



УДК 547.962:541.63

КОНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА
ДЕЙСТВИЯ БРАДИКИНИНАI. КОНФОРМАЦИИ МОЛЕКУЛЫ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ
С РЕЦЕПТОРАМИ ТИПОВ B_1 И B_2

Никифорович Г. В., Подицкий Л. У.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

С помощью полуэмпирического конформационного анализа найдены наборы низкоэнергетических структур брадикинина и его аналогов, обладающих высоким или низким сродством к рецепторам типа B_1 (аорта кролика) или B_2 (матка крысы, подвздошная кишка морской свинки и кошки), и показано, что соответствующие этим двум типам рецепторов «биологически активные» конформации брадикинина различаются между собой. Основным элементом различия является характер ориентации остатков в положениях 8 и 9 относительно N-концевой части молекулы: в «биологически активной» конформации для рецепторов типа B_1 сближенной с C-концевым карбоксилдом оказывается α -аминогруппа, а для рецепторов типа B_2 — также и гуанидиновая группа остатка Arg¹.

Исследование проблемы гетерогенности специфических рецепторов олигопептидного биорегулятора брадикинина, пептида с последовательностью Arg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷-Phe⁸-Arg⁹ получило в последние годы значительное развитие благодаря усилиям группы канадских фармакологов во главе с Д. Реголи (например, [1–5]). Основные результаты их работ, суммированные в обзоре [6], позволяют сделать вывод о существовании по крайней мере двух типов специфических рецепторов брадикинина для различных органов и тканей. Рецепторы типа B_1 представлены в таком органе, как аорта кролика, и являются специфическими в первую очередь для [des-Arg⁹] брадикинина, каллидина ([Lys] брадикинина) и [des-Arg¹⁰] каллидина; сродство самого брадикинина к рецепторам B_1 несколько понижено (табл. 1).

Обнаружен также эффективный конкурентный антагонист миотропного действия на аорту кролика как брадикинина, так и [des-Arg⁹] брадикинина — [Leu-OMe⁸, des-Arg⁹] брадикинина [1, 4, 6]. В то же время гладкомышечные ткани матки крысы, подвздошной кишки морской свинки и кошки, обладающие отчетливой реакцией на брадикинин, практически нечувствительны к [des-Arg⁹] брадикинину. [Leu-OMe⁸, des-Arg⁹] брадикинин также не проявляет на этих органах свойства конкурентного антагониста брадикинина [2, 5, 6], что свидетельствует о наличии в указанных гладкомышечных препаратах рецепторов иного типа — B_2 . Гораздо сложнее механизм инициации депрессорной реакции на брадикинин *in vivo*. В работе [5] показано, что понижение давления крови у кролика связано с действием брадикинина не только на рецепторы типов B_1 и B_2 , но и, возможно, на другие (B_3 ?), через которые осуществляется, например, воздействие на синтез простагландинов.

Обсуждая структурные особенности молекулы брадикинина, необходимые для специфического связывания с рецепторами, авторы обзора [6] констатируют лишь факт утраты молекулой сродства к рецепторам B_2 после элиминирования C-концевого ионогенного остатка. Однако следствием подобного элиминирования может быть также изменение конформационных возможностей молекулы, способное привести к различию конформаций, характерных для связывания с различными типами рецепторов (так называемых биологически активных конформаций). Установить, какие именно конформации молекулы необходимы для связывания с тем

Результаты тестирования митропной активности некоторых аналогов брадикинина и [des-Arg⁹]брадикинина (по данным [1, 4, 6-9])

Аналог брадикинина	Рецепторы B ₁		Рецепторы B ₂			
	аорта кролика ^{1*}		подвздошная кишка кошки ^{1*}		матка крысы ^{2*} , %	подвздошная кишка морской свинки ^{2*} , %
	α	pD ₂	α	pD ₂		
Брадикинин	1,0	6,22	1,0	8,47	100	100
[des-Arg ⁹]-	1,0	7,29	1,0	5,67	0,96	0
Lys-	1,0	7,27	1,0	8,42	50-66	
[Ala ⁵ , des-Arg ⁹]-	1,0	6,03				
[D-Phe ³ , des-Arg ⁹]-	-	-				
[Ala ⁸ , des-Arg ⁹]-	-	4,78				
[D-Phe ⁸ , des-Arg ⁹]-	1,0	7,89				
[Ala ¹]-	-	3,52	-	5,27	0,29	<0,06
[MeArg ¹]-						61
[Ala ²]-			1,0	6,80	~0,3	~0,6
[Ala ³]-	-	4,23	1,0	8,37	100	100
[Ala ⁴]-			-	5,17	<0,06	<0,06
[D-Ala ⁴]-					0,01	
[Pro ⁴]-						<0,125
[Sar ⁴]-					0,125	0,2-0,4
[Ala ⁵]-	-	4,05	-	5,69	0,1	0,05
[D-Phe ⁵]-			1,0	6,99	4,6	6,2
[MePhe ⁵]-					0,3	1,0
[Ala ⁶]-			1,0	7,92	10	20
[Gly ⁶]-					10-100	33-100
[D-Ala ⁶]-						0,7 ^{3*}
[Sar ⁶]-					<0,06	<0,06
[Ala ⁷]-			1,0	6,70	1,2	1,0
[Ala ⁸]-	-	4,26	-	-	0,06	0,1
[D-Phe ⁸]-			1,0	7,25	1,7	0,1
[MePhe ⁸]-						1,5
[Ala ⁹]-	0,53	6,32	-	5,52	~0,01	0,12
[MeArg ⁹]-						0,5

^{1*} Дифференцированная оценка.^{2*} Недифференцированная оценка (в процентах к активности брадикинина).^{3*} Тестирование на подвздошной кишке кошки.

или иным типом рецепторов, было бы весьма полезно для практических перспектив направленного синтеза аналогов пептидных биорегуляторов с выраженной селективностью действия (см. также [10]). В связи с этим основной целью настоящей работы является попытка выделения и описания подобных конформаций для молекулы брадикинина.

Конформации брадикинина. Набор низкоэнергетических структур пептидного остова молекулы брадикинина был получен средствами полупирического конформационного анализа в соответствии со схемой расчета, приведенной в табл. 2. «Жесткая» геометрия молекулы с *транс*-конформацией пептидных групп (включая остатки Pro) и система потенциальных функций не отличались от использованных в работах [13] и [14] соответственно. Результаты расчета — 12 типов структур пептидного остова, удовлетворяющие, после уточнения расположения боковых цепей, критерию $\Delta U \leq 10$ ккал/моль, описаны в табл. 3.

В наборе структур табл. 3 присутствуют лишь два типа конформаций пептидного остова, обнаруженных в ранней работе по теоретическому конформационному анализу молекулы брадикинина [13]: структуры *VVBNBVRBV* (наиболее низкоэнергетическая) и *VVBNBVRRV*. Остальные структуры, найденные в работе [13], оказались не удовлетворяющими принятому в табл. 3 энергетическому критерию. Такое расхождение, по нашему мнению, объясняется тем, что в работе [13] для отбора низкоэнергетических структур используется алгоритм «поостаточного наращивания» пептидной цепи с последовательным ограничением количества конформаций, рассматриваемых на каждом этапе. При таком алгоритме

Схема поиска стабильных структур пептидного остова молекулы брадикинина

Этап	Объект расчета *	Содержание этапа	Кол-во рассмотренных структур	Критерий отбора **, ккал/моль	Кол-во отобранных структур остова
1	RPPGAAPAR	Оценка энергии электростатических взаимодействий ионогенных групп (E^{ion}) и энергии ближних взаимодействий в остове ($E^{ост}$). Алгоритм описан в [11]	5184	≤ 20	292
2	RPPGAAPAR	Расчет конформационной энергии и уточнение расположения боковых цепей остатков Arg. Алгоритм описан в [12]	292	≤ 15	86
3	RPPGFSPFR	Расчет конформационной энергии и уточнение расположения боковых цепей остатков Phe ⁵ , Ser ⁶ и Phe ⁸ . Алгоритм описан в [12]	86	≤ 10	12

* Однобуквенные обозначения аминокислот: R — Arg, P — Pro, G — Gly, A — Ala, F — Phe, S — Ser.

** $\Delta(E^{ion} + E^{ост})$ — для этапа 1, ΔU — для этапов 2 и 3.

велика вероятность отбросить структуры, которые могли бы быть стабилизированы эффективными взаимодействиями N- и C-концевых ионогенных остатков молекулы брадикинина. Кроме того, в работе [13] отбор низкоэнергетических структур брадикинина вплоть до последнего этапа проводился в предположении деионизации α -аминогруппы, C-концевого карбоксила и обеих гуанидиновых групп. Между тем в сообщении [15] на примере молекулы тафдина показано, что конформационные возможности олигопептида при «посадке» на линофильную биофазу рецептора более адекватно описываются результатами расчета, выполняемого в предположении ионизации ионогенных групп молекулы.

Выбор иной схемы отбора низкоэнергетических структур, приведенной в табл. 2, обеспечивает, очевидно, более полную возможность учета эффективного электростатического взаимодействия ионогенных групп. Тем не менее нельзя утверждать, что только этот фактор определяет отбор структур табл. 3 как низкоэнергетических. Напротив, дополнительный расчет, проведенный для 55 структур молекулы, удовлетворяющих, по результатам последнего этапа табл. 2, критерию 20 ккал/моль, показал, что и в случае деионизации ионогенных групп большинство структур табл. 3 остаются в числе низкоэнергетических. При этом в набор низкоэнергетических структур входят еще три структуры, найденные в работе [13] (рис. 1). В работе [16] было показано, что расчетные структуры работы [13] (в том числе и отмеченные на рис. 1) хорошо согласуются с данными физико-химического эксперимента.

Конформация брадикинина, характерная для связывания с рецепторами типа B₁. Вариант процедуры выделения «биологически активных» конформаций олигопептидов, заключающийся в отыскании низкоэнергетических структур пептидного остова, общих для природного олигопептида и его аналогов с высоким сродством к специфическим рецепторам, подробно описан нами в сообщениях [10, 12]. В данном случае высоким сродством к рецепторам типа B₁ обладают аналоги [des-Arg⁹]- и [D-Phe⁸, des-Arg⁹]брадикинин. Можно полагать, что соответствующими «биологически активными» конформациями будут низкоэнергетические структуры, общие для этих двух соединений и, по-видимому, брадикинина. Поиск наборов низкоэнергетических структур [des-Arg⁹]- и [D-Phe⁸, des-Arg⁹]брадикинина осуществлен аналогично схеме, приведенной в табл. 2; результаты описаны в табл. 4 и 5. В результате расчета были найдены три низкоэнергетические структуры пептидного остова, общие для молекул

Остаток	Угол	Тип структуры остова											
		ВВВВВВВВ	ВВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ	ВВВВВВ
Arg	φ	-123	-126	-126	-124	-125	-121	-125	-125	-127	-116	-122	-111
	ψ	128	153	130	-161	132	157	160	133	133	146	135	128
	χ ₁	-177	-75	-174	179	-163	-70	-77	-145	-145	-77	-161	-164
	χ ₂	175	175	177	179	179	172	172	179	180	-177	165	-157
Pro	φ	175	-62	179	176	176	-67	-178	140	140	-62	157	161
	ψ	-117	152	-94	-155	100	138	-95	139	140	140	-153	-96
	χ ₁	121	145	141	141	134	142	122	134	137	112	135	123
	χ ₂	143	-31	138	157	-32	144	144	144	-29	145	-38	-27
Gly	φ	81	-69	87	87	-52	96	78	95	50	45	-43	102
	ψ	-79	-47	-91	-48	-46	-46	-78	-50	-49	-49	-47	22
	χ ₁	-119	-76	-140	-89	-92	-87	-123	-77	-128	-92	-128	-134
	χ ₂	147	-56	151	-24	-55	-26	143	118	118	-40	83	-49
Phe	φ	171	-164	178	-60	-60	173	175	159	-60	-60	-60	-58
	ψ	81	89	78	92	93	77	82	85	92	92	92	95
	χ ₁	-144	-146	-128	-145	-167	-117	-133	-125	40	-143	53	-125
	χ ₂	131	122	136	135	119	133	123	123	87	124	109	138
Ser	φ	-66	75	163	55	179	65	162	60	180	-61	-178	179
	ψ	92	100	98	100	99	101	100	101	100	100	100	100
	χ ₁	-29	-30	-27	-26	105	-44	-33	-42	119	158	-29	118
	χ ₂	-128	-129	-81	-113	-157	-155	-85	-146	-151	60	-106	-142
Pro	φ	166	149	-47	169	143	-42	138	-26	142	133	154	170
	ψ	46	61	-63	61	178	56	-59	60	162	-64	-59	-92
	χ ₁	86	91	95	87	82	104	96	94	84	93	90	-92
	χ ₂	-103	51	-444	-149	82	104	96	94	84	93	90	-92
Arg	φ	137	35	133	148	-126	-143	103	42	-124	-86	-124	-117
	ψ	-162	-75	-77	-64	138	108	103	84	137	146	142	141
	χ ₁	-142	178	-79	121	-162	-77	-67	-78	-161	-80	-165	-78
	χ ₂	72	-178	82	-160	-113	176	142	180	-115	180	-113	-179
ΔU, ккал/моль	φ	-104	98	-106	100	-100	-175	97	180	78	-100	87	-100
	ψ	0,0	2,9	2,9	3,1	4,6	7,8	7,9	8,2	8,3	8,6	8,9	9,7
	χ ₁												
	χ ₂												

* В случае C-концевого аминокислотного остатка идентификатор В обозначает как локальный минимум В, так и Я (вследствие симметрии профиля потенциала вращений C-концевого карбоксила вокруг угла φ).

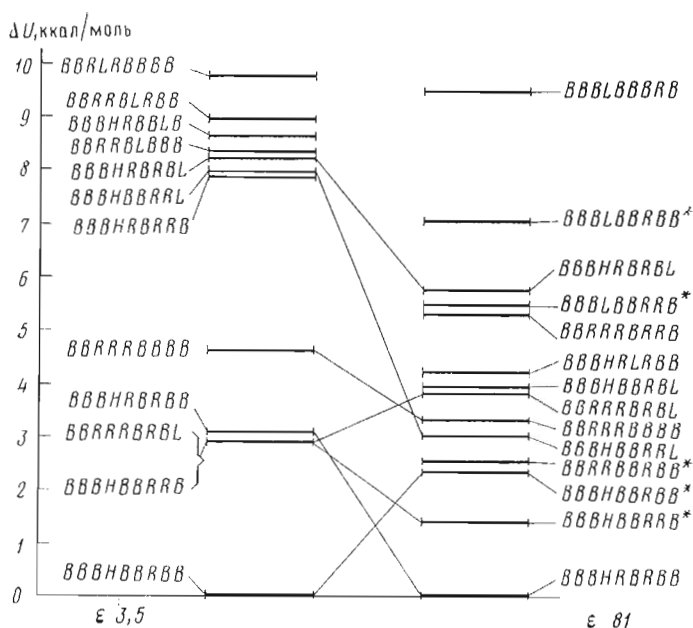


Рис. 1. Перераспределение иерархии структур молекулы брадикинина при изменении значения ϵ с 3,5 на 81 (моделирование эффекта гидратации попогочных групп). Звездочками отмечены структуры, найденные расчетом в работе [13]

[des-Arg⁹] и [D-Phe³, des-Arg⁹] брадикинина: *BBRRBLBL*, *BBRRRBLL* и *BBBHRBBL*.

Указанные структуры относятся к одному и тому же типу пространственной организации пептидного остова, поскольку различия между ними сводятся к поворотам на $\sim 180^\circ$ плоскостей пептидных групп между остатками Phe³-Ser⁶ (конформация остова дипептида типа *RB* переходит в *BL*) или Pro³-Gly⁴ (*RR* → *BH*). Действительно, сопоставление соответствующих расстояний между C^α-атомами (табл. 6) показывает, что разброс ни в одном случае не превышает 2 Å; во всех трех структурах сравнительно более приближенными оказываются остатки в положениях 3–7, 3–6 и 1–8, а более удаленными — остатки 4–8, 5–8 и 1–4.

Поскольку набор низкоэнергетических конформаций молекулы брадикинина (табл. 3) включает в себя лишь одну структуру пептидного остова — *BBBHRBBLB* (рис. 2а), согласующуюся с одной из трех описанных конформаций N-концевого октапептида, можно полагать, что именно эта структура реализуется при связывании брадикинина с рецепторами типа *B*₁. Наиболее характерной деталью структуры, изображенной на рис. 2а, является ее квазицикличность со сближением α-аминогруппы и C-концевого карбоксила; структуры такого типа не были обнаружены расчетом работы [13].

Конформация брадикинина, характерная для связывания с рецепторами типа *B*₂. Как показано в работах [10, 17], сведения о возможных «биологически активных» конформациях олигопептидов в некоторых случаях удается получить с помощью данных о недифференцированных оценках активности аналогов природного пептида с измененными локальными стерическими условиями. Наиболее информативны в этом отношении данные биологического тестирования аналогов, полученных единичными заменами на N-метиламинокислотные остатки (см. также [12]). Подобные замены не изменяют характер боковой цепи (или ее ориентации, как при заменах на энантиомеры), поэтому понижение величины недифференцированной оценки биологической активности аналога можно связывать непосредственно с понижением сродства к рецепторам, обусловленного, в свою очередь, стерическим «запрещением» конформации типа *R* остова

Низкоэнергетические структуры молекулы [des-Arg⁹]брадикинина

Остаток	Угол	Тип структуры остова									
		BBBBBB	BBBHRBL	BBBHRBR	BBBHLRB	BBRRBRB	BBRRBLR	BBRRBLB	BBBHRBR	BBBBBRB	BBRRRBL
Arg	φ	-126	-136	-135	-124	-139	-128	-135	-137	-131	-115
	ψ	141	151	143	127	149	137	155	143	152	142
	χ ₁	-87	-160	54	-80	47	-138	56	48	62	-56
	χ ₂	-176	-176	159	-156	-170	178	-155	-169	148	167
	χ ₃	-86	140	70	91	168	176	175	-174	-68	-55
	χ ₄	145	151	132	137	177	159	-138	151	131	-94
Pro	ψ	135	120	129	117	134	127	139	132	147	131
Pro	ψ	-33	160	142	127	-32	-35	-32	175	-178	-17
Gly	φ	-55	107	80	129	-49	-44	-39	106	-68	-40
	ψ	-38	-77	-74	-96	-43	-55	-47	-67	72	-46
Phe	φ	-99	-88	-118	-104	-91	-135	-140	-95	-145	-118
	ψ	-58	-21	125	-27	-47	130	127	-13	-47	-35
	χ ₁	-60	81	180	160	-60	80	61	60	-76	41
	χ ₂	100	99	-100	80	100	100	99	-97	99	-93
Ser	φ	-162	-146	-141	46	-153	43	49	-134	-108	-166
	ψ	113	97	132	91	124	95	109	134	146	124
	χ ₁	60	-99	60	60	-160	-160	-179	61	161	180
	χ ₂	-80	180	100	180	-140	-80	161	100	-160	180
Pro	ψ	84	137	-27	-47	-23	-33	167	-44	-30	151
Phe	φ	-131	34	-144	-132	-152	-132	38	-147	-107	19
	ψ	140	97	150	153	153	146	95	137	156	91
	χ ₁	-83	-59	40	60	40	-60	-59	60	-41	-59
	χ ₂	-99	98	100	100	-100	100	99	-82	100	99
ΔU, ккал/моль		0,0	5,3	5,4	6,1	7,5	8,1	8,3	8,4	8,5	8,6

остатка, предшествующего замещаемому. Другие причины снижения сродства — например, относительное увеличение объема и гидрофобности замещаемого остатка — могут, очевидно, проявляться при заменах остатков с малым объемом (например, Gly → Sar).

В табл. 1 описаны аналоги брадикинина с заменами на N-метиламинокислоты в положениях 1, 4, 5, 6, 8 и 9. Все они, за исключением соединения [MeArg¹]брадикинина, утрачивают активность при тестировании на органах, содержащих рецепторы типа B₂. Однако предположить наличие конформации остова типа R у предшествующих замещенным остатков можно, по-видимому, лишь в случае аналогов [Sar⁶]брадикинин (с учетом сохранения активности многими аналогами, замещенными в положении 6, в том числе и [Gly⁶]брадикинином), [MePhe⁸]- и [MeArg⁹]брадикинина. В то же время более вероятной причиной потери активности [Sar⁴]- и [MePhe⁵]брадикинином можно считать именно увеличение объема и гидрофобности пептидной цепи в районе остатка 4. Как видно из табл. 1, остаток Gly⁴ не может быть замещен без утраты активности также на L- или D-аланин. (Интересно, что такие же замены остатка Gly³ в молекуле энкефалина также приводят к неактивным аналогам [18]).

Таким образом, можно полагать, что в данном случае «биологически активные» конформации брадикинина должны характеризоваться структурами типа R для остатка аминокислот в положениях 5, 7 и 8. С другой стороны, в табл. 3 описана лишь одна подобная конформация молекулы — структура BBBHRBRB (рис. 2б). Представление о такой «биологически активной» конформации позволяет также объяснить падение активности

Низкоэнергетические структуры молекулы [*D*-Phe⁸, des-Arg⁹]брадикинина

Остаток	Угол	Тип структуры остова									
		BBBBLBBL	BBRRBLBL	BBRLRBBL	BBBHRBBL	BBRRRBBL	BBBLBBBL	BBRRBLRL	BBBRRBBL	BBBHRBBL	BBBFBBL
Arg	φ	-134	-140	-124	-122	-123	-121	-124	-130	-136	-124
	ψ	108	147	122	157	144	131	157	151	154	134
	χ ₁	-82	-71	-158	-91	-62	-142	-81	65	49	-79
	χ ₂	-160	167	-93	-175	179	180	177	146	-157	179
	χ ₃	79	-72	180	-74	-61	180	-100	-64	177	-179
Pro	ψ	151	135	127	121	129	115	129	140	120	134
	φ	143	-31	-26	154	-27	142	-40	173	162	-41
Gly	φ	88	-57	110	89	-62	62	-44	-77	86	-61
	ψ	44	-53	27	-53	-50	59	-54	56	-62	-61
Phe	φ	39	-127	-137	-91	-88	-144	-132	-147	-82	-138
	ψ	80	120	-50	-12	-60	146	107	-47	-38	137
	χ ₁	-160	-60	-60	-60	-60	-179	-60	-64	-61	179
	χ ₂	90	93	99	94	93	80	91	99	98	89
Ser	φ	-139	45	-135	-141	-154	-33	50	-110	-146	-119
	ψ	128	81	145	147	114	138	103	143	100	113
	χ ₁	180	180	60	-41	180	-60	180	45	-61	-61
	χ ₂	180	180	180	100	80	180	160	180	180	180
Pro	ψ	152	142	148	-22	129	139	-37	140	131	116
<i>D</i> -Phe	φ	115	62	141	151	54	135	17	142	58	39
	ψ	47	86	55	44	80	45	67	40	80	55
	χ ₁	60	61	60	80	61	60	61	61	78	79
	χ ₂	90	78	78	84	79	84	85	80	81	81
Δ <i>U</i> , ккал/моль		0,0	1,1	1,1	1,2	2,0	2,3	4,4	5,0	8,5	9,1

Таблица 6

Расстояния между C^α-атомами (Å) для общих конформаций остова молекул [des-Arg⁹]- и [*D*-Phe⁸, des-Arg⁹]брадикинина

Конформация остова	Номера остатков, между которыми рассчитывалось расстояние							
	1—4	2—5	3—6	4—7	5—8	1—5	2—6	3—7
<i>BBRRBLBL</i>	8,3	6,2	6,0	7,4	9,2	7,6	7,3	4,6
<i>BBRRRBBL</i>	8,2	6,6	4,2	7,0	9,8	8,2	6,0	3,4
<i>BBBHRBBL</i>	9,3	7,3	4,9	5,8	9,7	8,9	5,8	4,3
Конформация остова	Номера остатков, между которыми рассчитывалось расстояние							
	4—8	1—6	2—7	3—8	1—7	2—8	1—8	
<i>BBRRBLBL</i>	10,2	7,3	6,5	6,9	6,6	7,2	5,8	
<i>BBRRRBBL</i>	9,8	6,5	5,2	6,5	5,7	6,0	4,5	
<i>BBBHRBBL</i>	8,7	6,0	6,7	5,6	6,8	6,7	5,7	

аналога [*D*-Ala⁶]брадикинина стерическим «запрещением» конформации типа *B* в положении 6 для *D*-аминокислотного остатка. Кроме того, конформации типа *R* являются допустимыми, но стерически напряженными для *D*-аминокислотных остатков. Это, возможно, объясняет некоторое снижение сродства аналогов [*D*-Phe⁵]- и [*D*-Phe⁸]брадикинина к рецепторам

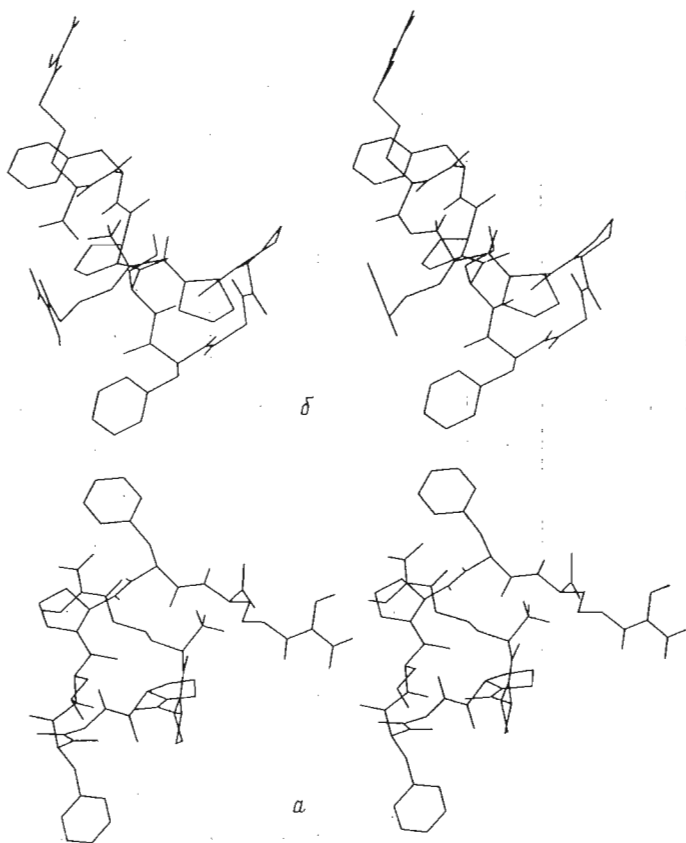


Рис. 2. «Биологически активные» структуры молекулы брадикинина для рецепторов типа B_1 (а) и B_2 (б)

типа B_2 . С методической точки зрения интересно, что рассмотренный вариант применения описанного ранее [10] способа ограничения возможного круга «биологически активных» конформаций молекулы приводит к выделению единственной структуры подобного рода, между тем в других случаях (см., например, [12]) результат оказывается не столь однозначным.

Поскольку типы структур пептидного остова конформаций, приведенных на рис. 2, совпадают для первых шести остатков, различия в их пространственной организации сводятся к различиям в ориентации остатков Phe⁸ и Arg⁹ относительно N-концевой части молекулы. В результате в конформации, изображенной на рис. 2б, с С-концевым карбоксилем оказываются сближенными не только α -аминогруппа (как на рис. 2а), но и гуанидиновая группа остатка Arg¹. Сближение гуанидиновой группы остатка Arg¹ и С-концевого карбоксила отмечалось также для многих конформаций, найденных в работе [13], однако структура, приведенная на рис. 2б, в этой работе не была обнаружена.

Итак, данные полуэмпирического конформационного анализа в сочетании с результатами биологического тестирования аналогов брадикинина на различных органах позволяют утверждать, что «биологически активные» конформации молекулы брадикинина, характерные для связывания с рецепторами типа B_1 и B_2 , различаются по своей пространственной организации. Этот вывод не является альтернативой предположения о непосредственном участии боковой цепи остатка Arg⁹ в обеспечении связывания лиганда с рецепторами типа B_2 [6]. Более того, без такого предположения трудно объяснить снижение сродства к этим рецепторам [des-Arg⁹] брадикинина, в наборе низкоэнергетических структур которого содержится также конформация *BBHRBRB* (табл. 4), соответствующая

«биологически активной» конформации брадикинина для рецепторов типа B_2 . В то же время именно различия «биологически активных» конформаций брадикинина, выявленные в настоящей работе, могут оказаться определяющим фактором для механизмов действия конформационно-ограниченных (например, циклических [19, 20]) аналогов брадикинина.

Авторы выражают глубокую благодарность Г. И. Чипенсу и Ф. К. Му-тулису за постоянный интерес к работе и весьма полезное обсуждение результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Regoli D., Barabé J., Park W. K. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1977, v. 55, p. 855–867.
2. Barabé J., Drouin J.-N., Regoli D., Park W. K. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1977, v. 55, p. 1270–1285.
3. Regoli D., Marceau F., Barabé J. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1978, v. 56, p. 674–677.
4. Drouin J.-N., Gaudreau P., St-Pierre S., Regoli D. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1979, v. 57, p. 562–566.
5. Barabé J., Marceau F., Thériault B., Drouin J.-N., Regoli D. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1979, v. 57, p. 78–91.
6. Regoli D., Barabé J. Pharmacol. Rev., 1980, v. 32, p. 1–46.
7. Шредер Э., Любке К. Пептиды, т. 2. М.: Мир, 1969, с. 158–174.
8. Stewart J. M. In: Bradykinin, kallidin and kallikrein. Handbook Exper. Pharmacol., v. 25 (supplement) / Ed. Erdős E. G. Springer-Verlag, 1979, p. 227–272.
9. Mazur R. H., James P. A., Tyler D. A., Hallinan E. A., Sanner J. H., Schulze R. J. Med. Chem., 1980, v. 23, p. 758–763.
10. Никифорович Г. В., Галактионов С. Г. Хим.-фарм. ж., 1980, № 6, с. 19–29.
11. Nikiiforovich G. V., Belinsh J. R., Podinsh L. U., Chipens G. I. Stud. biophys., 1981, v. 85, p. 107–113.
12. Никифорович Г. В., Шендерович М. Д., Балодис Ю. Ю. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 2, с. 179–188.
13. Галактионов С. Г., Шерман С. А., Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Леонова В. И. Биоорг. химия, 1977, т. 3, № 9, с. 1190–1197.
14. Nikiiforovich G. V., Leonova V. I., Galaktionov S. G., Chipens G. I. Int. J. Pept. Prot. Res., 1979, v. 13, p. 363–373.
15. Никифорович Г. В., Розенблюм С. А., Чипенс Г. И. В кн.: III СССР–ФРГ симпозиум по химии пептидов и белков. Тез. докл. М.: Наука, 1980, с. 38–39.
16. Ivanov V. T., Filatova M. P., Reissmann Z., Reutova T. O., Efremov E. S., Pashkov V. S., Galaktionov S. G., Grigoryan G. L., Ovchinnikov Yu. A. In: Peptides: chemistry, structure, biology / Eds Walter R., Meienhofer J. Ann Arbor Sci., 1975, p. 151–157.
17. Никифорович Г. В., Балодис Ю. Ю., Чипенс Г. И. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 5, с. 645–654.
18. Beddell C. R., Clark R. B., Hardy G. W., Lowe L. A., Ubatuba F. B., Vane J. R., Wilkinson S., Chang K.-I., Cuatrecasas P., Miller R. J. Proc. Roy. Soc. London, 1977, v. B198, p. 249–265.
19. Chipens G. I., Mutulis F., Galaktionov S. In: Frontiers of bioorganic chemistry and molecular biology / Ed. Ananchenko S. N. Pergamon Press, 1980, p. 99–103.
20. Chipens G., Nikiiforovich G., Mutulis F., Veretennikova N., Vosekalna I., Sosnov A., Polevaya L., Ancans J., Mishlyakova N., Liepinsh E., Sekacis I., Breslav M. In: Peptides. Structure and biological function / Eds Gross E., Meienhofer J. Pierce Chemical Company, 1980, p. 567–570.

Поступила в редакцию
3.XI.1981

CONFORMATIONAL ASPECTS OF MOLECULAR MECHANISM OF BRADYKININ ACTION. I. CONFORMATIONS IMPLICATED IN BINDING TO THE RECEPTORS OF B_1 AND B_2 TYPES

NIKIFOROVICH G. V., PODINSH L. U.

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian SSR, Riga

«Biologically active» bradykinin conformations for receptors of B_1 (rabbit aorta) and B_2 (rat uterus, guinea pig and cat ileum) types should differ as concluded from comparison of the stable structure sets calculated by semi-empirical analysis for the naturally occurring peptide and its analogs differing in the affinity for these two receptors. «Biologically active» conformation of bradykinin for B_1 type receptors is characterized by proximity of α -amino group and C-terminal carboxyl, while in that for B_2 type receptors guanidino group of Arg¹ residue is also positioned closely to C-terminal carboxyl.