



УДК 547.96 + 548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
Z-Pro-Pro-OHГалицкий Н. М., Дейгин В. Ш., Сенгер В. *,
Илетнев В. З.Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва;

* Институт экспериментальной медицины им. М. Планка, Геттинген, ФРГ

Прямыми рентгеноструктурными методами определена кристаллическая структура Z-Pro-Pro-OH ($C_{18}H_{22}N_2O_5$). Кристаллы моноклинные, пространственная группа $P2_1$, число молекул на ячейку Z 2, параметры ячейки: a 9,6292, b 14,5300, c 6,1073 Å, β 100,355°. Координаты атомов C, N, O уточнялись в анизотропном приближении, H — в изотропном. Величина фактора расходимости R после уточнения равна 0,026. В кристалле образуется сетка межмолекулярных водородных связей типа O—H...O=C. Конформационные углы молекулы имеют следующие значения: α_1 145,89, α_2 —163,48, α_3 —172,69, ω_0 3,07, φ_1 —64,95, ψ_1 155,33, ω_1 —179,63, φ_2 —52,64, ψ_2 141,22°. Цепь молекулы обнаруживает резкий изгиб на участке с *цис*-пептидной связью, расположенном между защитной бензилоксикарбонильной группой и остатком пролина.

Специфика конформационных свойств фрагментов олиго- и полипептидных связей с остатками Pro может быть в значительной мере понята и объяснена при изучении небольших модельных объектов, включающих эти остатки.

В настоящем сообщении изложены результаты рентгеноструктурного исследования N-бензилоксикарбонил-L-пролил-L-пролина. Модель молекулы и принятые обозначения показаны на рис. 1. Координаты атомов C, N, O, а также H с температурными коэффициентами анизотропных и изотропных тепловых колебаний соответственно приведены в табл. 1 и 2. На рис. 2 и 3 показаны упаковки молекул в кристаллической ячейке в проекциях на плоскости a - c и a - b . В кристалле реализуется пространственная сетка межмолекулярных водородных связей между C=O бензилоксикарбонильной группы и O—H концевой карбоксильной группы ($O_5-H_{22} \cdots O_2=C_8$), принадлежащих разным молекулам (рис. 2, 3). Геометрические параметры имеют характерные для данного типа связей значения [1, 2]: $l(O_5 \cdots O_2)$ 2,647 Å, $l(H_{22} \cdots O_2)$ 1,733 Å, $\tau(H_{22} \cdots O_2=C_8)$ 133,88°, $\tau(O_5-H_{22} \cdots O_2)$ 169,00°. Представленные на рис. 4 и табл. 3—6 величины валентных связей и углов в основном такие же, как и в большинстве пролинсодержащих пептидов [3—18]. В табл. 7 даны величины двугранных углов φ , ψ , ω , χ , включая углы φ_N и φ_C , характеризующие степень отклонения связей, сходящихся на атомах N и C' в sp^2 -гибридизации, от плоского расположения [20, 21].

Как видно из табл. 7, пептидная связь, предшествующая первому остатку пролина, принимает *цис*-конфигурацию (ω_0 —3,07°). Энергетиче-

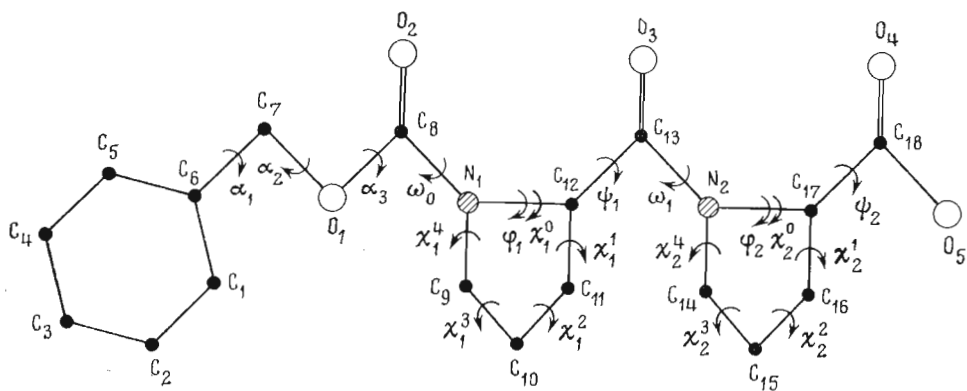


Рис. 1. Модель молекулы Z-Pro-Pro-OH

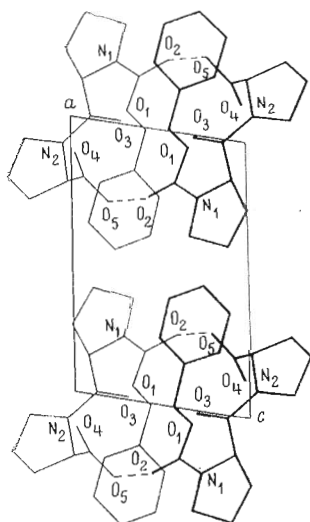


Рис. 2

Рис. 2. Упаковка молекул Z-Pro-Pro-OH в проекции на плоскость a-c

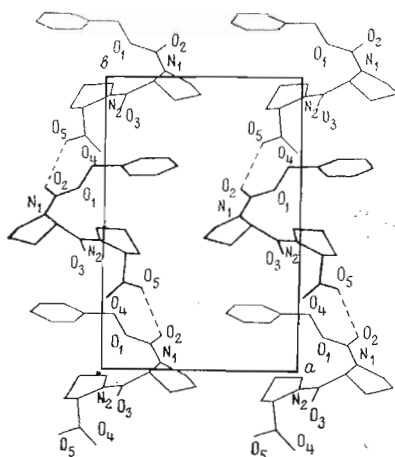


Рис. 3

Рис. 3. Упаковка молекул Z-Pro-Pro-OH в проекции на плоскость a-b

ская неравноценность электронных состояний, предполагаемая для N-незамещенной амидной группы в *цис*- и *транс*-конфигурациях (0,7—2,5 ккал/моль по различным методам [22, 23]), в случае связи X—Pro (где X — аминокислотный остаток) отсутствует и выбор конфигурации полностью определяется силами внутри- и межмолекулярных взаимодействий атомов [24—27]. Теоретические конформационные исследования фрагментов -Gly-Pro- и -Ala-Pro- указывают на некоторую предпочтительность форм с *транс*-конфигурацией третичной амидной связи как по энтропийному фактору (0,5 ккал/моль [25, 27]), так и по электростатическим взаимодействиям атомов $O_{i+1} \cdots C_{i+2}$ (1,5—2 ккал/моль [27]). Однако аналогичное изучение Ac-Ala-Pro-NHMe [28] с несколькими другой параметризацией использованных функций не выявило для этих форм столь заметного различия в электростатической составляющей общей энергии. В ряде случаев *цис*-конфигурация связи X—Pro в пептидной цепи может оказаться оптимальной с точки зрения общей энергии молекулярной системы. *цис*-Пептидная связь перед остатком Pro часто встречается в пептидах и олигопептидах [10—16, 29] и довольно редко в белках [22]. Конформационный анализ трипептидных моделей с остатком Pro показал, что *цис*-пептидная

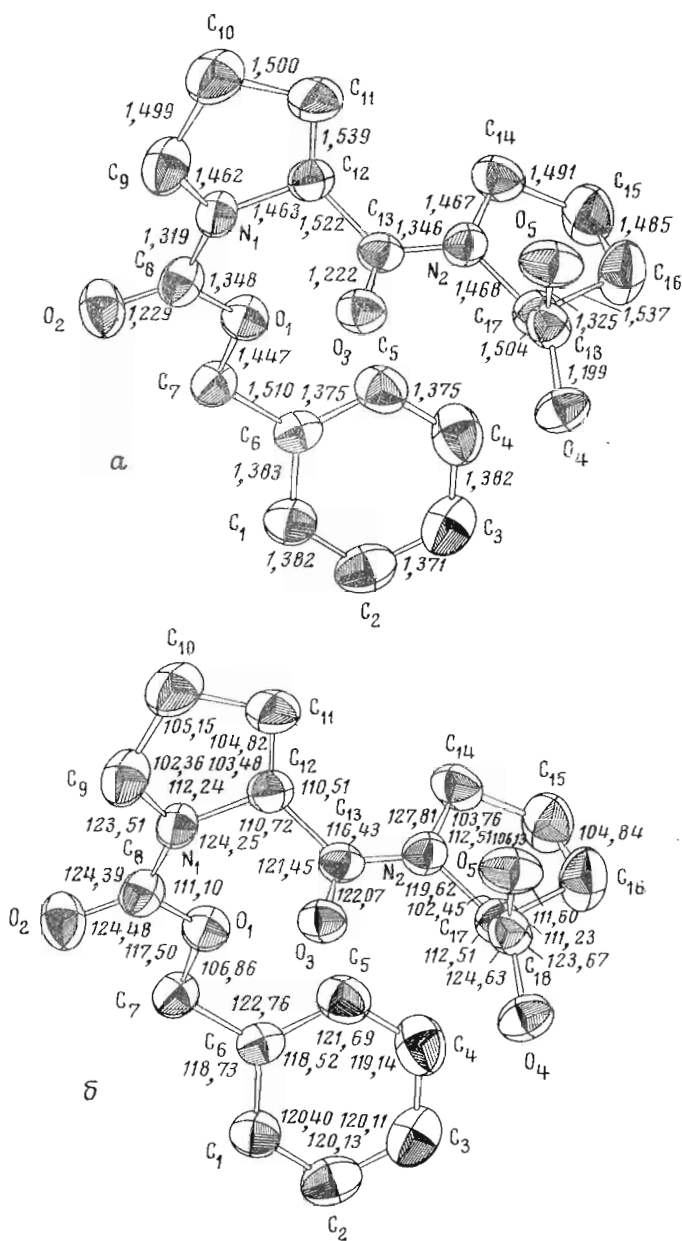


Рис. 4. Структура скелета молекулы Z-Pro-Pro-OH с изображением эллипсоидов тепловых колебаний неводородных атомов и обозначением: а — длин валентных связей (Å); б — валентных углов (град)

группа в окружении *транс*-групп создает нежелательные стерические контакты [22], причем вероятность реализации *цис*-третичной амидной связи при удлинении цепи падает [24]. Эти условия наиболее отчетливо проявляются в белковых и полипептидных цепях (за исключением концевых участков), обеспечивая преимущественную предпочтительность *транс*-конфигурации.

Значения углов φ_i, ψ_i молекулы Z-Pro-Pro-OH располагаются на потенциальной поверхности модельного соединения Ac-Pro-NHMe [30, 31] в областях низких энергий. Пирролидиновые кольца не являются совершенно плоскими и принимают одну из двух возможных форм, в которой атомы

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры аннотропных тепловых колебаний* (A^2) атомов O, N, C соединения Z-PrO-Pro-ON
 В скобках даны стандартные отклонения

Атом**	x/a	y/b	z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
O ₁	0,05088(22)	-0,88540(0)	-0,66960(38)	3,47(8)	2,93(7)	4,55(11)	0,49(7)	0,82(8)	-0,67(8)
O ₂	0,25632(25)	-0,88365(19)	-0,41647(44)	4,18(10)	4,28(10)	5,70(12)	0,63(9)	-0,39(9)	-1,66(10)
O ₃ (O ₁)	0,00440(23)	-1,09593(17)	-0,70113(34)	4,31(10)	4,10(9)	3,34(8)	0,02(8)	0,87(8)	0,53(9)
O ₄ (O ₂)	-0,13380(29)	-1,25723(17)	-0,99339(44)	7,20(14)	3,54(9)	5,39(11)	0,61(10)	2,97(11)	-0,08(9)
O ₅ (O ₃)	-0,29274(22)	-1,22156(17)	-0,78361(35)	4,08(10)	4,13(9)	4,45(9)	0,15(8)	1,50(8)	1,26(8)
N ₁ (N ₁)	0,22501(25)	-0,97711(17)	-0,71609(42)	2,84(9)	3,12(9)	4,71(11)	0,31(8)	0,53(8)	-1,02(9)
N ₂ (N ₂)	-0,10295(24)	-1,06089(18)	-0,94911(36)	3,38(9)	3,38(9)	3,12(9)	-0,32(8)	0,69(8)	0,41(8)
C ₁	-0,24436(33)	-0,77880(26)	-0,48500(55)	4,26(13)	3,82(12)	4,61(14)	0,69(11)	1,06(12)	-0,21(12)
C ₂	-0,38974(37)	-0,77841(26)	-0,54417(63)	4,58(14)	4,41(15)	6,54(18)	1,14(13)	2,25(14)	0,47(14)
C ₃	-0,45314(35)	-0,80849(23)	-0,75087(65)	4,10(14)	3,85(12)	7,35(19)	0,48(12)	0,60(14)	0,31(14)
C ₄	-0,37174(39)	-0,83738(29)	-0,90252(62)	5,15(17)	5,44(16)	5,49(16)	0,89(15)	-0,28(14)	-0,42(15)
C ₅	-0,22718(36)	-0,83729(25)	-0,84155(55)	4,64(14)	4,78(15)	4,40(15)	0,76(12)	1,02(12)	-0,15(13)
C ₆	-0,16151(28)	-0,80831(17)	-0,63437(45)	3,60(10)	2,36(9)	4,19(13)	0,41(9)	1,23(10)	0,23(9)
C ₇	-0,00801(29)	-0,80747(19)	-0,56325(47)	3,48(11)	2,73(10)	4,86(13)	0,07(9)	1,22(11)	-0,56(10)
C ₈ (C ₆)	0,18390(27)	-0,91293(20)	-0,58881(47)	3,11(10)	2,92(10)	4,41(12)	-0,03(9)	0,49(9)	0,06(10)
C ₉ (C ₁)	0,36149(31)	-1,02376(21)	-0,66382(58)	3,36(11)	3,68(12)	6,91(17)	0,66(10)	0,43(11)	-0,74(12)
C ₁₀ (C ₁)	0,38312(35)	-1,05634(28)	-0,88807(70)	4,51(15)	5,08(16)	8,77(21)	0,43(13)	2,25(14)	-1,79(16)
C ₁₄ (C ₁)	0,23817(33)	1,07899(23)	-1,01212(54)	4,73(13)	4,69(16)	5,43(13)	0,15(12)	2,15(11)	-1,29(12)
C ₁₂ (C ₁)	0,13984(28)	-1,01023(18)	-0,92388(45)	3,56(11)	3,41(10)	3,83(11)	-0,08(9)	1,12(9)	-0,14(10)
C ₁₃ (C ₁)	0,00753(26)	-1,05859(18)	-0,87936(39)	3,67(10)	2,68(9)	3,21(10)	0,07(8)	0,98(8)	-0,20(8)
C ₁₄ (C ₂)	-0,14350(33)	-1,01912(23)	-1,27011(46)	5,18(13)	4,83(13)	2,92(11)	-0,28(12)	0,96(10)	0,52(10)
C ₁₅ (C ₂)	-0,26088(37)	-1,02574(29)	-1,36685(51)	5,60(15)	7,09(19)	4,11(13)	-0,90(15)	-0,28(12)	1,34(13)
C ₁₆ (C ₂)	-0,32182(35)	-1,10523(27)	-1,25554(53)	5,18(14)	6,01(16)	5,12(14)	-1,35(13)	-0,89(12)	1,08(14)
C ₁₇ (C ₂)	-0,23461(27)	-1,10584(19)	-1,01851(42)	3,65(10)	3,43(10)	3,69(11)	-0,21(9)	0,86(9)	0,13(9)
C ₁₈ (C ₂)	-0,21120(28)	-1,20241(19)	-0,93087(39)	4,14(11)	3,36(11)	3,30(10)	-0,40(9)	0,66(9)	-0,06(9)

* Аннотропные тепловые колебания описываются функцией $T_c = \exp \left[-1/4 (B_{11}t^2c^2 + B_{22}t^2b^2 + B_{33}t^2a^2 + 2B_{12}tbc^2 + 2B_{13}tca^2 + 2B_{23}tcb^2) \right]$.

** В скобках указаны номенклатурные обозначения атомов в пентиадах.

Таблица 2

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры изотропных тепловых колебаний * (\AA^2) атомов водорода соединения Z-Pro-Pro-OH
В скобках даны стандартные отклонения

АТОМ	x/a	y/b	z/c	B	АТОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С Н _i
H ₁	-0,20247 (278)	-0,75895 (210)	-0,35293 (412)	3,56 (59)	C ₁
H ₂	-0,44587 (318)	-0,76002 (240)	-0,44193 (478)	5,48 (66)	C ₂
H ₃	-0,55738 (364)	-0,80933 (254)	-0,79098 (554)	7,08 (80)	C ₃
H ₄	-0,41791 (422)	-0,84870 (311)	-1,05549 (651)	8,28 (93)	C ₄
H ₅	-0,17586 (326)	-0,85544 (242)	-0,94081 (474)	5,23 (71)	C ₅
H ₆	0,03658 (281)	-0,75394 (198)	-0,61926 (411)	3,40 (56)	C ₇
H ₇	0,02214 (289)	-0,81059 (217)	-0,40925 (439)	4,31 (60)	C ₇
H ₈	0,43301 (359)	-0,97895 (242)	-0,60085 (540)	5,41 (71)	C ₉
H ₉	0,34808 (374)	-1,07628 (284)	-0,55921 (560)	5,94 (83)	C ₉
H ₁₀	0,41722 (504)	-1,01162 (377)	-0,96484 (778)	10,45 (121)	C ₁₀
H ₁₁	0,44948 (460)	-1,11612 (341)	-0,86653 (706)	8,62 (117)	C ₁₀
H ₁₂	0,20840 (430)	-1,14765 (320)	-0,96325 (667)	8,36 (89)	C ₁₁
H ₁₃	0,22726 (332)	-1,07531 (235)	-1,16556 (494)	5,73 (68)	C ₁₁
H ₁₄	0,11373 (263)	-0,96442 (198)	-1,02274 (408)	3,38 (53)	C ₁₂
H ₁₅	-0,05970 (311)	-1,05052 (223)	-1,35664 (461)	4,48 (67)	C ₁₄
H ₁₆	-0,08333 (360)	-0,94910 (279)	-1,23358 (528)	6,02 (81)	C ₁₄
H ₁₇	-0,32874 (417)	-0,96757 (307)	-1,31723 (670)	9,28 (99)	C ₁₅
H ₁₈	-0,28632 (360)	-1,02415 (272)	-1,54757 (527)	6,79 (79)	C ₁₅
H ₁₉	-0,41723 (395)	-1,11258 (297)	-1,26205 (578)	7,26 (90)	C ₁₆
H ₂₀	-0,29045 (393)	-1,16989 (321)	-1,34710 (599)	8,06 (96)	C ₁₆
H ₂₁	-0,27676 (243)	-1,07452 (172)	-0,91959 (358)	3,08 (48)	C ₁₇
H ₂₂	-0,26888 (305)	-1,27824 (218)	-0,71838 (438)	4,26 (61)	O ₅

* Изотропные тепловые колебания описываются функцией $T_i = \exp(-B \sin^2 \Theta/\lambda^2)$.

Таблица 3

Длины валентных связей (А) скелета в структуре Z-Pro-Pro-OH
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина	Связь	Длина	Связь	Длина
C ₁ -C ₂	1,382 (5)	C ₈ -O ₂	1,229 (4)	C ₁₃ -N ₂	1,346 (3)
C ₂ -C ₃	1,371 (5)	C ₈ -N ₁	1,319 (4)	N ₂ -C ₁₇	1,468 (4)
C ₃ -C ₄	1,382 (5)	N ₁ -C ₁₂	1,463 (4)	C ₁₇ -C ₁₈	1,504 (4)
C ₄ -C ₅	1,375 (5)	C ₁₂ -C ₁₃	1,522 (4)	C ₁₇ -C ₁₆	1,537 (4)
C ₅ -C ₆	1,375 (4)	C ₁₂ -C ₁₁	1,539 (4)	C ₁₆ -C ₁₅	1,485 (5)
C ₆ -C ₁	1,383 (4)	C ₁₁ -C ₁₀	1,500 (5)	C ₁₅ -C ₁₄	1,491 (5)
C ₆ -C ₇	1,510 (4)	C ₁₀ -C ₉	1,499 (5)	C ₁₄ -N ₂	1,467 (4)
C ₇ -O ₁	1,447 (3)	C ₉ -N ₁	1,462 (4)	C ₁₈ -O ₄	1,199 (4)
O ₁ -C ₈	1,348 (3)	C ₁₄ -O ₃	1,222 (3)	C ₁₈ -O ₅	1,325 (3)

Таблица 4

Валентные углы (град) скелета в структуре Z-Pro-Pro-OH
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина	Угол	Величина	Угол	Величина
C ₆ -C ₁ -C ₂	120,40 (30)	C ₈ -N ₁ -C ₁₂	124,25 (24)	C ₁₃ -N ₂ -C ₁₄	127,81 (24)
C ₁ -C ₂ -C ₃	120,13 (34)	C ₈ -N ₁ -C ₉	123,51 (25)	C ₁₄ -N ₂ -C ₁₇	112,51 (22)
C ₂ -C ₃ -C ₄	120,11 (34)	C ₉ -N ₁ -C ₁₂	112,24 (23)	N ₂ -C ₁₇ -C ₁₈	112,51 (22)
C ₃ -C ₄ -C ₅	119,14 (35)	N ₁ -C ₁₂ -C ₁₃	110,72 (22)	N ₂ -C ₁₇ -C ₁₆	102,45 (23)
C ₄ -C ₅ -C ₆	121,69 (32)	N ₁ -C ₁₂ -C ₁₁	103,48 (23)	C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₈	111,23 (23)
C ₅ -C ₆ -C ₁	118,52 (27)	C ₁₁ -C ₁₂ -C ₁₃	110,51 (23)	C ₁₇ -C ₁₈ -C ₁₅	104,84 (27)
C ₅ -C ₆ -C ₇	122,76 (26)	C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	104,82 (27)	C ₁₈ -C ₁₅ -C ₁₄	106,13 (29)
C ₁ -C ₆ -C ₇	118,73 (25)	C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	105,15 (29)	C ₁₅ -C ₁₄ -N ₂	103,76 (25)
C ₆ -C ₇ -O ₁	106,86 (22)	C ₁₀ -C ₉ -N ₁	102,36 (26)	C ₁₇ -C ₁₈ -O ₄	124,63 (26)
C ₇ -O ₁ -C ₈	117,50 (21)	C ₁₂ -C ₁₃ -O ₃	121,45 (24)	C ₁₇ -C ₁₈ -O ₅	111,60 (23)
O ₁ -C ₈ -O ₂	124,48 (26)	C ₁₂ -C ₁₃ -N ₂	116,43 (22)	O ₄ -C ₁₈ -O ₅	123,67 (26)
O ₁ -C ₈ -N ₁	111,10 (24)	O ₃ -C ₁₃ -N ₂	122,07 (25)		
O ₂ -C ₈ -N ₁	124,39 (27)	C ₁₂ -N ₂ -C ₁₇	119,62 (22)		

Длины валентных связей (Å) с участием атомов водорода в структуре Z-Pro-Pro-OH
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина	Связь	Длина	Связь	Длина
C ₁ -H ₁	0,883 (26)	C ₉ -H ₉	1,018 (38)	C ₁₅ -H ₁₇	1,108 (43)
C ₂ -H ₂	0,935 (31)	C ₁₀ -H ₁₀	0,897 (52)	C ₁₅ -H ₁₈	1,086 (32)
C ₃ -H ₃	0,990 (36)	C ₁₁ -H ₁₁	1,072 (48)	C ₁₆ -H ₁₉	0,919 (39)
C ₄ -H ₄	0,974 (40)	C ₁₁ -H ₁₂	1,094 (46)	C ₁₆ -H ₂₀	1,161 (44)
C ₅ -H ₅	0,888 (31)	C ₁₄ -H ₁₃	0,926 (30)	C ₁₇ -H ₂₁	0,908 (23)
C ₇ -H ₆	0,956 (28)	C ₁₂ -H ₁₄	0,903 (27)	O ₅ -H ₂₂	0,926 (31)
C ₇ -H ₇	0,929 (27)	C ₁₄ -H ₁₅	0,924 (30)		
C ₉ -H ₈	0,975 (35)	C ₁₄ -H ₁₆	1,071 (40)		

Таблица 6

Валентные углы (град) с участием атомов водорода в структуре Z-Pro-Pro-OH
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина	Угол	Величина	Угол	Величина
H ₁ -C ₁ -C ₆	118,73 (182)	H ₉ -C ₉ -N ₁	105,91 (211)	H ₁₆ -C ₁₄ -N ₂	103,31 (194)
H ₁ -C ₁ -C ₂	120,84 (182)	H ₉ -C ₉ -C ₁₀	113,00 (212)	H ₁₆ -C ₁₄ -C ₁₅	110,86 (195)
H ₂ -C ₂ -C ₁	120,43 (197)	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₉	111,89 (324)	H ₁₇ -C ₁₅ -C ₁₄	112,68 (219)
H ₂ -C ₂ -C ₃	119,38 (197)	H ₁₀ -C ₁₀ -C ₁₁	106,84 (324)	H ₁₇ -C ₁₅ -C ₁₆	102,39 (219)
H ₃ -C ₃ -C ₂	119,72 (207)	H ₁₀ -C ₁₀ -H ₁₁	112,63 (406)	H ₁₇ -C ₁₅ -H ₁₈	104,99 (289)
H ₃ -C ₃ -C ₄	120,18 (207)	H ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	108,74 (246)	H ₁₈ -C ₁₅ -C ₁₄	112,28 (190)
H ₄ -C ₄ -C ₃	118,57 (250)	H ₁₁ -C ₁₀ -C ₁₁	111,35 (246)	H ₁₈ -C ₁₅ -C ₁₆	118,10 (190)
H ₄ -C ₄ -C ₅	121,70 (250)	H ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	109,14 (227)	H ₁₉ -C ₁₆ -C ₁₅	120,44 (245)
H ₅ -C ₅ -C ₄	118,38 (209)	H ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₂	106,76 (226)	H ₁₉ -C ₁₆ -C ₁₇	114,38 (245)
H ₅ -C ₅ -C ₆	119,92 (209)	H ₁₂ -C ₁₁ -H ₁₃	109,95 (302)	H ₁₉ -C ₁₆ -H ₂₀	103,29 (316)
H ₆ -C ₇ -C ₆	110,55 (164)	H ₁₃ -C ₁₁ -C ₁₀	115,13 (202)	H ₂₀ -C ₁₆ -C ₁₅	105,30 (202)
H ₆ -C ₇ -O ₁	106,12 (164)	H ₁₃ -C ₁₁ -C ₁₂	110,61 (201)	H ₂₀ -C ₁₆ -C ₁₇	107,66 (202)
H ₆ -C ₇ -H ₇	110,71 (242)	H ₁₄ -C ₁₂ -N ₁	112,50 (169)	H ₂₁ -C ₁₇ -N ₂	111,18 (150)
H ₇ -C ₇ -C ₆	110,91 (179)	H ₁₄ -C ₁₂ -C ₁₁	111,04 (169)	H ₂₁ -C ₁₇ -C ₁₆	112,92 (150)
H ₇ -C ₇ -O ₁	111,53 (179)	H ₁₄ -C ₁₂ -C ₁₃	108,56 (169)	H ₂₁ -C ₁₇ -C ₁₈	106,68 (150)
H ₈ -C ₉ -N ₁	108,65 (203)	H ₁₅ -C ₁₄ -N ₂	111,63 (189)	H ₂₂ -O ₅ -C ₁₈	110,33 (183)
H ₈ -C ₉ -C ₁₀	111,53 (204)	H ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₅	111,00 (190)		
H ₈ -C ₉ -H ₉	114,41 (292)	H ₁₅ -C ₁₄ -H ₁₆	115,42 (270)		

Таблица 7

Двугранные углы * (град) Z-Pro-Pro-OH

Углы x-y-z-q	Pro (i=1) Pro (i=2)		Углы x-y-z-q	Величина
	величина			
$\varphi_i(C_{i-1}-N_i-C_i^\alpha-C_i')$	-64,95	-52,64	$\alpha_1(C_1-C_6-C_7-O_1)$	145,89
$\psi_i(N_i-C_i^\alpha-C_i'-N_{i+1})$	155,33	141,22	$\alpha_2(C_6-C_7-O_1-C_8)$	-163,48
$\omega_i(C_i^\alpha-C_i'-N_{i+1}-C_{i+1}^\alpha)$	-179,63	-	$\alpha_3(C_7-O_1-C_8-N_1)$	-172,69
$\chi_i^2(C_i^\delta-N_i-C_i^\alpha-C_i^\beta)$	-3,73	10,43	$\omega_0(O_1-C_8-N_1-C_{12})$	3,07
$\chi_i^1(N_i-C_i^\alpha-C_i^\beta-C_i^\gamma)$	-17,72	-26,21	$\vartheta_{N_1}(C_9-C_8-N_1-C_{12})$	-0,40
$\chi_i^2(C_i^\alpha-C_i^\beta-C_i^\gamma-C_i^\delta)$	32,47	33,08	$\vartheta_{N_2}(C_{14}-C_{13}-N_2-C_{17})$	3,04
$\chi_i^3(C_i^\beta-C_i^\gamma-C_i^\delta-N_i)$	-33,89	-26,14	$\vartheta_{C_5}(O_2-N_1-C_8-O_1)$	1,54
$\chi_i^4(C_i^\gamma-C_i^\delta-N_i-C_i^\alpha)$	23,47	9,31	$\vartheta_{C_{13}}(O_3-N_2-C_{13}-C_{12})$	-2,42
			$\vartheta_{C_{18}}(O_4-O_5-C_{18}-C_{17})$	-3,40

* Отсчет углов соответствует номенклатуре IUPAC-IUB 1970 г. [19]. Начало отсчета отвечает *cis*-положению связей x-y и z-q относительно y-z. В соответствии с [20, 21] величины ϑ_{N_1} и ϑ_{C_5} равны $180+\tau(x-y-z-q)$.

C^γ (C_{10}, C_{15}) и C' (C_{13}, C_{18} соответственно) находятся по разные стороны (в *экзо*-ориентации) от средней плоскости пятичленного пирролидинового цикла [3—5]. При этом как атомы C^β , так и атомы C^γ в пирролидиновых циклах отклоняются от плоскостей остальных четырех атомов на 0,4—0,5 Å. Согласно результатам теоретического конформационного анализа изолированного остатка Pro, найденные в структуре Z-Pro-Pro-OH конформации пирролидиновых колец (описываемые углами χ_i^j) соответствуют состояниям, отличающимся от наиболее предпочтительного на 0,5—0,6 ккал/моль [3]. Отклонение связей при атомах N и C' от плоского расположения невелико. Амидные и уретановые группы Z-Pro-Pro-OH имеют почти плоское строение. Исключением является заметное отклонение угла вращения вокруг частично кратной связи O_1-C_8 ($|\Delta\alpha_3| 7,31^\circ$) от положения, характерного для абсолютно плоской группы. Из конформационных [27] и квантомеханических расчетов (методом INDO) [32] следует, что именно плоская (или почти плоская) амидная группа (и, по-видимому, уретановая) обладает минимумом энергии. Однако вследствие ползого характера рельефа потенциальной ямы довольно заметные отклонения углов ω и φ_N от положения минимума ($|\Delta\omega| 10-15^\circ$, $|\varphi_N| 20-25^\circ$) не приводят к существенному повышению энергии ($\Delta E \leq 0,5$ ккал/моль) [32]. В случае же N-замещенной группы (например, в остатке Pro), и особенно в ее *цис*-конфигурации, величина возможной неплоскостности может быть еще больше [27].

Конформационные углы φ , ψ , ω участка -OCO-Pro-Pro- исследуемого соединения располагаются вблизи того же потенциального минимума, что и углы аналогичных фрагментов в соединениях Aoc-(Pro)₃-OH и Boc-(Pro)₄-OBzl [11, 12]. Однако в отличие от Z-Pro-Pro-OH пирролидиновые кольца соответствующих остатков Pro в Aoc-(Pro)₃-OH находятся уже в *эндо*-форме (атомы C^γ и C' ориентированы по одну сторону от плоскости колец), а в Boc-(Pro)₄-OBzl — как в *экзо*-, так и *эндо*-формах. По-видимому, достаточно резкая энергетическая дифференциация вероятных пространственных форм данного участка вследствие структурной жесткости остатка Pro [33] определяет стабильность конформационного выбора основной цепи. Отсутствие же однозначной взаимообусловленности конформационных состояний основной цепи и пирролидиновых колец объясняется сравнительно небольшими с точки зрения стерических критериев различиями *экзо*- и *эндо*-форм. Поэтому часто при анализе конформационных состояний пептидов с остатками Pro неплоскостность пирролидиновых колец во внимание не принимается. Возможность реализации наблюдаемой в кристалле исследуемого соединения конформации на участке -Pro-Pro- была также предсказана теоретическими расчетами [26, 34].

Таблица 8

Параметры средних плоскостей $Ax + By + Cz + D = 0$, проведенных через группы атомов молекулы Z-Pro-Pro-OH, и величины двугранных углов β_{ij} между плоскостями $i-j$

Плоскость	Группы атомов	A	B	C	D
I	$C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6,$ C_7	0,0927	0,9334	-0,3466	9,7213
II	$C_7, O_1, C_8, O_2, N_1, C_9,$ C_{11}, C_{12}	0,5030	0,7039	-0,5016	6,3353
III	$C_{12}, C_{13}, O_3, N_2, C_{14},$ C_{16}, C_{17}	0,4265	-0,8468	-0,3178	-15,1519
β_{ij} (град)					
I-II		I-III		II-III	
28,65		129,85		102,84	

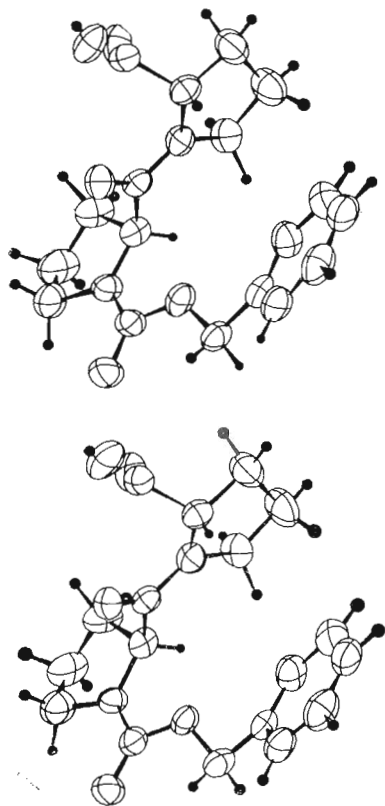


Рис. 5. Стереоскопическое изображение молекулы Z-Pro-Pro-OH

Цепь молекулы Z-Pro-Pro-OH включает в себя три плоские группировки атомов (табл. 8). Максимальное отклонение атомов от плоскостей не превышает $-0,1 \text{ \AA}$. Переход по цепи от одной группировки атомов к другой сопровождается последовательным поворотом соответствующих плоскостей на ~ 29 и $\sim 103^\circ$.

В целом конформация молекулы имеет изогнутую форму (рис. 4, 5), причем ход цепи резко меняется на участке с *цис*-пептидной связью. Замечательная особенность связи X—Pro принимать паряду с *транс*-конфигурацией близкую по энергии *цис*-конфигурацию широко проявляется во многих природных циклических соединениях [13—16] и в некоторых белках [22]. Реализация *цис*-формы связи X—Pro в цепи аналогично замене *L*-конфигурации у асимметрического центра остатка на *D*-конфигурацию [35] способствует образованию замкнутой системы в циклических молекулах и резко изменению хода полипептидной цепи в белках (в β -изгибах) без существенного энергетического проигрыша. Показательными примерами проявления упомянутых свойств остатка Pro с соседней *цис*-пептидной связью могут служить такие пролинсодержащие биологически активные циклические системы, как актиномицины D [13, 14] и антаманид [15, 16], а также белок рибонуклеаза S [36], где *цис*-пептидные связи (перед остатками Pro⁹³ и Pro¹¹⁴) осуществляют свою конформационную роль непосредственно в β -изгибах полипептидной цепи.

Экспериментальная часть

Кристаллы соединения Z-Pro-Pro-OH были получены из этилового спирта при комнатной температуре. Они представляли собой вытянутые прозрачные призмы, устойчивые на воздухе. Основные характеристики кристалла: $C_{18}H_{22}N_2O_5$; M 173,2; пространственная группа: $P2_1$; a 9,62916 (145), b 14,53004 (350), c 6,10728 (61), β 100,355 (10); V 840,6 \AA^3 , Z 2; размеры: $0,20 \times 0,30 \times 0,40$ мм; $\rho_{\text{теор}}$ 1,37 г/см³; μ (Cu K_α) 6,6 см⁻¹; F_{000} 368.

Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводили на четырехкружном дифрактометре $P\bar{1}$ при температуре 15° (Sintex, США). Излучение Cu K_α (λ 1,5418 \AA). Режим работы трубки: 50 кВ, 20 мА. Для монохроматизации рентгеновского пучка использовали графитовый монохроматор. Интенсивности отражений измеряли в режиме $2\theta/\theta$ до величины 2θ 135° (1328 независимых рефлексов). Интервал 2θ сканирования профиля пика выбран равным $2^\circ + 2\theta$ (α_2) — 2θ (α_1). Общее число точек измерения на профиле — 97. Суммарное время измерения фона слева и справа равнялось времени измерения интегральной интенсивности. Скорость сканирования варьировали от 2 до 24 град/мин с последующим приведением интенсивности к скорости 1 град/мин. Через каждые 50 измерений перемеряли 3 контрольных рефлекса. Проведена коррекция интенсивностей отражений на Lp -фактор. Поправки на погло-

Стартовый набор рефлексов при определении структуры (C₁₈H₂₂N₂O₅) прямыми методами

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	<i>E</i>	<i>Phi</i> (град)	Тип *
4	5	1	2,54	45	<i>or, en</i>
4	0	9	2,32	360	<i>or</i>
1	4	-7	2,04	360	<i>or</i>
1	5	2	2,31		
2	7	7	2,19		
1	2	1	1,93		

* *or* — рефлекс, фиксирующий начало; *en* — энантиоморф.

щение не вводились. Найденные по вычисленным нормализованным структурным факторам *E* статистически усредненные значения $\langle |E| \rangle$ 0,878 и $\langle ||E^2| - 1| \rangle$ 0,739 соответствовали нецентросимметричной пространственной группе (теоретические значения равны соответственно 0,886 и 0,736). Систематические погасания осевых рефлексов *0k0* с нечетными индексами позволили отнести группу к *P2₁*.

Расшифровку структуры (25 независимых неводородных атомов) проводили прямыми методами на ЭВМ Univak-1108 по системе программы «Multan» [37]. Были использованы 160 рефлексов с наибольшими значениями *E* (*E*_{min} 1,49). Помимо трех рефлексов, фиксирующих начало координат и энантиоморф в стартовом наборе, были дополнительно включены три рефлекса общего типа (табл. 9). Число составленных независимых Σ₂-соотношений 1057. В *E*-синтезе, построенном по набору фазовых углов лучшего из 64 решений (с оценками Abs. FOM 1,2238, Resid 22,01, Comb. FOM 2,7041), проявились 22 (из 25) неводородных атома структуры. Последующий синтез Фурье позволил дополнительно локализовать не найденные в *E*-синтезе 3 атома.

Дальнейшие этапы поиска атомов Н и уточнение координат атомов проводились на ЭВМ НОВА-1200 по системе программ *XTL* (Sintex, США). Координаты атомов С, N, O уточнялись в анизотропном приближении. Координаты атомов Н, найденные из дифференциального синтеза Фурье, уточнялись в изотропном приближении. Уточнение проводилось по полноматричной схеме (по 1162 независимым рефлексам) с ограничением *F*_{min} 2. Минимизируемая функция имела вид

$$P = SQR T [\Sigma (\omega_F (|F_0| - |F_c|)^2) / (N_0 - N_v)]$$

(*N*₀ — число рефлексов, *N*_v — число переменных, вес $\omega_F = 1/[\sigma_F^2 + (0,01 \cdot F_0)^2]$). Окончательный фактор расходимости $R = \Sigma ||F_0| - |F_c|| / \Sigma |F_0|$ равен 0,026.

Авторы выражают глубокую благодарность Ю. А. Овчинникову и В. Т. Иванову за обсуждение результатов и ценные советы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ramakrishnan C., Prasad N. (1971) Int. J. Prot. Res., 3, 209—231.
2. Hamilton W. C., Ibers J. A. (1968) Hydrogen Bonding in Solids (W. A. Benjamin, ed.), Inc., N. Y.
3. Ramachandran G. N., Lakshminaraynan A. V., Balasubramanian R., Tegoni G. (1970) Biochim. et biophys. acta, 221, 165—181.
4. Balasubramanian R., Lakshminaraynan A. V., Sabesan M. N., Tegoni G., Venkatesan K., Ramachandran G. N. (1971) Int. J. Prot. Res., 3, 25—33.
5. Ashida T., Kakudo M. (1974) Bull. Chem. Soc. Jap., 47, 1129—1134.
6. Matsuzaki T., Iitaka Y. (1971) Acta Crystallogr., B27, 507—516.
7. Ueki T., Ashida T., Kakudo M., Sasada Y., Katsube Y. (1969) Acta Crystallogr., B25, 1840—1849.

8. Ueki T., Bando S., Ashida T., Kakudo M. (1971) *Acta Crystallogr.*, **B27**, 2219—2231.
9. Reed L. L., Johnson P. L. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 7523—7524.
10. Yamane T., Ashida T., Shimonishi K., Kakudo M., Sasada Y. (1976) *Acta Crystallogr.*, **B32**, 2071—2076.
11. Kartha G., Ashida T., Kakudo M. (1974) *Acta Crystallogr.*, **B30**, 1861—1866.
12. Matsuzaki T. (1974) *Acta Crystallogr.*, **B30**, 1029—1036.
13. Ponnuswamy P. K., McGuire R. F., Scheraga H. A. (1973) *Int. J. Pept. Prot. Res.*, **5**, 73—84.
14. Sobel H. M., Jain S. C., Sakore T. D., Nordman C. E. (1971) *Nature New Biol.*, **231**, 200—205.
15. Karle I. L., Karle J., Wieland T., Burgermeister W., Faulstich H., Witkop B. (1973) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 1836—1840.
16. Karle I. L., Karle J., Wieland T., Burgermeister W., Witkop B. (1976) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **73**, 1782—1785.
17. Lecomte C., Aubry A., Protas J., Boussard G., Marraud M. (1974) *Acta Crystallogr.*, **B30**, 1992—1996.
18. Lecomte C., Aubry A., Protas J., Boussard G., Marraud M. (1974) *Acta Crystallogr.*, **B30**, 2343—2348.
19. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, **9**, 3471—3478.
20. Ramachandran G. N., Lakshminaraynan A. V., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **303**, 8—13.
21. Ramachandran G. N., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **303**, 385—388.
22. Ramachandran G. N., Mitra A. K. (1976) *J. Mol. Biol.*, **107**, 85—92.
23. Попов Е. М., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, **1**, 33—40.
24. Tonelli A. E. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 6187—6190.
25. Tonelli A. E. (1974) *J. Mol. Biol.*, **86**, 627—635.
26. Tanaka S., Scheraga H. A. (1974) *Macromolecules*, **7**, 698—705.
27. Zimmerman S. S., Scheraga H. A. (1976) *Macromolecules*, **9**, 408—416.
28. Плетнев В. З., Громов Э. П., Попов Е. М. (1975) *Химия природн. соедин.*, 618—626.
29. Deslauriers R., Walter R., Smith I. C. P. (1973) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **53**, 244—250.
30. Scheraga H. A. (1968) *Adv. Phys. Org. Chem.*, Acad. Press, N. Y.
31. Lewis P. N., Momany F. A., Scheraga H. A. (1973) *Israel J. Chem.*, **11**, 121—152.
32. Kolaskar A. S., Lakshminaraynan A. V., Sarathy K. P., Sasisekharan V. (1975) *Biopolymers*, **14**, 1081—1094.
33. Громов Э. П., Плетнев В. З., Попов Е. М. (1975) *Химия природн. соедин.*, 626—630.
34. Плетнев В. З., Громов Э. П., Попов Е. М. (1975) *Биоорг. химия*, **1**, 328—339.
35. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Тарнопольский Б. Л., Евсратов А. В. (1977) *Биоорг. химия*, **3**, 869—878.
36. Lewis P. N., Momany F. A., Scheraga H. A. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **303**, 211—229.
37. Germain G., Main P., Woolfson M. M. (1971) *Acta Crystallogr.*, **A27**, 368—37

Поступила в редакцию
13.IV.1977

THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF Z-Pro-Pro-OH

GALITSKY N. M., DEIGIN V. I., SAENGER W. *,
PLETNEV V. Z.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow;*

** Max-Planck Institute of Experimental Medicine, Göttingen, FRG*

The crystal structure of Z-Pro-Pro-OH ($C_{18}H_{22}N_2O_5$) has been solved by X-ray direct method. The monoclinic crystals belong to the space group $P2_1$ with $Z = 2$. Cell dimensions are a 9.6292, b 14.5300, c 6.1073 Å, β 100.355°. The coordinates of the C, N, O atoms have been refined with anisotropic and H atoms — with isotropic approaches to R 0.026. The network of intermolecular hydrogen bonds of the O—H...O=C type is formed in the crystal. The conformational angles are α_1 145.89, α_2 —163.48, α_3 —172.69, ω_0 3.07, φ_1 —64.95, ψ_1 155.33, ω_1 —179.63, φ_2 —52.64, ψ_2 141.22. The molecular backbone has a sharp bend at the site of *cis*-bond between protective benzyloxycarbonyl group and proline residue.