



УДК 547.96.02+539.26

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
CYCLO[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hyl)₂-] · 2H₂O

Плетнев В. З., Галицкий Н. М.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемкина
Академии наук СССР, Москва

Лэнгс Д. А., Дюикс В. Л.

Медицинский институт Буффало, Буффало, США

Прямыми рентгеновскими методами определена кристаллическая структура *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hyl)₂-] (C₄₀H₆₆N₆O₁₀). Кристаллы орторомбические, пространственная группа P2₁2₁2₁, число молекул на ячейку Z4, параметры ячейки: *a* 11,900, *b* 17,090, *c* 22,941 Å. Координаты атомов C, N, O уточнялись в анизотропном приближении, H — в изотропном. Величины стандартного и взвешенного факторов расходимости *R* и *R_w* после уточнения равны соответственно 0,053 и 0,052. Кристаллическая структура характеризуется наличием псевдооси симметрии второго порядка. Циклопептидная цепь имеет конформацию, вытянутую вдоль линии, соединяющей диаметрально противоположные остатки пролина. Карбонильные группы остатков валина ориентированы по направлению к оси симметрии, их кислородные атомы расположены в вершинах слегка искаженного тетраэдра. Боковые цепи аминокислотных остатков экспонированы наружу.

Систематические исследования пространственного строения циклических пептидов, различающихся размерами циклов, природой и последовательностями конфигураций аминокислотных остатков, помимо самостоятельного интереса позволяют решить ряд общих вопросов, связанных с выявлением путей реализации замкнутых молекулярных систем и оценкой конформационных ресурсов пептидной цепи.

Ранее рентгеноструктурными методами были определены конформации трех циклических октапептидов — *cyclo*[-(Sar)₈-] [1], Rb⁺-комплекса *cyclo*[-(Pro-Gly)₄-] [2] и *cyclo*[-(*D*-Ile-Lac-Ile-*D*-Hyl)₂-] [3].

В настоящей работе представлены результаты рентгеноструктурного изучения циклического октадепептида *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hyl)₂-], характеризующегося той же последовательностью конфигураций остатков, что и природный антибиотик валиномицин (*cyclo*[-(*D*-Val-Lac-Val-*D*-Hyl)₃-]). Координаты атомов C, N, O и H исследуемого соединения и двух молекул воды (*W*₁ и *W*₂) с температурными коэффициентами анизотропных и изотропных тепловых колебаний приведены в табл. 1 и 2. Величины геометрических параметров — валентных связей и углов — даны в табл. 3 и 4. Упаковка молекул в кристаллической ячейке в проекции на плоскость *b* — *c* показана на рис. 1. Группы CO и NH остатков *D*-Val каждой молекулы октадепептида связаны с двумя молекулами воды (*W*₁) системой межмолекулярных водородных связей; геометрические характе-

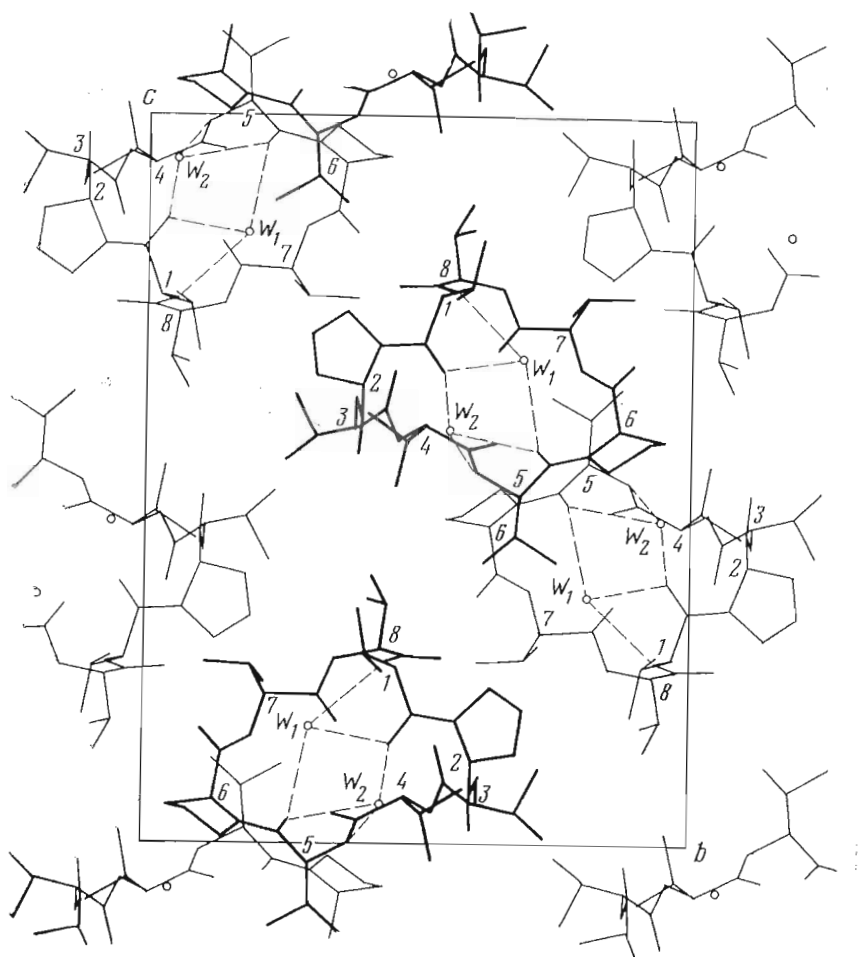


Рис. 1. Упаковка молекул $\text{cyclo}[-(\text{D-Val-Pro-Val-D-Hyi})_2]$ в проекции на плоскость $b-c$

ристики системы Н-связей представлены на рис. 2. Анализ параметров показывает, что водородное связывание с группами N_1-H_1 и N_5-H_5 , по-видимому, очень слабо вследствие несколько невыгодной ориентации этих групп относительно W_i и увеличенных расстояний $W_i \dots \text{H}_i$. Коэффициенты B_i концевых атомов боковых изопропильных цепей молекулы характеризуются повышенными значениями, что косвенным образом указывает на их относительно большие пространственные смещения. Одной из главных и наиболее вероятных причин таких смещений (наблюдаемых также у многих других пептидов и депсипептидов, см., например, [4, 5]) могут быть крутильные колебания боковых цепей вокруг связей $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$.

Как следует из табл. 3, подавляющее большинство длин валентных связей имеет обычные, характерные для отдельных аминокислотных остатков значения. Несколько заниженные величины некоторых длин связей $\text{C}_i^\beta-\text{C}_i^\gamma$, очевидно, связаны с тепловыми колебаниями концевых атомов. Наиболее разительное исключение составляет связь $\text{C}_2^\gamma-\text{C}_2^\delta$ в 5-членном пирролидиновом кольце остатка Pro^2 (l 1,379 Å), которая более чем на 0,1 Å короче аналогичных связей в других остатках пролина (см., например, [6, 7] и цитированные там работы). Использование различных весовых схем при уточнении координат атомов к существенным изменениям этого параметра не привело. Разностный синтез Фурье, построенный по всем, кроме C_2^γ , атомам, не выявил ожидаемых двух локальных поло-

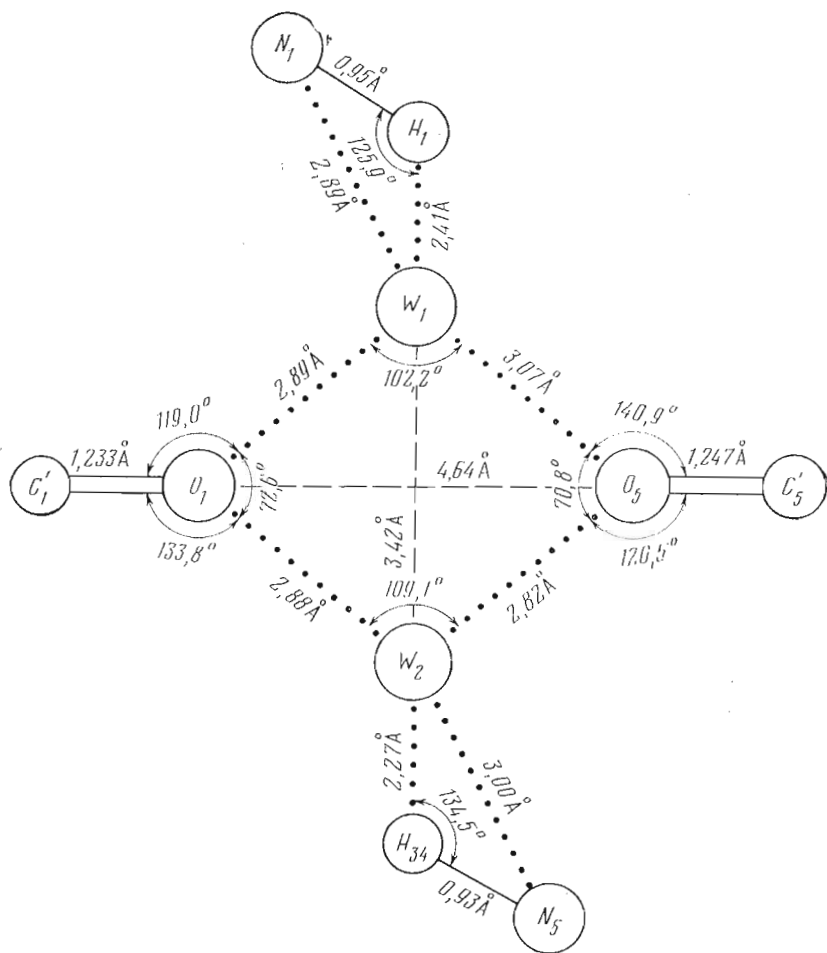


Рис. 2. Геометрические параметры системы межмолекулярных водородных связей *cyclo*[(D-Val-Pro-Val-D-Hyi)₂] с молекулами воды W_i

жений этого атома, соответствующих двум возможным близким по энергии оптимальным конформациям пирролидинового кольца [6, 7]. На синтезе проявилось одно положение приблизительно с той же геометрией. Причина наблюдаемого явления полностью не ясна. Малая величина C₂^γ—C₂^δ-связи частично может быть объяснена тепловыми колебаниями атома C₂^γ. Повышенное значение коэффициента B₁₁ этого атома (табл. 1) указывает на его большую амплитуду смещения вдоль оси *x*, которая почти перпендикулярна средней плоскости пирролидинового кольца (соответствующее уравнение плоскости дано в табл. 5). Амплитуда колебаний вдоль этой оси в 2–3 раза больше, чем по другим осям. По-видимому, колебания C₂^γ-атома сопровождаются сложным асинхронным движением соседних атомов C₂^δ и C₂^β, приводя к не совсем обычному пространственному распределению усредненного электронного облака пирролидинового кольца.

Интересно отметить, что участвующие в водородном связывании амидные карбонильные группы C₁'=O₁ и C₅'=O₅ заметно длиннее остальных свободных карбонильных групп. Характерное удлинение в этом случае вызвано уменьшением вклада неподеленных электронных пар кислорода в связывающую орбиталь двойной связи и смещения их к атому Н(N) (см. [8] и цитированные там работы).

В табл. 6 даны величины двугранных углов φ, ψ, ω, χ молекулы и углов φ_N и φ_C, характеризующих степень отклонения связей, сходящихся на атомах N и C', от плоского расположения [10, 11]. Как следует из ве-

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры анизотропных тепловых колебаний* (A^2) атомов O, N, C соединения $suclol-(D-Val-Pro-Val-D-His)_2$

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	0,49092 (30)	-0,04430 (20)	0,36145 (15)	7,27 (20)	5,91 (18)	7,23 (19)	-0,76 (17)	0,22 (17)	2,72 (16)
O ₂	0,47318 (34)	0,11153 (24)	0,47797 (16)	9,15 (25)	9,67 (25)	5,35 (17)	-1,31 (21)	-1,75 (18)	-0,04 (18)
O ₃	0,15698 (31)	0,04622 (23)	0,36080 (16)	7,80 (22)	9,83 (25)	4,86 (17)	-2,78 (21)	0,69 (17)	-1,03 (17)
O ₄	0,09642 (23)	0,02928 (15)	0,45232 (11)	5,83 (14)	5,78 (13)	5,40 (13)	-0,93 (12)	0,77 (12)	0,16 (11)
O ₄	-0,06715 (34)	-0,14409 (24)	0,45396 (17)	10,62 (25)	11,95 (26)	11,72 (25)	-6,83 (24)	-4,62 (23)	4,81 (22)
O ₅	0,26828 (24)	-0,22173 (15)	0,46198 (11)	5,75 (15)	5,28 (13)	5,15 (13)	-1,23 (12)	0,50 (12)	0,17 (11)
O ₆	0,27813 (27)	-0,38582 (18)	0,34177 (12)	7,67 (17)	7,44 (17)	6,49 (15)	2,66 (16)	1,49 (15)	0,73 (14)
O ₇	0,10352 (37)	-0,14241 (16)	0,33049 (13)	15,34 (28)	4,99 (14)	5,61 (14)	2,52 (18)	2,83 (18)	-0,20 (12)
O ₈	0,18667 (21)	-0,15086 (13)	0,24312 (10)	6,90 (15)	3,67 (10)	4,58 (12)	0,59 (11)	0,39 (18)	0,20 (10)
O ₈	0,29237 (33)	0,04598 (20)	0,24002 (16)	9,62 (24)	3,90 (16)	8,78 (22)	0,36 (17)	2,46 (21)	1,58 (15)
N ₁	0,38018 (39)	-0,06928 (22)	0,25085 (18)	6,39 (24)	4,71 (20)	6,50 (22)	-0,39 (20)	1,39 (21)	0,62 (18)
N ₂	0,52706 (32)	0,07561 (23)	0,32545 (17)	5,16 (21)	4,97 (21)	6,18 (22)	-0,66 (17)	0,81 (18)	1,61 (18)
N ₃	0,35213 (37)	0,11190 (22)	0,40261 (15)	6,11 (23)	5,34 (20)	4,42 (18)	-0,68 (19)	0,06 (19)	0,35 (16)
N ₅	0,09559 (30)	-0,11445 (19)	0,49455 (15)	4,96 (18)	5,13 (18)	6,38 (18)	-1,55 (15)	0,42 (17)	-1,09 (16)
N ₆	0,13336 (26)	-0,31332 (18)	0,46958 (12)	4,85 (17)	4,67 (16)	4,02 (14)	-1,03 (14)	0,04 (13)	0,27 (13)
N ₇	0,13959 (26)	-0,29673 (16)	0,35011 (12)	5,43 (17)	4,23 (14)	3,88 (14)	1,10 (14)	0,14 (13)	-0,06 (11)
C ₁ ^a	0,49044 (53)	-0,03410 (31)	0,25808 (25)	7,56 (33)	5,56 (27)	6,92 (31)	0,13 (27)	2,29 (28)	1,52 (25)
C ₁	0,50236 (45)	-0,00094 (31)	0,31892 (23)	5,97 (28)	5,06 (27)	6,21 (29)	0,07 (23)	0,96 (25)	1,03 (25)
C ₁ ^b	0,58427 (59)	-0,09164 (37)	0,24203 (33)	7,60 (40)	7,33 (34)	11,66 (47)	0,13 (31)	4,89 (39)	0,04 (35)

Таблица 1 (продолжение)

АТОМ	α/a	y/b	Z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
$C_1^{\gamma_1}$	0,69658 (60)	-0,06098 (42)	0,26017 (44)	6,82 (37)	9,45 (43)	19,04 (74)	1,15 (36)	4,35 (47)	0,78 (48)
$C_1^{\gamma_2}$	0,58142 (89)	-0,10729 (50)	0,17720 (42)	17,64 (76)	11,57 (57)	15,67 (67)	-0,91 (56)	10,15 (63)	-5,01 (53)
C_2^{α}	0,55240 (43)	0,10614 (32)	0,38382 (25)	5,68 (28)	6,26 (28)	6,85 (29)	-1,75 (24)	-1,30 (26)	1,51 (25)
C_2^{γ}	0,45442 (49)	0,10900 (29)	0,42595 (24)	6,30 (28)	4,96 (27)	5,53 (29)	-1,03 (23)	-0,91 (25)	0,81 (24)
C_2^{β}	0,59437 (56)	0,19222 (35)	0,37242 (29)	8,44 (37)	7,25 (34)	10,39 (39)	-2,77 (31)	-1,26 (33)	2,93 (30)
$C_2^{\gamma_1}$	0,55581 (43)	0,20503 (32)	0,31013 (25)	27,78 (63)	5,19 (35)	10,42 (44)	3,67 (40)	-3,74 (45)	1,14 (32)
C_2^{δ}	0,54557 (48)	0,13537 (31)	0,28024 (23)	7,46 (33)	6,05 (27)	7,47 (30)	-0,22 (26)	1,83 (27)	2,88 (24)
C_3^{α}	0,25013 (44)	0,11120 (27)	0,43927 (19)	6,79 (29)	4,48 (24)	4,47 (22)	-0,66 (22)	0,48 (22)	-0,04 (20)
C_3^{γ}	0,16566 (43)	0,05810 (27)	0,41192 (23)	5,88 (27)	5,03 (25)	5,24 (25)	0,51 (23)	0,59 (23)	-0,25 (21)
C_3^{β}	0,20136 (59)	0,19217 (32)	0,44929 (28)	10,37 (42)	5,19 (27)	8,33 (34)	0,05 (31)	0,64 (35)	-1,28 (27)
$C_3^{\gamma_1}$	0,27753 (86)	0,24373 (47)	0,48376 (41)	16,71 (71)	9,46 (46)	15,81 (69)	-1,18 (52)	-0,12 (61)	-4,62 (50)
$C_3^{\gamma_2}$	0,16293 (70)	0,23168 (38)	0,39239 (32)	13,94 (55)	7,14 (35)	10,98 (45)	2,15 (40)	-1,44 (45)	1,31 (34)
C_4^{α}	0,00112 (39)	-0,01858 (28)	0,43945 (19)	4,94 (23)	7,50 (26)	7,19 (24)	-0,99 (23)	-0,05 (21)	0,58 (22)
C_4^{γ}	0,00854 (46)	-0,09917 (30)	0,46220 (19)	6,28 (27)	7,61 (29)	5,64 (23)	-2,64 (25)	-0,45 (22)	-0,01 (21)
C_4^{β}	-0,10674 (45)	0,02356 (36)	0,45332 (26)	6,71 (30)	9,87 (35)	9,14 (34)	0,17 (28)	-0,22 (29)	0,45 (30)
$C_4^{\gamma_1}$	-0,12609 (52)	0,09555 (44)	0,41654 (29)	8,43 (37)	15,12 (52)	13,13 (43)	3,03 (40)	0,63 (35)	2,43 (43)
$C_4^{\gamma_2}$	-0,10623 (48)	0,04226 (34)	0,51878 (25)	9,13 (34)	10,45 (36)	9,10 (33)	-0,03 (31)	2,79 (29)	-0,76 (28)
C_5^{α}	0,11099 (35)	-0,18942 (25)	0,52292 (17)	5,46 (22)	5,84 (22)	4,74 (19)	-1,87 (19)	0,41 (17)	-0,79 (18)
C_5^{γ}	0,17559 (38)	-0,24254 (23)	0,48205 (15)	5,32 (23)	4,86 (20)	3,76 (17)	-0,80 (19)	-0,49 (17)	0,19 (16)

Таблица 1 (окончание)

Атом	α/a	y/b	Z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
C_5^2	0,17137 (43)	-0,17956 (30)	0,58165 (18)	7,85 (29)	9,02 (30)	4,43 (20)	-2,34 (26)	0,28 (20)	-1,46 (21)
C_5^4	0,19654 (46)	-0,25988 (34)	0,60911 (19)	9,27 (33)	11,43 (38)	5,67 (24)	-1,11 (33)	-1,70 (24)	0,12 (26)
C_5^4	0,10165 (62)	-0,13042 (37)	0,62199 (22)	15,79 (51)	12,15 (43)	6,55 (26)	-1,10 (42)	-0,13 (34)	-4,68 (30)
C_6^2	0,19830 (33)	-0,36972 (22)	0,43594 (16)	4,75 (20)	4,98 (19)	4,87 (19)	0,02 (18)	-0,63 (16)	0,64 (16)
C_6^4	0,21067 (36)	-0,34977 (24)	0,37179 (17)	5,02 (24)	4,63 (20)	5,16 (21)	-0,02 (19)	0,08 (19)	-0,00 (18)
C_6^8	0,13519 (44)	-0,44680 (23)	0,44480 (19)	8,14 (29)	4,73 (21)	6,57 (23)	-0,19 (21)	-1,08 (24)	1,02 (18)
C_6^8	0,01422 (47)	-0,41979 (26)	0,45215 (19)	9,36 (34)	5,46 (23)	6,50 (23)	-2,52 (24)	-0,44 (26)	0,56 (20)
C_6^8	0,02568 (36)	-0,34690 (24)	0,48917 (17)	6,34 (24)	5,65 (22)	5,68 (21)	-1,64 (20)	0,04 (19)	0,12 (18)
C_7^2	0,14532 (32)	-0,26852 (20)	0,29082 (15)	5,02 (20)	4,10 (17)	4,08 (16)	0,19 (16)	0,19 (16)	-0,08 (14)
C_7^4	0,14279 (42)	-0,18096 (26)	0,29209 (20)	6,33 (23)	4,95 (20)	3,72 (18)	0,91 (19)	-0,07 (18)	-0,09 (16)
C_7^8	0,04974 (43)	-0,30135 (26)	0,25276 (17)	7,81 (28)	7,14 (25)	4,16 (19)	-1,12 (22)	-0,84 (21)	1,05 (18)
C_7^8	0,05875 (44)	-0,39017 (40)	0,24855 (24)	13,16 (28)	6,70 (30)	6,89 (34)	-3,37 (32)	-3,01 (26)	0,66 (33)
C_7^8	-0,06556 (49)	-0,27809 (29)	0,27456 (20)	5,77 (42)	15,82 (26)	9,00 (25)	0,09 (28)	-1,36 (30)	2,73 (22)
C_8^2	0,17709 (46)	-0,06619 (26)	0,23363 (20)	7,26 (31)	4,20 (24)	5,06 (24)	0,62 (23)	0,36 (23)	0,35 (19)
C_8^4	0,28712 (53)	-0,02471 (32)	0,24295 (20)	8,23 (37)	5,06 (28)	4,17 (22)	0,41 (28)	1,71 (25)	0,64 (21)
C_8^8	0,13017 (72)	-0,05465 (30)	0,17209 (24)	12,96 (51)	4,76 (26)	5,89 (29)	1,92 (34)	-2,05 (34)	0,46 (22)
C_8^8	0,01361 (76)	-0,06808 (40)	0,16534 (34)	14,08 (58)	7,16 (38)	12,41 (51)	0,34 (42)	-7,06 (46)	1,32 (37)
C_8^8	0,20851 (77)	-0,08505 (44)	0,12705 (26)	17,21 (66)	11,42 (48)	5,28 (29)	3,05 (53)	-1,15 (40)	0,97 (33)
$O(W_1)$	0,11104 (37)	0,19639 (28)	0,84520 (18)	9,45 (25)	8,51 (23)	9,73 (25)	-0,78 (21)	0,24 (22)	-2,15 (20)
$O(W_2)$	0,18043 (44)	0,06155 (27)	0,94910 (22)	9,89 (28)	10,32 (28)	14,07 (35)	-0,20 (25)	0,08 (29)	-0,69 (26)

 $T_{\alpha} = \exp \left[-1/4(B_{11}t^2 + B_{22}t^2 + B_{33}t^2 + 2B_{12}tk + 2B_{13}t\alpha^* + 2B_{23}tk^* + 2B_{33}t^2\alpha^*k^*) \right]$

* Анизотропные тепловые колебания описываются функцией

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры изотропных
тепловых колебаний * (\AA^2) атомов водорода соединения
cyclo[-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi)₂]

АТОМ	x/a	y/b	Z/c	B	АТОМЫ, СВЯ- ЗАННЫЕ С H_j
H ₁	0,36884 (945)	-0,12392 (655)	0,25551 (479)	10,46 (301)	N ₁
H ₂	0,50140 (1037)	0,00006 (669)	0,23170 (462)	5,27 (313)	C ₁ ^α
H ₃	0,57191 (963)	-0,13340 (672)	0,26145 (465)	7,23 (304)	C ₁ ^β
H ₄	0,69596 (1010)	-0,06440 (624)	0,30589 (483)	12,29 (320)	C ₁ ^{γ₁}
H ₅	0,75071 (920)	-0,09909 (688)	0,25546 (493)	12,43 (309)	C ₁ ^{γ₁}
H ₆	0,70413 (955)	-0,00597 (674)	0,23311 (512)	14,60 (317)	C ₁ ^{γ₁}
H ₇	0,59646 (1008)	-0,04439 (660)	0,15454 (487)	13,82 (317)	C ₁ ^{γ₂}
H ₈	0,63534 (973)	-0,13854 (685)	0,16888 (495)	13,76 (309)	C ₁ ^{γ₂}
H ₉	0,50817 (1000)	-0,14291 (694)	0,17633 (492)	17,75 (309)	C ₁ ^{γ₂}
H ₁₀	0,62355 (970)	0,06763 (637)	0,40696 (488)	11,23 (313)	C ₂ ^α
H ₁₁	0,55000 (985)	0,23557 (695)	0,39720 (486)	15,46 (321)	C ₂ ^β
H ₁₂	0,68211 (1017)	0,18654 (673)	0,35385 (502)	19,11 (321)	C ₂ ^β
H ₁₃	0,48645 (989)	0,23913 (675)	0,30669 (476)	11,38 (308)	C ₂ ^γ
H ₁₄	0,61278 (995)	0,25652 (674)	0,28568 (477)	20,77 (305)	C ₂ ^γ
H ₁₅	0,48024 (934)	0,13929 (698)	0,26244 (515)	11,26 (303)	C ₂ ^δ
H ₁₆	0,59099 (950)	0,11869 (638)	0,25073 (478)	6,78 (308)	C ₂ ^δ
H ₁₇	0,35026 (966)	0,10100 (669)	0,36736 (452)	7,91 (317)	N ₃
H ₁₈	0,27391 (996)	0,08996 (665)	0,47502 (507)	1,75 (313)	C ₃ ^α
H ₁₉	0,12480 (1021)	0,20660 (651)	0,48837 (480)	5,68 (317)	C ₃ ^β
H ₂₀	0,34934 (981)	0,24197 (656)	0,45650 (478)	18,46 (303)	C ₃ ^{γ₁}
H ₂₁	0,21775 (999)	0,29982 (666)	0,48965 (516)	16,53 (314)	C ₃ ^{γ₁}
H ₂₂	0,28840 (976)	0,22377 (679)	0,52660 (492)	16,62 (316)	C ₃ ^{γ₁}
H ₂₃	0,10526 (1000)	0,18218 (679)	0,36781 (497)	13,59 (320)	C ₃ ^{γ₂}
H ₂₄	0,14986 (1007)	0,28526 (657)	0,40951 (474)	12,57 (316)	C ₃ ^{γ₂}
H ₂₅	0,23003 (967)	0,23405 (668)	0,36677 (497)	13,72 (320)	C ₃ ^{γ₂}
H ₂₆	-0,00080 (990)	-0,03346 (692)	0,38291 (479)	4,39 (302)	C ₄ ^α
H ₂₇	-0,17452 (999)	-0,00387 (653)	0,43641 (468)	12,09 (312)	C ₄ ^β
H ₂₈	-0,14090 (992)	0,07619 (659)	0,37014 (468)	13,42 (311)	C ₄ ^{γ₁}
H ₂₉	-0,24139 (1007)	0,11606 (684)	0,43166 (475)	15,82 (320)	C ₄ ^{γ₁}
H ₃₀	-0,06622 (1006)	0,14192 (678)	0,42763 (484)	13,58 (311)	C ₄ ^{γ₁}
H ₃₁	-0,04159 (988)	0,08187 (670)	0,52920 (505)	8,60 (320)	C ₄ ^{γ₂}
H ₃₂	-0,19396 (1026)	0,06788 (651)	0,52962 (507)	15,85 (327)	C ₄ ^{γ₂}
H ₃₃	-0,09022 (1012)	-0,02036 (687)	0,54257 (486)	11,33 (304)	C ₄ ^{γ₂}
H ₃₄	0,15851 (997)	-0,08275 (620)	0,50004 (479)	7,23 (311)	N ₅
H ₃₅	0,04640 (987)	-0,20712 (681)	0,52932 (468)	4,65 (315)	C ₅ ^α

Таблица 2 (окончание)

Атом	x/a	y/b	Z/c	B	Атомы, связанные с H_i
H ₃₆	0,25307 (985)	-0,14728 (672)	0,57515 (486)	7,49 (314)	C_5^β
H ₃₇	0,25260 (989)	-0,29627 (670)	0,58121 (491)	13,61 (321)	$C_5^{\gamma_1}$
H ₃₈	0,23736 (975)	-0,25007 (673)	0,65144 (490)	9,61 (324)	$C_5^{\gamma_1}$
H ₃₉	0,12203 (1016)	-0,29191 (692)	0,61846 (495)	8,26 (316)	$C_5^{\gamma_1}$
H ₄₀	0,03831 (970)	-0,14994 (705)	0,63371 (471)	14,97 (306)	$C_5^{\gamma_2}$
H ₄₁	0,14917 (1005)	-0,12432 (666)	0,66477 (484)	10,61 (305)	$C_5^{\gamma_2}$
H ₄₂	0,09150 (1013)	-0,06736 (648)	0,60265 (489)	7,18 (319)	$C_5^{\gamma_2}$
H ₄₃	0,26829 (980)	-0,37452 (690)	0,44928 (486)	6,86 (307)	C_6^α
H ₄₄	0,14640 (1011)	-0,48535 (652)	0,40806 (474)	6,73 (312)	C_6^β
H ₄₅	0,16331 (1026)	-0,46757 (690)	0,48337 (497)	7,83 (308)	C_6^β
H ₄₆	-0,02081 (981)	-0,41160 (709)	0,41294 (485)	10,18 (307)	C_6^γ
H ₄₇	-0,02233 (958)	-0,46765 (704)	0,47587 (511)	7,30 (308)	C_6^γ
H ₄₈	-0,03877 (1017)	-0,30810 (657)	0,48045 (477)	6,83 (312)	C_6^δ
H ₄₉	0,03502 (986)	-0,35753 (692)	0,53465 (476)	3,55 (302)	C_6^δ
H ₅₀	0,10189 (998)	-0,26429 (688)	0,37389 (466)	1,78 (319)	N_7
H ₅₁	0,21934 (995)	-0,28731 (690)	0,27501 (498)	5,15 (324)	C_7^α
H ₅₂	0,05289 (1014)	-0,28581 (585)	0,21110 (498)	6,02 (312)	C_7^β
H ₅₃	-0,08048 (999)	-0,22124 (675)	0,27357 (475)	8,92 (315)	$C_7^{\gamma_1}$
H ₅₄	-0,12298 (979)	-0,29266 (638)	0,24960 (498)	11,45 (311)	$C_7^{\gamma_1}$
H ₅₅	-0,08868 (1020)	-0,29972 (660)	0,31082 (487)	12,92 (317)	$C_7^{\gamma_1}$
H ₅₆	0,05688 (985)	-0,42046 (656)	0,27931 (492)	8,49 (312)	$C_7^{\gamma_2}$
H ₅₇	0,00385 (987)	-0,40951 (680)	0,22467 (482)	10,22 (315)	$C_7^{\gamma_2}$
H ₅₈	0,13467 (1001)	-0,39596 (682)	0,22834 (462)	10,45 (310)	$C_7^{\gamma_2}$
H ₅₉	0,12930 (976)	-0,05666 (649)	0,25667 (484)	5,64 (311)	C_8^α
H ₆₀	0,11765 (1050)	0,00029 (644)	0,16661 (480)	7,50 (304)	C_8^β
H ₆₁	0,23287 (967)	-0,13906 (698)	0,13993 (490)	10,08 (320)	$C_8^{\gamma_1}$
H ₆₂	0,18032 (997)	-0,08177 (636)	0,08988 (488)	8,09 (315)	$C_8^{\gamma_1}$
H ₆₃	0,28670 (1026)	-0,06688 (668)	0,12198 (529)	12,31 (312)	$C_8^{\gamma_1}$
H ₆₄	-0,02822 (991)	-0,06712 (664)	0,19506 (499)	10,72 (322)	$C_8^{\gamma_2}$
H ₆₅	-0,01076 (974)	-0,08721 (682)	0,13045 (497)	12,35 (319)	$C_8^{\gamma_2}$
H ₆₆	0,03222 (998)	-0,14795 (703)	0,17105 (496)	7,33 (306)	$C_8^{\gamma_2}$

* Изотропные тепловые колебания описываются функцией $T_i = \exp(-B_i \cdot \sin^2 \theta / 2)$.

личин углов ω ; φ_N , φ_C , амидные и сложноэфирные группы имеют в основном плоское строение, за исключением заметной пирамидальности в расположении связей при N-атомах остатков $Val^{3,7}$, на что указывают несколько повышенные значения φ_{N_3} и φ_{N_7} ($-17,1$ и $22,0^\circ$ соответственно).

Пирролидиновые кольца остатков Pro^2 и Pro^7 не являются совершенно плоскими и принимают одну из двух возможных форм [6], в которой

Длины валентных связей (А) в структуре *cyclo*[-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi)₂-]

В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина	Связь	Длина	Связь	Длина	Связь	Длина
C ₈ '-N ₁	1,356 (7)	C ₂ '-N ₃	1,331 (7)	C ₈ '-N ₅	1,301 (6)	C ₆ '-N ₇	1,336 (5)
N ₁ -C ₁ ^α	1,453 (8)	N ₃ -C ₃ ^α	1,477 (6)	N ₅ -C ₅ ^α	1,449 (5)	N ₇ -C ₇ ^α	1,445 (4)
C ₁ ^α -C ₁ '	1,513 (8)	C ₃ ^α -C ₃ '	1,493 (7)	C ₅ ^α -C ₅ '	1,515 (6)	C ₇ ^α -C ₇ '	1,497 (5)
C ₁ '-O ₁	1,233 (6)	C ₃ '-O ₃	1,195 (6)	C ₅ '-O ₅	1,247 (5)	C ₇ '-O ₇	1,195 (5)
C ₁ '-C ₁ ^β	1,533 (9)	C ₃ ^α -C ₃ ^β	1,518 (7)	C ₅ ^α -C ₅ ^β	1,536 (6)	C ₇ ^α -C ₇ ^β	1,542 (6)
C ₁ ^β -C ₁ ^{γ1}	1,495 (10)	C ₃ ^β -C ₃ ^{γ1}	1,491 (11)	C ₅ ^β -C ₅ ^{γ1}	1,540 (8)	C ₇ ^β -C ₇ ^{γ1}	1,513 (7)
C ₁ ^β -C ₁ ^{γ2}	1,512 (12)	C ₃ ^β -C ₃ ^{γ2}	1,539 (10)	C ₅ ^β -C ₅ ^{γ2}	1,498 (8)	C ₇ ^β -C ₇ ^{γ2}	1,525 (7)
C ₁ '-N ₂	1,349 (7)	C ₃ '-O ₄	1,334 (5)	C ₅ '-N ₆	1,341 (5)	C ₇ '-O ₈	1,341 (5)
N ₂ -C ₂ ^α	1,468 (7)	O ₄ '-C ₄ ^α	1,464 (5)	N ₆ -C ₆ ^α	1,457 (5)	O ₈ '-C ₈ ^α	1,468 (5)
C ₂ ^α -C ₂ '	1,515 (8)	C ₄ ^α -C ₄ '	1,530 (7)	C ₆ ^α -C ₆ '	1,518 (5)	C ₈ ^α -C ₈ '	1,504 (8)
C ₂ '-O ₂	1,215 (7)	C ₄ '-O ₄	1,198 (7)	C ₆ '-O ₆	1,224 (5)	C ₈ '-O ₈	1,214 (6)
C ₂ ^α -C ₂ ^β	1,575 (8)	C ₄ ^α -C ₄ ^β	1,541 (7)	C ₆ ^α -C ₆ ^β	1,530 (6)	C ₈ ^α -C ₈ ^β	1,531 (8)
C ₂ ^β -C ₂ ^γ	1,517 (7)	C ₄ ^β -C ₄ ^{γ1}	1,509 (9)	C ₆ ^β -C ₆ ^γ	1,521 (7)	C ₈ ^β -C ₈ ^{γ1}	1,508 (12)
C ₂ ^γ -C ₂ ^δ	1,379 (5)	C ₄ ^β -C ₄ ^{γ2}	1,535 (8)	C ₆ ^γ -C ₆ ^δ	1,514 (6)	C ₈ ^β -C ₈ ^{γ2}	1,493 (10)
C ₂ ^δ -N ₂	1,472 (7)			C ₆ ^δ -N ₆	1,474 (5)		

* Штриховый индекс указывает на sp²-гибридное состояние атома в пептидной и сложноэфирной связях.

атомы C^γ и C^δ находятся по одну сторону (в *эндо*-ориентации) от средней плоскости пятичленного пирролидинового цикла (см. табл. 5). Выходы атомов из этих плоскостей невелики; максимальные отклонения составляют соответственно 0,15 и 0,24 Å.

Анализ распределения найденных координат φ и ψ на конформационных картах близких по стереохимии модельных соединений Ac-Ala-N(Me)₂ [12], Ac-Pro-NHMe [13, 14], Ac-Val-NHMe [14, 15] и Ac-Hyi-NHMe [8] (моделируют соответственно конформационные состояния остатков Val^{1,5}, Pro^{2,6}, Val^{3,7} и Hyi^{4,8}), построенных при ориентации боковых цепей, близких к экспериментально найденным, указывает на отсутствие в молекуле существенных стерических затруднений. В соответствии с полученным ранее выводом [16] в данном случае эффективное образование относительно ненапряженной замкнутой молекулярной системы обусловлено включением в пептидную цепь остатков разных конфигураций. Следует отметить, что данный способ образования ненапряженной циклической структуры в циклических пептидах и депептидах не является единственно возможным. Так, в циклооктапептидах с известной структурой *cyclo*[-(Sar)₈-] [1] и *cyclo*[-(Pro-Gly)₄-] [2] решение аналогичной задачи осуществляется либо за счет специфической конформационной роли *цис*-третичных амидных связей (см., например, [5, 17]), либо за счет остатков Gly, обладающих значительной конформационной свободой и играющих роль «шарниров» (см., например, [17-19]); пространственные структуры перечисленных циклооктапептидов резко отличаются друг от друга. По-видимому, наличие одного из трех указан-

Валентные углы (град) в структуре *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-]
 В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина	Угол	Величина
$C'_8-N_1-C_1^\alpha$	121,34 (44)	$C'_4-N_5-C_5^\alpha$	122,31 (37)
$N_1-C_1^\alpha-C'_1$	110,18 (45)	$N_5-C_5^\alpha-C'_5$	108,43 (32)
$N_1-C_1^\alpha-C_1^\beta$	111,41 (48)	$N_5-C_5^\alpha-C_5^\beta$	110,86 (34)
$C_1^\beta-C_1^\alpha-C'_1$	113,18 (49)	$C_5^\beta-C_5^\alpha-C'_5$	111,80 (34)
$C_1^\alpha-C'_1-N_2$	119,08 (46)	$C_5^\alpha-C'_5-N_6$	118,86 (34)
$C_1^\alpha-C'_1-O_1$	119,65 (47)	$C_5^\alpha-C'_5-O_5$	120,43 (35)
$O_1-C'_1-N_2$	121,27 (47)	$O_5-C'_5-N_6$	120,67 (35)
$C_1^\alpha-C_1^\beta-C_1^{\gamma_1}$	111,08 (58)	$C_5^\alpha-C_5^\beta-C_5^{\gamma_1}$	110,61 (39)
$C_1^\alpha-C_1^\beta-C_1^{\gamma_2}$	109,37 (60)	$C_5^\alpha-C_5^\beta-C_5^{\gamma_2}$	110,21 (41)
$C_1^{\gamma_1}-C_1^\beta-C_1^{\gamma_2}$	110,99 (65)	$C_5^{\gamma_1}-C_5^\beta-C_5^{\gamma_2}$	110,75 (43)
$C'_1-N_2-C_2^\alpha$	119,37 (41)	$C'_5-N_6-C_6^\alpha$	120,75 (31)
$C'_1-N_2-C_2^\delta$	128,84 (42)	$C'_5-N_6-C_6^\delta$	127,73 (32)
$C_2^\delta-N_2-C_2^\alpha$	111,42 (39)	$C_6^\delta-N_6-C_6^\alpha$	111,41 (29)
$N_2-C_2^\alpha-C'_2$	115,79 (43)	$N_6-C_6^\alpha-C'_6$	114,61 (31)
$N_2-C_2^\alpha-C_2^\beta$	104,21 (43)	$N_6-C_6^\alpha-C_6^\beta$	103,83 (31)
$C_2^\beta-C_2^\alpha-C'_2$	108,65 (45)	$C_6^\beta-C_6^\alpha-C'_6$	111,71 (33)
$C_2^\alpha-C'_2-N_3$	116,65 (46)	$C_6^\alpha-C'_6-N_7$	116,87 (34)
$C_2^\alpha-C'_2-O_2$	119,09 (48)	$C_6^\alpha-C'_6-O_6$	119,74 (36)
$O_2-C'_2-N_3$	124,19 (50)	$O_6-C'_6-N_7$	123,19 (37)
$C_2^\alpha-C_2^\beta-C_2^\gamma$	101,25 (42)	$C_6^\alpha-C_6^\beta-C_6^\gamma$	102,59 (35)
$C_2^\beta-C_2^\gamma-C_2^\delta$	111,75 (33)	$C_6^\beta-C_6^\gamma-C_6^\delta$	103,10 (37)
$C_2^\gamma-C_2^\delta-N_2$	105,18 (38)	$C_6^\gamma-C_6^\delta-N_6$	103,16 (33)
$C'_2-N_3-C_3^\alpha$	121,50 (41)	$C'_6-N_7-C_7^\alpha$	123,09 (31)
$N_3-C_3^\alpha-C'_3$	108,61 (39)	$N_7-C_7^\alpha-C'_7$	108,31 (29)
$N_3-C_3^\alpha-C_3^\beta$	113,15 (42)	$N_7-C_7^\alpha-C_7^\beta$	112,06 (30)
$C_3^\beta-C_3^\alpha-C'_3$	111,12 (43)	$C_7^\beta-C_7^\alpha-C'_7$	111,03 (32)
$C_3^\alpha-C'_3-O_4$	110,38 (38)	$C_7^\alpha-C'_7-O_8$	111,02 (31)
$C_3^\alpha-C'_3-O_3$	125,05 (46)	$C_7^\alpha-C'_7-O_7$	125,01 (37)
$O_3-C'_3-O_4$	124,45 (44)	$O_7-C'_7-O_8$	123,92 (37)
$C_3^\alpha-C_3^\beta-C_3^{\gamma_1}$	112,74 (57)	$C_7^\alpha-C_7^\beta-C_7^{\gamma_1}$	110,24 (38)
$C_3^\alpha-C_3^\beta-C_3^{\gamma_2}$	112,64 (51)	$C_7^\alpha-C_7^\beta-C_7^{\gamma_2}$	112,81 (36)
$C_3^{\gamma_1}-C_3^\beta-C_3^{\gamma_2}$	111,79 (60)	$C_7^{\gamma_1}-C_7^\beta-C_7^{\gamma_2}$	110,27 (40)
$C'_3-O_4-C_4^\alpha$	118,64 (21)	$C'_7-O_8-C_8^\alpha$	118,18 (24)
$O_4-C_4^\alpha-C'_4$	109,32 (36)	$O_8-C_8^\alpha-C'_8$	112,08 (39)
$O_4-C_4^\alpha-C_4^\beta$	107,27 (37)	$O_8-C_8^\alpha-C_8^\beta$	106,99 (40)
$C_4^\beta-C_4^\alpha-C'_4$	109,96 (40)	$C_8^\beta-C_8^\alpha-C'_8$	112,82 (45)

Таблица 4 (окончание)

Угол	Величина	Угол	Величина
$C_4^\alpha - C_4' - N_5$	118,20(42)	$C_8^\alpha - C_8' - N_1$	117,71(46)
$C_4^\alpha - C_4' - O_4$	117,73(45)	$C_8^\alpha - C_8' - O_8$	120,46(48)
$O_4 - C_4' - N_5$	124,06(47)	$O_8 - C_8' - N_1$	121,69(50)
$C_4^\alpha - C_4^\beta - C_4^{\gamma_1}$	110,04(47)	$C_8^\alpha - C_8^\beta - C_8^{\gamma_1}$	112,42(54)
$C_4^\alpha - C_4^\beta - C_4^{\gamma_2}$	112,54(45)	$C_8^\alpha - C_8^\beta - C_8^{\gamma_2}$	111,27(54)
$C_4^{\gamma_1} - C_4^\beta - C_4^{\gamma_2}$	112,19(49)	$C_8^{\gamma_1} - C_8^\beta - C_8^{\gamma_2}$	112,25(59)

* См. подпись к табл. 3.

ных элементов является основным конформационным условием, необходимым для образования ненапряженных циклических пептидных систем малых и средних размеров.

Обращает на себя внимание тот факт, что параметры φ , ψ фрагментов исследуемого октадецепептида располагаются на $\varphi - \psi$ -диаграмме в тех же областях, что и соответствующие параметры конфигурационно сопоставимых фрагментов кристаллических додекадецепептидов — валиномицина [20—22], мезо-валиномицина [8, 23] и изолейциномицина [3]. Хотя различия углов, особенно по третьему остатку, довольно существенны ($\sim 70^\circ$ для углов φ) и общие пространственные организации атомов в молекулах также сильно различаются, конформационное подобие сравниваемых фрагментов тем не менее не вызывает сомнений. Более значительны отличия отдельных двугранных углов *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-] от соответствующих параметров циклооктадецепептида *cyclo*[-(*D*-Ile-Lac-Ile-*D*-Hui)₂-] [3]. Здесь углы фрагмента -*D*-Val-Pro- довольно существенно отличаются от углов фрагмента -*D*-Ile-Lac- вследствие включения последнего в 8-членный цикл, замкнутый необычной внутримолекулярной водородной связью (NH...OC) типа 1→2. Отличие для остатков *D*-Val и *D*-Ile достигает по углу $\Psi \sim 90^\circ$, а пространственная геометрия Pro и Lac даже соответствует разным энергетическим минимумам. При этом структура остальных дипептидных участков (-Val-*D*-Hui- и -Ile-*D*-Hui-) в этих же молекулах сохраняется близкой.

В целом анализ полученных результатов показал, что конформационные состояния фрагментов определяются не только аминокислотным составом, но и в значительной (часто преобладающей) степени последовательностью конфигураций аминокислотных остатков. Подобный вывод в общем виде был сделан ранее при изучении пространственных структур серии тетра- и гексадецепептидов методом теоретического конфор-

Таблица 5

Параметры средних плоскостей $Ax + By + Cz + D = 0$, проведенных через группы атомов пирролидиновых колец соединения *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-]

Плоскость	Группы атомов	A	B	C	D
I	$N_2, C_2^\alpha, C_2^\beta, C_2^\gamma, C_2^\delta$	0,961	-0,232	-0,153	-4,609
II	$N_6, C_6^\alpha, C_6^\beta, C_6^\gamma, C_6^\delta$	-0,328	0,324	-0,887	11,820

Конформационные углы* (град) *суро* [-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi)₂] в кристалле

D-Val (i 1,5)										L-Pro (i 2,6)									
φ_i	ψ_i	ω_i	χ_i	ϕ_{N_i}	ϕ'_{C_i}	φ_i	ψ_i	ω_i	χ_i^0	χ_i^1	χ_i^2	χ_i^3	χ_i^4	ϕ_{N_i}	ϕ'_{C_i}				
76,3	-122,7	-172,5	-169,2	6,4	4,0	-69,2	-23,7	477,2	-2,1	45,1	-25,3	24,5	-13,5	7,6	2,9				
90,2	-127,2	-173,0	-175,2	6,4	2,4	-74,7	-46,9	476,2	-10,3	30,8	-40,1	33,6	-14,7	4,2	5,2				
L-Val (i 3,7)										D-Hyi (i 4,8)									
φ_i	ψ_i	ω_i	χ_i	ϕ_{N_i}	ϕ'_{C_i}	φ_i	ψ_i	ω_i	χ_i	ϕ'_{C_i}									
-137,5	153,5	174,5	-65,3	-47,4	-3,8	121,9	-3,5	-479,4	72,2	-0,9									
-130,2	158,2	172,0	-62,7	-22,0	-2,3	105,9	8,3	477,8	63,2	-4,2									

* Отсчет углов проводился в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB 1974 [9]; за нулевую точку вращения боковых изопропильных цепей вокруг связей $C^\alpha-C^\beta(\chi_i)$ в остатках Val и Hyi принято затененное положение связей $C^\alpha-N(C^\alpha-O')$ и $C^\alpha-C'$ с $C^\beta-C^{\gamma_1}$ и $C^\beta-C^{\gamma_2}$ соответственно. Двугранные углы пиридиновых колец остатков Pro — $\chi_i^0=C^\delta-N_i-C^\alpha-C^\beta$, $\chi_i^1=N_i-C^\alpha-C^\beta-C^{\gamma_1}$, $\chi_i^2=C^\alpha-C^\beta-C^{\gamma_1}-C^{\gamma_2}$, $\chi_i^3=C^\beta-C^{\gamma_1}-N_i$, $\chi_i^4=C^{\gamma_1}-C^\delta-N_i-C^\alpha$; затененное положение концевых связей соответствует нулю отсчета, ϕ_{N_i} — двугранный угол между плоскостями $C'N_iC^\alpha$ и $C'N_i(C^\delta)$; ϕ_{C_i} — между $C^\alpha C'N(O')$ и $OC'N(O')$ [10, 11].

мационного анализа [24—26]. Именно конкретная последовательность асимметрических центров в первую очередь определяет специфическое, энергетически оптимальное сочетание невалентных взаимодействий атомов ближнего и среднего порядка, играющих доминирующую роль в выборе уникальной атомной композиции в соответствующем молекулярном фрагменте.

Углы вращения боковых изопропильных групп вокруг связей $C^\alpha - C^\beta$ (χ) принимают два (из трех возможных) наиболее часто встречающихся значения — около 180° и -60° (приведенные к *L*-конфигурации [5, 8]). Следует отметить, что величина угла χ 60° для остатков Val и Hui в *L*-конфигурации (-60° в случае *D*-конфигурации) реализуется в пептидах и депсипептидах крайне редко; в качестве примера можно привести значение χ $-64,5^\circ$, характеризующее ориентацию боковой цепи одного из остатков *D*-Hui в молекулярной структуре изолейциномицина [3].

В целом кристаллическая структура *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-] характеризуется наличием псевдооси симметрии второго порядка; максимальное различие сопоставимых углов вращения диаметрально противоположных остатков составляет $\sim 16^\circ$ (рис. 3, табл. 6). Циклическая пептидная цепь имеет зигзагообразную форму, вытянутую вдоль линии, соединяющей диаметрально противоположные остатки Pro^{2,6}. Карбонильные группы остатков *D*-Val^{1,5} и *L*-Val^{3,7} находятся по разные стороны от средней плоскости молекулярного цикла и ориентированы по направлению к оси симметрии. Соответствующие кислородные атомы располагаются в вершинах слегка искаженного тетраэдра, позволяющего вписать в него сферу радиусом 1,26 Å. Боковые цепи остатков экспонированы наружу, занимая различные положения между псевдоаксиальной и псевдоэкваториальной ориентациями.

Молекулы октадепсипептида могут образовывать слабые комплексы с ионом Na^+ [27], радиус которого (0,98 Å) весьма близок к размерам найденной тетраэдрической плоскости. Очевидно, что тетраэдрическое расположение карбониллов не обеспечивает сравнимого по эффективности ион-дипольного взаимодействия с катионами, какое наблюдается в случае комплексов ионофоров энциатинового [28—31] и валиномицинового [8, 20, 32, 33] рядов, где захват иона осуществляется лигандами октаэдрического окружения. Не исключено, что слабая комплексообразующая способность *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-] объясняет неспособность этого соединения обеспечивать ионный транспорт через биологические мембраны.

Экспериментальная часть

Кристаллы *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-] ($C_{40}H_{66}N_6O_{10}$, M 791,1) выращены из раствора метилового спирта при $20^\circ C$. Они имели следующие кристаллографические характеристики: пространственная группа $P2_12_12_1$, V 4665,36 Å³, Z 4, a 11,900 (1), b 17,090 (3), c 22,941 (3), $\rho_{теор}$ 1,18 г/см³,

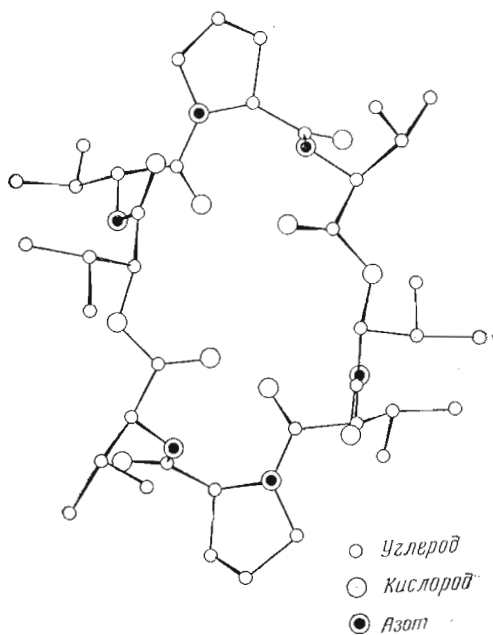


Рис. 3. Пространственная структура *cyclo*[-(*D*-Val-Pro-Val-*D*-Hui)₂-]

$\mu(\text{Cu } K_{\alpha})$ 7,2 см⁻¹, F_{000} 1792. Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводились на четырехкружном дифрактометре P1 (Syntex, США) при 18° С. Режим работы трубки 50 кВ, 20 мА. Монохроматизация рентгеновского излучения осуществлялась с помощью Ni-фильтра. Измерение интенсивностей рефлексов проводилось в режиме $\theta-2\theta$ до 2 θ 110° (3379 независимых рефлексов) в интервале $2+2\theta(\alpha_2)-2\theta(\alpha_1)$. Скорость сканирования варьировалась в зависимости от величины интенсивности отражения от 4 до 8 град/мин. Качество съемки проверялось путем повторного измерения 3 контрольных рефлексов через каждые 100 измерений. Введены поправки на интенсивности отражений, учитывающие эффекты Лорентца и поляризации. Пространственная группа $P2_12_12_1$ была определена по систематическим погасаниям осевых рефлексов на прецессионных рентгенограммах; среднестатистические величины $\langle |E| \rangle$ 0,886 и $\langle ||E|^2-1 \rangle$ 0,789 также хорошо соответствовали нецентросимметричной пространственной группе, характеризующейся соответствующими значениями 0,886 и 0,736.

Определение пространственной структуры проводилось «прямыми» методами на ЭВМ РДР 11/45 по системе программ QTAN [34]. Были использованы 402 наибольших E -фактора с ограничением $E \geq 1,45$; число составленных независимых Σ_2 -соотношений 3200. Для стартового набора было выбрано 12 рефлексов, из них 4 для выбора начала координат и фиксирования энантиомера. Число сочетаний возможных начальных значений фаз оставшихся 8 рефлексов (3 специального и 5 общего типов) соответствовало 8192 решениям. Для вычисления оценки NQUEST [35] были сформированы 336 отрицательных квартетов с ограничением B_{\min} 0,20 и E_{\max} 0,65. Уже после 2 циклов тангенс-уточнения по 120 фазам были отброшены 4824 решения, характеризующиеся положительной оценкой NQUEST (рассчитанной по 59 отрицательным квартетам). С каждым последующим циклом, сопровождающимся постепенным увеличением числа включенных в уточнение фаз, отбрасывались решения, у которых одна из оценок выходила за установленные пределы, а именно $\text{NQUEST} > -0,050$, $\text{RESID} > 0,410$, $\text{COSAV} < 0,370$. В среднем после каждого цикла отбраковывалось около половины уточняемых наборов фазовых углов. Фазы стартового набора уточнялись, начиная с 4-го цикла. После 10-го цикла, проведенного уже по всем фазам и с использованием максимального числа отрицательных квартетов, одно из оставшихся 18 решений характеризовалось наилучшими оценками — $\text{NQUEST} -0,170$, $\text{RESID} 0,365$, $\text{COSAV} 0,496$ (ожидаемое значение $\text{COSAV} 0,487$). Следующее вероятное решение имело заметно худшие оценки ($-0,107$, $0,381$ и $0,391$ соответственно), что указывало на довольно резкое детерминирование наиболее предпочтительных вариантов. В E -синтезе, вычисленном по фазам наилучшего набора, удалось идентифицировать две связанные между собой группы пиков (23 и 14 пиков), имеющих структурно-химический смысл. В последующем синтезе Фурье, построенном по фазам этих фрагментов, удалось локализовать все 56 независимых неводородных атомов структуры плюс два атома кислорода, относящихся к молекулам воды. Стандартный R -фактор на этой стадии был равен 0,37.

Параллельно 200 лучших рефлексов, отобранных с использованием найденных фрагментов при ограничении F_c/F_o 0,75, были включены в стартовый набор с фиксированными значениями фаз. В E -синтезе, построенном по уточненным за 7 циклов фазам, был идентифицирован большой 45-атомный фрагмент структуры с ясным стереохимическим смыслом. Остальные недостающие атомы были выявлены как обычно, с помощью синтеза Фурье.

Уточнение координат атомов проводилось методом наименьших квадратов по полноматричной схеме на мпикомпьютерах РДР-11/45 и NOVA-1200. Уточнение по 2858 рефлексам ($s I > 2\sigma_I$) с учетом изотропных тепловых колебаний атомов С, N, О было доведено до величины

0,120 и далее продолжалось в анизотропном приближении с учетом вклада 66 атомов H-структуры. Водородные атомы молекул воды надежно локализовать не удалось. Это может быть связано не только с повышенными тепловыми движениями этих молекул, но и с отсутствием строгой ориентационной периодичности их в кристалле. Начиная с определенного этапа координаты водородных атомов структуры были включены в уточнение в изотропном приближении. Уточнение всех атомов проводилось последовательно двумя группами. На завершающей стадии исключение из массива экспериментальных данных 38 рефлексов с $\Delta F/\sigma_F \geq 7$ позволило улучшить некоторые геометрические параметры (особенно длины концевых валентных связей боковых цепей). Перед последним циклом была проведена коррекция координат некоторых атомов H, проявивших сильное отклонение от стереохимически разумных положений.

Окончательный стандартный фактор расходимости R , рассчитанный по 2820 рефлексам с учетом вклада от всех локализованных атомов, равен 0,053. Величина соответствующего взвешенного фактора R_w равна 0,052 (вес $w=1/\sigma_F^2+(0,01F_0)^2$).

Авторы выражают благодарность Г. Я. Авотинь за предоставление образцов соединения, а также Ю. А. Овчинникову и В. Т. Иванову за ценные советы и обсуждение результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Titlested K., Groth P., Dale J., Ali M. Y. (1973) Chem. Communs, 346–347.
2. Chiu Y. H., Brown L. D., Lipscomb W. N. (1977) J. Amer. Chem. Soc., 99, 4799–4803.
3. Duax W. L., Smith G. D., Weeks C. M., Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1978) in: 11th International congress of crystallography. Collected Abstracts, Abstract 04. 5–10, S74, Warszawa, Poland.
4. Галицкий Н. М., Михалева И. И., Плетнев В. З. (1977) Биоорган. химия, 3, 1323–1332.
5. Плетнев В. З., Галицкий Н. М. (1977) Биоорган. химия, 3, 1611–1622.
6. Ramachandran G. N., Lakshminarayanan A. V., Balasubramanian R., Tegoni G. (1970) Biochim. et biophys. acta, 221, 165–181.
7. Галицкий Н. М., Дейгин В. И., Сенгер В., Плетнев В. З. (1977) Биоорган. химия, 3, 1445–1454.
8. Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1979) Biopolymers, 18, 2145–2166.
9. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1974) Pure Appl. Chem., 40, 293–308.
10. Ramachandran G. N., Kolaskar A. S. (1973) Biochim. et biophys. acta, 303, 385–388.
11. Ramachandran G. N., Lakshminarayanan A. V., Kalaskar A. S. (1973) Biochim. et biophys. acta, 303, 8–13.
12. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) Изв. АН СССР. Сер. хим., 312–319.
13. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) Молекулярн. биология, 2, 622–630.
14. Lewis P. N., Mamany F. A., Scheraga H. A. (1973) Israel J. Chem., 11, 121–152.
15. Ponnuwamy P. K., Sasisekharan V. (1974) Biopolymers, 10, 565–582.
16. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Тарнопольский Б. Л., Евстратов А. В. (1977) Биоорган. химия, 3, 869–878.
17. Lewis P. N., Mamany F. A., Scheraga H. A. (1973) Biochim. et biophys. acta, 303, 211–229.
18. Есипова Н. Г., Тумавян В. Г. (1972) Молекулярн. биология, 6, 840–850.
19. Плетнев В. З., Кадымова Ф. А., Попов Е. М. (1975) Химия природы. соедин., 631–637.
20. Neupert-Laves K., Dobler M. (1975) Helv. chim. acta, 58, 432–442.
21. Karle I. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 4379–4386.
22. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., De Titta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 7242–7247.
23. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1977) Биоорган. химия, 3, 1427–1429.
24. Плетнев В. З. (1970) Канд. дис. «Конформация олигомерных циклических депсипептидов с регулярно чередующимися амино- и оксикислотными остатками».
25. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР, Сер. хим., 991–995.
26. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1975) Биоорган. химия, 1, 160–165.

27. Авотинъ Г. Я., Фомина Л. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1978) Биорган. химия, 5, 581-584.
28. Попов Е. М., Плетнев В. З., Евстратов А. В., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1970) Химия природн. соедин., 616-622.
29. Dobler M., Dunitz J. D., Kraewski J. (1969) J. Mol. Biol., 42, 603-606.
30. Hamilton J. A., Steinrauf L. K., Braden B. (1975) Biochem. and Biophys. Res. Commun., 64, 151-156.
31. Geddes A. J., Akrigg D. (1976) Acta crystallogr., B32, 3164-3171.
32. Pinkerton M., Steinrauf L. K., Dawkins P. (1969) Biochem. and Biophys. Res. Commun., 35, 512-518.
33. Bystrov V. F., Gavrilov Yu. D., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1977) Eur. J. Biochem., 78, 63-82.
34. Langs D. A., De Titta G. T. (1975) in: Tenth International Congress of Crystallography, Collected Abstracts, Abstract 02.2-14, Amsterdam, Netherlands.
35. De Titta G. T., Edmonds J. W., Langs D. A., Hauptman H. (1975) Acta crystallogr., A31, 472-479.

Поступила в редакцию
18.V.1979

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF *CYCLO*
[-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi)₂]-2H₂O**

PLETNEV V. Z., GALITSKY N. M., LANGS D. A., DUAX W. L.

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

The crystal structure of *cyclo*[-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi)₂] (C₄₀H₆₆N₆O₁₀) has been solved by X-ray direct method. The orthorhombic crystals belong to the *P*2₁2₁2₁ space group, the number of the molecules in the unit cell *Z* 4, cell dimensions are *a* 11,900, *b* 17,090, *s* 22,941 Å. The coordinates of the C, N, O atoms have been refined in anisotropic and of H atoms – in isotropic approach to standard (*R*) and weighted (*R_w*) factors 0.053 and 0.052, respectively. The molecule adopts an extended conformation with outward position of the side chains. It is characterized by the presence of two-fold pseudoaxis of symmetry. The carbonyl groups of the four valine residues are oriented towards the pseudo-axis, their O atoms being situated in the coigns of the slightly distorted tetrahedron.