



УДК 547.962 : 541.63

ПОДХОД К РАСЧЕТУ СТАБИЛЬНЫХ КОНФОРМАЦИЙ
ОЛИГОПЕПТИДОВIV. ДИ- И ТРИПЕПТИДЫ С ОСТАТКАМИ АСПАРАГИНА
И АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ*Ахмедов Н. А., Липкин Г. М., Мельников П. Н.,
Попов Е. М.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Исследованы конформационные возможности следующих фрагментов, содержащих полярные остатки: C^α -CO-Asn-Asn-NH- C^α , C^α -CO-Asn-Asp-NH- C^α , C^α -CO-Asn-Asp-Asp-NH- C^α . Независимый расчет фрагментов показал, что предпочтительные конформации трипептида представляют собой сочетание низкоэнергетических дипептидных форм. Рассмотрены все случаи образования внутримолекулярных водородных связей. Оценен вклад электростатических взаимодействий и водородных связей в дифференциацию оптимальных форм по энергии.

Ранее [1—4] нами были изучены конформационные состояния ряда ди- и трипептидных фрагментов, состоящих из гидрофобных остатков фенилаланина, пролина, аланина. Показано, что уже на уровне дипептидов имеет место значительная взаимообусловленность конформационных состояний смежных остатков и, как следствие, резкая энергетическая дифференциация оптимальных форм. Среди конформаций дипептидов, предварительно составленных из практически эквивалентных низкоэнергетических форм монопептидов [5, 6], выделяется лишь сравнительно небольшой набор структур, обладающих низкой энергией. Найденные при независимом анализе низкоэнергетические конформации трипептидов представляют собой сочетания самых предпочтительных дипептидных форм. Переход от дипептидов к трипептидам сопровождается прогрессирующей энергетической дифференциацией конформации. В результате проведенного анализа был предложен метод априорного расчета стабильных конформаций олигопептидных молекул, основанный на знании конформационных возможностей всех дипептидных фрагментов. Для проверки общности предложенного подхода представляется важным рассмотреть его применимость к пептидам, включающим полярные аминокислотные остатки, которые способны образовывать водородные связи и вступать в электростатические взаимодействия. С этой целью были изучены конформационные возможности ди- и трипептидов, содержащих остатки аспарагина и аспарагиновой кислоты. В настоящем сообщении изложены резуль-

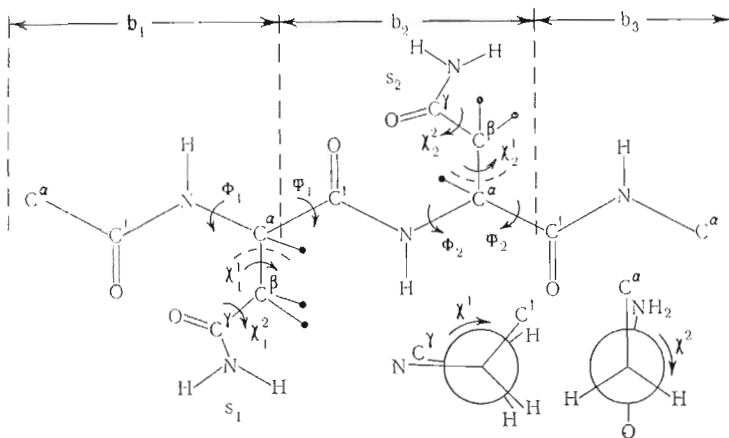
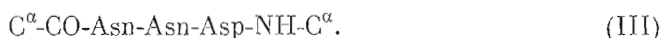


Рис. 1. Модель фрагмента $C^\alpha\text{-CO-Asn-Asn-NH-C}^\alpha$. Положения, соответствующие $\chi^1 (C^\alpha\text{-C}^\beta)=\chi^2(C^\beta\text{-C}^\gamma)=0$, показаны на проекциях Ньюмена

таты теоретического конформационного анализа следующих фрагментов:



Расчет выполнен на основе оптимальных форм монопептидов [Ас-Asn-NHMe [7] и Ас-Асп-NHMe [8]. Для фрагментов (I) — (III) исследованы все возможные способы образования водородных связей; рассмотрены вклады водородных связей, невалентных и электростатических взаимодействий между соседними полярными остатками в конформационную энергию ди- и трипептидов. Потенциальные функции и параметры приведены в работах [1, 2, 7, 8].

Для удобства обозначения конформаций введены идентификаторы. Форма основной цепи фрагмента определяется набором буквенных обозначений, отвечающих R ($\Phi \sim 30 \div -120^\circ$, $\Psi \sim -40 \div -60^\circ$), B ($\Phi \sim -30 \div -120^\circ$, $\Psi \sim 30 \div 180^\circ$), L ($\Phi \sim 40 \div 60^\circ$, $\Psi \sim 40 \div 80^\circ$) состояниям остатков; двойные цифровые индексы у букв характеризуют положения боковых цепей ($11 - \chi^1 \sim 60^\circ$, $\chi^2 \sim 90^\circ$; $21 -$ соответственно 180° , 90° ; $31 - -60^\circ$, 90° ; $12 - 60^\circ$, -90° и т. д.). Для каждой конформации наряду с общей энергией ($\Delta E_{\text{общ}}$) найдены значения энергетических составляющих от скелетных взаимодействий ($E_{b_i-b_j}$), взаимодействий между основными и боковыми цепями ($E_{b_i-s_j}$) и взаимодействий между боковыми цепями ($E_{s_i-s_j}$).

Метиламид N-ацетил-L-аспарагинил-L-аспарагина (I). Модель фрагмента приведена на рис. 1. Исходные приближения соединения (I) формировались из 18 предпочтительных конформаций молекулы Ас-Асп-NHMe [7]. Найденные после минимизации величины $E\Delta_{\text{общ}}$ всех возможных конформаций соединения (I) приведены в табл. 1. По форме основной цепи конформации разделены на две группы: развернутые ($B-B$, $B-R$, $R-L$, $L-R$, $L-B$) и свернутые ($R-R$, $R-B$, $B-L$, $L-L$). В тех случаях, где возможно образование водородной связи между звеньями b_1 и b_3 , b_1 и s_2 , s_1 и b_3 или s_1 и s_2 (рис. 1), расчет выполнялся дважды — с учетом (значения $\Delta E_{\text{общ}}$ приведены с левой стороны каждого столбца табл. 1) и без учета энергии водородной связи. За нуль отсчета величин $\Delta E_{\text{общ}}$ принята энергия конформации $R_{11}-R_{31}$, глобальной среди конформаций, рассчи-

Относительная энергия (ккал/моль) оптимальных конформаций фрагмента C^{α} -CO-Asn-Asn-NH-C $^{\alpha}$

Идентификатор χ_1^1, χ_2^2	Развернутые формы					Свернутые формы			
	B-B	B-R	L-B	L-R	R-L	R-R	R-B	B-L	L-L
11 11	-0,7 1,1	1,2	3,9	4,5	4,1	0,2 0,2	0,9	1,8 3,2	6,1
11 12	-0,4 1,1	1,7	3,5 4,6	5,0	—	0,5	0,4	—	—
12 11	1,0 2,3	0,3 1,5	—	—	3,3 4,2	2,1	1,2 1,6	4,6	—
12 12	1,1 2,5	0,9 2,2	—	—	—	1,0 2,1	0,2 1,4	—	—
11 21	-0,3 1,1	1,6	5,0	5,2	3,5	1,7	1,6	3,8	6,7
11 22	-0,5 1,1	1,7	4,9	5,4	2,6	1,5	1,3	3,0	6,0
12 21	2,7	1,6 2,5	—	—	3,7 4,7	3,0	2,5	4,6	—
12 22	2,3	1,4 2,5	—	—	2,9 3,9	3,2	2,6	3,9	—
11 31	-0,5 1,1	1,8	4,2	4,6	0,5 0,7	0	0,2	3,6	6,2
11 32	-0,3 1,3	1,3	3,9	3,9	2,1	0,3	0,3	0,3 2,0	5,3
12 31	0,9 2,2	2,3	—	—	0,4 1,9	3,5	3,0	1,1 3,0	—
12 32	0,9 2,1	2,0	—	—	1,7 2,7	3,3	2,2	3,4	—
21 11	2,0	-0,4 0,7	4,1	4,9	2,7 3,7	2,4	1,8	5,3	5,7
21 12	2,0	2,1	3,6 4,7	5,2	—	0,7 2,1	-0,2 1,2	—	—
22 11	-0,9 0,8	0,7	3,2	3,4	2,5	0,1 1,4	-0,9 0,6	1,8 3,5	4,5
22 12	-0,8 0,5	1,1	3,4	4,9	—	2,2	1,3	—	—
21 21	2,4	1,2 2,1	5,0	5,5	3,4 4,4	2,9	2,8	4,6	7,7
21 22	2,1	1,0 2,1	5,0	5,8	2,6 3,6	3,1	2,4	3,8	7,8
22 21	0,1 1,1	2,1	4,2	4,6	4,4	2,6	2,0	3,5	5,8
22 22	-0,2 1,0	1,0	4,0	4,2	3,5	2,8	2,0	5,0	5,0
21 31	1,1 2,2	1,4 2,4	3,7	4,4	0,5 1,2	1,6	1,0 2,0	0,7 1,5	4,2
21 32	2,5	0,9 1,4	4,0	3,5	1,4 2,3	2,4	1,8	2,4 3,8	6,2
22 31	0 1,5	0,6	2,7	3,2	1,4 2,6	1,6	1,3	1,7 1,7	3,2
22 32	0,2 1,4	0,7	2,5	4,2	2,9	-0,3 1,3	-0,9 1,2	1,0 1,7	4,4
31 11	2,8	2,7	2,4 2,5	3,3	5,1	2,9	2,3	5,0	4,9
31 12	2,8	2,2 3,3	2,1 3,1	3,8	—	3,0	2,1	—	—
32 11	2,6	3,0	3,0	3,7	4,6	2,5	1,9	4,6	6,0
32 12	2,6	1,9 3,0	3,4	5,6	—	2,4	1,7	—	—
31 21	3,0	3,2	3,7	4,1	5,7	3,5	3,0	5,1	6,2
31 22	2,8	3,2	3,6	4,3	4,8	3,7	2,9	4,3	5,4
32 21	3,1	3,3	4,0	4,4	5,0	3,4	2,8	5,3	6,4
32 22	2,8	3,4	4,0	4,6	4,4	3,0	2,3	4,4	5,7
31 31	1,3 2,5	2,1	2,6	3,1	3,9 4,9	3,0	1,9	2,9	4,4
31 32	2,9	2,3	2,1	2,3	4,8	2,7	2,7	3,5	4,8
32 31	1,0 2,6	2,2	3,0	3,5	3,1 4,2	1,9	1,4	2,5 3,8	4,7
32 32	2,4	2,7	2,5	2,7	3,4	2,2	2,4	3,7	4,9

Примечания: 1. Для конформаций, в которых возможно образование водородной связи, приведены два значения энергии: одно (слева) рассчитано с учетом образования водородной связи, другое (справа) — без учета. 2. Конформации, включающие L-состояние остатка с $\chi_1^1 \sim 60^\circ$, $\chi_2^2 \sim -90^\circ$, имеют очень высокую энергию (в таблице сделаны пропуски).

таных без учета водородной связи. Геометрические и энергетические параметры наиболее характерных вариантов приведены в табл. 2.

Разброс энергии среди конформаций дипептида -Asn-Asn- с низкоэнергетическими формами остатков составил $\sim 3,5$ ккал/моль без учета и $\sim 4,5$ ккал/моль с учетом водородной связи. При аддитивном формировании структуры разброс энергии не должен был бы превышать $\sim 1,5$ ккал/моль [7]. Дополнительная энергетическая дифференциация обусловлена взаимодействиями между остатками, которые на дипептидном участке имеют в основном стабилизирующий характер.

Для развернутой формы основной цепи B-B наиболее характерны стабилизирующие взаимодействия b_1-s_2 и b_3-s_1 , которые могут достигать -2 ккал/моль (табл. 2). Взаимодействие между b_3 и s_1 реализуется при $\chi_1^1 \sim 60^\circ$ и 180° и отсутствует при $\chi_1^1 \sim -60^\circ$, когда боковая цепь s_1 направлена в противоположную сторону от пептидного остова. Стабилизирующее взаимодействие b_3-s_1 существенно зависит от угла χ_1^2 ; в случаях $\chi_1^1 \sim 60^\circ$, $\chi_1^2 \sim -90^\circ$ и $\chi_1^1 \sim 180^\circ$, $\chi_1^2 \sim 90^\circ$ энергия повышается из-за

Энергетические (ккал/моль) и геометрические (град.) параметры некоторых оптимальных конформаций фрагмента $C^{\alpha}-CO-Asp-NH-C^{\beta}$

Тип конформаций	Геометрические параметры						Моноэлектронные взаимодействия		Диплетные взаимодействия				$\Delta E_{\text{общ}}$			
	Φ_1	Φ_2	ψ_2	χ_1^1	χ_1^2	χ_2^1	χ_2^2	ΔE_1	ΔE_2	$E_{H_1-H_3}$	$E_{H_1-S_2}$	$E_{H_3-S_1}$	$E_{S_1-S_2}$	с водородными связями	без водородных связей	
																ΔE_1
B-B	-118	177	-96	162	66	90	64	88	0,2	0,2	-0,2	-3,3	-1,5	-0,4	-0,7	1,1
	-129	180	-126	34	66	-88	61	104	0,6	0,6	-0,2	-2,8	-0,6	-0,2	1,0	2,3
	-77	108	-121	76	179	78	-64	78	1,0	1,0	-0,2	-0,7	-0,7	-0,2	1,1	2,2
	-105	155	-87	160	192	-86	-61	90	0,2	1,0	-0,2	-3,2	-1,7	-0,5	0	1,5
	-76	103	-122	147	-62	83	-62	80	0,3	0,6	-0,2	0	0	-0,1	1,3	2,5
	-88	89	-131	93	-62	94	-58	-95	0,4	0,7	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	—	2,9
	-119	169	-104	-39	63	90	60	-93	0,1	1,2	-0,3	-1,5	-0,2	-0,3	—	1,7
	-134	190	-52	-41	68	-82	62	-91	0,8	2,0	-0,3	-2,9	-1,6	-1,3	-0,3	2,2
	-115	159	-71	-40	185	84	61	97	0,6	1,8	-0,3	-2,7	-1,7	-0,5	1,4	2,4
	-88	150	-113	-52	181	-87	-62	77	0,2	1,2	-0,3	-1,9	-0,3	-0,3	—	0,6
-70	101	-124	-45	-63	-84	-58	-82	0,8	1,3	-0,4	-2,6	-1,5	-0,1	1,9	3,0	
-80	143	-142	-60	-60	-60	-76	-64	82	0,8	1,1	-0,3	-0,1	-0,1	—	2,2	
R-L	-70	-37	53	76	68	98	-62	91	0,4	2,0	-0,3	-1,8	-0,2	-0,2	0,5	0,7
	-116	-67	53	44	171	80	190	-114	0,8	2,2	-0,3	-2,9	-1,4	-0,1	2,6	4,1
	-87	-47	56	80	181	-85	186	-104	0,9	1,9	-0,2	-1,4	-0,2	-0,2	—	3,5
	-66	-50	55	77	181	-91	-59	97	1,0	1,9	-0,3	-2,7	-1,8	-0,2	1,4	2,3
	-78	-53	53	74	180	-96	-58	-75	1,0	2,2	-0,3	-1,4	-0,2	-0,2	—	2,9
	-50	-36	-55	-36	61	87	61	92	0,7	0,6	-1,3	-0,3	-0,3	-1,7	-1,8	0,2
	-57	-36	-42	-42	60	93	-56	101	0,5	1,4	-1,5	-0,3	-0,3	-2,9	—	0
	-118	-64	-125	-45	175	77	55	-86	0,7	1,3	-0,3	-0,4	-0,3	-3,2	-1,8	2,1
	-92	-47	-131	-58	183	-107	-58	-61	1,2	0,4	-0,3	-0,4	-0,1	-4,0	-2,5	1,3
	-64	-35	-112	466	68	92	65	-90	0,3	0,5	-0,8	-0,1	-0,1	-2,3	—	0,4
R-B	-66	-33	-89	147	68	93	-55	105	0,3	0,8	-0,8	-0,1	-0,1	-3,0	—	0,2
	-96	-44	-121	155	179	56	-55	83	1,0	0,5	-0,5	-0,1	-0,1	-2,4	-1,4	2,0
	-100	-49	-103	89	187	-79	-58	85	0,8	0,7	-0,5	-0,1	-0,1	-2,2	—	1,3
	-44	-50	-114	42	177	-109	-60	-79	1,1	0,6	-1,2	-0,2	-0,2	-3,9	-2,4	1,2
	-114	153	51	51	62	89	-61	-69	0,1	2,3	-0,6	-0,2	-0,2	-3,9	-2,0	2,0
	-52	140	55	36	177	78	-56	108	1,7	2,1	-2,9	-1,5	-0,1	-2,9	-3,3	0,7
	-53	112	58	34	-64	-80	-51	97	1,5	2,0	-2,9	-1,5	-0,1	-0,9	-2,5	3,8

Примечания: 1. Общая энергия ($\Delta E_{\text{общ}}$) и энергии взаимодействия в пределах остатка (ΔE_1 , ΔE_2) даны в относительных величинах; энергетические вклады $E_{H_1-H_3}$, $E_{H_1-S_2}$ и др. — в абсолютных. 2. См. прим. 1 к табл. 1.

электростатического отталкивания атомов кислорода пептидной группы b_3 и боковой цепи s_1 . Электростатическая стабилизация в $B-B$ особенно эффективна при $\chi_1^1 \sim 60^\circ$, $\chi_1^2 \sim 90^\circ$ и $\chi_1^1 \sim 180^\circ$, $\chi_1^2 \sim -90^\circ$. Одновременная сближенность звеньев b_1 с s_2 и b_3 с s_1 имеет место в конформации $B_{21}B_{31}$. Когда боковые цепи в пространстве направлены друг к другу ($\chi_1^1 = 180^\circ$ и $\chi_2^1 = 60^\circ$) могут возникнуть взаимодействия s_1-s_2 , достигающие -3 ккал/моль. В этом случае диполи амидных групп боковых цепей направлены в противоположные стороны при $\chi_2^2 \sim -90^\circ$.

У многих конформаций $B-B$ возможно образование водородной связи между атомом кислорода основной цепи b_3 и водородом амидной группы s_1 . Особенно благоприятные условия для этого имеются у конформаций с хорошими дисперсионными и электростатическими взаимодействиями b_3-s_1 . Там, где величина $E_{b_3-s_1}$ невелика, образование водородной связи неэффективно. Таким образом, водородные связи дополнительно стабилизируют наиболее выгодные по невалентным и электростатическим взаимодействиям конформации и, следовательно, не вносят существенных изменений в расположение конформаций в ряду энергетической стабильности.

Развернутая форма основной цепи $B-R$ отличается от $B-B$ только направленностью диполя звена b_3 . Для нее характерны те же, что и для $B-B$, типы стабилизирующих взаимодействий при одинаковых комбинациях углов χ_1^1 , χ_2^2 боковых цепей s_1 и s_2 . Различие состоит лишь в том, что у $B-R$ величина $E_{b_3-s_1}$ не зависит от значения угла χ_1^2 , так как при форме R второго остатка не возникает электростатического отталкивания между атомами кислорода b_3 и s_1 . Стабилизация за счет водородной связи у $B-R$ в целом выражена слабее, чем у $B-B$. Водородная связь между группой NH основной цепи b_3 и кислородом s_1 , не реализуемая в форме $B-B$, образуется в $B-R$ при $\chi_1^1 60, 180^\circ$ и $\chi_1^2 -90$ и 90° соответственно. Возможна также водородная связь между группой $C=O$ b_1 и NH_2 s_2 ($\chi_2^1 -60^\circ$ и $\chi_2^2 -90^\circ$, табл. 1 и 2).

Реализация взаимодействий b_1-s_2 и s_1-b_3 у формы $R-L$ происходит несколько иначе, чем у предшествующих развернутых вариантов. Взаимодействие b_1-s_2 имеет место при значении угла $\chi_2^1 -60^\circ$ для всех ротамеров по углу χ_1^1 первого остатка. Поэтому при этой форме основной цепи возможна одновременная стабилизация за счет взаимодействий b_1-s_2 и b_3-s_1 , что приводит к понижению энергии на $\sim 3,5$ ккал/моль (табл. 1, 2). В некоторых конформациях $R-L$ (например, $R_{12}L_{31}$, табл. 1) образуются сразу две водородные связи между кислородом амидной группы s_1 и водородом основной цепи b_3 , а также водородом s_2 и кислородом b_1 . Вследствие значительной дисперсионной и электростатической стабилизации энергия $R-L$ становится сравнимой с энергией некоторых форм типа $B-B$ и $B-R$, несмотря на проигрыш по монопептидным взаимодействиям ($\sim 1,5$ ккал/моль [7, 8]). В развернутых формах основной цепи $L-B$ и $L-R$ дополнительная стабилизация и образование водородной связи имеют место только между группами b_1 и s_2 . Таким образом, эти формы обладают сравнительно высокой энергией, что, с одной стороны, является следствием менее благоприятных монопептидных взаимодействий, а с другой — обусловлено слабыми стабилизирующими взаимодействиями на дипептидном участке.

Интересно сопоставить полученные характеристики развернутых форм рассматриваемого дипептида (I) с результатами расчета молекулы $Me-Co-Phe-Phe-NH-Me$ [4], так как при атомах C^γ боковых цепей как у аспарагина, так и у фенилаланина имеются плоские структуры. Сравнение показывает хорошую симбатность обоих пептидов в отношении характера стабилизирующих взаимодействий и близкие значения углов χ_1^1 и χ_2^1 , при которых они осуществляются. У дипептида $-Phe-Phe-$ из-за большего размера ароматического кольца величины стабилизирующих взаимодействий несколько выше по энергии, чем у $-Asn-Asn-$.

Перейдем к рассмотрению свернутых форм фрагмента C^α -CO-Asn-Asn-NH- C^α . Для формы R - R имеют место стабилизирующие взаимодействия типа s_1 - s_2 и b_1 - b_3 (табл. 2).

Стабилизация s_1 - s_2 осуществляется практически для всех вариантов, кроме $\chi_1^1 \sim -60^\circ$, $\chi_2^1 \sim 180^\circ$, когда боковые цепи направлены в противоположные стороны. Особенно значительна величина $E_{s_1-s_2}$ ($\sim -3,0$ ккал/моль) в конформации $R_{11} = R_{31}$, в которой плоскости амидных групп s_1 и s_2 располагаются параллельно друг другу на расстоянии ван-дер-ваальсовских контактов. Среди структур, полученных без учета образования водородных связей, эта конформация является глобальной. При взаимодействии s_1 и s_2 в образовании водородных связей могут принимать участие как группы $C=O$, так и NH_2 -группы боковой цепи каждого остатка. Однако при свернутой форме основной цепи вероятность реализации водородных связей значительно меньше, чем в случае развернутой формы, и энергия их образования, как правило, незначительна. Свернутые формы R - B по энергетическим характеристикам и конформационному распределению мало отличаются от R - R . По-прежнему при значениях углов $\chi_1^1 \sim 60$ или 180° и $\chi_2^1 \sim 60$ или -60° образуются водородные связи между боковыми цепями. Взаимодействия групп b_1 и b_3 при значениях углов, при которых они сближены, ослаблены вследствие электростатического отталкивания между основной цепью и боковыми радикалами.

В свернутой форме B - L , как и в R - R и R - B , при всех значениях углов χ_1^1 и χ_2^1 , кроме ротамеров с $\chi_1^1 -60^\circ$ и $\chi_2^1 180^\circ$, возникает хорошая стабилизация s_1 - s_2 . В большинстве случаев при сближенности боковых цепей появляется возможность для образования водородных связей. Здесь также остается справедливым заключение о том, что образование водородных связей осуществляется в конформациях с хорошими стабилизирующими взаимодействиями. Состояние L , несмотря на его более высокую энергию по сравнению с другими локальными формами аспарагина, в дипептиде -Asn-Asn- весьма вероятно, что объясняется наличием существенных стабилизирующих взаимодействий, не уступающих, а в ряде случаев превосходящих дополнительную стабилизацию в низкоэнергетических формах R - R и R - B . У конформеров B - L значительное понижение величины $\Delta E_{\text{общ}}$ имеет место, например, при $\chi_1^1 60^\circ$, $\chi_1^2 90^\circ$, $\chi_2^1 -60^\circ$, $\chi_2^2 -90^\circ$ или $\chi_1^1 180^\circ$, $\chi_1^2 90^\circ$, $\chi_2^2 -60^\circ$, $\chi_2^2 90^\circ$ (табл. 1 и 2).

Укажем также на то обстоятельство, что в свернутых формах R - R , R - B и B - L боковые цепи остатков аспарагина не образуют водородных связей с остовом фрагмента, т. е. взаимодействия типа b_i - s_j на дипептидном фрагменте не создают дополнительную стабилизацию β -изгибов пептидной цепи.

Анализ водородных связей на монопептидном фрагменте аспарагина был проведен в работе [7]. В метиламиде N -ацетил- L -аспарагина водородные связи между боковой и основной цепью образуются при следующих значениях углов: в области B ($\Phi -120^\circ$, $\Psi 40^\circ$) при $\chi^1 60^\circ$, $\chi^2 90^\circ$; в области R ($\Phi -100^\circ$, $\Psi -40^\circ$) при $\chi^1 60^\circ$, $\chi^2 150^\circ$ и в области L ($\Phi 60^\circ$, $\Psi 80^\circ$) при $\chi^1 180^\circ$, $\chi^2 -90^\circ$. Расчет ряда оптимальных конформаций дипептидного фрагмента C^α -CO-Asn-Asn-NH- C^α проведен с учетом образования таких связей. Оказалось, что как в развернутых формах B - B и B - R , так и в свернутых R - R , R - B и B - L образование водородной связи в пределах одного остатка приводит к дестабилизации дипептидных взаимодействий b_1 - s_2 , b_3 - s_1 , s_1 - s_2 и в целом не дает понижения конформационной энергии. В формах B - L водородная связь на остатке в состоянии L образуется только среди высокоэнергетических конформеров -Asn-Asn-.

Таким образом, расчет метиламида N -ацетил- L -аспарагинил- L -аспарагина показал, что в сильнополярной среде вес свернутых форм R - R и R - B является доминирующим. В инертной среде возрастает предпочтительность развернутых конформаций B - B и B - R .

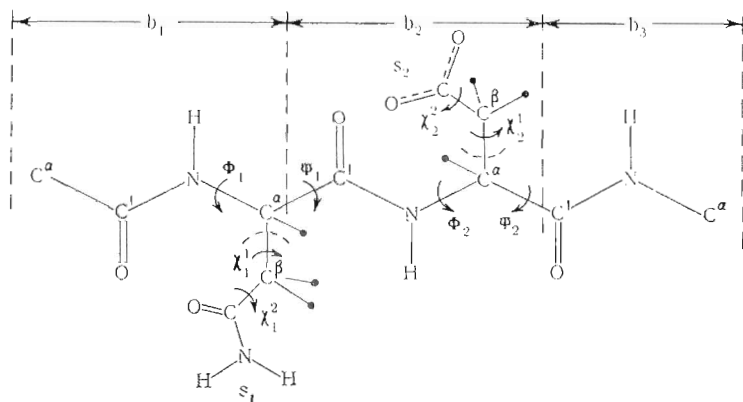


Рис. 2. Модель фрагмента C^α -CO-Asn-Asp-NH- C^α

Метиламид N-ацетил-L-аспарагинил-L-аспарагиновой кислоты (II). Модель фрагмента и принятые обозначения даны на рис. 2. Остаток аспарагиновой кислоты рассматривался в ионизованном состоянии. Исходные конформации дипептида формировались исходя из 18 ротамеров аспарагина [7] и девяти ротамеров аспарагиновой кислоты [8]. Найденные после минимизации значения потенциальной энергии ($\Delta E_{\text{общ}}$) всех возможных конформаций дипептида (II) представлены в табл. 3. Конформации в зависимости от формы основной цепи разбиты на группы: развернутые и свернутые. В табл. 4 приведены энергетические и геометрические параметры для наиболее характерных конформаций. В рассматриваемом фрагменте, как показал расчет, не образуются водородные связи ни у свернутой, ни у развернутой формы основной цепи. Водородная связь между b_3 и s_1 не возникает из-за значительных дестабилизирующих монопептидных взаимодействий в аспарагиновой кислоте при необходимых для ее образования значениях углов вращения. Водородная связь между b_1 и s_2 , в образовании которой у $-Asn-Asn-$ принимает участие NH_2 -группа боковой цепи второго остатка, в случае $-Asn-Asp-$ также невозможна. Возникновение водородной связи между s_1 и s_2 малореально из-за значительных электростатических отталкиваний атомов кислорода.

Для развернутых форм $B-B$ и $B-R$ фрагмента (II) наиболее характерно наличие стабилизирующего взаимодействия b_3-s_1 при тех же наборах углов χ_1^1 и χ_1^2 , что и у фрагмента (I). Энергия взаимодействий b_1-s_2 и s_1-s_2 , как правило, невелика вследствие компенсации электростатического притяжения групп NH и C—O и электростатического отталкивания сближенных атомов кислорода. Число низкоэнергетических конформеров с формой основной цепи $B-R$ больше, чем в случае формы $B-B$, что обусловлено наличием стабилизирующего электростатического взаимодействия между группой NH основной цепи и карбоксильной группой аспарагиновой кислоты, которое наиболее эффективно при R -состоянии остатка. В отличие от фрагмента (I), у которого ряд конформаций $R-L$ имеет низкую энергию, все конформации $R-L$ у фрагмента (II) высокоэнергетичны вследствие локальных электростатических отталкиваний в аспарагиновой кислоте в состоянии L (табл. 3). Развернутые формы $L-B$ и $L-R$ данного фрагмента практически не отличаются по своим энергетическим характеристикам от аналогичных форм соединения (I).

Для свернутых форм $R-R$ и $R-B$ наиболее характерно взаимодействие s_1 с s_2 , которое в зависимости от значений углов χ^1 и χ^2 первого остатка может носить как стабилизирующий, так и дестабилизирующий характер. Например, у $R_{22}-B_{31}$ величина $E_{s_1-s_2}$ составляет $-3,1$, а у $R_{21}-B_{31}$ — $+0,1$ ккал/моль. Благодаря столь эффективной стабилизации конформации $R_{22}-B_{11}$ и $R_{22}-B_{31}$ наиболее выгодны для фрагмента (II). Свернутая

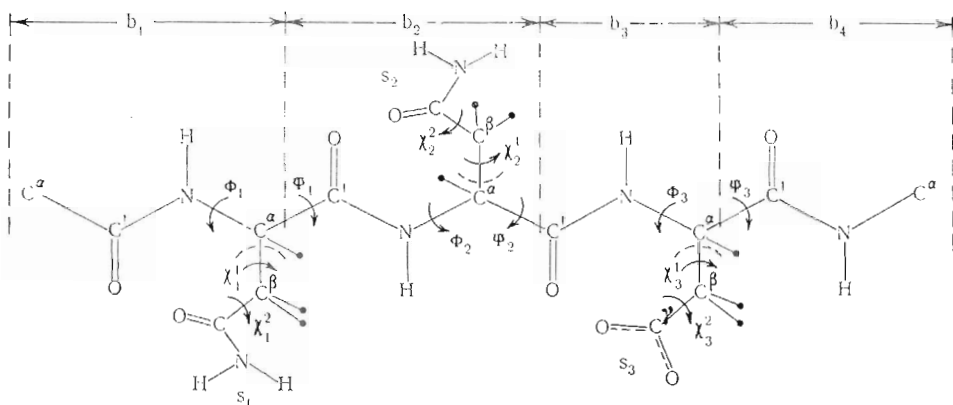


Рис. 3. Модель фрагмента C^α -CO-Asn-Asn-Asp-NH- C^α

форма *B-L* нереальна по той же причине, что и *R-L*. Напомним, что в случае -Asn-Asn- (I) ряд конформаций *B-L* имеет низкую энергию.

Наблюдаемая аналогия в распределении по энергии конформаций фрагментов (I) и (II), с одной стороны, и C^α -CO-Phe-Phe-NH- C^α — с другой [1], указывает на то, что электростатические взаимодействия и водородные связи не вносят существенных изменений в величины относительных энергий. Таким образом, стереохимическая природа боковой цепи (в данном случае общим для аспарагина, аспарагиновой кислоты и фенилаланина является наличие плоской структуры при атомах C^γ) определяет характер невалентных взаимодействий и специфику конформационного распределения. Стабилизирующие невалентные взаимодействия между соседними остатками уже приводят к заметной дифференциации конформаций дипептидных фрагментов, существенно не нарушаемой учетом электростатических взаимодействий и образованием водородных связей. Это может служить определяющим фактором при подходе к расчету более сложных пептидов.

Таблица 3

Относительная энергия оптимальных конформаций фрагмента C^α -CO-Asn-Asp-NH- C^α

Идентификатор χ^1, χ^2	Развернутые формы					Свернутые формы		
	<i>B-B</i>	<i>B-R</i>	<i>L-B</i>	<i>L-R</i>	<i>R-L</i>	<i>R-R</i>	<i>R-B</i>	<i>B-L</i>
11 11	1,4	0,7	4,6	4,4	4,1	0,2	0,6	6,4
12 11	3,2	2,0	—	—	6,5	1,8	2,1	10,3
11 21	1,4	2,1	5,6	6,5	4,5	2,4	1,5	4,4
12 21	3,1	3,4	—	—	6,0	4,3	3,3	6,2
11 31	1,4	1,6	5,2	5,2	4,4	0,1	0,7	3,7
12 31	3,2	3,5	—	—	3,0	4,8	4,4	4,7
21 11	2,3	0,7	4,6	4,5	5,6	2,4	2,7	7,3
22 11	2,0	0,7	3,7	3,5	6,3	0	0	5,1
21 21	2,7	3,1	5,6	6,8	5,5	4,3	3,1	6,2
22 21	1,6	1,7	4,6	5,4	4,9	3,0	1,8	4,2
21 31	2,6	2,0	4,7	5,1	2,3	3,5	3,3	6,1
22 31	1,8	1,2	3,7	3,8	2,6	0,3	0,1	2,5
31 11	3,6	3,1	3,0	2,9	7,0	2,2	2,3	6,5
32 11	2,9	2,6	3,6	3,4	6,3	2,0	2,3	6,7
31 21	3,4	4,2	4,3	5,3	6,6	4,3	3,1	6,2
32 21	3,0	3,9	4,6	5,6	5,9	3,7	2,6	6,1
31 31	2,5	2,5	3,3	3,4	3,4	3,0	2,7	4,1
32 31	2,4	3,0	3,9	4,1	3,1	2,5	2,3	3,9

См. прим. 2 к табл. 1.

Энергетические и геометрические характеристики некоторых оптимальных конформаций фрагмента C^α-CO-Asn-Asp-NH-C^α Таблица 4

Тип конформации	Геометрические параметры										Моноциклические взаимодействия			Дипептидные взаимодействия			ΔE _{общ}
	Φ ₁	ψ ₁	Φ ₂	ψ ₂	χ ₁ ¹	χ ₁ ²	χ ₁ ³	χ ₁ ²	ΔE ₁		ΔE ₂		E _{b₁-b₃}	E _{b₁-S₂}	E _{b₃-S₁}	E _{S₁-S₂}	
									χ ₁ ²	χ ₁ ³	ΔE ₁	ΔE ₂					
B-B	-124	169	-116	170	63	89	63	93	0,1	0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-1,3	-0,5	1,4	
	-131	173	-115	174	62	86	63	93	0,5	0,2	-0,2	-0,1	-0,5	0,2	0,2	3,2	
	-116	147	-114	169	172	59	64	92	0,5	0,2	-0,2	0	-1,0	-0,6	0,2	2,3	
	-114	139	-119	173	182	63	84	93	0,1	0,2	-0,2	0	-1,3	-0,1	0,1	2,0	
	-132	140	-115	157	-60	81	-57	70	1,1	0,6	-0,2	-1,9	0	-0,4	-0,4	2,5	
B-R	-124	169	-100	-42	62	88	61	92	0,1	0	-0,3	-0,1	-1,6	-0,7	0,7		
	-131	175	-87	-38	62	85	62	90	0,5	0	-0,3	-0,1	-1,6	0,3	2,0		
	-115	143	-66	-42	171	52	64	96	0,7	0,2	-0,4	-0,1	-1,8	-1,5	0,7		
	-112	140	-101	-41	179	56	61	92	0	0	-0,3	0	-2,2	0	0,7		
	-127	140	-111	-55	-60	81	-55	70	1,1	0,8	-0,3	-1,8	0	-0,3	2,5		
L-B	37	48	-127	174	50	98	61	98	3,1	0,3	-0,4	-1,7	0	0	4,6		
	51	49	-130	173	188	62	59	99	3,0	0,4	-0,4	-1,5	-0,1	0	4,6		
	53	74	-104	152	183	62	62	70	2,9	0,2	-0,3	-0,2	-0,3	-0,1	5,6		
	54	53	-99	153	-55	93	-56	81	1,5	0,4	-0,4	-1,4	-0,1	-0,3	3,3		
	-96	-38	-109	-61	63	89	177	88	0,3	1,2	-0,4	-0,3	-0,3	-1,4	2,4		
R-R	-117	-44	-117	-63	59	-88	176	85	1,2	1,2	-0,3	-0,4	-0,4	-0,2	4,3		
	-108	-60	-117	-65	177	-92	56	97	0,8	0,1	-0,4	-0,7	-0,1	-2,9	0		
	-123	-64	-118	-63	174	66	176	86	0,7	1,2	-0,3	-0,3	-0,3	0	4,3		
	-108	-59	-116	-63	178	-79	175	87	0,8	1,2	-0,3	-0,3	-0,1	-1,4	3,0		
	-136	-59	-105	-61	-58	-63	177	87	0,3	1,2	-0,3	-0,4	-0,2	-0,1	3,7		
R-B	-99	-38	-111	154	63	90	181	73	0,3	0,2	-0,6	-0,3	-0,1	-1,4	1,5		
	-135	-48	-109	154	56	-82	180	71	1,3	0,2	-0,6	-0,4	-0,3	-0,2	3,3		
	-109	-59	-124	174	177	-93	61	96	0,8	0,3	-0,5	-0,6	-0,1	-2,9	0		
	-122	-62	-109	154	175	66	180	70	0,7	0,2	-0,5	-0,3	-0,2	0	3,4		
	-111	-60	-112	154	178	-89	181	77	0,9	0,2	-0,5	-0,3	-0,2	-1,4	1,8		
-136	-59	-105	154	-58	-83	181	73	0,3	0,2	-0,6	-0,3	-0,1	-0,1	2,6			

Относительная энергия оптимальных конформаций фрагмента
C^α-CO-Asn-Asn-Asp-NH-C^α (III)

Углы вращения χ ¹ , χ ²			B-B-B	B-B-R	R-R-R	R-R-B	B-R-R	B-R-B	R-B-R	R-B-B	B-L-B
11	11	11	4,7	3,9	0	0,6	0,9	1,3	2,9	3,6	5,1
11	11	21	4,6	5,3	3,4	2,3	3,2	3,0	4,4	3,7	7,1
11	11	31	4,5	4,6	0,4	0,8	2,5	3,4	3,9	3,9	5,0
11	12	11	6,0	4,6	0,7	1,5	2,0	3,2	3,8	5,2	5,6
11	12	21	5,8	6,1	4,7	4,0	4,7	4,3	5,4	5,2	7,6
11	12	31	5,4	5,4	2,2	2,6	4,1	4,6	5,6	5,5	5,6
11	21	11	5,4	4,5	2,8	4,6	4,2	4,2	4,7	5,1	6,6
11	21	21	5,4	5,8	6,5	5,3	5,2	4,5	6,1	5,9	8,5
11	21	31	3,6	4,6	5,6	5,3	4,4	4,7	5,2	5,6	6,4
11	22	11	4,7	3,6	2,2	2,7	1,3	2,0	3,9	4,7	5,9
11	22	21	4,3	4,7	5,2	4,0	4,2	3,4	4,8	4,7	7,6
11	22	31	2,9	2,7	2,9	2,7	2,2	2,6	4,4	4,9	5,6
11	31	11	5,7	5,3	1,7	5,0	2,8	3,6	6,2	6,5	4,6
11	31	21	5,7	6,5	5,4	6,5	4,9	4,3	7,3	6,4	6,8
11	31	31	5,6	4,1	1,7	5,9	3,7	4,0	7,0	7,0	4,2
11	32	11	6,0	5,3	1,7	3,4	3,1	3,8	5,1	7,6	4,9
11	32	21	5,9	6,7	6,9	4,0	4,8	4,1	6,8	7,6	6,5
11	32	31	3,9	4,1	6,0	3,4	3,6	3,8	6,2	5,3	6,8
12	11	11	5,3	6,3	0,9	1,7	2,6	3,9	4,0	4,8	5,5
12	11	21	6,8	6,6	4,5	3,4	4,8	4,7	5,3	4,7	7,6
12	11	31	5,5	4,6	1,9	3,2	3,5	3,9	4,9	4,9	5,3
12	12	11	7,3	6,0	1,8	2,4	3,6	5,0	5,0	6,5	6,1
12	12	21	7,3	7,5	6,2	4,7	6,1	6,1	6,6	6,4	8,1
12	12	31	7,5	6,6	3,6	6,9	5,3	6,3	6,6	6,7	5,9
12	21	11	6,2	5,8	3,8	5,3	5,6	6,0	4,8	6,8	6,9
12	21	21	7,1	7,3	7,6	6,4	6,7	6,5	7,0	6,9	9,3
12	21	31	5,1	6,0	6,6	6,3	6,4	6,7	6,1	6,8	6,7
12	22	11	6,0	5,1	3,8	3,9	2,8	3,8	5,2	6,3	6,4
12	22	21	5,8	6,1	6,8	5,5	6,7	5,1	6,0	5,9	8,4
12	22	31	4,2	5,5	4,4	4,5	3,8	4,6	5,6	6,1	5,9
12	31	11	5,3	6,8	2,8	4,5	4,3	5,4	7,3	7,1	4,6
12	31	21	6,4	6,8	6,6	5,8	6,4	6,0	8,2	6,8	6,6
12	31	31	4,8	4,4	4,1	5,2	5,4	5,7	4,7	6,1	4,2
12	32	11	5,5	6,9	4,4	4,4	6,7	5,7	6,6	7,0	5,6
12	32	21	6,5	6,9	6,7	5,7	6,3	6,1	7,9	7,3	7,4
12	32	31	5,3	6,9	5,8	5,0	5,1	5,6	7,0	6,2	5,3

Метиламид N-ацетил-L-аспарагинил-L-аспарагинил-L-аспарагиновой кислоты (III, рис. 3). Конформационный анализ трипептидного фрагмента (III) дает возможность рассмотреть состояние центрального остатка аспарагина при одновременном воздействии на него с обеих сторон остатков аспарагина и аспарагиновой кислоты, а также исследовать взаимодействие между непосредственно не связанными концевыми остатками. Выбор нулевых приближений фрагмента (III) для последующей минимизации энергии произведен на основе монопептидных форм аспарагина [7] и аспарагиновой кислоты [8], т. е. независимо от полученных ранее результатов для дипептидных фрагментов (I) и (II). Для форм основной цепи фрагмента (III) с B- и R-состояниями остатков рассчитан весь набор конформаций. Расчет вариантов с L-состоянием произведен выборочно; рассмотрены все варианты, в которых один из остатков аспарагина имеет L-форму. Величины энергии, полученные после минимизации исходных приближений при вариации 12 переменных двугранных углов Φ_1 , Ψ_1 , χ_1^1 , χ_1^2 , Φ_2 , Ψ_2 , χ_2^1 , χ_2^2 , Φ_3 , Ψ_3 , χ_3^1 , χ_3^2 , приведены в табл. 5а — г. Все конформации по характеру основной цепи разбиты на группы свернутых, развернутых и полусвернутых форм (рис. 4). Последние дополнительно разделены на две подгруппы: в одну входят формы, в которых оказываются сближенными звенья b_2 и b_4 (а), в другую — b_1 и b_3 (б). Все обозна-

Углы вращения χ^1, χ^2	<i>B-B-B</i>	<i>B-B-R</i>	<i>R-R-R</i>	<i>R-R-B</i>	<i>B-R-R</i>	<i>B-R-B</i>	<i>R-B-R</i>	<i>R-B-B</i>	<i>B-B-B</i>
21 11 11	5,6	5,0	2,6	3,0	1,6	2,7	4,6	5,3	9,1
21 11 21	5,8	6,1	5,4	4,4	2,2	2,4	5,9	5,2	8,0
21 11 31	5,9	6,1	3,1	3,8	2,2	3,1	5,4	5,3	8,7
21 12 11	6,6	5,4	3,0	3,5	4,8	4,1	4,8	6,2	9,6
21 12 21	6,6	6,8	6,4	5,3	6,4	5,3	6,3	5,9	8,6
21 12 31	6,8	5,9	4,8	5,0	4,8	5,0	6,3	6,1	9,2
21 21 11	5,9	7,3	3,8	5,6	7,5	4,8	5,2	6,6	6,9
21 21 21	6,9	6,9	7,8	6,5	5,9	5,2	7,0	6,8	8,8
21 21 31	6,7	6,4	6,7	6,5	5,8	5,7	6,1	6,2	6,5
21 22 11	6,1	4,7	4,4	4,4	2,4	2,6	5,3	6,2	6,3
21 22 21	5,8	5,8	7,0	5,7	5,5	5,2	5,9	5,7	8,0
21 22 31	6,1	5,6	4,7	4,4	3,8	4,0	5,4	5,9	6,8
21 31 11	5,9	5,7	2,6	4,1	4,8	3,9	6,1	6,7	2,7
21 31 21	4,1	7,1	6,9	5,6	5,5	4,5	7,2	6,3	6,1
21 31 31	2,9	1,6	5,7	6,1	4,6	4,4	6,7	6,4	4,3
21 32 11	6,9	6,4	2,4	4,0	4,7	4,4	6,2	6,9	4,5
21 32 21	6,9	7,9	6,5	5,2	5,4	6,1	7,3	6,6	6,2
21 32 31	7,0	7,3	5,4	4,9	4,5	4,4	3,4	4,3	6,0
22 11 11	5,7	4,0	1,6	2,1	2,3	3,1	3,6	4,3	7,0
22 11 21	4,6	5,7	4,5	3,5	3,6	3,5	5,0	4,3	8,1
22 11 31	4,5	4,6	2,2	2,7	1,6	4,1	4,5	4,6	7,0
22 12 11	6,3	5,4	2,8	3,1	3,0	3,9	4,6	6,3	7,5
22 12 21	6,9	6,3	6,3	5,2	4,7	4,6	6,2	5,9	8,6
22 12 31	6,0	4,4	4,3	4,8	4,9	5,1	6,4	6,1	7,4
22 21 11	5,0	3,4	3,4	5,3	5,2	4,6	5,6	6,1	5,7
22 21 21	5,4	5,7	7,4	6,1	5,1	4,8	6,4	6,1	7,5
22 21 31	3,3	4,7	6,2	6,0	4,8	5,4	5,4	6,4	6,7
22 22 11	3,7	3,3	3,4	3,2	1,7	2,5	4,7	5,8	5,7
22 22 21	4,2	4,4	6,5	5,0	4,1	3,7	7,5	5,3	6,9
22 22 31	2,5	3,1	3,8	7,3	2,7	3,2	4,9	5,4	5,0
22 31 11	5,3	4,6	2,3	3,0	2,6	3,3	6,1	6,8	6,5
22 31 21	5,0	5,8	6,8	5,0	4,2	3,9	7,1	6,4	5,1
22 31 31	3,2	3,1	5,8	4,4	3,2	3,5	6,4	4,3	6,1
22 32 11	5,7	5,1	2,1	4,7	3,3	4,1	5,8	6,5	3,0
22 32 21	5,7	6,6	6,3	5,7	4,7	4,4	7,2	6,4	5,0
22 32 31	5,0	5,2	5,1	5,1	3,4	3,9	6,5	4,6	4,2

чения адекватны введенным при рассмотрении дипептидных фрагментов (I) и (II).

В табл. 6 приведены энергетические параметры наиболее предпочтительных в каждой группе конформаций *B-B-B*, *R-R-R*, *B-R-B* и *R-B-R*;

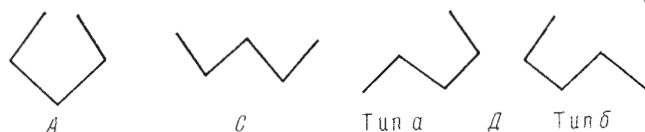


Рис. 4. Схема свернутых (А), развернутых (С) и полусвернутых (D) форм основной цепи трипептида

для сравнения даны некоторые варианты с высокой энергией. Значения геометрических параметров в табл. 6 не указаны, поскольку для всех низкоэнергетических конформаций фрагмента (III) они близки соответствующим значениям фрагментов (I) и (II) (табл. 2, 4). В расчете учтена возможность образования водородных связей между звеньями b_4 и s_1 , b_1 и s_3 , b_4 и b_1 , s_1 и s_3 . Однако расчет показал, что учет водородных связей не вносит заметных изменений в распределение наиболее предпочтительных конформаций по энергии. По этой причине приведенные в табл. 5а — г величины $\Delta E_{\text{общ}}$ даны без учета водородных связей.

Углы вращения χ^1, χ^2	<i>B-B-B</i>	<i>B-P-R</i>	<i>R-R-R</i>	<i>R-R-B</i>	<i>B-R-R</i>	<i>B-R-B</i>	<i>R-B-R</i>	<i>R-B-B</i>	<i>B-L-B</i>
31 11 11	6,3	5,7	2,0	2,8	2,6	3,8	4,9	5,6	6,3
31 11 21	6,3	7,2	5,5	4,5	5,0	4,7	6,2	5,5	7,8
31 11 31	6,3	6,5	2,6	3,7	3,2	4,6	5,7	5,6	7,2
31 12 11	7,4	6,2	3,6	4,1	5,3	5,8	5,3	6,6	6,8
31 12 21	7,4	7,7	7,3	6,0	7,8	6,8	6,7	6,5	8,2
31 12 31	7,3	6,6	5,8	6,1	6,6	6,8	5,8	6,5	7,6
31 21 11	7,1	5,7	3,9	5,7	5,2	7,3	5,1	6,4	6,7
31 21 21	7,0	6,8	8,0	6,8	8,5	7,5	7,2	7,2	9,3
31 21 31	6,7	6,8	6,5	6,7	6,4	7,3	6,0	6,8	6,7
31 22 11	6,4	5,3	4,1	4,2	4,7	5,2	5,5	6,5	6,4
31 22 21	6,2	6,5	7,2	5,8	7,5	6,5	6,2	6,1	8,5
31 22 31	6,0	7,1	4,3	6,6	4,7	5,0	5,9	6,0	6,1
31 31 11	6,7	6,7	3,7	4,6	5,3	5,7	6,3	6,7	5,1
31 31 21	6,7	7,9	7,0	5,7	6,3	6,3	7,2	6,5	6,7
31 31 31	6,1	6,9	5,6	5,2	6,2	5,9	3,4	3,7	4,5
31 32 11	7,2	7,0	3,2	4,9	6,1	6,4	6,7	6,9	5,6
31 32 21	7,4	8,6	7,2	6,0	7,6	6,7	7,9	7,0	6,9
31 32 31	7,2	7,7	5,7	5,4	6,3	6,4	3,9	4,0	5,7
32 11 11	6,2	5,5	4,8	2,6	3,8	4,5	4,8	5,5	5,8
32 11 21	6,3	6,9	5,0	4,1	6,5	5,6	6,1	5,5	8,2
32 11 31	6,2	6,3	1,5	3,7	2,9	5,1	5,5	5,5	6,4
32 12 11	7,2	6,0	3,7	5,7	4,7	5,1	6,2	6,4	6,3
32 12 21	7,2	7,4	7,1	6,0	7,4	6,3	6,6	6,4	8,7
32 12 31	7,2	6,4	5,9	6,0	6,1	6,3	5,3	6,4	6,8
32 21 11	6,9	5,4	3,8	5,8	4,2	6,8	4,8	6,8	7,5
32 21 21	7,5	7,7	7,5	6,7	8,5	7,5	7,2	7,1	9,4
32 21 31	6,8	6,4	6,5	6,5	7,5	7,6	6,3	6,8	6,9
32 22 11	6,4	5,4	4,1	4,2	4,8	4,9	5,2	6,2	6,8
32 22 21	5,9	6,3	6,7	5,7	7,4	6,3	6,1	5,9	8,4
32 22 31	6,3	5,8	4,2	4,3	4,9	5,0	5,6	6,0	7,6
32 31 11	6,4	5,9	4,0	4,7	4,8	5,2	6,0	6,5	4,4
32 31 21	6,3	7,1	6,8	5,6	7,0	5,8	7,1	6,3	6,0
32 31 31	4,9	6,3	5,3	5,2	5,9	5,6	3,4	3,6	5,3
32 32 11	7,1	6,8	4,8	5,4	5,8	6,4	6,4	4,4	6,5
32 32 21	7,2	8,1	7,1	6,0	7,8	6,8	7,7	6,8	6,8
32 32 31	5,8	7,2	5,8	5,6	6,6	6,5	4,2	4,3	6,4

Для низкоэнергетических развернутых форм фрагмента (III) *B-B-B* и *B-B-R* характерно наличие дополнительного взаимодействия между крайними боковыми цепями s_1 и s_3 , которое в некоторых случаях достигает $-2,5$ ккал/моль (табл. 6). Стабилизация $E_{s_1-s_3}$ имеет место при сближении карбоксила аспарагиновой кислоты с атомами водорода амида боковой цепи аспарагина, что осуществляется при $\chi_1^1 \sim 60^\circ$, $\chi_1^2 \sim 90^\circ$, $\chi_3^1 \sim -60^\circ$ и $\chi_1^1 \sim 180^\circ$, $\chi_1^2 \sim -90^\circ$, $\chi_3^1 \sim -60^\circ$. Противоположная ориентация амидной группы аспарагина приводит к значительному электростатическому отталкиванию между кислородами боковых цепей s_1 и s_3 . В предпочтительных конформациях трипептида (III) реализация дополнительных стабилизирующих взаимодействий осуществляется без значительного ухудшения контактов в пределах моно- и дипептидов и заметно го изменения их геометрических параметров. Так, у конформации $B_{21}-B_{31}-B_{31}$ энергия монопептидных взаимодействий составляет 2,3, дипептидных — $-5,7$ ккал/моль; суммирование энергий изолированных фрагментов $B_{21}-B_{31}$ и $B_{31}-B_{31}$ дает соответственно 2,3 и $-6,5$ ккал/моль. Стабилизация за счет новых трипептидных взаимодействий ($-2,0$ ккал/моль) вдвое превышает повышение энергии дипептидных взаимодействий. Но не при всех комбинациях дипептидных фрагментов имеет место сохранение хороших контактов между смежными остатками. Так, в варианте $B_{11}-B_{11}-B_{31}$ $\chi_1^1 \sim 60^\circ$, $\chi_1^2 \sim 90^\circ$, $\chi_2^1 \sim 60^\circ$, $\chi_2^2 \sim 90^\circ$ и $\chi_3^1 \sim -60^\circ$, монопептидные и дипептидные взаимодействия равны соответственно 0,7

Таблица 5г

Углы вращения χ^1, χ^2	R-L-R	B-L-R	Углы вращения χ^1, χ^2	R-L-R	B-L-R	Углы вращения χ^1, χ^2	L-B-R	L-B-B	L-R-R
11 21 11	7,5	6,4	11 31 11	5,4	4,5	21 11 11	7,0	7,8	5,8
11 21 21	8,2	9,2	11 31 21	5,9	8,0	21 11 21	8,1	7,6	7,9
11 21 31	7,5	7,9	11 31 31	4,5	6,5	21 11 31	7,8	7,7	10,0
11 22 11	7,8	7,3	11 32 11	6,5	4,7	21 12 11	7,8	9,1	6,7
11 22 21	8,8	8,0	11 32 21	6,9	7,5	21 12 21	9,1	8,9	9,9
11 22 31	6,2	6,9	11 32 31	5,4	4,8	21 12 31	8,8	9,1	11,1
21 21 11	9,4	6,9	21 31 11	7,0	7,1	21 21 11	7,3	9,0	7,9
21 21 21	7,3	7,4	21 31 21	4,3	7,4	21 21 21	9,4	9,3	10,9
21 21 31	8,5	8,2	21 31 31	5,3	6,6	21 21 31	8,5	9,1	9,4
21 22 11	8,2	5,9	21 32 11	7,7	5,2	21 22 11	8,0	9,2	7,2
21 22 21	6,3	7,3	21 32 21	5,7	7,3	21 22 21	8,5	8,5	9,9
21 22 31	7,1	6,9	21 32 31	6,7	5,4	21 22 31	8,3	8,6	7,7
22 21 11	11,5	5,9	22 31 11	8,7	4,0	21 31 11	8,3	9,0	7,1
22 21 21	9,7	7,1	22 31 21	7,0	5,2	21 31 21	9,2	8,6	9,6
22 21 31	10,4	6,8	22 31 31	7,3	3,9	21 31 31	6,0	6,5	7,9
22 22 11	10,1	5,3	22 32 11	9,4	4,4	21 32 11	7,4	7,9	7,2
22 22 21	8,6	6,1	22 32 21	7,8	6,8	21 32 21	8,9	8,0	9,1
22 22 31	8,5	5,7	22 32 31	8,4	4,4	21 32 31	6,0	6,6	7,9
12 21 11	9,6	6,8	12 31 11	6,9	4,1	22 11 11	6,3	6,9	8,8
12 21 21	9,9	10,2	12 31 21	7,2	8,1	22 11 21	7,5	6,8	6,3
12 21 31	9,4	6,7	12 31 31	6,8	5,4	22 11 31	7,0	7,0	6,9
12 22 11	10,3	6,2	12 32 11	7,6	5,4	22 12 11	6,8	8,2	6,3
12 22 21	9,4	9,0	12 32 21	8,6	8,3	22 12 21	8,3	8,1	8,4
12 22 31	8,0	7,6	12 32 31	8,5	5,5	22 12 31	8,3	8,2	10,3
31 21 11	8,5	6,4	31 31 11	5,2	4,4	22 21 11	6,6	8,1	7,0
31 21 21	11,3	9,7	31 31 21	7,9	7,1	22 21 21	8,9	8,6	10,3
31 21 31	11,1	6,5	31 31 31	7,2	5,0	22 21 31	7,7	7,3	8,2
31 22 11	10,2	6,3	31 32 11	6,5	5,6	22 22 11	6,7	8,0	6,6
31 22 21	10,3	8,8	31 32 21	9,1	7,9	22 22 21	7,8	8,0	9,3
31 22 31	9,7	6,9	31 32 31	8,8	6,3	22 22 31	7,3	7,9	10,4
32 21 11	7,8	6,5	32 31 11	4,6	4,5	22 31 11	7,2	7,7	6,5
32 21 21	10,5	8,5	32 31 21	7,1	6,6	22 31 21	8,3	7,6	9,0
32 21 31	9,7	7,5	32 31 31	5,9	5,2	22 31 31	7,3	7,3	7,0
32 22 11	6,8	6,3	32 32 11	5,9	5,8	22 32 11	7,0	7,2	6,5
32 22 21	9,5	8,0	32 32 21	8,3	6,2	22 32 21	8,4	7,5	8,5
32 22 31	8,2	7,3	32 32 31	7,7	6,7	22 32 31	7,7	7,6	7,1

и $-3,7$ ккал/моль. Суммирование соответствующих величин трех свободных монопептидов и двух фрагментов $-\text{Asn-Asn-}$ и $-\text{Asn-Asp-}$ дает $0,6$ и $-4,8$ ккал/моль. Энергия дополнительных трипептидных взаимодействий в указанном конформере составляет всего $-0,5$ ккал/моль. Следовательно, ухудшение дипептидных взаимодействий не компенсируется образованием новых контактов. В целом развернутые формы для трипептидной последовательности $-\text{Asn-Asn-Asp-}$ малореальны, так как относительная энергия даже самых предпочтительных вариантов составляет ~ 3 ккал/моль. Напомним, что в трипептидах с ароматическими остатками, напротив, формы $B-B-B$ и $B-B-R$ самые выгодные из-за хороших контактов типа s_i-b_j на дипептидах и существенной трипептидной стабилизации [3, 4].

Водородные связи между первым и третьим остатками в указанных формах образуются как раз в тех конформациях, в которых эффективны взаимодействия s_1 с s_3 ($E_{s_1-s_3} \sim -2$ ккал/моль), однако дополнительная стабилизация за счет водородной связи в данном случае не превышает $-0,5$ ккал/моль, т. е. роль таких водородных связей невелика.

В полусвернутых формах фрагмента (III) новым по сравнению с дипептидными фрагментами является наличие взаимодействия между звеном основной цепи b_1 и крайней боковой цепью s_3 (в формах типа $b \sim -2,5$ ккал/моль) и взаимодействие b_4-s_1 (в формах типа $a \sim -2,0$ ккал/моль). Взаимодействие b_1-s_1 в формах a реализуется во

Энергетические параметры некоторых оптимальных конформаций фрагмента S^{α} -CO-Asp-Asp-NH-C β .

Тип конформации	Углы вращения χ_1, χ_2		Монопетличные взаимодействия			Дипетличные взаимодействия						Трипетличные взаимодействия				$\Delta E_{\text{общ.}}$ (расчет)
	ΔE_1	ΔE_2	ΔE_3	E_{b_1, b_2}	E_{b_1, s_1}	E_{s_1, s_2}	E_{b_2, b_4}	E_{b_2, s_3}	E_{b_1, s_2}	E_{s_2, s_3}	E_{b_1, b_4}	E_{b_1, s_3}	E_{b_1, s_1}	E_{s_1, s_3}	E_{s_1, s_3}	
B-B	11 11 31	0,1	0,1	0,5	-0,2	-1,1	-0,2	0	-1,5	-0,3	0	-0,2	0	-0,3	-0,3	4,5
	11 22 11	0,4	0,2	0,4	-0,2	-1,2	-0,1	0	-1,3	-0,1	0	-0,1	0	-0,4	-0,4	4,7
	11 22 31	0,1	0	0,6	-0,2	-1,2	-0,1	-0,3	-1,1	-0,2	0	-0,3	0	-2,2	-2,2	2,9
	21 31 31	0,6	1,4	0,2	-0,2	-1,4	-0,1	-1,5	0	-0,3	0	-0,1	-0,1	-1,8	-1,8	2,9
	22 11 31	0	0,2	0,5	-0,2	-1,4	-0,2	-0,1	-1,5	-0,3	0	-0,1	-0,1	-2,4	-2,4	4,5
	22 22 31	0	0,1	0,6	-0,2	-1,6	-0,2	-0,3	-0,8	-0,2	0	-0,2	-0,2	-2,4	-2,4	2,3
R-R	12 12 31	0,3	0,5	0,5	-0,2	-0,4	-0,2	-0,1	-0,6	-0,1	0	-0,1	0	0,5	0,5	7,5
	11 11 11	0,5	0,7	0,4	-0,7	-0,3	-1,9	-1,0	-0,2	-1,5	-1,3	-1,5	-0,1	0,2	0,2	0,3
	11 11 31	0,4	0,6	0,8	-1,5	-0,2	-0,6	-1,1	-0,7	-2,0	-1,1	-1,3	-0,1	0,1	0,1	0,3
	11 31 31	0,2	2,2	0,8	-1,4	-0,3	-2,9	-1,0	-0,9	-0,5	-1,3	-1,6	-0,1	0,2	0,2	-1,5
	12 24 11	1,2	0,9	0,3	-0,5	-0,2	-0,9	-0,6	-1,1	-0,1	-0,7	-1,9	-0,1	0,2	0,2	1,6
	21 31 11	0,9	1,3	0,2	-0,5	-0,2	-0,3	-0,6	-1,1	-0,4	-1,0	-1,8	-0,1	-0,1	-0,1	3,8
B-R	11 22 31	0,4	0,7	0,7	-0,7	-0,2	-1,1	-0,3	-0,1	-2,3	-1,2	-0,3	-0,1	0,1	0,1	2,5
	21 21 21	0,8	0,7	1,1	-0,3	-0,3	-0,7	-0,3	-0,2	0	-0,3	-0,3	-0,1	0,2	0,2	2,8
	11 11 11	0,1	0,5	0	-0,3	-1,1	-0,2	-0,4	-0,8	-1,9	-0,2	0	-4,8	-0,4	-0,4	0,8
	11 11 31	0,2	1,0	0,6	-0,2	-0,8	-0,2	-0,4	-0,8	-2,1	-0,1	0	-4,6	-0,3	-0,3	2,5
	11 11 31	0,1	1,0	0,6	-0,3	-1,2	-0,2	-0,4	-0,6	-0,6	-0,1	0	-4,6	-0,3	-0,3	3,7
	21 11 11	0,8	0,7	0,4	-0,4	-1,1	-1,3	-0,8	-0,6	-1,9	-0,4	-0,1	-1,6	-0,7	-0,7	0,7
R-B	21 22 31	0,8	0,8	0,8	-0,3	-1,4	-0,4	-0,5	-0,1	-2,3	-0,2	0	-1,7	0,3	0,3	1,8
	22 11 31	0,7	1,1	0,9	-0,4	-1,2	-1,1	-0,6	-0,3	-1,5	-0,3	0	-4,0	-2,1	-2,1	3,8
	31 12 21	0,6	1,2	1,2	-0,4	-1,1	-0,1	-0,3	-0,4	-0,3	-0,2	0,2	-0,1	0,2	0,2	1,6
	11 11 11	0,3	0,1	0	-0,6	-0,4	-2,0	-0,3	-1,4	-0,5	0	0	0	0	0	7,8
	11 24 11	0,5	0,3	0,3	-0,5	-0,2	-1,2	-0,3	-1,6	-0,3	0	0	0	0	0	2,9
	12 31 31	1,6	1,5	0,8	-0,5	-0,2	-1,8	-0,5	-1,4	-0,1	-0,1	-2,1	0	-0,2	-0,2	4,7
32 31 31	0,3	0,9	0,8	-0,4	-0,4	-1,2	-0,3	-1,4	-0,2	0	-2,5	0	-0,1	-0,1	4,6	
																2,2

См. прим. 1 к табл. 1.

всех конформерах, за исключением вариантов с $\chi_1^1 \sim -60^\circ$, когда боковая цепь направлена от основной цепи. В конформациях типа *b*, напротив, энергия E_{b_1, s_3} только в некоторых случаях составляет отрицательную величину, так как между группами b_1 и s_3 может также возникать электростатическое отталкивание. В целом форма *a* энергетически предпочтительнее. Распределение энергии среди конформеров типа *b* примерно такое же, как в развернутых формах. Несмотря на близость звеньев b_4 и s_1 в *B-R-R* (*a*), эффективная водородная связь образуется только в двух конформациях: $B_{21}-R_{11}-R_{11}$ и $B_{21}-R_{22}-R_{31}$. Энергия $B_{21}-R_{11}-R_{11}$ понижается с 1,7 до 0,7 ккал/моль и становится равной энергии самой лучшей конформации $B_{11}-R_{11}-R_{11}$, в которой водородная связь отсутствует. Среди форм *B-R-B* только в двух конформациях, $B_{11}-R_{11}-B_{11}$ и $B_{11}-R_{22}-B_{11}$, водородная связь между аминогруппой s_1 и кислородом b_4 эффективна и понижает энергию до ~ 1 ккал/моль.

Среди свернутых форм фрагмента (III) наиболее предпочтительны по энthalпии конформации *R-R-R* и *R-R-B*, 40 из них попадает в интервал 0—3 ккал/моль, причем в 17 энергия ниже 2 ккал/моль. Это происходит вследствие более существенной стабилизации свернутых форм как на уровне моно- и дипептидных, так и трипептидных взаимодействий (табл. 2, 4 и 6). Для них характерны контакты b_1 с b_4 и b_1 с s_3 ($E_{b_1, b_4} \sim -1,3$, $E_{b_1, s_3} \sim -2,0$ ккал/моль). Глобальная конформация у *-Asn-Asn-Asp-* имеет углы вращения $\chi_1^1 = \chi_2^1 = \chi_3^1 \sim 60^\circ$ и $\chi_1^2 = \chi_2^2 = \chi_3^2 \simeq 90^\circ$ ($R_{11}-R_{11}-R_{11}$). Дифференциация по энергии свернутых форм обозначена наиболее резко: энергетический разброс достигает ~ 8 ккал/моль (табл. 5, 6). Самую высокую энергию имеют те варианты, у которых боковые цепи направлены по отношению друг к другу в противоположные стороны ($\chi_1^1 \sim -60$, $\chi_2^1 \sim 180$, $\chi_3^1 \sim 180^\circ$). Образование « α -спиральной» водородной связи между крайними группами C—O и NH-группой свободного трипептидного фрагмента C^x -CO-Asn-Asn-Asp-NH- C^x неэффективно, так как из 108 конформеров *R-R-R* благоприятная ориентация этих групп имеет место лишь в единичных случаях. Все конформации, у которых в основной цепи один из остатков аспарагина находится в состоянии *L*, являются высокоэнергетическими, их энергии превышают 4 ккал/моль (табл. 5г). Только среди конформеров типа *B-L-B* имеется несколько вариантов с энергией, близкой, например, энергии предпочтительных вариантов развернутых форм: $B_{21}-L_{31}-B_{11} \sim 2,7$ и $B_{22}-L_{32}-B_{11} \sim 3,0$ ккал/моль. В отмеченных конформациях значительны стабилизирующие взаимодействия как на ди-, так и на трипептидном фрагменте.

Таким образом, проведенный расчет позволил оценить специфический характер пептидной цепи с полярными остатками. Оказалось, что электростатические взаимодействия заряженных боковых групп приводят к дополнительной стабилизации форм, предпочтительных по другим видам взаимодействий. Образование водородных связей не вносит существенного перераспределения в набор оптимальных форм. Стабилизирующие взаимодействия на трипептиде реализуются при наличии выгодных контактов в дипептидных фрагментах. Следовательно, предложенный ранее подход к априориному расчету олигопептидов [2—4, 9] может быть использован и в случае пептидов, включающих полярные остатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kreissler M. A., Akhmedov N. A., Arkhipova S. F., Lipkind G. M., Popov E. M. (1974) *J. Chem. Phys.*, **71**, 913—919.
2. Попов Е. М., Ахмедов Н. А., Липкинц Г. М. (1975) *Биоорган. химия*, **1**, 1268 — 1279.
3. Липкинц Г. М., Ахмедов Н. А., Попов Е. М. (1975) *Биоорган. химия*, **1**, 1280 — 1290.
4. Мельников П. П., Ахмедов Н. А., Липкинц Г. М., Попов Е. М. (1976) *Биоорган. химия*, **2**, 28—42.

5. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Дашевский В. Г. (1968) Молекулярн. биология, 2, 622—630.
6. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 315—322.
7. Lipkind G. M., Arkhipova S. F., Popov E. M. (1973) Int. J. Peptide Protein Res., 5, 381—397.
8. Kriessler M. A., Lipkind G. M., Arkhipova S. F., Popov E. M. (1973) J. Chem. Phys., 70, 1371—1378.
9. Попов Е. М. (1975) Молекулярн. биология, 9, 578—593.

Поступила в редакцию
16.XII.1975

AN APPROACH TO CALCULATION OF STABLE FORMS OF OLIGOPEPTIDES.
IV. DI- AND TRIPEPTIDES CONTAINING ASPARAGINE AND
ASPARTIC ACID RESIDUES

AKHMEDOV N. A., LIPKIND G. M., MELNIKOV P. N.,
POPOV E. M.

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

A study was undertaken on the conformational possibilities of the fragments containing polar residues: C^α -CO-Asn-Asn-NH- C^α , C^α -CO-Asn-Asp-NH- C^α , C^α -CO-Asn-Asp-NH- C^α . The calculations reveal that the stable tripeptide conformations are composed of the low energy forms of dipeptides. All types of hydrogen bonding are analyzed and the contributions of electrostatic interactions and hydrogen bonding into energies of the preferred forms are evaluated.
