

УДК 547.962:541.63

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО КАРДИОАКТИВНОГО ГЕКСАПЕПТИДА И ЕГО АЦЕТИЛИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО

АВАНОВ А. Я., ЛИПКИНД Г. М.

Выполнен конформационный анализ кардиоактивного гексапептида (Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), выделенного из гипоталамуса, и его ацетилированного производного, обладающих сходным влиянием на ряд метаболических систем.

Проведено сравнение конформационных состояний их энергетически наиболее благоприятных форм и сделано предположение о возможной причине большей эффективности ацетилгексапептида.

Гексапептид (Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) и его ацетилированная форма похожи по физиологическому действию, но отличаются по активности. Гексапептид является С-концевым фрагментом гормона люлиберина, фрагменты разной длины которого обладают различной коронной активностью.

Согласно многочисленным данным [1—5], гексапептид и его ацетилированное производное оказывают воздействие на, казалось бы, совершенно независимые, изолированные метаболические процессы.

Физиологические функции молекул должны определяться их пространственным строением. С целью его определения в данной работе проведено исследование оптимальных конформаций гексапептида и ацетилгексапептида.

Методика расчета. Расчет гексапептида проведен с использованием атом-атомных потенциальных функций. Учитывались следующие составляющие энергии: а) взаимодействие между валентно не связанными атомами— $E_{нев}$; б) электростатическое взаимодействие атомов— $E_{эл}$; в) образование водородной связи— $E_{нс}$; г) торсионный вклад— $E_{тор}$

$$E_{об} = E_{нев} + E_{эл} + E_{нс} + E_{тор}$$

Для расчета энергии невалентных взаимодействий использован потенциал Lennard-Jones [6] с параметрами Scott, Scheraga [7]. Геометрические параметры основной цепи аминокислотных остатков аналогичны приведенным в литературе [8]. Геометрические параметры боковых цепей даны в исследовании Scott, Scheraga [7]. Парциальные заряды атомов для расчета электростатической энергии взяты из работы Poland, Scheraga [9]. Электростатическая энергия рассчитывалась

по закону Кулона. Пролитное кольцо предполагалось плоским [10]. Конформационные состояния молекулы исследовали применительно к условиям полярной среды. В связи с этим величина диэлектрической постоянной принята равной 10 [11]. Оценка энергии водородной связи производилась по потенциалу Lennard-Jones с параметрами A_{OH} и B_{OH} , вычисленными по предложенным Poland, Scheraga [9] эмпирическим формулам. Параметры для расчета A_{OH} и B_{OH} подобраны таким образом, чтобы рассчитанная по ним энергия водородной связи соответствовала экспериментальным данным, полученным для водных растворов [12]. Торсионные потенциалы и величины барьеров взяты из работы Scheraga [13].

Поиск минимума потенциальной энергии осуществлялся по первым производным. Помимо общей энергии E_0 рассчитывали энер-

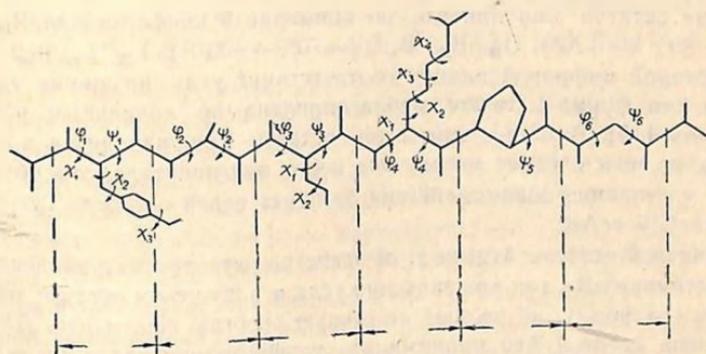


Рис. 1. Схема расчленения ацетилированной формы гексапептида и варьируемые переменные

гии взаимодействий основных (b) и боковых (s) цепей о статков: $b_i - b_j$, $b_i - s_j$ и $s_i - s_j$, а также энергии межостаточных взаимодействий; так, E_2^3 означает энергию взаимодействия второго и третьего остатков. Способ разбienia пептидной цепи и варьируемые переменные приведены на рис. 1, на котором модель молекулы представлена в развернутой конформации (транс), в которой углы $\varphi(N-C^*)$ и $\psi(C^*-C')$ равны 180° . Расчет углов находится в согласии с международной номенклатурой [14].

Учитывая сравнительную простоту молекулы, на первом этапе был рассчитан ацетилтетрапептид $CH_3CO-Tyr-Gly-Leu-Arg$, в котором фиксирован в определенной конформации остаток Arg (см. ниже), а затем весь гексапептид с учетом возможных конформаций конечного дипептида $Pro-Gly-NH_2$ и 12 конформаций Arg в формах В и L.

$CH_3CO-Tyr-Gly-Leu-Arg$. Исходные конформации (нулевые приближения аминокислотных остатков взяты из расчетов соответствующих метиламидов-N-ацетил- α -аминокислот [15—17]. Для остатка Gly учитывались 4 оптимальные формы: R ($\varphi=100^\circ$, $\psi=125^\circ$), В ($\varphi=75^\circ$, $\psi=240^\circ$), L ($\varphi=260^\circ$, $\psi=230^\circ$), P ($\varphi=270^\circ$, $\psi=102^\circ$) [20].

Конформации остатка Туг, кроме углов вращения основной цепи, задаются также углами вращения боковой цепи χ_1 и χ_2 . Угол χ_1 может принимать значения 60° , 180° и 300° , а χ_2 — только 90° [16]. Для остатка Туг формы R и В предпочтительнее формы L. Так, энергия конформации L остатка Туг для любых значений χ_1 уступает лучшей конформации Туг 1,5—3,0 ккал/моль. Более того, в рассматриваемом фрагменте остаток Туг в состоянии L не участвует в каких-нибудь дополнительных взаимодействиях, которые могли бы благоприятствовать реализации этой формы. Таким образом, для остатка Туг учитывается 6 конформационных состояний. Если допустимые углы вращения 60° , 180° и -60° в боковой цепи обозначить идентификаторами 1, 2, 3 соответственно, то эти конформации можно записать так: R_1, R_2, R_3 ($\varphi=65^\circ, \psi=130^\circ$), B_1, B_2, B_3 ($\varphi=60^\circ, \psi=340^\circ$). Отметим, что значения 180° и 300° для χ_1 предпочтительнее, чем 60° [16].

Для остатка Leu принято во внимание 9 конформеров: R_{22}, R_{32}, R_{33} ($\varphi=80^\circ, \psi=120^\circ$), B_{22}, B_{32}, B_{33} ($\varphi=70^\circ, \psi=310^\circ$), L_{22}, L_{32}, L_{33} ($250^\circ, 240^\circ$). Второй цифровой индекс соответствует углу вращения χ_2 . Для остатка Leu форма L также неблагоприятна по локальным взаимодействиям [15]. Вместе с тем, если остаток Leu находится в состоянии L, то, как следует из расчета всего олигопептида, это обуславливает улучшение взаимодействия боковых цепей остатков Туг с Leu, а также Gly с Arg.

Концевой остаток Arg на этом этапе расчета рассматривался только в состоянии «В», так как значения угла φ в концевом остатке, определяющие его форму, не влияют на общую энергию фрагмента. Для боковой цепи остатка Arg принималась конфигурация транс ($\chi_1 = 180^\circ$), то есть остаток Arg был представлен конформером B_{2222} .

Прежде, чем перейти к рассмотрению взаимодействий на дипептидных звеньях, отметим, что конформации дипептидов распадаются на две формы: свернутые (RR, RB, LL, LP, BL, BP, PB, PR) и развернутые (BB, BR, RL, RP, LB, LR, PL, PP) [21]. Эти формы обозначаются, соответственно, символами «f» и «e».

Анализ взаимодействий на ди- и трипептидных фрагментах показывает, что на фрагментах Туг-Gly и Gly-Leu существенный вклад в общую энергию вносят взаимодействия боковых цепей Туг и Leu с основной цепью Gly, то есть вклады s_1-b_2 и $b_2-\varepsilon_3$. Так, в случае энергии взаимодействия остатков Туг с Gly (E_1^2) $\sim 85\%$ ее значения приходится на парциальную составляющую s_1-b_2 , то есть она, главным образом, определяется ориентацией боковой цепи Туг и достигает минимального значения при $\chi_1 = 180^\circ$, когда боковая цепь направлена к С-концу основной цепи. Для звена Туг-Gly наиболее выгодна форма RR, для которой E_1^2 на ~ 2 ккал/моль ниже по сравнению с формами BP, BR, RB и BB.

В зависимости от формы дипептида Gly-Leu и ориентации боковой цепи Leu величина вклада E_2^3 колеблется от $-1,8$ до $-0,8$ ккал/моль. Ясно, что $E_2^3 = -1,8$ для конформации BB_{33} , когда боковая цепь Leu с $\chi_1 = 300^\circ$ ориентирована в сторону Gly, а $E_2^3 = -0,8$ для конформации

RR₂₂ с боковой цепью остатка Leu ($\chi_1 = 180^\circ$), не ориентированной в сторону Gly. Отсутствие боковой цепи у остатка Gly также не способствует возникновению дополнительных взаимодействий, столь характерных между боковыми цепями формы RR. Промежуточной по энергии для динептидного звена Gly-Leu является конформация RR₃₃ с $E_1^3 = -1,2$ ккал/моль.

В случае взаимодействия остатков Tug и Leu энергия E_1^3 зависит не только от их формы и взаимной ориентации их боковых цепей, но и от конформации промежуточного остатка Gly. В зависимости от конформации остатка Gly в это взаимодействие существенный вклад может вносить одна из 4 составляющих энергии ($b_1-s_3, s_1-b_3, s_1-s_3, b_1-b_3$). Например, s_1-s_3 существенно для развернутых форм eef и eee, поскольку боковые цепи Tug и Leu в этом случае расположены по одну сторону от основной цепи и разделенные только одним остатком достаточно хорошо взаимодействуют друг с другом; так, для формы BBRE₁³ = -4,3; BBV-E₁³ = -3,8 BKL-E₁³ = -3,3; RPL-E₁³ = -3,7, RLB-E₁³ = -3,1. Взаимодействие b_1-s_3 характерно для формы fef и fee при взаимно благоприятной ориентации боковых цепей Tug и Leu. В зависимости от ориентации боковых цепей остатков энергии межостаточных взаимодействий различаются в пределах конформаций одной формы. В табл. 1 приведены самые низкоэнергетические конформации в пределах каждой формы и энергии взаимодействия остатков Tug с Gly (E₁³), Gly с Leu (E₂³) и Tug и Leu (E₃³). Для ацетилтетрапептида выгодными являются ориентации боковой цепи Tug при $\chi_1 = 180^\circ$ и 300° . Напротив, для тетрапептида в большинстве случаев для χ остатка Tug предпочтительно значение 180° . Это понятно, так как в случае $\chi_1 = 300^\circ$ его боковая цепь была бы ориентирована в сторону, противоположную от молекулы, не вступая с ней в стабилизирующие контакты.

Таблица 1

Возможные формы и конформации ацетилтетрапептида в пределах 4 ккал/моль

Форма	Конформация	E ₀₆	E ₁ ²	E ₂ ²	E ₁ ³	Форма	Конформация	E ₀₆	E ₁ ²	E ₂ ²	E ₁ ³
eef	B ₂ BR ₂₂ B	-13,1	-3,1	-1,0	-3,3	fff	B ₂ PR ₂₃ B	-14,2	-2,7	-1,1	-1,7
	R ₂ LR ₂₂ B	-10,7	-1,9	-1,0	-2,6		R ₂ RR ₂₃ B	-11,8	-1,5	-1,0	-1,2
eee	B ₃ BB ₃₃ B	-12,8	-1,4	-1,7	-3,8	ffe	B ₂ PB ₃₃ B	-13,0	-2,5	-1,7	-1,8
	B ₃ RL ₃₃ B	-10,5	-1,3	-0,9	-3,2		B ₁ LL ₃₃ B	-12,8	-1,7	-0,7	-0,6
	R ₃ LB ₃₃ B	-10,4	-0,8	-1,6	-3,1		R ₃ BL ₃₂ B	-10,6	-1,0	-0,8	-1,3
	R ₃ PL ₃₃ B	-10,7	-1,0	-1,0	-3,7		R ₂ RB ₃₂ B	-12,0	-1,9	-2,0	-0,8
efe	B ₃ PL ₃₃ B	-10,7	-1,0	-1,0	-3,7	fee	B ₂ PL ₃₃ B	-11,9	-2,4	-1,0	-3,1
	R ₃ BL ₃₂ B	-12,1	-1,4	-0,5	1,3		B ₂ LB ₃₃ B	-11,8	-2,3	-1,6	-2,3
	B ₃ RB ₃₃ B	-13,3	-1,2	-1,7	-1,1		R ₂ BB ₃₃ B	-12,7	-2,0	-1,8	-2,6
	R ₃ PB ₃₃ B	-14,0	1,0	1,6	-1,9		R ₂ RL ₃₃ B	-10,3	-1,9	-0,7	-2,0
eff	R ₃ LL ₃₃ B	-12,0	-0,7	0,7	-0,6	fef	R ₂ BR ₃₃ B	-13,3	-2,0	-1,7	-2,7
	B ₃ RR ₂₂ B	-13,7	2,1	-0,9	-1,7		B ₂ LR ₃₃ B	-12,0	-2,4	-1,3	-2,3
	R ₃ PR ₂₂ B	-12,7	0,8	-1,2	1,3						

Как уже отмечено выше, остаток Arg был зафиксирован в одной из конформаций, поэтому его роль на этом этапе выяснена неполностью. Однако, как показывает анализ, взаимодействия с его участием могут быть существенными. Так, для некоторых форм efc особенно выде-

ляется взаимодействие Arg с Tyr (E_1^1): для формы BBL $E_1^1 = -4,4$; RPB— $E_1^1 = -4,4$; BRB— $E_1^1 = -3,9$ ккал/моль. В этих контактах доминирует взаимодействие боковых цепей s_1-s_4 .

Как по энергии, так и по числу низкоэнергетических форм наиболее предпочтительными оказались свернутые формы. В тех формах, в обозначении которых преобладает символ \bar{i} , общая энергия лучше, но равномерно распределена по парциальным составляющим. В развернутых формах, в обозначении которых преобладает символ e , дополнительные взаимодействия более ясно выражены. В спиральной форме обычно доминируют взаимодействия между соседними остатками. Эти замечания, возможно, кроме формы \bar{iii} , не универсальны. Они зависят от конкретной аминокислотной последовательности.

Итак, на первом этапе расчета выделены конформации всех 8 возможных форм, которые и будут учтены в дальнейшем при анализе гексапептидного фрагмента. Эти конформации представлены в табл. 1.

Таблица 2
Возможные формы и конформации ацетилгексапептида в пределах 6 ккал/моль.

Форма	Конформация	E_{06}	Форма	Конформация	E_{06}
eefe	$B_2BR_{23}B_{323}RP$	-21,1	eefef	$B_2BR_{23}B_{323}RB$	-21,8
seee	$B_2BB_{13}B_{331}RP$	-22,4	eecef	$B_2BB_{13}B_{331}RR$	-20,7
	$B_2BR_{22}L_{323}RP$	-22,1		$B_2BR_{22}L_{323}RR$	-23,0
				$B_2BR_{22}L_{323}RB$	-21,4
efee	$B_1BL_{32}B_{323}BR$	-15,7	eefef	$B_1BL_{32}B_{323}RR$	-18,3
eife	$B_1RR_{22}B_{212}BR$	-20,7	eife	$B_1RR_{22}B_{212}RR$	-21,2
ffee	$B_2PR_{23}L_{323}RP$	-24,5	ffef	$B_2PR_{23}L_{323}RB$	-25,1
	$B_2PR_{23}L_{323}BR$	-22,3		$B_2PR_{23}L_{323}RR$	-24,0
feee	$R_2BB_{33}B_{331}RP$	-20,8	fecef	$R_2BB_{33}B_{331}RR$	-20,7
				$R_2BB_{33}B_{331}RB$	-21,4
fefee	$R_2BR_{33}B_{323}RP$	-20,2	fefef	$R_2BR_{33}B_{323}RB$	-21,9
				$R_2BR_{33}B_{323}RR$	-20,1
fffee	$R_2RR_{33}B_{2133}BB$	-24,6	ffief	$R_2RR_{33}B_{2133}BL$	-26,1
	$B_2PR_{23}B_{2133}BB$	-24,0		$B_2PR_{23}B_{2133}BL$	-25,4
	$R_2RR_{33}B_{323}RP$	-23,7		$B_1PR_{22}B_{2121}BP$	-24,9
	$R_2RR_{33}B_{2123}BR$	-23,4		$R_2RR_{33}B_{323}RB$	-24,0
	$B_2PR_{23}B_{2133}BR$	-22,4		$B_1PR_{22}B_{323}RB$	-23,2
				$R_2RR_{33}B_{323}RR$	-22,4
				$B_1PR_{22}B_{331}RR$	-21,9

$CH_3CO-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2$. Как известно, остаток Pro не только сам является конформационно жестким [13, 18], но и значительно ограничивает подвижность предшествующего ему остатка, поэтому для такой пары остатков предпочтительными оказываются развернутые формы [19]—e. С учетом этого для остатка Arg выбраны конформации только форм В и L. Если принять во внимание две формы С-концевого дипептида Pro-Gly—e (BB) и f (RB), то для всей молекулы с учетом 8 отобранных для тетрапептидного фрагмента форм рассмотрена 16. В свою очередь их можно разбить на 2 группы (табл. 2), энергетически самых выгодных конформаций в пределах 6 ккал/моль. Из их сравнения видно, что некоторым преимуществом обладают фор-

мы, в обозначении которых последним приходится символ f, то есть при условии свернутых форм концевой дипептида. Схематическое изображение основной цепи этих 8 форм приведено на рис. 2.

В табл. 3 показано распределение 16 возможных конформаций по энергии. Видно, что по обоим показателям наиболее выгодными оказались 4 формы *ffice*, *fffef* и *ffeee*. Эти формы на тетрапептидном фрагменте соответствуют формам *fff* и *ffe*, которые также были наиболее предпочтительны по обоим показателям; в то же время формы *efe* и *efi* становятся энергетически менее выгодными.

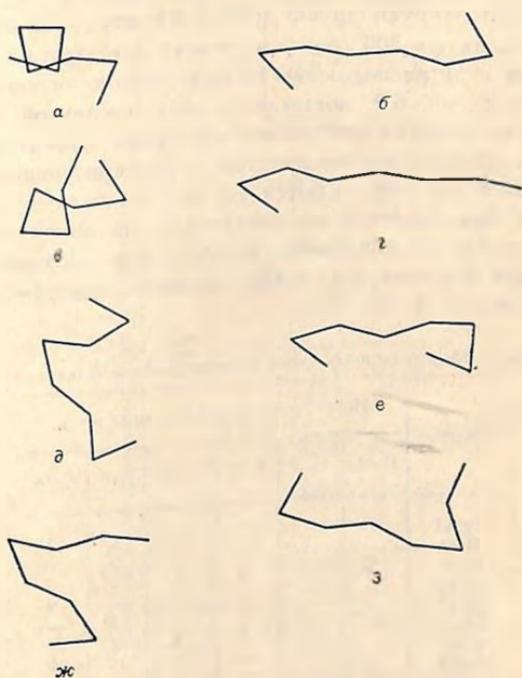


Рис. 2. Формы конформационных состояний ацетилгексапептида:
a—*fffef*, *б*—*ffeeef*, *в*—*effef*, *з*—*eeef*, *д*—*fefef*, *е*—*ffef*, *ж*—*cefef*, *з*—*ceef*.

Таким образом, для гексапептидного фрагмента предпочтительными оказываются свернутые формы. При этом определяющее значение имеет взаимодействие E_4^5 — между остатками Tug и Pgo, именно между их боковыми цепями— S_1-S_5 . Однако оно реализуется, когда звено, разделяющее эти остатки Gly-Leu, находится в форме RB или RR. Выигрыш по энергии составляет 4 ккал/моль по сравнению с формой PR: такое сильное взаимодействие возникает благодаря расположению колец Tug и Pgo друг над другом на расстоянии ван-дер-ваальсовых радиусов. Ясно, что оно возможно между столь удаленными остатками только для свернутых форм *fffef*, *ffice*, *ffeeef* и *ffeee*. Рассмотрим дополнительные

взаимодействия, в которые вступают остатки Arg, Pro и Gly. В зависимости от конформации основной цепи и ориентации боковых цепей контакты могут быть классифицированы по энергии на эффективные, средние и неэффективные. Так, если и конформация основной цепи, и ориентация боковых цепей неблагоприятны для рассматриваемых остатков, их взаимодействие будет неэффективным. Например, для звена Leu-Arg конформация $V_{33}V_{3311}$ приводит к энергии взаимодействия между остатками Leu и Arg $E_3^4 = -4,2$. Для данного взаимодействия это значение энергии довольно высокое по следующим причинам: а) при форме основной цепи VV боковые цепи расположены по разные стороны от основной и плохо контактируют друг с другом, б) при такой ориентации боковых цепей, когда $\chi_1 = 300^\circ$, они «догоняют» друг друга и дают плохие контакты, даже если расположены по одну сторону основной цепи. Минимум энергии $E_3^4 = -6,8$ достигается для свернутой конформации $R_{22}V_{3311}$, которая удовлетворяет обоим критериям эффективного взаимодействия. Для среднего взаимодействия, характеризующегося промежуточной величиной энергии, имеются две возможности: 1) конформация основной цепи благоприятна, но неблагоприятна ориентация боковых цепей, как в случае конформации $R_{33}V_{3323}$, для которой $E_3^4 = -5,1$, 2) конформация основной цепи неблагоприятна при удачной ориентации боковых цепей.

Таблица 3
Распределение конформационных форм гексапептидного фрагмента по энергии

Форма	Интервалы энергии в ккал/моль					
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
feef	—	—	—	—	1	1
fi fee	—	1	6	6	9	6
iffef	2	4	9	4	4	2
feeee	—	—	—	—	—	—
ifeef	1	2	3	4	3	1
ffeee	—	2	1	4	2	—
fefef	—	—	—	—	—	2
fefef	—	—	—	—	—	1
cefef	—	—	—	—	1	1
eefee	—	—	—	—	1	1
eeef	—	—	—	3	2	1
eeeee	—	—	—	2	1	—
effef	—	—	1	2	2	—
cifef	—	—	—	—	4	2
cifef	—	—	—	—	—	—
cfeef	—	—	—	—	—	—

Когда анализируются взаимодействия остатков с боковыми цепями, возникает проблема конкуренции отдельных энергетических вкладов: если улучшается взаимодействие с соседним остатком справа, то ухудшается взаимодействие с остатком слева и наоборот. Например, для энергии взаимодействия Arg с Pro $E_4^5 = -6,0$ энергия взаимодействия Leu с Arg $E_3^4 = -1,9$, а при $E_4^5 = -0,8$ $E_3^4 = -6,5$ ккал/моль. Взаимодей-

Таблица 1

Отобранные конформации ацетилгексанпептида

Конформация	Tyr				Gly		Leu				Arg						Pro	Gly			E, δ
	φ	ψ	χ ₁	χ ₂	φ	ψ	φ	ψ	χ ₂	χ ₂	φ	ψ	χ ₁	χ ₂	χ ₃	χ ₄	ψ	φ	ψ		
R ₂ RR ₃₃ B ₁₁₃₃ BL	-129	-54	183	88	-48	-39	-87	-50	299	345	-127	86	179	69	275	289	111	83	59	-26,1	
B ₂ PR ₂₃ B ₂₁₃₃ BL	-157	151	182	86	76	-70	-83	-49	182	321	-119	91	180	71	271	269	117	86	60	-25,4	
B ₁ PR ₂₂ B ₂₁₂₁ BP	-160	166	60	91	76	-72	-91	-52	176	215	-113	142	182	67	173	77	114	75	-70	-21,9	
R ₂ RR ₃₃ B ₂₁₃₃ BB	-129	-55	182	83	-49	-39	-84	-51	299	346	-127	87	181	70	273	289	116	-77	66	-24,6	
B ₂ PR ₂₃ B ₂₁₃₃ BB	-158	151	182	86	76	-73	-85	-51	182	321	-122	91	180	71	272	289	116	-77	66	-24,0	
R ₂ RR ₃₃ B ₃₃₂₂ RP	-128	-55	185	88	-47	-39	-84	-50	297	343	-133	95	298	290	183	281	-48	76	-71	-23,7	

концевых остатков Pro и Gly малосущественны, но также зависят от формы этого дипептида. Так, при одной и той же развернутой форме основной цепи предпочтительнее форма RP с энергией $E_3^6 = -1,7$, но не BR ($E_3^6 = -0,9$).

Таким образом, в пределах 5 ккал/моль наиболее представительными низкоэнергетическими конформациями оказываются принадлежащие к 4 формам: $ifef$, $ifee$, $ifees$ и $ifeef$. Учитывая то обстоятельство, что остаток Arg чрезвычайно редко встречается в белках в форме L, можно остановиться на 2 формах $ifef$ и $ifee$ и предложить несколько возможных их представителей (табл. 4), лучшим из которых является конформация формы $ifef-R_2RR_{33}B_{2133}BL$. Эта конформация характеризуется эффективными взаимодействиями остатков Arg с Pro и Gly, Tyr с Arg и Pro.

Различие между гексапептидом и его ацетилированным производным в конформационном отношении сводится к тому же, чем тетрапептид отличается от ацетилтетрапептида, то есть если в случае гексапептида для остатка Tyr предпочтительно значение $\chi_1 = 180^\circ$, то в случае ацетилгексапептида возможны два значения $\chi_1: 180^\circ$ и 300° . Не имея существенного значения для конформационных особенностей нативных молекул, это различие может сказаться на векторных характеристиках процессов, в которых они принимают участие, особенно если учесть, что от выбора χ_1 остатка Tyr может зависеть ориентация ацетильной группы, а следовательно, и ее роль в рецепторно-акцепторном взаимодействии.

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF HYPOTHALAMIC CARDIOACTIVE HEXAPEPTIDE AND ITS ACETYL DERIVATIVE

AVANOV A. J., LIPKIND G. M.

Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of Arm. SSR, Yerevan

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, USSR Academy
of Sciences, Moscow

A comparison of the conformational states of these two energetically optimal forms is carried out, and a supposition about the possible reason of acetylhexapeptide being more effective is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галоян А. А., Хумарян Н. Г., Ханазадян А. Х. ДАН АрмССР, 65, 5, 1977.
2. Хумарян Н. Г., Ханазадян А. Х., Баев В. В., Галоян А. А. Ж. exper. и клинич. мед., 18, 5, 1968.
3. Галоян А. А., Абелян Ж. Г., Баев В. В., Тер-Татевосян Л. П., Парсадян Г. К. Вопросы мед. химии, 3, 285, 1979.
4. Галоян А. А., Кириковская А. С., Манджикян С. ДАН АрмССР, X, 189, 1975.
5. Галоян А. А. Вопросы биохимии мозга, Изд-во АН АрмССР, Ереван, XIII, 9, 1979.
6. Lennard-Jones J. Physica, 4, 941, 1937.
7. Scott R. A., Scheraga H. A. J. Chem. Phys., 45, 2091, 1966.
8. Громов Э. П. Канонические формы фрагментов олигопептидных молекул. Расчет циклодекапептида антаминада. Канд. дис., М., 1976.
9. Poland D., Scheraga H. A. Biochemistry, 6, 3791, 1967.

10. Ponnuswamy P. K., Mc Guire R. F., Scheraga H. A. *Int. J. Peptide and Protein Res.*, 5, 73, 1973.
11. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. *Ж. структ. химии*, 11, 121, 1970.
12. Klotz T. M., Fransen I. S. J. *Amer. Chem. Soc.*, 84, 3161, 1962.
13. Scheraga H. A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 6, 103, 1968.
14. IURAC—IUB Commission on Biochemical nomenclature. Recommendation. *Biochem-et biophys. acta*, 229, 1, 1971.
15. Максумов Н. С., Архипова С. Ф., Липкинд Г. М., Попов Е. М. *Химия природных соединений*, 2, 211, 1975.
16. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. *Изв. АН СССР, Сер. хим.* 2, 315, 1970.
17. Жоров Б. С., Попов Е. М., Говырин Б. А. *Мол. биол.*, 9, 710, 1975.
18. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. *Мол. биол.*, 2, 622, 1968.
19. Shimmel P. R., Flory P. J. *J. Mol. Biol.* 34, 105, 1968.
20. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М., *Мол. биол.*, 4, 331, 1970.
21. Мельников П. И., Ахмедов Н. А., Липкинд Г. М., Попов Е. М. *Биоорг. химия*, 2, 28, 1976.

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван
Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

Поступила 16. XI 1982