



УДК 577.322.4

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА
ВАЗОАКТИВНОГО ПЕПТИДА — ФРАГМЕНТА ФИБРИНА*Николайчик В. В.**Научно-производственное объединение Научно-исследовательского
института переливания крови, Минск**Галактионов С. Г., Цейтин В. М.**Опорный пункт ВНИИгенетика, Минск**Михнева Л. М.**Минский государственный медицинский институт*

Методами теоретического конформационного анализа в попарно-аддитивном приближении исследована конформационная подвижность молекулы вазоактивного пентапептида Ala-Arg-Pro-Ala-Lys. Выявлены три типа наиболее стабильных конформаций остова. Данные биологического тестирования конформационно-ограниченных аналогов находятся в хорошем соответствии с результатами расчета. Их сопоставление позволяет указать конформацию, приобретаемую молекулой в составе комплекса с рецептором.

Значительную часть так называемых средних молекул — пептидных эндотоксинов, накапливающихся в крови при различных патологиях, — составляют продукты деградации фибрина плазмином. Вызываемое ими увеличение микрососудистой проницаемости обусловлено присутствием двух вазоактивных фрагментов [1] — ундекапептида Ser²²⁴...Lys²³⁴ и пентапептида Ala-Arg-Pro-Ala-Lys (I).

Последнее соединение подвергалось довольно подробному экспериментальному исследованию. В частности, синтезирован ряд интересных аналогов [1, 2]. В этой связи оказалось целесообразным расчетное исследование конформационных возможностей молекулы и получение на этой основе некоторых характеристик конформации, приобретаемой пептидом в составе комплекса с рецептором. Для расчета в попарно-аддитивном приближении стабильных конформаций молекулы использовались ранее описанные техника [3] и потенциальные функции [4]. Как показано [2], удаление остатка Ala¹ не приводит к снижению биологической активности. Расчет тетрапептида Arg-Pro-Ala-Lys был осуществлен перебором комбинаций конформаций всех остатков. Последующее введение остатка аланина в наиболее стабильные из них (<7 ккал/моль) не нарушало иерархии стабильности; не сказалось в этом смысле решающим образом также варьирование величины вклада кулоновских взаимодействий между ионизируемыми группами.

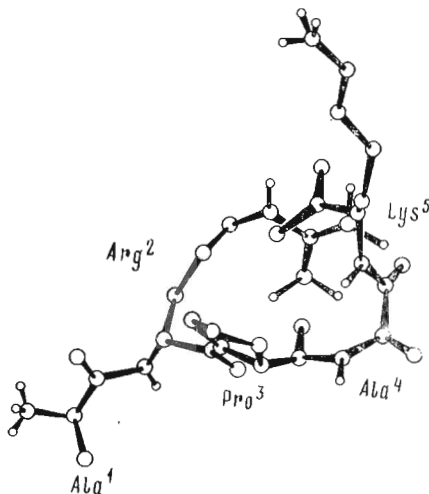
Результаты расчета приведены в таблице. Здесь представлены три типа конформаций остова, различающихся наиболее низкими значениями энергии внутримолекулярных взаимодействий (прочие структуры уступают им более 7 ккал/моль); в каждом случае приведены оптимальные комбинации конформаций боковых радикалов. Полученные оценки хорошо согласуются с данными биологических испытаний конформационно-ограниченных аналогов [2]. Именно высокая активность D-Ala⁴-аналога пеп-

Стабильные конформации вазоактивного пентапептида

Остаток	Угол внутреннего вращения	Типы структур		
		I	II	III
Ala ¹	φ	-122	-121	-123
	ψ	149	149	151
Arg ²	φ	-123	-125	-122
	ψ	122	130	109
	χ ₁	-174	-162	-163
	χ ₂	-159	-174	-179
	χ ₃	142	86	152
	χ ₄	-81	82	-121
Pro ³	ψ	115	68	-97
Ala ⁴	φ	-43	46	-90
	ψ	-38	89	149
Lys ⁵	φ	-103	46	-99
	ψ	149	13	145
	χ ₁	-157	-74	-161
	χ ₂	-99	-86	-99
	χ ₃	178	180	175
	χ ₄	179	179	-178
Энергия, ккал/моль		0,0	2,5	1,8

тида (I) позволяет предположить у этого остатка конформацию типа *R* или *L*; последняя форма, однако, не может реализоваться у [Pro⁴] пептида (I), также активного. Более того, в молекуле этого аналога остаток Pro³ может иметь единственный тип конформации остова — *B*. Обонм требованиям удовлетворяет расчетная структура пептида (I), которая, по-видимому, и реализуется в составе комплекса с рецептором (рисунок).

Отметим далее, что во всех наиболее стабильных расчетных структурах гуанидиновая группа бокового радикала остатка Arg² сближена с С-концевой частью молекулы, причем не только вследствие взаимодействия



Предполагаемая «биологически активная» конформация вазоактивного пептида (I) (расчетная структура)

ионогенных групп, — об этом свидетельствуют как данные расчета, так и факт сохранения полной активности после амидирования С-концевого карбоксила. Подобная ориентация бокового радикала Arg² невозможна в [*D*-Arg²] пептиде (I), который действительно оказался полностью неактивным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Belew M., Gerdin B., Lindeberg G., Porath J., Saldeen T., Wallin R.* Biochim. et biophys. acta, 1980, v. 621, № 2, p. 169—175.
2. *Belew M., Gerdin B., Larsson L.-E., Lindeberg G., Ragnarsson V., Saldeen T., Wallin R.* Biochim. et biophys. acta, 1980, v. 632, № 1, p. 87—94.
3. *Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Перельман Т. Л.* В кн.: Диффузия в сложных молекулярных структурах. Минск: Наука и техника, 1974, с. 82—106.
4. *Nikiforovich G. V., Leonova V. L., Galaktionov S. G., Chipens G. I.* Int. J. Peptide Protein Res., 1979, v. 13, № 4, p. 363—373.

Поступила в редакцию
10.VI.1982

SPATIAL STRUCTURE OF VASOACTIVE PEPTIDE, A FIBRINOGEN FRAGMENT

NIKOLAICHIK V. V., GALAKTIONOV S. G., TSEYTIN V. M., MIKHNEVA L. M.

*Byelorussian Institute of blood transfusion, Minsk; VNIgenetica,
Minsk branch, Minsk; State Medical Institute, Minsk*

Empirical energy calculations were used to determine all low-energy conformations of vasoactive pentapeptide Ala-Arg-Pro-Ala-Lys, thereby three most stable conformations were distinguished. Biological testing of conformationally restricted analogs allowed to delineate the most probable «biologically active» conformation of the molecule.