



УДК 547.96 : 541.6

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
ЦИКЛИЧЕСКОГО ГЕКСАДЕПСИПЕПТИДА,
CYCLO-(*L*-ВАЛИЛ-*L*-*N*-МЕТИЛИЗОЛЕЙЦИЛ-*D*-
- α -ОКСИИЗОВАЛЕРИЛ-*L*-ВАЛИЛ-*L*-*N*-
-МЕТИЛИЗОЛЕЙЦИЛ-*D*- α -ОКСИИЗОВАЛЕРИЛА-)

Шшиова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И.,
Иванов В. Т., Овчинников Ю. А.

Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова
Академии наук СССР, Москва;

Институт биорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

С использованием прямых методов расшифрована кристаллическая структура циклогексадепептида [*L*-Val-*L*-MeIle-*D*-HyIv)₂-] с валовой химической формулой C₃₄H₆₀N₄O₈; локализованы все неводородные атомы структуры. Проведено уточнение структуры методом наименьших квадратов (МНК) в приближении изотропных тепловых колебаний атомов до R 0,11. Рассчитаны конформационные параметры молекулы. *cyclo*[(*L*-Val-*L*-MeIle-*D*-HyIv)₂-] принимает в кристалле конформацию «складчатого листа», особенностью которой является *транс*-конфигурация всех амидных и сложноэфирных связей и присутствие двух внутримолекулярных водородных связей. Все пептидные и сложноэфирные единицы существенно неплоские. В целом обнаружено хорошее совпадение результатов рентгеноструктурного анализа и спектрального исследования *cyclo*[(*L*-Val-*L*-MeIle-*D*-HyIv)₂-].

Циклические гексапептиды представляют собой удобную модель для изучения закономерностей формирования пространственной структуры пептидов. С одной стороны, они относительно просты по строению, а циклическая структура ограничивает их конформационную подвижность. С другой стороны, многие выводы, получаемые при изучении таких циклов, переносимы и на более сложные пептидные системы, поскольку начиная именно с 18-членных циклопептидов возможна реализация конформаций с шестью *транс*-амидными связями без заметного напряжения цикла. Ранее нами было изучено пространственное строение большой серии простейших циклогексапептидов, построенных из остатков *L* (*D*)-аланина и глицина [1—5], после чего было исследовано влияние на конформационное равновесие таких факторов, как объем боковой цепи, присутствие в цепи *N*-метиламидных и сложноэфирных групп, конфигурация amino- и оксикислотных остатков. С этой целью были синтезированы соответствующие циклопептиды [6, 7] и спектральными методами изучены их конформационные состояния в растворах [8—12]. Надежность получаемых при этом выводов резко возростала, если при интерпретации спектральных данных имелась возможность сопоставить их с результатами рентгеноструктурного анали-

Координаты и параметры теплового движения базисных атомов
cyclo[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*-HyIv)₂-]
 Обозначения атомов см. рис. 2

АТОМЫ	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> , Å ²	АТОМЫ	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> , Å ²
N ₁	0,659	0,195	0,436	3,74	N ₄	0,232	0,946	0,253	4,01
C ₁ ^α	0,570	0,211	0,471	3,51	C ₄ ^α	0,180	0,069	0,210	3,73
C ₁ ^β	0,547	0,098	0,410	5,72	C ₄ ^β	0,221	0,168	0,241	4,75
C ₁ ^{γ₁}	0,453	0,115	0,445	6,00	C ₄ ^{γ₁}	0,174	0,294	0,188	7,50
C ₁ ^{γ₂}	0,560	0,104	0,266	6,82	C ₄ ^{γ₂}	0,228	0,169	0,389	9,60
C ₁ '	0,437	0,794	0,113	3,09	C ₄ '	0,173	0,062	0,067	3,56
O ₁	0,411	0,893	0,168	4,15	O ₄	0,766	0,939	0,497	4,53
N ₂	0,473	0,684	0,173	4,15	N ₅	0,099	0,062	0,012	3,78
C ₂	0,480	0,565	0,117	4,78	C ₅	0,033	0,029	0,083	5,75
C ₂ ^α	0,489	0,689	0,376	3,29	C ₅ ^α	0,911	0,923	0,378	2,82
C ₂ ^β	0,563	0,744	0,339	4,47	C ₅ ^β	0,920	0,792	0,332	4,74
C ₂ ^{γ₁}	0,595	0,710	0,472	6,22	C ₅ ^{γ₁}	0,951	0,771	0,196	7,17
C ₂ ^{γ₂}	0,637	0,686	0,246	4,29	C ₅ ^{γ₂}	0,986	0,703	0,413	5,87
C ₂ ^δ	0,717	0,729	0,165	6,37	C ₅ ^δ	0,992	0,561	0,379	8,84
C ₂ '	0,410	0,762	0,381	3,88	C ₅ '	0,841	0,026	0,314	3,65
O ₂	0,404	0,832	0,468	5,63	O ₅	0,808	0,012	0,213	6,16
C ₃ '	0,343	0,733	0,332	3,85	O ₆ '	0,823	0,135	0,376	3,87
C ₃ ^α	0,265	0,776	0,406	3,71	C ₆ ^α	0,767	0,240	0,310	3,68
C ₃ ^β	0,231	0,663	0,417	6,31	C ₆ ^β	0,804	0,345	0,324	5,44
C ₃ ^{γ₁}	0,214	0,617	0,283	6,22	C ₆ ^{γ₁}	0,813	0,375	0,468	7,18
C ₃ ^{γ₂}	0,292	0,557	0,496	6,74	C ₆ ^{γ₂}	0,895	0,311	0,259	7,69
C ₃ '	0,206	0,889	0,338	3,91	C ₆ '	0,680	0,272	0,365	4,66
O ₃	0,127	0,918	0,374	5,85	O ₆	0,626	0,377	0,326	5,51

Таблица 2

Длины связей в *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*-HyIv)₂-] (Å)

Связь	Порядковый номер остатка (<i>j</i>)					
	1	2	3	4	5	6
N _{<i>j</i>} C _{<i>j</i>} ^α	1,485	1,439	—	1,460	1,437	—
O _{<i>j</i>} 'C _{<i>j</i>} ^α	—	—	1,464	—	—	1,441
C _{<i>j</i>} 'N _{<i>j+1</i>}	1,361	—	1,271	1,376	—	1,294
C _{<i>j</i>} 'O _{<i>j+1</i>}	—	1,379	—	—	1,356	—
C _{<i>j</i>} ^α C _{<i>j</i>} '	1,517	1,535	1,532	1,526	1,528	1,504
C _{<i>j</i>} 'O _{<i>j</i>}	1,223	1,203	1,314	1,246	1,243	1,305
N _{<i>j</i>} C _{<i>j</i>}	—	1,452	—	—	1,435	—
C _{<i>j</i>} ^α C _{<i>j</i>} ^β	1,591	1,598	1,568	1,534	1,526	1,526
C _{<i>j</i>} ^β C _{<i>j</i>} ^{γ₁}	1,569	1,520	1,574	1,496	1,523	1,592
C _{<i>j</i>} ^β C _{<i>j</i>} ^{γ₂}	1,550	1,555	1,555	1,579	1,510	1,589
C _{<i>j</i>} ^{γ₂} C _{<i>j</i>} ^δ	—	1,580	—	—	1,620	—

Валентные углы в *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*-HyIv)₂-] (в градусах)

Углы	Порядковый номер остатка (<i>j</i>)					
	1	2	3	4	5	6
$C_j^\alpha C_j' O_j$	119,8	130,0	113,2	121,3	123,7	115,7
$O_i C_j' N_{j+1}$	123,2	—	124,3	118,5	—	123,2
$O_j C_j' O_{j+1}'$	—	122,5	—	—	123,7	—
$C_j' N_{j+1} C_{j+1}^\alpha$	117,4	—	121,0	119,5	—	122,4
$C_j' O_{j+1}' C_{j+1}^\alpha$	—	115,4	—	—	115,1	—
$N_j C_j^\alpha C_j'$	109,7	113,1	—	107,5	108,5	—
$O_j' C_j^\alpha C_j'$	—	—	106,4	—	—	109,6
$C_j^\alpha C_j' N_{j+1}$	117,0	—	122,5	120,1	—	120,8
$C_j^\alpha C_j' O_{j+1}'$	—	107,5	—	—	112,5	—
$N_j C_j^\alpha C_j^\beta$	106,9	113,8	—	111,5	113,9	—
$O_j' C_j^\alpha C_j^\beta$	—	—	106,6	—	—	106,7
$C_j^\beta C_j^\alpha C_j'$	109,2	107,9	114,8	107,7	114,6	112,7
$C_j^{\gamma_1} C_j^\beta C_j^{\gamma_2}$	112,0	107,9	112,2	112,7	107,4	108,9
$C_j^{\gamma_1} C_j^\beta C_j^\alpha$	107,7	110,9	111,2	114,3	112,3	110,3
$C_j^{\gamma_2} C_j^\beta C_j^\alpha$	107,2	107,7	110,9	105,9	107,1	111,5
$C_j^\beta C_j^{\gamma_2} C_j^\delta$	—	115,2	—	—	109,9	—
$C_{j-1}' N_j C_j$	—	123,1	—	—	122,4	—
$C_j N_j C_j^\alpha$	—	118,3	—	—	117,5	—

Таблица 4

Конформационные параметры *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*-HyIv)₂-] (в градусах)

<i>j</i>	Остаток	Φ	Ψ	ω	Δω	θ _N	θ _{C'}	χ ^{1,1}	χ ^{1,2}	χ ²
1	<i>L</i> -Val	-130,1	+104,5	+173,2	6,8	—	+0,0	+180,0	-58,7	—
2	<i>L</i> -Melle	+53,5	+40,0	+168,8	11,2	-12,8	+0,0	-162,0	-44,2	+180,0
3	<i>D</i> -HyIv	+104,3	-15,6	+166,2	13,8	—	+0,0	-59,1	+66,6	—
4	<i>L</i> -Val	-127,2	+107,6	+169,7	10,3	—	+2,6	+174,3	-60,9	—
5	<i>L</i> -Melle	+57,9	+37,5	+170,8	9,2	-8,9	-3,6	-166,4	-48,7	+174,3
6	<i>D</i> -HyIv	+99,1	-9,6	+170,1	9,9	—	-3,6	-58,6	+62,6	—

за кристаллических образцов тех же циклопептидов [13, 14]. Настоящая работа представляет собой пример исследований такого рода. В ней установлена конформация кристаллического *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*-HyIv)₂-]*, содержащего наряду с остатками обычных аминокислот (Val) еще два остатка *N*-метиламинокислоты (*N*-метилизолейцина, Melle) и два окси-

* Кроме стандартных сокращений, рекомендованных Комиссией по биохимической номенклатуре IUPAC — IUB, в работе приняты следующие сокращения: HyIv, Lac — соответственно α-оксиизовалериановая и молочная кислоты. Для обозначения атомов и конформационных углов в циклодекапептиде также использована номенклатура, рекомендованная Комиссией IUPAC — IUB.

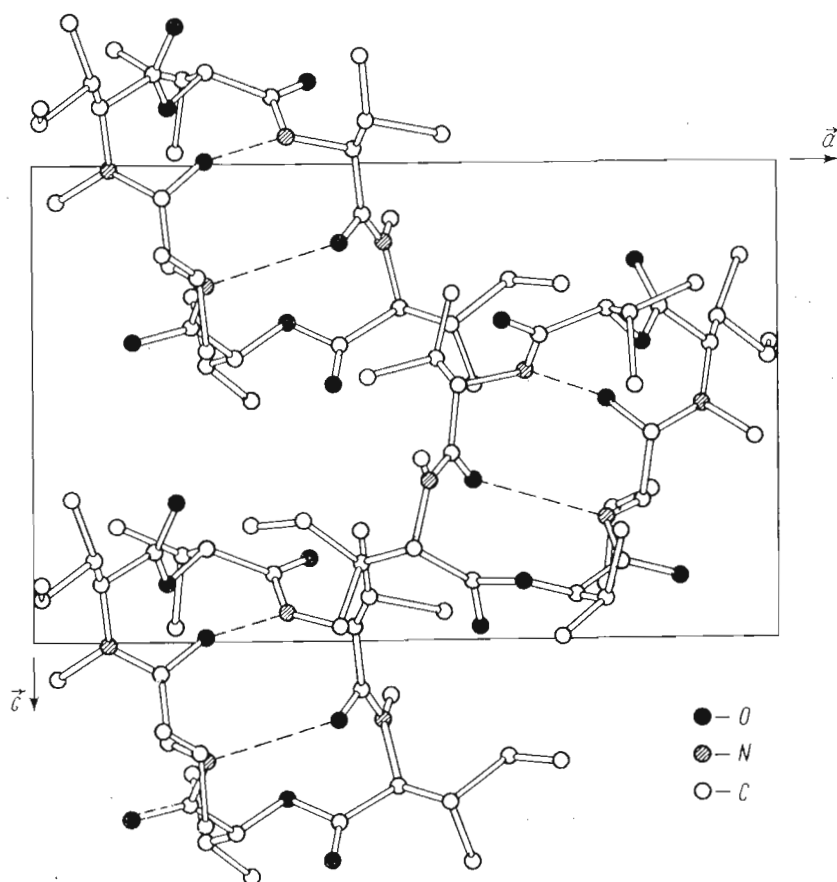


Рис. 1. Расположение молекул LLDLLD-цикловалилметилизолейцилоксиизовалерила в кристаллической структуре

кислотного остатка (α -оксиизовалериановой кислоты, HyIv). *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*- HyIv)₂-] может рассматриваться как аналог природных депептидов споридесмолидовой группы (см. [11, 12] и приведенные там ссылки). Синтез *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*- HyIv)₂-] и результаты его спектральных исследований в растворах описаны в упомянутых выше работах [7, 11]. Результаты рентгеноструктурного анализа приведены в табл. 1—4 и на рис. 1 и 2.

На рис. 1 в проекции на плоскость *ac* изображено взаимное расположение молекул в элементарной ячейке кристалла. Координаты неводородных базисных атомов структуры и их индивидуальные изотропные температурные факторы *B* приведены в табл. 1. Величины *B* для 18 атомов остова молекулы укладываются в пределы от 2,8 до 4,7 Å²; для атомов боковых цепей величины *B* возрастают и меняются от 4,2 до 9,6 Å², причем наибольшие значения индивидуальных изотропных температурных поправок имеют, как и следовало ожидать, атомы типа C γ , C δ , находящиеся на периферии молекулы (табл. 1).

Как видно из рис. 2, *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-Melle-*D*- HyIv)₂-] принимает в кристалле конформацию «складчатого листа», предложенную для циклогексапептидов еще в 1959 г. Швейцером [15] и являющуюся наиболее часто встречающимся типом пространственной структуры для этого класса соединений [2—5, 8, 13, 14, 16—26]. Характерной особенностью структуры «складчатого листа» является *транс*-конфигурация всех амидных (или сложноэфирных) связей и присутствие двух внутримолекулярных водород-

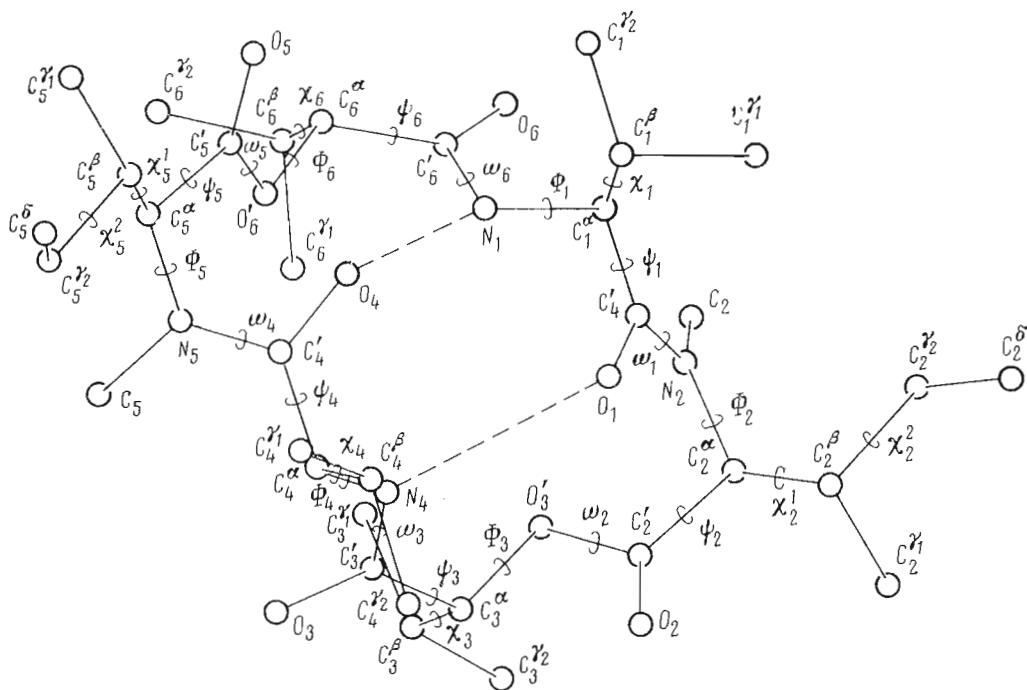


Рис. 2. Конформация кристаллического $cyclo[(L\text{-Val-L-Melle-D-HyIv})_2]$. Обозначения атомов даны в соответствии с [48]

ных связей, образованных NH- и CO-группами противоположащих аминокислотных остатков, относящихся к типу $4 \rightarrow 1$ и, в свою очередь, образующих два « β -изгиба».

Молекула $cyclo[(L\text{-Val-L-Melle-D-HyIv})_2]$ имеет псевдоось симметрии второго порядка. Значения $|\Delta\omega| = 6,8\text{--}13,8^\circ$, $|\theta_N| = 8,9\text{--}12,8^\circ$ и $|\theta_C| = 0,0\text{--}3,6^\circ$, характеризующие степень отклонения амидных и сложноэфирных групп от планарности [27, 28], не выходят за пределы значений, наблюдавшихся ранее в пептидах [29] и депсипептидах [30—37].

Судя по расстояниям $N_1 \dots O_4$ и $N_4 \dots O_1$ (2,96 и 2,99 Å), устойчивость водородных связей в $cyclo[(L\text{-Val-L-Melle-D-HyIv})_2]$ примерно такая же, как и в ряде других циклопептидов, содержащих « β -изгибы», — в феррихроме А (2,98 Å [38]), туберактиномицине О (2,95 Å [39]), валиномицине (2,81—3,10 Å, в среднем 2,94 Å [34, 35]) и его K^+ -комплексе (2,88—2,98 Å [36]), но они менее устойчивы, чем в циклохлоратине (2,79 и 2,83 Å [40]), и более устойчивы, чем в $cyclo(-Gly_4-D-Ala-D-Ala-)$ (3,04 и 3,16 Å [14]), феррихризине (3,15 Å [41]) и Li^+ -комплексе антаманда (3,00 и 3,06 Å [42]).

В табл. 2 обращают на себя внимание несколько меньшие длины связей $C_3'-N_4$ и $C_6'-N_1$ (1,27 и 1,29 Å), чем до этого наблюдалось в пептидах и депсипептидах для связей $C_i'-N_{i+1}$. Например, в цитированных выше работах [14, 30—36, 38, 39, 42] соответствующие значения составляют 1,31—1,41 Å. Расстояния $C_3'=O_3$ и $C_6'=O_6$ (1,314 и 1,305 Å), напротив, завышены по сравнению с описанными в тех же работах (1,17—1,29 Å). Остальные длины связей, как и валентные углы (табл. 3), хорошо согласуются с общепринятыми величинами. Можно думать, что длины связей и валентные углы в процессе дальнейшего уточнения структуры с учетом 60 атомов H несколько изменятся.

Ранее было описано несколько примеров рентгеноструктурного анализа пептидов, « β -изгибы» которых содержат оксикислотные остатки: валиномицина [34, 35], его K^+ -комплекса [36] и линейного депсипептида Ас-L-

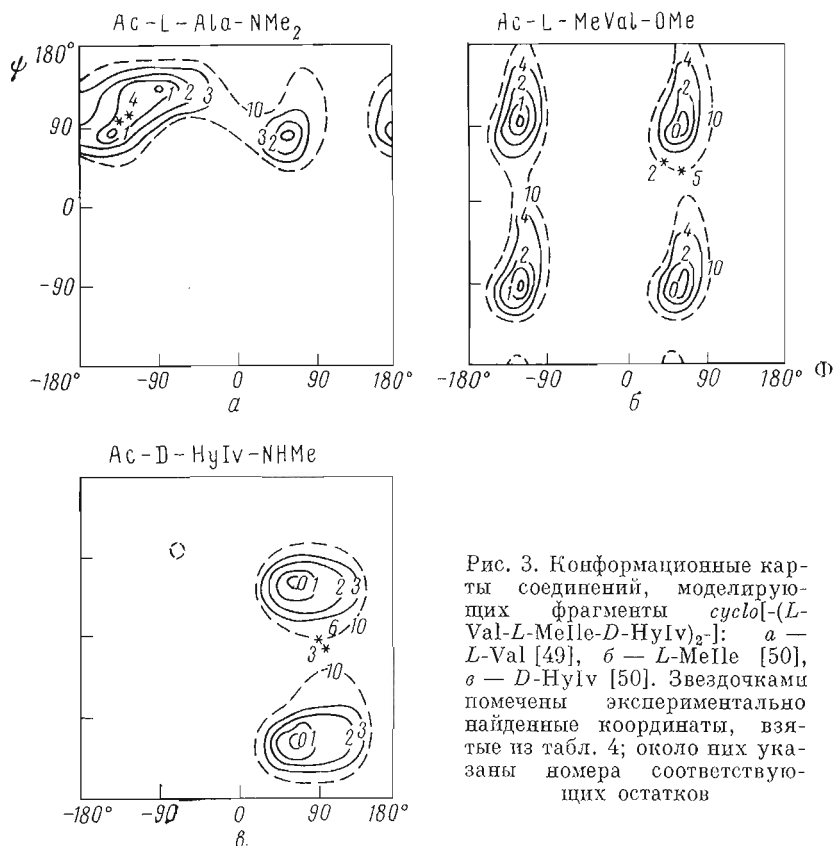


Рис. 3. Конформационные карты соединений, моделирующих фрагменты *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-MeIle-*D*-HyIv)₂-]: *a* — *L*-Val [49], *б* — *L*-MeIle [50], *в* — *D*-HyIv [50]. Звездочками помечены экспериментально найденные координаты, взятые из табл. 4; около них указаны номера соответствующих остатков

Pro-L-Lac-NHMe [43]. В настоящей работе впервые получены точные параметры «β-изгиба», содержащего остаток N-метиламинокислоты. Экспериментально найденные Φ, Ψ-координаты отдельных остатков (табл. 4) располагаются вблизи областей низких энергий соответствующих потенциальных поверхностей (рис. 3), указывая на отсутствие значительных стерических напряжений в цикле. Интересно отметить, что Φ, Ψ-координаты остатков *L*-MeIle в исследованном соединении отвечают так называемой области *L* конформационных карт (расположенной в правом верхнем квадранте, см. рис. 3, б). Ранее отмечался только один пример реализации таких конформеров у *L*-аминокислотных остатков в кристаллических пептидах *L*-Ser (в «β-изгибе» туберактиномицина O [39]). В целом результаты рентгеноструктурного анализа *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-MeIle-*D*-HyIv)₂-] прекрасно согласуются с выводами его спектрального исследования [11]; отклонения от интервалов значений Φ и Ψ, предсказанных на основании теоретического анализа, не превышают 6° и объясняются тем, что при анализе рассматривались только строго C₂-симметричные конформации с планарными амидными и сложнэфирными связями.

Как и в растворе, протоны C^αH—C^βH валиновых остатков принимают *транс*-ориентацию, а остатков оксизовалериановой кислоты — *гош*-ориентацию. Согласие результатов, полученных при исследовании *cyclo*[-(*L*-Val-*L*-MeIle-*D*-HyIv)₂-] в растворах и в кристаллическом состоянии, лишний раз свидетельствует о жесткости пространственной структуры этой молекулы, а также о возможности корректного анализа конформационного состояния пептидов в растворах с помощью спектральных и расчетных методов.

Экспериментальная часть

Кристаллы $\text{cyclo}[(L\text{-Val-}L\text{-Melle-}D\text{-HyIv})_2]$ получены перекристаллизацией из гептана; они бесцветны, устойчивы на воздухе. Рентгеновские экспериментальные данные были получены с кристаллического обломка размерами $0,25 \times 0,20 \times 0,15 \text{ мм}^3$. Рентгенографическое исследование выявило моноклинную симметрию кристаллов. Анализ закономерных погасаний дифракционных отражений по разверткам слоевых линий $hk0$, $hk1$, $hk2$ и $h0l$, полученным в рентген-гонометре КФОР, указал на принадлежность кристаллов к рентгеновской группе $2/m P2_1/-$, которой отвечают две федоровские: $P2_1$ и $P2_1/m$. Заведомое отсутствие в молекулах и кристалле центра симметрии позволяет однозначно фиксировать группу $P2_1$. Параметры элементарной ячейки кристалла уточнены в дифрактометре ДРОН-1. В примитивной элементарной ячейке размерами $a = 16,752 \pm \pm 0,006$; $b = 11,392 \pm 0,005$; $c = 10,629 \pm 0,003 \text{ \AA}$; $\gamma = 108^\circ 45' \pm 2'$ подлежали размещению две молекулы состава $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8$.

Трехмерный набор интенсивностей был получен в автоматическом дифрактометре ДАР-УМБ на CuK_α -излучении с применением Ni-фильтра. Массив, использованный для определения структуры, состоял из 2158 независимых ненулевых структурных амплитуд. Поправка на поглощение рентгеновских лучей в образце не вводилась ($\mu = 8,05 \text{ см}^{-1}$).

Структура расшифрована прямым методом по системе программ «Рентген-73» [44]. Расчет основан на многовариантном методе получения фаз [45] с применением тангенс-формулы Карле и Хаушмана и последующем анализе E -синтезов, построенных по лучшим наборам фаз. Выбор опорных отражений в автоматическом режиме не дал решения структуры: все 15 лучших E -синтезов имели неоправданно высокий пик под номером 1 и ни один из вариантов не давал модели структуры. Было проведено несколько расчетов фаз с различными наборами опорных отражений, выбранных вручную. Один из наборов опорных отражений привел к решению структуры; при этом для определения фаз были отобраны $|E_H| > 1,5$. Анализ 15 лучших E -синтезов, выданных в порядке убывания S_i -оценки [44], показал, что E -синтез под номером 1 ($R = 0,27$) содержит 36 правильных атомов среди 46 наибольших пиков. Два последовательных синтеза Фурье, с приписыванием на этом этапе всем атомам f -кривых углерода, позволили выявить все недостающие атомы структуры. Сравнение полученной модели молекулы и структурной формулы соединения с учетом весов найденных пиков и межатомных расстояний позволило провести идентификацию атомов и приписать им соответствующие рассеивающие способности ($R = 0,23$).

Структура была уточнена МНК в комплексе программ «Кристалл» [46] в приближении изотропных тепловых колебаний атомов до $R = 0,11$; $V_{\text{общ}} = 4,60 \text{ \AA}^2$. В настоящее время проводится дальнейшее уточнение структуры по программам [47] с учетом анизотропии тепловых колебаний неводородных атомов и локализация атомов водорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Коган Г. А., Мещерякова Е. А., Шилин В. В., Овчинников Ю. А. (1971) Химия природн. соед., 309—323.
2. Портнова С. Л., Балашова Т. А., Быстров В. Ф., Шилин В. В., Бернат Я., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1971) Химия природн. соед., 323—338.
3. Иванов В. Т., Портнова С. Л., Балашова Т. А., Быстров В. Ф., Шилин В. В., Бернат Я., Овчинников Ю. А. (1971) Химия природн. соед., 339—346.
4. Иванов В. Т., Сеявина Л. Б., Ефремов Е. С., Шилин В. В., Овчинников Ю. А. (1971) Химия природн. соед., 347—357.
5. Коган Г. А., Тульчинский В. М., Шилин В. В., Иванов В. Т. (1972) Химия природн. соед., 361—369.
6. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Бернат Я., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1975) Химия природн. соед., 57—63.
7. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Лапшин В. В., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1975) Химия природн. соед., 63—69.

8. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Коган Г. А., Мещерякова Е. А., Портнова С. Л., Исабаев М. Д., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1975) *Химия природн. соед.*, 202—224.
9. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л., Лапшин В. В., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1974) *Изв. АН СССР. Сер. хим. н.*, 2320—2325.
10. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л., Сычев С. В., Лапшин В. В., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 149—159.
11. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л., Спассов С. Л., Мещерякова Е. А., Архипова С. Ф., Сенявина Л. Б., Овчинников Ю. А. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 25—32.
12. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л., Спассов С. Л., Мещерякова Е. А., Сенявина Л. Б., Овчинников Ю. А. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 33—41.
13. Karle I. L., Karle J. (1963) *Acta Cryst.*, 16, 969—975.
14. Karle I. L., Gibson J. W., Karle J. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 3755—3760.
15. Schwyzer R. (1959) *Rec. Chem. Progr.*, 20, 147—167.
16. Kopple K. D., Ohnishi M., Go A. (1969) *Biochemistry*, 8, 4087—4095.
17. Kopple K. D., Ohnishi M., Go A. (1969) *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 4264—4272.
18. Kopple K. D., Go A., Logan R. H., Savdra J. (1972) *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 973—981.
19. Kopple K. D., Go A., Schamper T. J., Wilcox C. S. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 6090—6096.
20. Kopple K. D., Schamper T. J., Go A. (1974) *Peptides, Polypeptides and Proteins* (Goodman M. and Lotan N., eds.), John Wiley and Sons, New York, p. 282.
21. Kopple K. D., Schamper T. J., Go A. (1974) *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 2597—2605.
22. Blaha K., Buděšinsky M. (1973) *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 5, 399—403.
23. Torchia D. A., di Corato A., Wong S. C. K., Deber C. M., Blout E. R. (1972) *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 609—615.
24. Torchia D. A., Wong S. C. K., Deber C. M., Blout E. R. (1972) *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 616—620.
25. Peas I. G., Deber C. M., Blout E. R. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 258—260.
26. Schwyzer R., Grothwohl Ch., Meraldi J. P., Tun-Kyi A., Vogel R., Wütlrich K. (1972) *Helv. chim. acta*, 55, 2545—2549.
27. Ramachandran G. N., Lakshminarayanan A. V., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, 303, 8—13.
28. Ramachandran G. N., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, 303, 385—388.
29. Kolaskar A. S., Lakshminarayanan A. V., Sarathy K. P., Sasisekharan V. (1975) *Biopolymers*, 14, 1081—1094.
30. Konert J., Karle I. L. (1969) *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 4888—4892.
31. Тищенко Г. Н., Каримов З., Борисов В. В. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 378—385.
32. Тищенко Г. Н., Назимова Н. В., Андрианов В. И., Каримов З. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 386—392.
33. Каримов З., Михайлов А. М., Тищенко Г. Н. (1976) *Биоорган. химия*, 2, 1445—1454.
34. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., Detitta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. L., Weeks C. W. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 7242—7247.
35. Karle I. L. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 4379—4386.
36. Neupert-Lares K., Dobler M. (1975) *Helv. chim. acta*, 58, 432—442.
37. Шицова Т. Г., Симонов В. И., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Балашова Т. А., Овчинников Ю. А. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 1689—1701.
38. Zalkin A., Forrester J. D., Templeton D. H. (1966) *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 1810—1814.
39. Yoshioka H., Aoki T., Goko H., Nakatsu K., Noda T., Sasakibara H., Take T., Nagata A., Abe J., Wakamiya T., Shiba T., Kaneko T. (1971) *Tetrahedron Lett.*, 2043—2047.
40. Yoshioka H., Nakatsu K., Sato M., Tatsuno T. (1973) *Chem. Lett.*, 1319—1322.
41. Norrestam R., Stensland R., Bränden C. I. (1975) *J. Mol. Biol.*, 99, 501—506.
42. Karle I. L. (1974) *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 4000—4006.
43. Lecamte C., Aubry A., Protas J., Boussard G., Marraud M. (1974) *Acta Cryst.*, B30, 1992—1996.
44. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) *Ж. структурн. химия*, 15, 911—916.
45. Андрианов В. И., Тарнопольский Б. Л. (1972) *Кристаллография*, 17, 745—749.
46. Товбис А. Б., Щедри Б. М. (1970) *Кристаллография*, 15, 1127—1134.
47. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) *Кристаллография*, 18, 75—80.
48. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, 9, 3471—3479.
49. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) *Изв. АН СССР. Сер. хим. н.*, 312—319.
50. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Плетев В. З., Архипова С. Ф. (1971) *Химия природн. соед.*, 184—191.

Поступила в редакцию
4.V.1976

THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF A CYCLIC HEXADEPSI-
PEPTIDE, *CYCLO(L-VALYL-L-N-METHYL-ISOLEUCYL-D- α -HYDROXYISO-
VALERYL-L-VALYL-L-N-METHYLISOLEUCYL-D- α -HYDROXYISOVALERYL-)*

SHISHOVA T. G., ANDRIANOV V. I., SIMONOV V. I.,
IVANOV V. T., OVCHINNIKOV Yu. A.

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography and M. M. Shemyakin Institute
of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The X-ray analysis of a crystalline *cyclo[-(L-Val-L-Melle-D-HyIv)₂-]* has been carried out by direct methods on the basis of a three-dimensional set of reflections obtained on a DAR — UMB diffractometer. The crystals are monoclinic: a 16,752(6), b 11,392(5), c 10,629(3) Å, γ 108°45'(2'), z 2, space group $P2_1$. The structure has been refined by the least-squares method in the approximation of isotopic thermal vibrations of non-hydrogen atoms up to R 0,11. In the crystals, *cyclo[-(L-Val-L-Melle-D-HyIv)₂-]* assumes a «pleated-sheet» conformation; *trans*-configuration of all the amide and ester bonds and the presence of two intramolecular hydrogen bonds forming two « β -bends» are a characteristic feature of this conformation. The accurate parameters of the « β -bend» comprising a residue of N-methylamino acid have been obtained for the first time. All peptide and ester units are considerably non-planar: $|\Delta\omega|$ 6,8—13,8°, $|\theta_N|$ 8,9—12,8°, $|\theta_C|$ 0,0—3,6°.
