокращения-релаксации и кальцие-

вого гомеостаза, но могут быть природными регуляторами Na⁺-Ca²⁺-обмена в сердечной сарколемной везикуле [7]. Структурное разнообразие FMRF-амидоподобных нейропептидов и полифункциональность, проявляемая ими в органах не только насекомых и моллюсков, но и млекопитающих, привлекает к ним внимание исследователей с целью определения механизма их действия и создания более эффективных монофункциональных аналогов этих молекул.

К FMRF-амидоподобным нейропептидам относятся и calliFMRF-амиды, которые впервые были выделены из грудного ганглия падальной мухи *Calliphora vomitoria* [8].

Биологические тесты показали, что calliFMRF-амиды, как и другие FMRF-амидоподобные нейропептиды, вызывают кардиоактивные эффекты у мухи *C. vomitoria* [9]. Высокая гомологичность аминокислотных последовательностей некоторых calliFMRF-амидов позволила объединить эти пептиды в отдельные группы. Нейропептиды группы calliFMRF-амиды (1)–(5), состоящей из пяти нонапептидов, содержат остаток пролина в позиции 2 и одинаковую C-концевую гексапептидную последовательность [8]:

calliFMRF-амиды*:

Thr-Pro-Gln-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (1)

[#] Автор для переписки (эл. почта: gulshen@mail.ru).

* Жирным шрифтом выделены различающиеся остатки.

Thr-Pro-Ser-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (2)

Ser-Pro-Ser-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (3)

Lys-Pro-Asn-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (4)

Ala-Pro-Gly-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (5)

Ранее было установлено, что calliFMRF-амиды (1)–(3) с *N*-концевыми трипептидными последовательностями Thr-Pro-Gln-, Thr-Pro-Ser- и Ser-Pro-Ser- способны стимулировать секрецию жидкости из изолированной слюнной железы *Calliphora* в концентрации от 0.1 до 1 нМ [8]. Два других члена этой группы, calliFMRF-амиды (4) и (5), с *N*-концевыми трипептидами Lys-Pro-Asn- и Ala-Pro-Gly- соответственно были неактивными в этом биологическом ответе [8]. Сопоставление аминокислотных последовательностей этих нейропептидов говорит о том, что способность calliFMRF-амидов (1)–(3) вызывать секрецию слюнной жидкости обеспечивается остатками, расположенными в позициях 1 и 3. Поскольку calliFMRF-амиды (1)–(3) обладают сходным биологическим эффектом и химическим строением, то для них вероятен одинаковый механизм действия, что должно найти отражение в их структурной организации и конформационных свойствах. Поэтому знание и сопоставление пространственных структур calliFMRF-амидов (1)–(5) с различным сродством к рецепторам определенного типа могут помочь в установлении тех структурных особенностей, которые определяют способность или неспособность пептидов связываться с регуляторным клеточным рецептором.

В настоящей статье представлены результаты исследования методом теоретического конформационного анализа группы нейропептидов calliFMRF-амидов (1)–(5) с целью установления их пространственного строения. Сопоставление стабильных конформаций биологически активных и неактивных молекул позволит выделить конформационные характеристики, потенциально обуславливающие их биологическую активность. Данное исследование особенностей пространственного строения инсектных нейропептидов, calliFMRF-амидов (1)–(5), может служить базой для целенаправленного поиска и синтеза их антагонистов, которые могут быть рекомендованы как вероятные пептидные инсектициды для борьбы с насекомыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование конформационных свойств calliFMRF-амидов (1)–(5) проводилось на основе их пофрагментного анализа. Атомные расчетные модели и переменные двугранные углы молекулы амида (1) и различающихся *N*-концевых трипептидов остальных calliFMRF-амидов приведены на рис. 1.

Согласно схеме расчета, представленной на рис. 2, сначала были исследованы конформационные возможности различающихся *N*-концевых трипептидных фрагментов calliFMRF-амидов (1)–(5). Как известно, присутствие остатка пролина в последовательности пептида значительно ограничивает его конформационные возможности. В отличие от других остатков пролин благодаря жестко фиксированной связи N–C^α не может реализовать конформации с *L*-формой основной цепи. Кроме того, для остатка, предшествующего пролину, конформационно устойчивой является лишь *B*-форма основной цепи [10, 11]. Таким образом, из четырех возможных для трипептида шейпов в этих последовательностях возможны только два: *ee* и *ef*. Поскольку у остатка пролина нет подвижного бокового радикала, практически варьировались положения боковых цепей соседних с пролином остатков.

Начальные структурные приближения для *N*-концевых трипептидов составлялись с учетом ограничений, накладываемых остатком пролина. Поэтому в расчетных вариантах брались значения двугранных углов пептидного остова из области *B* (или *L*, для которых $\psi = 0^\circ - 180^\circ$) для первого остатка. Для остатка пролина углы пептидного остова выбирались из двух областей *B* и *R*, а для третьего остатка углы брались из *B*-, *R*- и *L*-областей. Величины двугранных углов боковых цепей (χ_1, χ_2) всех остатков до начала минимизации энергии принимались равными 60, 180 и -60° . А для углов χ_2 остатка Asn³ и χ_3 остатка Gln³ брались значения 90 и -90° . На основе низкоэнергетических конформаций соответствующих монопептидов с учетом различных ориентаций боковых цепей были составлены начальные структурные варианты для расчета оптимальных конформаций *N*-концевых трипептидов. Для уточнения ориентации боковых цепей некоторых остатков в потенциальном поле рассчитанных стабильных конформаций трипептидов строились конформационные карты путем вариации двугранных углов их боковых цепей.

Расчет показал, что самые низкоэнергетические конформации всех пяти трипептидов относятся к полусвернутому шейпу *ef* и имеют одинаковую форму основной цепи *BRR*. Конформации шейпа *ef* в среднем на 1.5–2.0 ккал/моль предпочтительнее конформаций шейпа *ee*. В оптимальных конформациях трипептидов с полусвернутой формой основной цепи *BRR* образуется водородная связь между атомом кислорода карбонильной группы остатка пролина с атомом водорода предыдущей амидной группы, что характерно для γ -поворота основной цепи. Остаток Pro во всех конформациях трипептидов обеспечивает изгиб пептидного остова, поскольку связь Хаа¹–Pro² обладает способностью находиться в *цис*- и *транс*-изомерных формах, и карбонильная группа про-

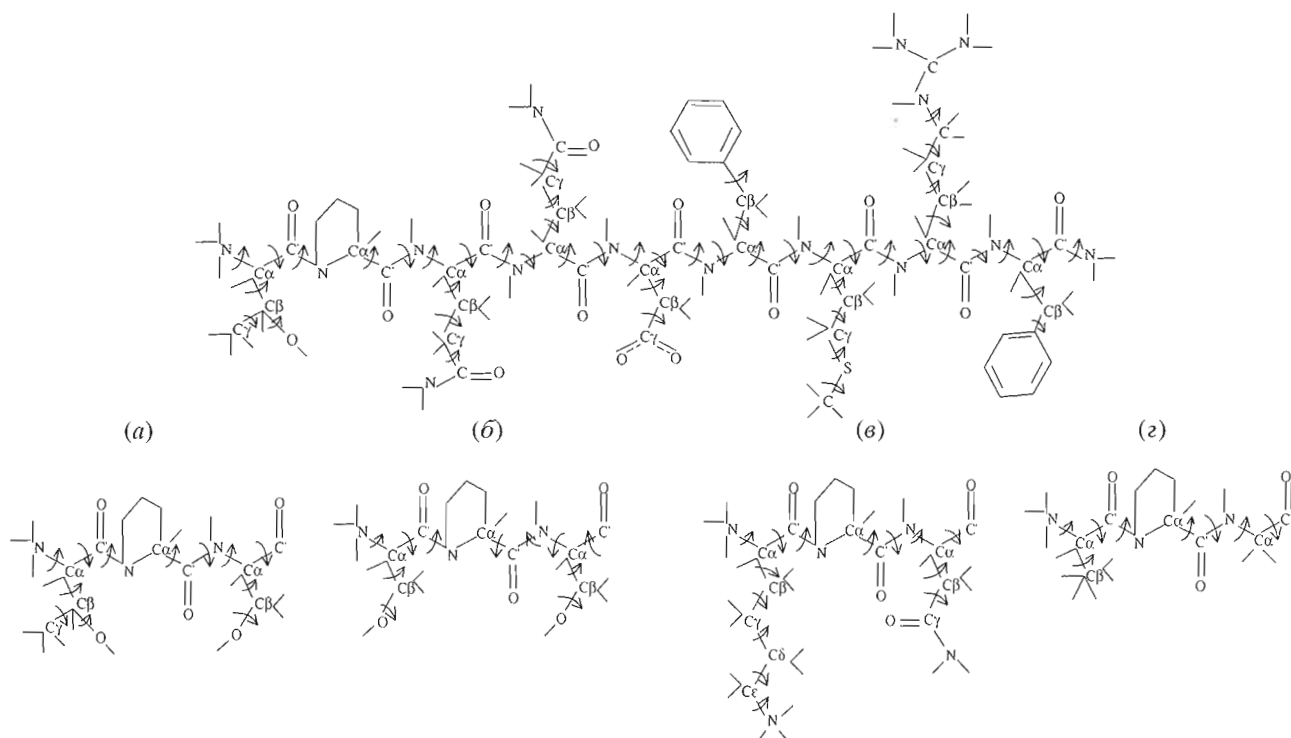


Рис. 1. Атомная расчетная модель и переменные двугранные углы молекулы нейропептида calliFMRF-амида (1), Thr¹-Pro-Gln-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe⁹-NH₂; атомные расчетные модели и переменные двугранные углы различающихся N-концевых трипептидов: (а) Thr-Pro-Ser-calliFMRF-амида (2); (б) Ser-Pro-Ser-calliFMRF-амида (3); (в) Lys-Pro-Asn-calliFMRF-амида (4) и (г) Ala-Pro-Gly-calliFMRF-амида (5).

лина способна образовывать водородные связи с атомами основной цепи и атомами боковых цепей соседних остатков. В оптимальных конформациях трипептидов calliFMRF-амидов (1)–(3) гидроксильные и другие полярные группы образуют несколько водородных связей, фиксирующих эти структуры. В предпочтительной конформации трипептида амида (1) водородная связь образуется между атомом кислорода гидроксильной группы остатка Thr¹ и атомом водорода амидной группы остатка Gln³. Похожие водородные связи образуются в низкоэнергетических конформациях второго (Thr¹-Pro²-Ser³-) и третьего (Ser¹-Pro²-Ser³-) амидов между атомом кислорода гидроксильной группы первого остатка (Thr¹ или Ser¹) и атомом водорода амидной группы основной цепи третьего остатка Ser³. Образование водородной связи между атомами боковой цепи первого остатка с атомами основной цепи третьего остатка свидетельствует о возможности формирования квазициклической структуры на трипептидном фрагменте молекул (1)–(3). В конформациях N-концевых трипептидов calliFMRF-амидов (4)–(5) такая водородная связь не образуется.

Для последующего расчета были отобраны низкоэнергетические конформации, величины относительной энергии которых входят в интервал ΔE = 0–5 ккал/моль. В указанный интервал попа-

дают рассчитанные структуры практически всех шейпов и форм основной цепи трипептидов.

Исследование конформационных возможностей одинакового для всех пяти нонапептидов C-концевого гексапептида было начато с расчета оптимальных конформаций его C-концевого тетрапептида, аминокислотная последовательность которого в изолированном состоянии повторяет последовательность нейропептида моллюска, FMRF-амида. Поиск наиболее стабильных конформа-

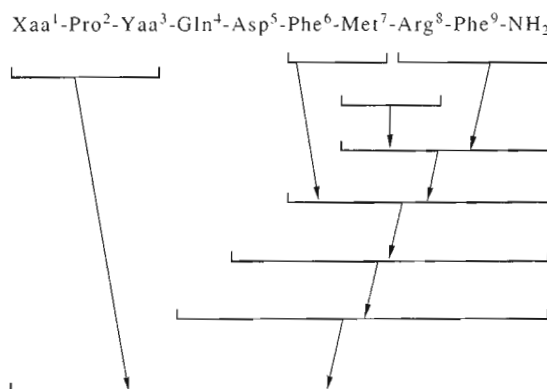


Рис. 2. Схема расчета стабильных конформаций нейропептидов calliFMRF-амидов (1)–(5).

ций *C*-концевого тетрапептида осуществлялся согласно представленной на рис. 2 схеме расчета. Сначала были рассчитаны стабильные конформации трех перекрывающихся дипептидных фрагментов $\text{Phe}^6\text{-Met}^7$, $\text{Met}^7\text{-Arg}^8$ и $\text{Arg}^8\text{-Phe}^9$, начальные приближения для которых в свою очередь составлялись путем перебора всех возможных комбинаций локальных минимумов составляющих их остатков. При составлении начальных структурных приближений величины двугранных углов основной цепи брались из трех конформационных областей *B*, *R* и *L*. Минимизация энергии полученного набора структурных вариантов для *C*-концевого дипептида $\text{Arg}^8\text{-Phe}^9$ выявила заметную энергетическую дифференциацию среди оптимальных конформаций. Почти на 2.0 ккал/моль энергетически более предпочтительными для указанного дипептида оказались конформации со свернутой формой (*RR*), принадлежащей шейпу *f*. В этих конформациях возможна реализация эффективного (около -6.7 ккал/моль) взаимодействия атомных групп боковых цепей *Arg* и *Phe*. Было выявлено, что положительно заряженная боковая цепь остатка *Arg* предпочтительно локализуется на расстоянии до 5 Å от центральной части кольца *C*-концевого остатка *Phe* с сформированным дисперсионным контактом, но избегает края кольца с положительным парциальным зарядом. Этот контакт сходен с взаимодействием ароматических групп друг с другом и определенно имеет электростатическую природу. Энергия электростатического взаимодействия между остатками *Arg* и *C*-концевого *Phe* составляет -0.9 ккал/моль и входит в суммарную величину полной энергии взаимодействия этих остатков. В развернутых формах этого дипептида (*BB* и *BR*) взаимодействие боковых цепей *Arg* и *Phe* менее эффективно.

Расчет конформаций дипептида $\text{Met}^7\text{-Arg}^8$ показал, что для этого фрагмента наиболее низкоэнергетическая конформация со свернутой формой *RR* лишь на 0.8 ккал/моль стабильнее следующей за ней конформации с развернутой формой основной цепи *BB*. Для дипептида $\text{Phe}^6\text{-Met}^7$ самыми стабильными также оказались конформации с развернутой формой пептидного скелета (*BB*). Энергия самого предпочтительного конформера почти на 2.0 ккал/моль ниже энергии наиболее стабильной конформации со свернутой формой. Затем были исследованы конформационные возможности *C*-концевого трипептида $\text{Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9\text{-NH}_2$. В качестве начальных приближений для минимизации энергии этого трипептида были использованы наиболее стабильные конформации двух перекрывающихся дипептидов $\text{Met}^7\text{-Arg}^8$ и $\text{Arg}^8\text{-Phe}^9$, относительные энергии которых вошли в интервал 0–4 ккал/моль. Этот интервал охватывает стабильные структуры всех рассмотренных шейпов и форм дипептидов, с различными взаимными ориентациями боковых цепей. Было пока-

зано, что для трипептида $\text{Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9\text{-NH}_2$ самыми низкоэнергетическими структурами оказались полностью свернутые конформации с формой пептидной цепи *RRR*. Следующими по стабильности оказались конформации с формами *BRR* и *BBB*, чуть хуже относительная энергия конформаций с формой *RBB*. Следует отметить, что в интервал относительной энергии 0–3 ккал/моль вошли низкоэнергетические конформации всех четырех возможных для трипептида шейпов. Для последующего расчета конформаций тетрапептида $\text{Phe}^6\text{-Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9\text{-NH}_2$ были отобраны наиболее низкоэнергетические конформации трипептида, вошедшие в интервал относительной энергии 0–5 ккал/моль.

Конформационные возможности тетрапептида $\text{Phe}^6\text{-Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9\text{-NH}_2$ были исследованы путем минимизации энергии комбинаций наиболее низкоэнергетических конформаций перекрывающихся дипептида *Phe*-*Met* и трипептида $\text{Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9\text{-NH}_2$. Энергетическое распределение рассчитанных конформаций данного тетрапептида представлено в табл. 1. Из нее следует, что в интервал относительной энергии 0–2 ккал/моль входят низкоэнергетические конформации четырех из восьми возможных для тетрапептидов шейпов *fff*, *eff*, *eee* и *eef*. Самая низкоэнергетическая конформация *C*-концевого тетрапептида, как оказалось, реализуется для α -спирали (*fff*), далее с разрывом энергии в 0.5–2.0 ккал/моль следуют низкоэнергетические структуры типа *eff*, *eee* и *eef*. α -Спиральная конформация стабилизируется, главным образом, эффективными межостаточными взаимодействиями, образующимися между остатками Phe^1 и Met^2 и между остатками *Arg* и *C*-концевым *Phe*, энергетический вклад которых составляет -3.5 и -6.9 ккал/моль соответственно.

Как видно из табл. 1, величины энергий стабильных конформаций четырех шейпов тетрапептида, *fff*, *eee*, *eff* и *eef*, тесно расположены друг за другом в узком энергетическом интервале 0–2 ккал/моль, тогда как величины энергий оптимальных конформаций четырех других шейпов входят в интервал 0–6 ккал/моль. Тем не менее для последующего расчета были отобраны низкоэнергетические конформации всех восьми возможных для тетрапептида шейпов, удовлетворяющие критерию $\Delta E \leq 7.0$ ккал/моль.

На следующем этапе конформационного анализа были рассчитаны стабильные конформации *C*-концевого пентапептида $\text{Asp}^5\text{-Phe}^6\text{-Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9\text{-NH}_2$. В качестве начальных приближений были составлены структурные варианты на основе низкоэнергетических конформаций остатка *Asp* и *C*-концевого тетрапептида. Как показал расчет, добавление остатка *Asp* к тетрапептиду $\text{Phe}^6\text{-Met}^7\text{-Arg}^8\text{-Phe}^9$ приводит к существенной энер-

Таблица 1. Энергетическое распределение оптимальных конформаций тетрапептида Phe⁶-Met⁷-Arg⁸-Phe⁹-NH₂

Шейп	Форма основной цепи	Число конформаций в интервале относительной энергии, ΔE, ккал/моль						
		0–1	1–2	2–3	3–4	4–5	5–6	>6
<i>eee</i>	<i>BBBB</i>	3	3	5	5	14	–	–
	<i>LBBB</i>	–	2	4	6	13	–	–
	<i>BBBR</i>	1	3	7	4	10	–	–
<i>eef</i>	<i>BBRR</i>		2	2	2	4	10	–
	<i>LBRR</i>		–	2	4	5	14	–
	<i>BBBL</i>		–	1	2	7	15	–
<i>eff</i>	<i>BRRR</i>	4	4	8	4	–	5	5
	<i>LRRR</i>	–	1	3	5	1	3	12
	<i>BRBL</i>	–	2	2	3	3	7	13
<i>fff</i>	<i>RRRR</i>	3	4	9	4	7	3	6
	<i>RRRB</i>	2	3	5	2	3	2	12
	<i>RRBL</i>	–	2	2	4	4	8	10
<i>efe</i>	<i>BRBB</i>					1	4	25
	<i>LRRL</i>					–	5	20
	<i>BBLB</i>					–	4	21
<i>ffe</i>	<i>RRBB</i>						2	28
	<i>RBLB</i>						–	25
	<i>RBLR</i>						–	25
<i>fef</i>	<i>BRRR</i>						3	22
	<i>RBRB</i>						–	25
	<i>RBBL</i>						–	25
<i>fee</i>	<i>RBBB</i>						2	23
	<i>BLBB</i>						–	25
	<i>RBBL</i>						–	25

гетической дифференциации шейпов и форм пептидной цепи пентапептидного фрагмента.

В табл. 2 приведены энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий оптимальных конформаций пентапептида. Энергетически самой стабильной оказалась α-спиральная конформация (*fff*), абсолютная энергия которой на 6–7 ккал/моль выгоднее следующих за ней конформаций шейпов *efff* и *efef*. Из табл. 2 видно, что в стабильных конформациях этого фрагмента реализуется эффективное взаимодействие между разноименно заряженными функциональными группами остатков: гуанидиновой группой остатка Arg⁸ и карбоксильной группой остатка Asp, энергетический вклад которого является наибольшим (–9.1 ккал/моль) в глобальной α-спиральной конформации пентапептида. В остальных структурных типах пентапептида боковые цепи остатков Phe⁶ и Met⁷ стерически препятствуют образованию эффективного взаимодействия между заряженными группами остатков Asp⁵ и Arg⁸.

Именно благодаря образованию эффективных взаимодействий между остатком Asp⁵ с остатками Met⁷, Arg⁸ и Phe⁹ α-спиральная структура становится на 6.3 ккал/моль выгоднее следующей по стабильности конформации шейпа *efff* пентапептида. В других оптимальных конформациях пентапептида эти взаимодействия не столь эффективны. Итак, расчет структурных вариантов пентапептида Asp⁵-Phe⁶-Met⁷-Arg⁸-Phe⁹-NH₂ выявил, какая из стабильных конформаций тетрапептида реализуется в глобальной конформации пентапептида. Для последующего расчета конформаций C-концевого гексапептида были отобраны оптимальные конформации пентапептида, вошедшие в интервал относительной энергии 0–10 ккал/моль.

Расчет стабильных конформаций C-концевого гексапептида Gln⁴-Asp-Phe-Met-Arg-Phe⁹-NH₂ проводился на основе комбинации структурных вариантов, составленных из низкоэнергетических конформаций монопептида Gln и C-концевого пентапептида. Было выявлено, что наращивание

Таблица 2. Энергетические вклады (ккал/моль) внутри- и межостаточных взаимодействий предпочтительных конформаций фрагмента Asp⁵-Phe-Met-Arg-Phe⁹-NH₂ ((1) – R₃R₂R₃₃R₂₂R₃, E_{отн} = 0; (2) – B₁R₂R₃₃R₂₂R₃, E_{отн} = 6.3; (3) – R₃R₂B₃₃R₂₂R₃, E_{отн} = 7.0; (4) – B₃R₂B₃₃R₂₂R₃, E_{отн} = 8.9; (5) – B₃B₂B₂₁B₃₂B₃, E_{отн} = 10.0)

Asp ⁵	Phe ⁶	Met ⁷	Arg ⁸	Phe ⁹ NH ₂	
(1) 1.4	-0.6	-3.3	-9.1	-4.2	Asp ⁵
(2) 1.9	-2.0	-1.9	-6.2	-4.5	
(3) 1.8	-1.1	-2.1	-4.9	0.1	
(4) 1.8	-1.7	-2.1	-7.8	0.2	
(5) 1.8	-1.5	-0.4	-2.2	0.1	
(1) 0.0	-3.1	-1.1	-1.5	-1.5	Phe ⁶
(2) -0.1	-3.6	-0.8	-1.8	-1.8	
(3) 0.2	-3.7	-0.5	0.0	0.0	
(4) 0.2	-3.9	-0.5	0.0	0.0	
(5) -0.2	-2.5	-2.4	0.3	0.3	
(1) 0.8	-0.2	-1.1	-1.1	-1.1	Met ⁷
(2) 0.8	-0.8	-1.0	-1.0	-1.0	
(3) 0.1	-0.3	-1.4	-1.4	-1.4	
(4) 0.2	-0.4	-1.2	-1.2	-1.2	
(5) 0.4	-2.0	-4.0	-4.0	-4.0	
(1) 0.2	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	Arg ⁸
(2) 0.0	-6.2	-6.2	-6.2	-6.2	
(3) -0.2	-6.0	-6.0	-6.0	-6.0	
(4) -0.2	-5.9	-5.9	-5.9	-5.9	
(5) 0.5	-2.3	-2.3	-2.3	-2.3	
(1) -3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	Phe ⁹ NH ₂
(2) -3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	
(3) -2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	
(4) -2.9	-2.9	-2.9	-2.9	-2.9	
(5) -3.1	-3.1	-3.1	-3.1	-3.1	

последовательности пептида на один остаток приводит к еще более резкой дифференциации форм и конформаций пептидного остова. Энергетически предпочтительной конформацией для данного гексапептида стала α-спиральная конформация, которая стабилизируется благодаря образованию новых эффективных взаимодействий между остатками Gln и Met (-4.2 ккал/моль), Asp и Arg (-7.3 ккал/моль), а также между Asp и Phe (-4.1 ккал/моль). Эта глобальная по энергии конформация стабилизируется также системой водородных связей, образованных между амидной и карбонильной группами остатков типа (i, i + 4), что является характерным признаком для α-спиральной структуры.

В табл. 3 приведены энергетические параметры оптимальных конформаций гексапептида Gln⁴-Asp-Phe-Met-Arg-Phe⁹-NH₂. Следующей по стабильности после α-спиральной структуры оказалась конформация B₁₂₁R₃R₂R₃₃R₂₂R₃ (ΔE = 2.8 ккал/моль), в которой остаток Gln¹ находится в развернутой форме, а последующая пептидная цепь сохраняет спиральную конформацию. Другие конформации гексапептида более чем на 10–12 ккал/моль уступают глобальному конформеру по стабильности.

Проведенный расчет стабильных конформаций одинакового для всех пяти calliFMRF-амидов (1)–(5) C-концевого гексапептида обнаружил резкую энергетическую дифференциацию между структурными типами и показал, что на данном участке молекул формируется стабильная α-спиральная структура.

На завершающей стадии исследования были определены низкоэнергетические конформационные состояния всех пяти нейропептидов амидов (1)–(5) на основе комбинации наиболее стабильных вариантов составляющих их N-концевых трипептидов и общего C-концевого гексапептида. Наборы рассчитанных низкоэнергетических структур

Таблица 3. Относительная энергия (ΔE) и энергетические вклады невалентных взаимодействий и водородных связей (E_{нев}), электростатических (E_{элс}) и торсионных (E_{торс}) взаимодействий предпочтительных конформаций фрагмента Gln⁴-Phe⁹-NH₂ calliFMRF-амидов

Шейп	Конформация	Энергия, ккал/моль			
		ΔE	E _{нев}	E _{элс}	E _{торс}
fffff	R ₂₁₂ R ₃ R ₂ R ₃₃ R ₂₂ R ₃	0.0	-40.9	1.0	4.7
effff	B ₁₂₁ R ₃ R ₂ R ₃₃ R ₂₂ R ₃	2.8	-38.2	1.5	4.2
feffe	R ₃₂₁ B ₂ R ₃ R ₃₂ B ₂₂ B ₃	10.5	-29.5	2.4	2.4
eeffe	B ₃₂₁ B ₂ R ₃ R ₃₂ B ₂₂ B ₃	11.0	-29.0	2.6	2.4
fefef	R ₂₁₂ B ₃ R ₂ B ₃₃ R ₂₂ R ₃	11.7	-29.4	1.8	4.1
fefff	R ₂₂₁ B ₁ R ₂ R ₃₃ R ₂₂ R ₃	11.7	-31.0	3.0	4.5
eefff	B ₂₂₁ B ₁ R ₂ R ₃₃ R ₂₂ R ₃	12.2	-30.9	3.5	4.4
eefef	B ₂₂₁ B ₃ R ₂ B ₃₃ R ₂₂ R ₃	13.2	-27.5	3.0	4.5

Таблица 4. Энергетические параметры оптимальных конформаций calliFMRF-амидов (1)–(3)

Форма основной цепи	Thr ¹ -Pro ² -Gln ³ -(4–9)		Thr ¹ -Pro ² -Ser ³ -(4–9)		Ser ¹ -Pro ² -Ser ³ -(4–9)	
	<i>E</i> _{общ}	<i>E</i> _{отн}	<i>E</i> _{общ}	<i>E</i> _{отн}	<i>E</i> _{общ}	<i>E</i> _{отн}
<i>B</i> ¹ <i>R</i> ² <i>R</i> ³	-47.3	0.0	-43.4	0.0	-38.8	0.0
<i>BBR</i>	-41.4	5.9	-37.1	6.3	-32.6	6.2
<i>BRB</i>	-43.5	3.8	-37.2	6.2	-32.2	6.6
<i>BBB</i>	-41.4	5.9	-38.3	5.1	-33.6	5.2
<i>BRL</i>	-36.4	9.9	-34.5	8.9	-29.4	9.6
<i>B</i> ¹ <i>R</i> ² <i>R</i> ³	-38.8	8.5	-33.2	8.3	-29.8	9.0
<i>BBR</i>	-39.8	7.5	-37.3	6.1	-36.0	2.8
<i>BRB</i>	-41.1	6.2	-35.2	8.2	-30.1	8.7
<i>BBB</i>	-43.7	3.6	-34.2	9.2	-32.8	6.0
<i>BRL</i>	-37.3	10.0	-33.3	10.1	-28.7	10.1

тур нейропептидов (1)–(3) и (4)–(5) и величины их общей и относительной энергии представлены в табл. 4 и 5 соответственно.

Как видно из этих таблиц, низкоэнергетические структуры каждого из нейропептидов, величины относительных энергий которых вошли в интервал энергии 0–10 ккал/моль, можно представить в виде двух отдельных семейств конформаций, различающихся между собой формой основной цепи *C*-концевого гексапептида, а внутри каждого семейства – формой цепи *N*-концевого трипептида.

Энергетически предпочтительные структуры всех нейропептидов относятся к первому семейству с α -спиральной формой их общего *C*-концевого гексапептида. Глобальными конформациями, т.е. конформациями с минимальной энергией, для этих нейропептидов оказались структуры с одинаковой формой основной цепи *BRRRRRRR*. Сопоставление табл. 4 и 5 показало, что для амидов (1)–(3) наблюдается практически одинаковая иерархия оптимальных конформаций, однако для низкоэнергетических структур амидов (4)–(5) она различна. Это можно объяснить наличием отличающихся остатков на *N*-концевом трипептидном участке амидов (4)–(5). Очевидно, замены полярных остатков (Thr, Ser, Gln) на неполярные (Ala, Gly) или заряженные (Lys) остатки с различной длиной боковых цепей влияют на образование специфических взаимодействий и водородных связей.

В табл. 6 приведены энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в глобальных конформациях calliFMRF-амидов (1)–(5). В глобальных конформациях calliFMRF-амидов (1)–(3) образуется система водородных связей между атомами основной цепи: (Xaa³)CO...HN(Met⁷), (Gln⁴)CO...HN(Arg⁸) и (Asp⁵)CO...HN(Phe⁹). Кроме того, в стабильных конформациях calliFMRF-амидов (1)–(3) гидроксильные группы боковых

цепей остатков Thr и Ser, а также карбонильные группы Pro и Gln участвуют в образовании ряда водородных связей, которые фиксируют и стабилизируют энергетически предпочтительную изогнутую пространственную структуру их *N*-концевых участков, формируя трипептидные квазициклы. Эта особенность структур *N*-концевых трипептидов придает молекулам calliFMRF-амидов (1)–(3) специфическую пространственную форму, вероятно, необходимую для обеспечения селективности их действия и биологической ответной реакции.

Следует отметить, что *N*-концевые участки молекул calliFMRF-амидов (4)–(5) в глобальных конформациях по-разному сориентированы по отношению к *C*-концевой части молекулы. В глобальной конформации calliFMRF-амида (5), например, не образуется водородная связь между атомами карбонильной группы остатка Gly³ и амидной

Таблица 5. Энергетические параметры оптимальных конформаций нейропептидов calliFMRF-амидов (4)–(5)

Форма основной цепи	Lys ¹ -Pro ² -Asn ³ -(4–9)		Ala ¹ -Pro ² -Gly ³ -(4–9)	
	<i>E</i> _{общ}	<i>E</i> _{отн}	<i>E</i> _{общ}	<i>E</i> _{отн}
<i>B</i> ¹ <i>R</i> ² <i>R</i> ³	-34.3	0.0	-37.2	0.0
<i>BBR</i>	-30.7	3.6	-33.3	3.9
<i>BRB</i>	-31.3	3.0	-32.9	4.3
<i>BBB</i>	-28.2	6.1	-36.5	0.7
<i>BRL</i>	-24.2	10.1	-27.7	9.5
<i>B</i> ¹ <i>R</i> ² <i>R</i> ³	-24.9	9.2	-33.2	4.0
<i>BBR</i>	-24.6	9.7	-30.1	7.1
<i>BRB</i>	-24.2	10.1	-34.8	2.4
<i>BBB</i>	-31.3	3.1	-31.2	6.0
<i>BRL</i>	-23.7	9.6	-27.9	9.3

Таблица 6. Энергетические вклады внутри- и межстаточных взаимодействий предпочтительных конформаций (BRRRRRRR) молекул calliFMRF-амидов (1)–(5)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	№ остатка
2.3	0.9	-5.3	-0.0	-3.1	-0.8	0.6	1.8	0.0	1
1.9	0.5	-1.4	-0.0	-3.0	-0.6	0.6	1.8	0.0	
1.8	2.2	-1.4	-0.1	-3.0	-0.4	0.5	1.8	0.0	
9.8	-0.6	-1.2	-0.0	-6.7	-0.5	0.8	3.7	0.1	
2.3	0.7	-1.1	-0.0	-3.0	-0.2	0.5	1.8	0.0	
	0.9	-2.1	-0.5	-2.5	-2.8	-0.2	0.1	0.0	2
	0.9	-0.9	-0.4	-2.1	-3.1	-0.1	0.1	0.0	
	0.9	-1.0	-0.4	-2.0	-3.1	-0.1	0.1	0.0	
	0.9	-1.6	-1.4	-1.8	-1.6	-0.1	0.0	0.0	
	0.6	-0.2	-0.5	-2.2	-2.5	-0.1	0.1	0.0	
		0.0	-1.4	-1.1	-1.7	-1.4	0.0	0.0	3
		0.7	-2.0	-1.2	-1.9	-1.5	-0.1	0.0	
		0.7	-1.9	-1.2	-1.8	-1.8	-0.1	0.0	
		0.7	-0.4	-0.9	-2.1	-3.0	-0.3	0.0	
		1.3	-1.4	-1.0	-1.3	-1.2	-0.0	0.0	
			-0.9	-1.9	-1.2	-2.4	-3.1	-0.2	4
			-0.9	-1.7	-1.2	-2.5	-3.5	-0.2	
			0.3	-1.3	-1.1	-2.3	-2.7	-0.2	
			0.2	-1.6	-1.1	-1.8	-2.9	-0.3	
			-1.0	-1.7	-1.2	-3.0	-3.4	-0.3	
				2.2	0.4	-1.7	-7.3	-4.4	5
				2.2	0.2	-1.7	-7.3	-4.3	
				2.2	0.2	-1.7	-7.3	-3.5	
				2.2	0.2	-1.7	-7.3	-4.0	
				2.2	0.2	-1.7	-7.3	-3.6	
					0.0	-3.5	-1.1	-1.6	6
					0.0	-3.4	-1.1	-1.6	
					0.0	-3.4	-1.1	-1.7	
					0.0	-3.4	-1.1	-1.7	
					0.0	-3.3	-1.1	-1.7	
						0.7	-0.2	-1.1	7
						0.7	-0.2	-1.1	
						0.7	-0.2	-1.1	
						0.7	-0.2	-1.1	
						0.7	-0.3	-1.1	
							0.2	-6.9	8
							0.2	-6.9	
							0.2	-6.9	
							0.2	-7.1	
							0.2	-6.9	
								-3.0	9
								-3.0	
								-3.0	
								-3.0	
								-3.0	

Таблица 7. Величины двугранных углов энергетически предпочтительных конформаций calliFMRF-амидов (1)–(3)*

Аминокислотный остаток	(1) Thr ¹ -Pro ² -Gln ³ -(4–9)	(2) Thr ¹ -Pro ² -Ser ³ -(4–9)	(3) Ser ¹ -Pro ² -Ser ³ -(4–9)
Thr, Thr, Ser	–163, 114, –59, 57, 69	–161, 119, –58, 57, 73	–162, 119, –58, 180
Pro	–65	–65	–66
Gln, Ser	–97, –71, –82, 71, –111	–109, –74, 54, 179	–109, –75, 54, 179
Gln	–67, –50, 180, 61, –91	–65, –48, 180, 61, 89	–65, –47, 180, 60, –90
Asp	–66, –45, –60, 90	–66, –46, –60, 90	–66, –45, –60, 90
Phe	–45, –49, 183, 93	–46, –51, 183, 93	–46, –51, 183, 93
Met	–76, –38, –64, –61, 184, 181	–77, –38, –64, –60, 184, 181	–77, –38, –64, –61, 184, 181
Arg	–66, –57, 175, 174, 173, 182	–67, –58, 175, 175, 173, 182	–67, –57, 175, 175, 173, 182
Phe	–95, –52, –58, 100	–95, –52, –58, 100	–95, –52, –58, 100
<i>E</i> _{общ} , ккал/моль	–47.3	–43.4	–38.8

* Величины двугранных углов даны в последовательности φ, ψ, χ₁, χ₂, χ₃, χ₄.

группы Met⁷, что приводит к слабой фиксации и подвижности *N*-концевого участка относительно *S*-концевой спиральной части молекулы. Тогда как в низкоэнергетической конформации calliFMRF-амида (4), напротив, образуется еще одна регулярная водородная связь (*A*.sn²)CO...HN(Phe⁶), что приводит к малой подвижности *N*-концевого трипептида и его жесткой фиксации относительно *S*-концевой части пептида. Для уточнения ориентации различающихся *N*-концевых трипептидов относительно инвариантного *S*-концевого фрагмента calliFMRF-амидов (1)–(5) были построены конформационные карты в потенциальном поле соответствующих глобальных конформаций по углам основной цепи φ и ψ остатков, расположенных в позициях 3 и 4. Было выявлено, что наибольшей конформационной подвижностью обладает *N*-концевой трипептид calliFMRF-амида (5), благодаря наличию остатка Gly в положении 3. Относительно менее подвижны *N*-концевые участки других calliFMRF-амидов (1)–(5).

Как видим, несмотря на одинаковую форму основной цепи глобальных конформаций биологически активных calliFMRF-амидов (1)–(3) и неактивных calliFMRF-амидов (4)–(5), их ответственные за выполнение инсектицидной активности *N*-концевые участки проявляют различные конформационные свойства. В результате расчетов были получены энергетические и геометрические параметры оптимальных конформаций всех исследуемых молекул. В табл. 7 приведены величины двугранных углов глобальных конформаций calliFMRF-амидов (1)–(3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненные нами расчеты пространственных структур биологически активных и неактивных calliFMRF-амидов (1)–(5) показали, что все

эти молекулы обладают ограниченным набором стабильных структур, характеризующихся наличием α-спирального сегмента на идентичном *S*-концевом гексапептиде и формированием изогнутых структур на различающихся *N*-концевых трипептидных участках. По-видимому, одинаковый α-спиральный *S*-концевой гексапептид calliFMRF-амидов (1)–(5) необходим для связывания с рецептором, а их *N*-концевые трипептиды, различающиеся как структурно, так и по своим конформационным свойствам, вероятно, отвечают за осуществление биологической функции. Можно предположить также, что ключевую роль в связывании нейропептидов calliFMRF-амидов (1)–(3) с рецептором играют функциональные группы остатков треонина, глутамина и серина, расположенных в позициях 1 и 3. Известно, что только некоторые атомные группировки аминокислотных остатков пептидной молекулы непосредственно включаются в процессы, приводящие к образованию биологической ответной реакции. Метильная группа остатка Thr может участвовать в дисперсионных взаимодействиях с гидрофобной поверхностью рецептора, а гидроксильные и другие полярные группы *N*-концевых остатков способны регулировать специфичность связывания и придавать дополнительную стабильность молекуле за счет образования внутримолекулярных или межмолекулярных водородных связей.

Проведенный конформационный анализ позволил определить ряд особенностей пространственной организации гомологичных calliFMRF-амидов (1)–(5) и установить корреляцию с полученными ранее результатами по изучению их функциональных свойств на уровне первичных структур. Таким образом, данное исследование пространственного строения пяти нейропептидов calliFMRF-амидов (1)–(5) выявило определенную

аналогию конформационных возможностей этих молекул, а также позволило оценить вклад отдельных остатков в стабилизацию их предпочтительных пространственных структур.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование пространственного строения calliFMRF-амидов (1)–(5) проводилось методом теоретического конформационного анализа с использованием полуэмпирической потенциальной функции и стандартной валентной геометрии. Данный метод позволяет определить набор возможных стабильных пространственных форм пептидных биорегуляторов и их аналогов. При конформационном расчете пептидов учитывали невалентные и электростатические взаимодействия, водородные связи и торсионные потенциалы. Невалентные взаимодействия оценивали сначала по потенциалу Леннарда–Джонса с параметрами Скотта и Шераги [12], а затем для некоторых небольших пептидных фрагментов также и по потенциалам, взятым из работы [13], с учетом имеющихся экспериментальных ограничений на расстояния и двугранные углы. Как известно, при параметризации силовых полей пептидных молекул наибольшее внимание уделяется возможности точной оценки разности энергий конформеров. Для выбора адекватных расчетных параметров нами были проведены расчеты стабильных конформаций ди-, три- и тетрапептидных фрагментов calliFMRF-амидов с применением двух силовых полей [12, 13]. Сравнение результатов расчетов показало, что, за исключением нескольких небольших расхождений в энергетических вкладах отдельных конформаций, оба силовых поля приводят к сходным результатам и не нарушают иерархию энергетической стабильности конформеров исследуемых фрагментов. Поэтому в дальнейшем расчеты оптимальных конформаций целых молекул и их фрагментов проводились с параметрами Скотта и Шераги [9]. Электростатическую энергию рассчитывали в монопольном приближении по закону Кулона с использованием зарядов, предложенных в работе [14]. Параметризация потенциальных функций была аппроксимирована к условиям полярной среды: величина диэлектрической проницаемости принята равной 10 [15], а водородные связи, оцениваемые по потенциалу Морзе [16], предполагались ослабленными (максимальная энергия при $r_0 = 1.8 \text{ \AA}$ составляла 1.5 ккал/моль). Торсионные потенциалы и величины барьеров взяты такими же, как в работе [16].

При обсуждении результатов расчета были использованы понятия “форма” и “шейп” пептидной цепи [17, 18]. Под формой основной цепи молекулы подразумевается последовательность форм остатков, определяемых низкоэнергетиче-

скими областями R ($\varphi = -180^\circ-0^\circ$, $\psi = -180^\circ-0^\circ$), B ($\varphi = -180^\circ-0^\circ$, $\psi = 0^\circ-180^\circ$), L ($\varphi = 0^\circ-180^\circ$, $\psi = 0^\circ-180^\circ$) и P ($\varphi = 0^\circ-180^\circ$, $\psi = -180^\circ-0^\circ$) на конформационной карте по двугранным углам основной цепи φ - ψ . Различные формы в свою очередь распределены по шейпам пептидного скелета, определяющим направленность хода основной цепи. В случае фрагмента из двух аминокислотных остатков все формы основной цепи могут быть сгруппированы в два класса – шейки e и f . Символом e обозначаются формы с развернутой основной цепью (BB , BR , RL , PR , LR , PL , LB и PP), а f – со свернутой (RR , RB , BL , BP , PB , LL , LP и PP). Отсчет двугранных углов проводился согласно общепринятой номенклатуре [19]. В расчетах были использованы программа и техника расчета, разработанные и примененные авторами в работах [20–23]. В качестве начальных приближений при расчете конформаций отдельных молекул послужили известные значения двугранных углов, соответствующих низкоэнергетическим состояниям монопептидов [24–30].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nachman R.J., Moyna G., Williams H.J., Zabrocki J., Zadina J.E., Coast G.M. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999. V. 897. P. 388–400.
2. Yang H.Y.T., Majane E.A. // Prog. Clin. Biol. Res. 1990. V. 342. P. 86–91.
3. Nambu J.R., Murphy-Erdosh C., Andrews P.S., Feistner G.J., Scheller R.H. // Neuron. 1988. V. 1. P. 55–61.
4. Price D.A., Greenberg M.J. // Science. 1977. V. 197. P. 670–671.
5. Price D.A., Greenberg M.J. // Biol. Bull. 1989. V. 177. P. 198–205.
6. Thiernerman C., Al-Damluji S., Hecker M., Vane J.R. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1991. V. 175. P. 318–324.
7. Khananshvil D., Price D.A., Greenberg M.J., Sarne Y. // The Journal of Biological Chemistry. 1993. V. 268. P. 200–205.
8. Duve H., Johnsen A.H., Sewell J.C., Scott A.G., Orchard I., Rehfeld J.F., Thorpe A. // Biochemistry. 1992. V. 89. P. 2326–2330.
9. Duve H., Elia J., Orchard I., Johnsen A.H. // J. Insect. Physiol. 1993. V. 39. P. 31–40.
10. Schimmel P.R., Flory P.J. // J. Mol. Biol. 1968. V. 34. P. 105–110.
11. Ponnuswamy P.K., McGuire R.F., Scheraga H.A. // Int. J. Pept. Protein Res. 1973. V. 5. P. 73–81.
12. Scott R.A., Scheraga H.A. // J. Chem. Phys. 1966. V. 45. P. 2091–2102.
13. Nemethy G., Pottle M.S., Scheraga H.A. // J. Phys. Chem. 1983. V. 87. P. 1883–1887.
14. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. // J. Phys. Chem. 1975. V. 79. P. 2361–2369.
15. Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Попов Е.М. // Молекулярная биология. 1970. Т. 4. С. 331–337.

16. Scheraga H.A. // Adv. Phys. Org. Chem. 1968. V. 61. P. 103–111.
17. Попов Е.М., Дашевский В.Г., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф. // Молекулярн. биология. 1968. Т. 2. С. 612–620.
18. Попов Е.М. // Int. J. Quant. Chem. 1979. V. 16. P. 707–715.
19. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and Symbols for Description of Conformation of Polypeptide Chains // Pure Appl. Chem. 1974. V. 40. P. 291–308.
20. Годжаев Н.М., Максумов И.С., Исмаилова Л.И. // Журн. структ. химии. 1983. Т. 24. С. 147–150.
21. Akhmedov N.A., Akhverdieva G.A., Godjaev N.M., Popov E.M. // Int. J. Pept. Prot. Res. 1986. V. 27. P. 91–103.
22. Агаева Г.А., Ахмедов Н.А., Попов Е.М. // Молекулярн. биология. 1987. Т. 20. С. 164–183.
23. Годжаев Н.М., Агаева Г.А. // Биофизика. 2000. Т. 45. С. 581–585.
24. Попов Е.М., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Дашевский В.Г. // Молекулярн. биология. 1968. Т. 2. С. 622–646.
25. Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. // Int. J. Pept. Prot. Res. 1973. V. 5. P. 381–388.
26. Kreissler M.A., Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. // J. Chem. Phys. 1973. V. 70. P. 1371–1378.
27. Kreissler M.A., Arkhipova S.F., Lipkind G.M., Popov E.M. // J. Chem. Phys. 1974. V. 71. P. 907–912.
28. Жоров Б.С., Попов Е.М., Говырин В.А. // Молекулярн. биология. 1975. Т. 9. С. 710–715.
29. Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Будковская В.Н., Попов Е.М. // Молекулярн. биология. 1984. Т. 18. С. 902–912.
30. Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Попов Е.М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1970. № 2. С. 315–322.

Conformational Properties of the CalliFMRF-Amide Series Neuropeptides

G. A. Agaeva[#] and N. M. Godjaev

[#] E-mail: gulshen@mail.ru

Baku State University, ul. Khallilova 23, Baku, 370148 Azerbaijan

Conformational properties of five neuropeptides belonging to the calliFMRF-amide series with the Xaa-Pro-Yaa-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ homologous sequences were studied by the method of theoretical conformational analysis. Three members of these group (1) (Xaa = Thr, Yaa = Gln), (2) (Xaa = Thr, Yaa = Ser), and (3) (Xaa = Yaa = Ser) can stimulate the saliva secretion from the separated salivary gland of the *Calliphora vomitoria* fly, whereas two other calliFMRF-amides (4) (Xaa = Lys, Yaa = Asn) and (5) (Xaa = Ala, Yaa = Gly) are inactive in this biological test. Low-energy spatial structures of the studied compounds were determined by a conformational analysis. A comparison of the stable structures of the biologically active and inactive neuropeptides revealed a similarity in their conformational properties and allowed determination of the role of separate residues in the peptide folding. The calculations demonstrated that the C-terminal hexapeptide fragment identical in all the five peptides tends to form α -helical structure, whereas the variable N-terminal tripeptide regions of calliFMRF-amides (1)–(5) form more conformationally flexible structures. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2003, vol. 29, no. 2; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: calliFMRF-amides, conformation, conformational analysis, neuropeptides