



УДК 547.962:541.63

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ
БРАДИКИНИНПОТЕНЦИРУЮЩИХ ПЕПТИДОВ

VII *. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

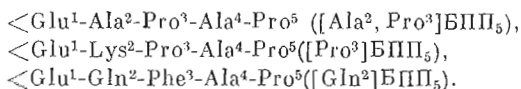
*Севастьянова Н. Н., Попов Е. М.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

На основе полуэмпирического метода атом-атомных потенциалов исследовано пространственное строение молекул следующих синтетических аналогов брадикинин-потенцирующего пентапептида (БПП₅): <Glu-Ala-Pro-Ala-Pro, <Glu-Lys-Pro-Ala-Pro и <Glu-Gln-Phe-Ala-Pro. Путем сопоставления конформационных возможностей природного соединения и его аналогов с экспериментальными данными об их биологической активности показано, что из возможных низкоэнергетических конформаций БПП₅ актуальными для ингибирования ангиотензинпревращающего фермента являются структуры с наиболее компактно упакованной основной цепью.

Ранее [1—4] нами были исследованы конформационные возможности природного брадикининпотенцирующего пептида <Glu¹-Lys²-Trp³-Ala⁴-Pro⁵ (БПП₅) и его синтетического аналога <Glu¹-Lys²-Phe³-Pro⁴-Pro⁵ ([Pro⁴]БПП₅). Первый имеет самую высокую ингибирующую активность (I₅₀ 0,05 мкг/мл) в отношении пептидилдипептидазы — фермента, катализирующего обращение ангиотензина I в повышающий кровяное давление ангиотензин II [5—7]. Второй пептид отличается от БПП₅ аминокислотными остатками в 3-м и 4-м положениях. Если замена -Trp³- на аналогичный по конформационным свойствам остаток Phe³ [8, 9] практически не сказывается на ингибирующей активности соединения, то замена -Ala⁴- на -Pro⁴- приводит к существенному изменению пространственного строения молекулы [Pro⁴]БПП₅ [3] и резкому снижению активности (I₅₀ 1,1 мкг/мл).

Различие в пространственной организации БПП₅ и [Pro⁴]БПП₅ касается не только геометрии предпочтительных конформаций. Оно проявляется в динамических свойствах молекул, в частности в характере влияния внешних условий на положение конформационного равновесия [1].

Продолжая поиск зависимости между структурой и функцией коротких брадикининпотенцирующих пептидов, мы рассмотрели пространственное строение еще трех синтетических производных БПП₅:



Методика расчета, обозначения, потенциальные функции, их параметризация, длины связей и валентные углы даны в работах [2, 10—15].

* Сообщение VI см. [1].

Относительная энергия (ккал/моль) и геометрические параметры (град) низкоэнергетических конформаций молекулы $\leq \text{Glu}^1\text{-Ala}^2\text{-Pro}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$

Шейп	Форма основной цепи	<Glu ¹		Ala ²			Pro ³			Ala ⁴			Pro ⁵		Уобщ
		ψ	φ	φ	ψ	χ	φ	ψ	χ	φ	ψ	χ	φ	ψ	
fefe	<i>R</i> ¹ - <i>B</i> ² - <i>R</i> ³ - <i>B</i> ⁴ - <i>R</i> ⁵	-54,0	-134,4	111,5	59,0	-60,0	-45,4	-148,6	80,9	57,1	-60,0	-47,0	0		
	<i>R</i> - <i>B</i> - <i>R</i> - <i>B</i> - <i>R</i>	-55,0	-80,4	148,8	59,9	-60,0	124,5	52,7	70,5	58,0	-60,0	-46,8	3,0		
eeef	<i>R</i> - <i>L</i> - <i>R</i> - <i>B</i> - <i>R</i>	-46,3	51,8	69,7	60,6	-60,0	-47,8	-92,6	147,3	59,5	-60,0	-46,8	2,7		
	<i>R</i> - <i>L</i> - <i>B</i> - <i>L</i> - <i>R</i>	-48,8	52,4	70,6	60,3	-60,0	128,5	52,1	69,1	60,8	-60,0	-47,5	4,1		
feee	<i>R</i> - <i>B</i> - <i>B</i> - <i>B</i> - <i>R</i>	-53,1	-79,1	147,6	59,7	-60,0	119,4	-93,6	147,0	59,6	-60,0	-46,2	3,3		
	<i>R</i> - <i>B</i> - <i>R</i> - <i>L</i> - <i>R</i>	-52,8	-85,2	146,3	60,0	-60,0	-40,3	53,1	68,9	59,2	-60,0	-47,0	3,3		
eeee	<i>R</i> - <i>L</i> - <i>B</i> - <i>B</i> - <i>R</i>	-48,6	52,6	69,9	60,2	-60,0	121,3	-76,8	146,2	59,2	-60,0	-44,0	4,4		
	<i>R</i> - <i>L</i> - <i>R</i> - <i>L</i> - <i>R</i>	-48,4	52,5	69,9	60,3	-60,0	-40,2	52,1	67,8	59,2	-60,0	-47,3	4,5		

Относительная энергия (ккал/моль) и геометрические параметры (град) низкоэнергетических конформаций молекулы $\leq \text{Glu}^1\text{-Lys}^2\text{-Pro}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5$

Шейп	Форма основной цепи	<Glu ¹		Lys ²					Pro ³		Ala ⁴			Pro ⁵		Уобщ
		ψ	φ	φ	χ ¹	χ ²	χ ³	χ ⁴	χ ⁵	φ	ψ	φ	ψ	χ	φ	
fefe	<i>R</i> ¹ - <i>B</i> ₂₁₂₁ ² - <i>R</i> ³ - <i>B</i> ⁴ - <i>R</i> ⁵	-54,5	-132,4	69,9	-168,2	72,5	67,6	67,7	175,1	-58,3	-75,4	148,0	59,0	-42,1	0	
	<i>R</i> - <i>B</i> ₂₁₂₂ ² - <i>R</i> - <i>B</i> - <i>R</i>	-54,8	-138,9	71,1	-171,9	71,8	68,3	176,1	175,2	-59,8	-117,4	150,4	62,6	-41,2	2,9	
feef	<i>R</i> - <i>B</i> ₂₂₁₁ ² - <i>B</i> - <i>L</i> - <i>R</i>	-52,7	-144,9	130,6	-168,9	-174,0	72,1	57,1	158,2	131,4	54,8	71,4	60,6	-43,3	2,8	
	<i>R</i> - <i>B</i> ₁₂₃₃ ² - <i>B</i> - <i>L</i> - <i>R</i>	-52,8	-147,6	133,4	61,8	-179,1	-64,7	-53,7	-162,9	126,9	55,9	71,6	60,6	-43,1	2,9	
	<i>R</i> - <i>B</i> ₁₂₁₁ ² - <i>B</i> - <i>L</i> - <i>R</i>	-52,8	-146,4	149,2	-176,2	65,5	67,4	69,1	175,1	139,0	55,3	68,7	60,5	-42,5	3,9	

Примечание. Двугранный угол φ остатка Pro во всех конформациях равен ~ -60,0 град.

Отсчет углов вращения φ , ψ и χ соответствует номенклатуре IUPAC — IUB [16]. Для оценки взаимодействий последовательности разделены на элементы основной цепи $b_n(C_n^\alpha H - CONH)$ и боковые цепи s_n .

$\langle Glu^1-Ala^2-Pro^3-Ala^4-Pro^5 \rangle$. Исходные приближения для минимизации энергии молекулы $[Ala^2, Pro^3]BPP_5$ сформированы из оптимальных конформаций фрагментов Ala-Pro, Pro-Ala и Ala-Pro-Ala, полученных в работах [14, 17]. В табл. 1 приведены геометрические параметры предпочтительных конформаций $[Ala^2, Pro^3]BPP_5$. Энергия структурных вариантов других возможных 12 шейпов превышает 7,5 ккал/моль, что связано с неблагоприятными контактами b_1-s_3 , s_2-s_3 , b_3-b_4 и b_4-s_5 , s_4-s_5 , которые возникают при *R*-состояниях остатков Ala^2 и Ala^4 , стоящих перед пролинами. Самые низкоэнергетические конформации молекул $[Ala^2, Pro^3]BPP_5$ и BPP_5 принадлежат одному и тому же шейпу (*feje*), но имеют различные формы основной цепи. Предпочтительность у BPP_5 структурных вариантов типа *R-B-B-L-R* объясняется тем, что дисперсионные взаимодействия алифатической части боковой цепи $-Lys^2-$ с участком $-Ala^4-Pro^5-$ более эффективны, если последний находится в форме *L-R*, а не в форме *B-R* [табл. 8 [2]]. С заменой $-Lys^2-$ на $-Ala^2-$ относительная энергия форм *R-B-R-B-R* и *R-B-B-L-R* определяется в основном монопептидным вкладом, в отношении которого преимуществом обладает форма с *B*-состоянием остатка Ala^4 .

$\langle Glu^1-Lys^2-Pro^3-Ala^4-Pro^5 \rangle$. Конформационный анализ этой молекулы проведен двумя независимыми способами, различающимися схемой расчета и выбором начальных приближений. Согласно первому, они формировались из низкоэнергетических конформаций фрагментов $\langle Glu^1-Lys^2$ (табл. 2 [2]) и $Pro^3-Ala^4-Pro^5$ [17]. Во втором случае в качестве исходных форм основной цепи $[Pro^3]BPP_5$ служили низкоэнергетические конформации $[Ala^2, Pro^3]BPP_5$ (табл. 1). В потенциальном поле каждой из них строились конформационные карты $\chi^1-\chi^2$ и $\chi^3-\chi^4$ остатка Lys^2 , с помощью которых определялись возможные ориентации боковой цепи лизина. Затем проводилась минимизация энергии при варьировании всех двугранных углов φ , ψ и χ молекулы. Оба способа расчета привели к полностью совпадающим результатам, что еще раз подтверждает независимость конформационного анализа от выбранной схемы расчета [18]. Полученные данные свидетельствуют о чрезвычайно резкой энергетической дифференциации конформационных состояний $[Pro^3]BPP_5$ по форме и шейпу. В широкий интервал 0—8,0 ккал/моль попали структурные варианты лишь двух форм основной цепи (табл. 2).

Как отмечалось выше, структуры типа *feje* являются лучшими по сравнению с другими возможными для молекулы $[Ala^2, Pro^3]BPP_5$ вариантами (табл. 1). При замене $-Ala^2-$ на $-Lys^2-$ разрыв в энергии возрастает из-за более эффективных в случае *feje* электростатических и дисперсионных взаимодействий боковой цепи лизина с элементами основной цепи. Такое же заключение следует из анализа молекулы BPP_5 , наиболее предпочтительные конформации которой также принадлежат шейпу *feje*. С ними могут конкурировать лишь представители шейпа *fffe*. Однако при замене $-Trp^3-$ на $-Pro^3-$, т. е. при переходе от природного пептида к его аналогу, структурные варианты *fffe* становятся маловероятными. Следовательно, выгодность конформаций типа *feje* в ряду молекул BPP_5 , $[Ala^2, Pro^3]BPP_5$ и $[Pro^3]BPP_5$ обусловлена наиболее плотной упаковкой основной цепи и образованием наиболее эффективных стабилизирующих взаимодействий между ее элементами и боковыми цепями. У $[Pro^3]BPP_5$ оба фактора действуют одновременно.

В глобальной конформации $[Pro^3]BPP_5$, имеющей форму основной цепи *R-B-R-B-R*, алифатическая часть боковой цепи остатка Lys^2 взаимодействует с элементами b_3 , b_4 участка $-Ala^4-Pro^5-$ [—4,8 ккал/моль), а его ϵ -аминогруппа образует сильную ионную пару с COO^- -группой остатка Pro^5 (—11,8 ккал/моль). У лучшей конформации другой формы (*R-B-B-*

Относительная энергия (ккал/моль) и геометрические параметры (град) низкоэнергетических конформаций молекулы $\langle \text{Glu}^1\text{-Gln}^2\text{-Phe}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5 \rangle$

Шейп	Форма основной цепи	$\langle \text{Glu}^1 \rangle$			$\langle \text{Gln}^2 \rangle$			$\langle \text{Phe}^3 \rangle$			$\langle \text{Ala}^4 \rangle$			$\langle \text{Pro}^5 \rangle$		$U_{\text{общ}}$
		Φ	Ψ	χ^1	χ^2	χ^3	Φ	Ψ	χ^1	χ^2	Φ	Ψ	χ	Φ	Ψ	
Iffe	$R^1\text{-}R_{333}^2\text{-}R_{11}^3\text{-}D^4\text{-}R^5$	-54,4	-99,0	-48,2	-51,0	-60,0	-80,0	-73,7	-33,9	60,0	87,3	-135,4	71,8	56,9	-48,0	0
	$H\text{-}K_{311}\text{-}R_{11}\text{-}B\text{-}R$	-57,5	-97,5	-51,7	180,0	60,0	80,0	-78,7	-23,6	64,0	87,3	-136,1	73,0	57,0	-47,8	0,1
	$H\text{-}H_{334}\text{-}R_{11}\text{-}B\text{-}R$	-53,2	-98,5	-47,8	-61,0	-59,9	99,4	-85,0	-32,7	63,9	87,3	-134,3	72,6	56,9	-48,0	0,7
	$R\text{-}K_{328}\text{-}R_{11}\text{-}B\text{-}R$	-54,9	-99,1	-47,8	-61,4	176,1	-118,4	-83,2	-33,6	64,0	87,6	-134,4	72,3	57,0	-48,0	1,2
	$R\text{-}R_{221}\text{-}R_{11}\text{-}B\text{-}R$	-55,9	-96,1	-47,7	180,0	180,0	100,0	-86,7	-35,3	64,0	87,0	-133,0	70,8	56,9	-48,0	1,4
fete	$R\text{-}R_{311}\text{-}R_{11}\text{-}B\text{-}R$	-44,0	-76,2	-45,5	-73,5	65,7	41,2	-89,9	-32,4	63,9	87,0	-131,9	75,8	56,8	-48,1	1,5
	$R\text{-}R_{318}\text{-}R_{11}\text{-}B\text{-}R$	-68,7	-84,2	-48,5	-78,3	68,4	-116,6	-85,6	-32,8	64,3	86,7	-136,0	72,7	56,7	-48,0	1,6
	$R\text{-}B_{211}\text{-}B_{31}\text{-}L\text{-}R$	-52,8	-96,4	135,2	175,9	58,3	54,1	-138,4	134,0	-58,1	88,5	48,9	63,0	60,4	-47,7	4,1
	$R\text{-}B_{211}\text{-}R_{31}\text{-}B\text{-}R$	-51,7	-97,5	137,6	179,2	58,3	42,7	-142,9	-56,7	-58,1	86,6	-112,5	105,7	57,8	-47,6	4,3

L-R) того же шейпа *fefe* ($U_{\text{общ}}$ 2,8 ккал/моль) энергия аналогичных взаимодействий равна соответственно $-8,9$ и $-7,3$ ккал/моль. Хотя суммарный стабилизирующий эффект этих взаимодействий в обеих конформациях при выбранных параметрах приблизительно одинаков, тем не менее, принимая во внимание неравномерные вклады дисперсионных и электростатических контактов, с увеличением полярности среды можно ожидать смещения равновесия $R-B-R-B-R \rightleftharpoons R-B-B-L-R$ вправо.

$\langle \text{Glu}^1\text{-Gln}^2\text{-Phe}^3\text{-Ala}^4\text{-Pro}^5 \rangle$. Анализ этой молекулы позволяет выяснить влияние замены остатка во 2-м положении на энергетическое распределение конформаций и, привлекая данные о физиологической активности, — на ингибирование заряженной ϵ -аминогруппы природного пентапептида. В табл. 3 представлены результаты расчета. Их сопоставление с данными о БПП₅ (табл. 9 [2]) показывает, что конформационное равновесие и того и другого соединения описывается структурными вариантами типа *fefe* и *fffe*. Однако у $[\text{Gln}^2]\text{БПП}_5$ равновесие смещено в сторону конформаций с более свернутой формой основной цепи шейпа *fffe*. Это связано с отсутствием целочисленного заряда у остатка во 2-м положении и, следовательно, с доминирующим вкладом дисперсионных взаимодействий в конформационную энергию. Последние эффективнее (вследствие сближенности N- и C-концов молекулы) по взаимодействиям пирролидинового кольца остатка Pro⁵ и пироглутаминового кольца $\langle \text{Glu}^1$ - между собой и с элементами основной цепи. В глобальной конформации $R-R_{333}\text{-}R_{11}\text{-}B-R$ молекулы $[\text{Gln}^2]\text{БПП}_5$ энергия этих взаимодействий равна соответственно $-1,0$, $-3,2$ и $-6,2$ ккал/моль. При этом боковая цепь -Gln^2 -направлена в сторону растворителя и не образует внутримолекулярных стабилизирующих контактов.

У конформаций $[\text{Gln}^2]\text{БПП}_5$ с формами основной цепи $R-B-B-L-R$ и $R-B-R-B-R$ шейпа *fefe* основной стабилизирующий вклад вносят контакты, образуемые боковой цепью глутамин. Однако они значительно слабее, чем у соответствующих конформаций молекулы БПП₅, т. е. при наличии -Lys^2 . Поскольку у всех низкоэнергетических структур $[\text{Gln}^2]\text{БПП}_5$ природа стабилизирующих сил одинакова, то при наблюдаемом достаточно большом различии конформаций шейпов *fefe* и *fffe* по энтальпии трудно ожидать смещения равновесия в сторону вариантов *fefe* при изменении среды.

Сопоставим изложенные в этом сообщении и полученные ранее результаты анализа пространственного строения молекул брадикининпотенцирующих пентапептидов с их способностью ингибировать пептидилдипептидазу и на этой основе попытаемся установить актуальное для данного физиологического процесса конформационное состояние пептидного ингибитора. Очевидно, постановка такой задачи имеет смысл при справедливости предположения о том, что ингибитор эффективно связывается с ферментом в наиболее низкоэнергетической для свободной молекулы конформации. Далее, следует иметь в виду, что выявление физиологически наиболее активной структуры БПП₅ при неизвестном строении рецептора затруднено тем, что в рассматриваемом ряду соединений модификация химического строения, как правило, приводит к изменению конформационных возможностей молекулы и одновременно затрагивает потенциально склонные к специфическому взаимодействию с ферментом остатки. Иными словами, замены аминокислот сказываются на характере как внутримолекулярных, так и межмолекулярных взаимодействий. Для строгого учета внутримолекулярных взаимодействий достаточно знать аминокислотную последовательность ингибитора. Количественная оценка межмолекулярных взаимодействий, т. е. конкретная реализация известных конформационных возможностей молекулы, требует также информации о структуре фермента. Не исключен случай, когда наиболее предпочтительная конформация того или иного синтетического аналога БПП₅ стерически комплементарна активному центру пептидилдипептидазы, но прочного комплекса тем не менее с ним не образует, поскольку его последовательность не со-

Ингибирующая активность и структура брадикининпотенцирующих пентапептидов

Обозначение	Пентапептид		Ингибирующая активность, I_{50} (мкг/мл) [5-7]	Основная цепь низкоэнергетических конформаций *	
	Последовательность	Шейп		Форма	
БПП ₅	<Glu ¹ -Lys ² -Trp ³ -Ala ⁴ -Pro ⁵	<i>feff</i> <i>fffe</i>	0,05	<i>R-B-B-L-R</i> (0), <i>R-R-R-B-R</i> (2,0)	<i>R-B-R-B-R</i> (2,2)
[Pro ⁴]БПП ₅	<Glu ¹ -Lys ² -Phe ³ -Pro ⁴ -Pro ⁵	<i>feee</i> <i>ffee</i>	1,10	<i>R-B-B-B-R</i> (0), <i>R-R-B-B-R</i> (3,5)	<i>R-R-L-B-R</i> (2,6)
[Pro ³]БПП ₅	<Glu ¹ -Lys ² -Pro ³ -Ala ⁴ -Pro ⁵	<i>feff</i>	1,10	<i>R-B-R-B-R</i> (0),	<i>R-B-B-L-R</i> (2,8)
[Ala ² , Pro ³]БПП ₅	<Glu ¹ -Ala ² -Pro ³ -Ala ⁴ -Pro ⁵	<i>feff</i> <i>eeff</i> <i>feee</i>	31,1	<i>R-B-R-B-R</i> (0), <i>R-L-B-B-R</i> (2,7) <i>R-B-B-B-R</i> (3,3)	<i>R-B-B-L-R</i> (3,0)
[Gln ²]БПП ₅	<Glu ¹ -Gln ² -Phe ³ -Ala ⁴ -Pro ⁵	<i>fffe</i> <i>feff</i>	0,36	<i>R-R-R-B-R</i> (0) <i>R-B-B-L-R</i> (4,1)	<i>R-B-R-B-R</i> (4,2)

* В скобках приведена относительная энергия самой предпочтительной конформации данной формы (ккал/моль).

держит остатки, необходимые для образования эффективных контактов с функциональными группами фермента. Возможна и прямо противоположная ситуация, приводящая к тому же результату. Поэтому, естественно, высказанные ниже соображения об активном для ингибирования конформационном состоянии БПП₅ носят отчасти гипотетический характер.

В табл. 4 приведены данные о пространственной организации исследованных пентапептидов и их способности ингибировать ангиотензинпревращающий фермент (I_{50}). Ранее [3] было показано, что причина резкого снижения активности [Pro⁴]БПП₅ связана главным образом с изменением конформационных возможностей молекулы. Такое же по эффективности действие оказывает замена остатка Trp³ у БПП₅ на -Pro³- (табл. 4). Однако в этом случае причина снижения активности не столь однозначна. У [Pro³]БПП₅ она может быть обусловлена как внутримолекулярными, так и межмолекулярными факторами или тем и другим одновременно. Первый заключается в том, что из двух альтернирующих структур БПП₅ шейпов *feje* и *ffje* молекула [Pro³]БПП₅ способна реализовать структуры лишь одного типа (*ffje*). Это обстоятельство приведет к ослаблению взаимодействий с пептидилдипептидазой при условии, что для ингибирования более актуальное состояние *ffje*, чем *feje*. Второй, внешний фактор будет иметь значение при существенной роли боковой цепи -Trp³- в стабилизации природного фермент-ингибиторного комплекса. На предрасположенность -Trp³- к межмолекулярным взаимодействиям указывает большая конформационная свобода остатка во всех низкоэнергетических структурах молекулы БПП₅ (табл. 7, 8 [2]). Поэтому замещение -Trp³- с его объемной и лабильной боковой цепью на жесткий пролин безусловно должно сказаться на комплексообразующей способности пентапептида даже при близкой геометрии активных форм основной цепи природной и синтетической молекулы.

Практически отсутствует ингибирующая способность у синтетического аналога [Ala², Pro³]БПП₅ (I_{50} 31,1 мкг/мл). Наряду с соображениями, высказанными в отношении [Pro³]БПП₅, это объясняется также заменой остатка во 2-м положении. Самые низкоэнергетические конформации молекул [Pro³]- и [Ala², Pro³]БПП₅ имеют однотипные формы основных цепей (табл. 1, 2, 4). Следовательно, можно заключить, что дополнительное значительное понижение активности вызвано отсутствием боковой цепи лизина. В свою очередь, это указывает на решающее значение -Lys²- в образовании комплекса БПП₅ с конвертирующим ангиотензин ферментом. Какие при этом взаимодействия наиболее важны — дисперсионные ли контакты алифатической части боковой цепи -Lys²- с гидрофобным участком активного центра или образование ее ε-аминогруппой ионной пары с противоположно заряженной группой рецептора? Отметим, что и то и другое межмолекулярное взаимодействие в большей степени должно дестабилизировать структуру пентапептида шейпа *feje* из-за более значительных вкладов в ее конформационную энергию по сравнению со структурой *ffje* электростатических и дисперсионных внутримолекулярных контактов боковой цепи лизина.

Замена остатка Lys² на глутамин незначительно сказывается на ингибирующей способности соединения (табл. 4). Следовательно, наличие межмолекулярной ионной пары с участием ε-аминогруппы лизина не является необходимым для образования устойчивого фермент-ингибиторного комплекса; для стабильности последнего более важны дисперсионные взаимодействия боковой цепи остатка во втором положении. В этом отношении различие остатков Lys² и Gln² не так значительно, как в отношении их долярных свойств. Ослабление электростатических взаимодействий повлияло на внутримолекулярные конформационные свойства [Gln²]БПП₅. Доминирующую предпочтительность у пентапептида приобрели конформации со свернутой формой основной цепи *R-R-R-B-R* (*ffje*) (табл. 3, 4), которые у природного пентапептида уступали конформациям типа *feje*

вследствие менее эффективных электростатических взаимодействий (табл. 8 [2]). Результаты расчета дают основание полагать, что у БПП₅ конформационное равновесие подвижно, смещаясь в сторону *R-B-B-L-R* (*R-B-R-B-R*) или *R-R-R-B-R* при изменении полярности окружения. У [Cln²]БПП₅ в связи с ослаблением электростатических взаимодействий и одинакового характера влияния внешних условий на стабильность структурных вариантов тех же типов положение равновесия более консервативно и, по-видимому, всегда смещено в сторону *R-R-R-B-R* (*fffe*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Севастьянова Н. Н., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ брадикининпотенцирующих пептидов. VI. Подвижность основных и боковых цепей низкоэнергетических конформаций БПП₅ и Pro⁴-БПП₅.— Биоорганич. химия, 1981, т. 7, № 2, с. 189–198.
2. Севастьянова Н. Н., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ брадикининпотенцирующих пептидов. III. <Glu-Lys-Trp-Ala-Pro.— Биоорганич. химия, 1978, т. 4, № 8, с. 997–1016.
3. Севастьянова Н. Н., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ брадикининпотенцирующих пептидов. IV. <Glu-Lys-Phe-Pro-Pro.— Биоорганич. химия, 1979, т. 5, № 1, с. 11–23.
4. Sevastjanova N. N., Popov E. M. The spatial structures of several bradykininpotentiating peptides.— J. Mol. Struct., v. 65, p. 125–140.
5. Ondetti M. A., Williams N. J., Sabo E. F., Pluscec J., Weaver E. R., Kocy O. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by analogs of peptides from *Bothrops jararaca* venom.— in: Progress in Peptide Research. Gordon and Breach. New York: 1972, p. 251.
6. Chusman D. W., Pluscec J., Williams N. J., Weaver E. R., Sabo E. F., Kocy O., Cheung H. S., Ondetti M. A. Inhibition of angiotensinconverting enzyme by analogs of peptides from *Bothrops jararaca* venom.— Experientia, 1973, v. 29, p. 1032–1035.
7. Ferreira S. H., Bartelt D. C., Greene L. J. Isolation of bradykininpotentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom.— Biochemistry, v. 9, № 3, p. 2583–2594.
8. Scheraga H. A. Calculations of conformations of polypeptides.— Adv. phys. org. Chem., v. 6, № 1, p. 103–184.
9. Липкин Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. Теоретическое исследование конформаций метиламида N-ацетил-L-фенилаланина.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1970, № 2, с. 315–321.
10. Архипова С. Ф., Севастьянова Н. Н., Липкин Г. М., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ брадикининпотенцирующего пептида <Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro. I.— Биоорганич. химия, 1977, т. 3, № 3, с. 335–347.
11. Belle I., Montagnat M., Bellocq A. M. Analyse conformationnelle de l'hormone hypothalamique TRF de liberation de la thyreostimuline.— C. R. Acad. Sci., Ser. C, 1972, v. 275, № 8, p. 472–476.
12. Липкин Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. Теоретическое исследование конформаций метиламида N-ацетил-L-аланина в различных средах.— Ж. структурн. химии, 1970, т. 11, № 1, с. 121–126.
13. Жоров В. С., Попов Е. М., Говырин В. А. Теоретический конформационный анализ метиламида N-ацетил-L-лизина.— Молекулярн. биология, 1975, т. 9, № 3, с. 415–425.
14. Плетнев В. З., Громов Э. П., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ метиламидов N-ацетил-L-аланил-L-пролина и N-ацетил-L-пролил-L-аланина.— Химия природн. соедин., 1975, № 5, с. 618–626.
15. Липкин Г. М., Архипова С. Ф., Будковская В. Н., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ метиламидов N-ацетил-L-глутаминовой кислоты и N-ацетил-L-глутаминна.— Молекулярн. биология, 1974, № 6, с. 902–912.
16. IUPAC — IUB Commission on biochemical nomenclature. Abbreviations and symbols for the description of the conformation of polypeptide chains.— Biochem. J., 1974, v. 121, № 4, p. 577–585.
17. Громов Э. П., Плетнев В. З., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ метиламида N-ацетил-L-аланил-L-пролил-L-аланина.— Химия природн. соедин., 1975, № 5, с. 626–630.
18. Севастьянова Н. Н., Попов Е. М. Теоретический конформационный анализ брадикининпотенцирующих пептидов. V. <Glu-Asn-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro.— Биоорганич. химия, 1980, т. 6, № 4, с. 547–562.

Поступила в редакцию
9.IX.1980

**THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS
OF BRADYKININ-POTENTIATING PEPTIDES.
VII. SYNTHETIC ANALOGS**

SEVASTIJANOVA N. N., POPOV E. M.

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

Spatial structure of (Glu-Ala-Pro-Ala-Pro, (Glu-Lys-Pro-Ala-Pro and (Glu-Gln-Phe-Ala-Pro, synthetic analogs of the bradykinin-potentiating peptide, has been investigated by the semi-empirical method of atom-atom potentials. A comparison of conformational possibilities for the natural compound and its analogs with the experimental data on biological activity selects from the low-energy conformations the structure with the most compact packing of the backbone as the most preferable for the inhibition of the angiotensin-converting enzyme.
