



УДК 547.96 + 548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
Н-*L*-Val-*L*-HvIv-ОН

Галицкий Н. М., Михалева И. И., Шлетнев В. З.

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

Прямыми рентгеноструктурными методами установлена структура кристаллического дидепептида Н-*L*-Val-*L*-HvIv-ОН (C₁₀H₁₉NO₄). Кристаллы орторомбические, пространственная группа P2₁2₁2₁, число молекул в ячейке Z 4, параметры ячейки: *a* 5,688, *b* 9,462, *c* 22,796 Å. Координаты атомов С, N, O уточнены в анизотропном приближении, H — в изотропном до R 0,049. Геометрические параметры молекулы (валентные связи и углы) имеют в основном нормальные значения, характерные для соединенной депептидной природы. *транс*-Сложноэфирная группа заметно отклоняется от плоского строения ($\angle \Delta\omega$ } 9,81°). Карбонильный атом кислорода остатка Val образует в кристалле одновременно две межмолекулярные водородные связи с атомами водорода концевых амино- и карбоксильной групп, принадлежащих разным молекулам.

Ранее рентгеноструктурным методом была установлена пространственная структура HBr·Н-*D*-MeVal-*D*-HvIv-ОН [1]. В настоящем сообщении изложены результаты рентгеноструктурного изучения родственного соединения — Н-*L*-Val-*L*-HvIv-ОН. Модель молекулы и принятые обозначения показаны на рис. 1. Различия конформационных параметров этих соединений, связанные с присутствием в одном из них ряда возмущающих факторов (N-метильной группы и «тяжелого» атома Br), позволяют в определенной степени оценить конформационные возможности и лабильность депептидного участка цепи с остатками Val и HvIv в одноименной конформации.

Координаты неводородных и водородных атомов с температурными коэффициентами анизотропных и изотропных тепловых колебаний соответственно приведены в табл. 1 и 2. На рис. 2 показана в проекции на плоскость *b* — *c* упаковка молекул в кристаллической ячейке. Относительно большая свобода крутильных колебаний вокруг связей C^α—C^β проявляется в повышенных значениях коэффициентов тепловых колебаний (*B*_{ii}) атомов Cγ (табл. 1). Интересной особенностью найденной структуры Н-*L*-Val-*L*-HvIv-ОН является участие карбонильного атома кислорода остатка *L*-Val в межмолекулярном водородном связывании одновременно с двумя атомами водорода концевых амино- и карбоксильной групп, принадлежащих разным молекулам (вилочковая водородная связь). При этом в кристалле образуется пространственная сетка водородных связей между акцепторными группами C₁'=O₁, с одной стороны, и донорными — O₃'—H₁₉ и N₁—H₂ — с другой. Водородное связывание трех молекул показано на рис. 3 в проекции на плоскость *a* — *b*. Приведенные в табл. 3

Сокращения: HvIv — остаток α-оксизовалериановой кислоты.

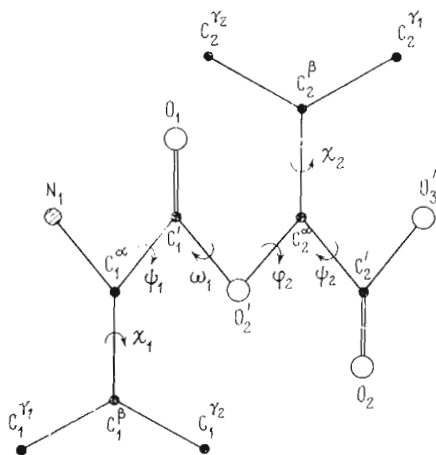


Рис. 1

Рис. 1. Модель молекулы $H-L-Val-L-HyIv-OH$

Рис. 2. Упаковка молекул $H-L-Val-L-HyIv-OH$ в проекции на плоскость $b - c$

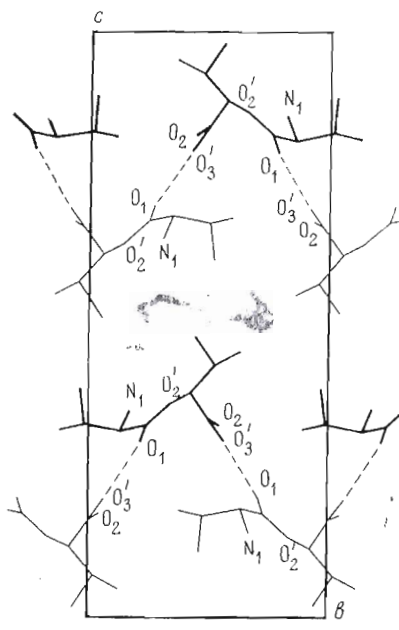


Рис. 2

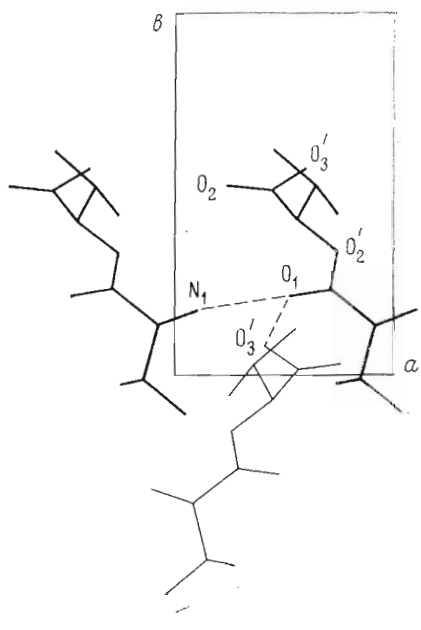


Рис. 3.

Рис. 3. Межмолекулярные водородные связи $O-H \cdots O=C$ и $N-H \cdots O=C$ в проекции на плоскость $a - b$

соответствующие геометрические параметры имеют характерные для данных типов связей ($O-H \cdots O=C$ и $N-H \cdots O=C$) значения [2—14]. Такое связывание использует сразу обе неподеленные электронные пары карбонильного кислорода [15], что приводит к некоторому возмущению его гибридного состояния [3, 7, 10]. При этом ориентация соответствующих орбиталей, по-видимому, в значительной степени обусловливает величину углов $H \cdots O=C$, попадающих, как правило, в интервал $120 \pm 15^\circ$ (табл. 3, а также [2, 4—6]). Участие двух достаточно объемных пептидных молекул в образовании двух межмолекулярных водородных связей с одним акцептором третьей аналогичной молекулы встречается очень редко. Такие связи, например, образуются в кристалле между молекулами циклотетрауретана [16]. Причина здесь, по-видимому, носит стерический характер. Часто роль одного из партнеров при таком связывании выполняют присутствующие в кристаллической решетке малые молекулы или ионы (например, вода [11, 12], ион формиата [6] и т. д.), уменьшающие стерические за-

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры анизотропных тепловых колебаний * (Å^2) атомов O, N, C соединения *H-L-Val-L-HyIV-OH* в скобках даны стандартные отклонения

АТОМ	x/a	y/b	z/c	B_{11}
O ₁	0,52784 (67)	0,21711 (44)	0,29643 (17)	2,64 (17)
O ₂ '	0,74423 (82)	0,33931 (43)	0,36166 (19)	4,38 (19)
O ₂	0,23236 (81)	0,52442 (51)	0,32703 (18)	2,96 (20)
O ₃ '	0,59644 (76)	0,57185 (44)	0,29770 (17)	3,58 (19)
N ₁	1,10564 (72)	0,17908 (45)	0,35241 (20)	1,55 (17)
C ₁ ^α	0,92266 (100)	0,13759 (57)	0,31493 (25)	2,97 (24)
C ₁ ^β	0,84832 (118)	-0,01478 (63)	0,32748 (27)	4,37 (30)
C ₁ ^{γ1}	1,05259 (172)	-0,11442 (85)	0,31632 (48)	6,99 (49)
C ₁ ^{γ2}	0,75135 (234)	-0,03104 (115)	0,38923 (35)	8,50 (61)
C ₁ '	0,71611 (98)	0,23501 (54)	0,32302 (22)	2,91 (27)
C ₂ ^α	0,55328 (104)	0,42915 (56)	0,38166 (22)	3,08 (25)
C ₂ ^β	0,64527 (125)	0,52948 (63)	0,42992 (26)	4,47 (30)
C ₂ ^{γ2}	0,74787 (214)	0,44491 (106)	0,48079 (34)	8,35 (56)
C ₂ ^{γ1}	0,45188 (145)	0,62761 (80)	0,45125 (34)	6,16 (39)
C ₂ '	0,44015 (113)	0,51248 (58)	0,33234 (24)	3,31 (29)

АТОМ	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
O ₁	4,67 (19)	4,54 (18)	0,03 (16)	-0,64 (16)	-1,31 (17)
O ₂ '	4,31 (20)	5,29 (20)	0,45 (20)	-0,10 (19)	-0,19 (17)
O ₂	5,44 (23)	5,39 (22)	0,79 (18)	-0,41 (16)	0,34 (18)
O ₃ '	5,72 (23)	4,46 (19)	0,03 (19)	-0,40 (18)	1,74 (18)
N ₁	2,28 (18)	3,72 (22)	-0,00 (16)	-0,33 (16)	-0,54 (16)
C ₁ ^α	3,31 (24)	2,87 (24)	0,03 (22)	0,16 (20)	0,11 (19)
C ₁ ^β	2,94 (23)	4,14 (27)	-0,62 (24)	-0,20 (25)	0,01 (22)
C ₁ ^{γ1}	3,56 (32)	8,26 (55)	1,35 (36)	-0,08 (46)	-0,30 (34)
C ₁ ^{γ2}	4,84 (40)	5,05 (37)	-1,30 (54)	1,46 (45)	1,26 (33)
C ₁ '	2,52 (22)	2,88 (20)	-0,32 (18)	0,18 (21)	-0,08 (18)
C ₂ ^α	2,82 (23)	3,30 (23)	0,03 (22)	0,03 (22)	-0,29 (18)
C ₂ ^β	3,77 (25)	3,72 (25)	0,19 (27)	-0,34 (25)	-0,53 (23)
C ₂ ^{γ2}	6,94 (46)	4,12 (32)	1,80 (52)	-2,17 (40)	-0,77 (33)
C ₂ ^{γ1}	4,59 (34)	4,61 (33)	0,85 (34)	-0,04 (33)	-1,17 (29)
C ₂ '	3,17 (23)	3,82 (27)	0,16 (24)	-0,07 (23)	-0,52 (22)

* Анизотропные тепловые колебания описываются функцией

$$T_a = \exp[-\frac{1}{2}(B_{11}h^2a^{*2} + B_{22}k^2b^{*2} + B_{33}l^2c^{*2} + 2B_{12}hka^*b^* + 2B_{13}hla^*c^* + 2B_{23}klb^*c^*)].$$

труднения при сближении молекул. Также, по-видимому, заметное ограничение накладывает требование максимально плотной упаковки молекул в кристалле. Образование сложных водородносвязанных молекулярных кластеров могло бы существенно затруднить реализацию энергетически оптимальной кристаллической структуры, т. е. конкуренция сил кристаллической упаковки, имеющих электростатическую и дисперсионную природу, оказывается весьма значительной.

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры изотропных тепловых колебаний* (\AA^2) атомов водорода соединения *N-L-Val-L-HyIv-OH* в скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	B	Атомы, связанные с H_i
H_1^{**}	1,08247	0,17687	0,39588	7,0	N_1
H_2^{**}	1,25926	0,21087	0,33565	7,0	N_1
H_3	0,96912(871)	0,14500(512)	0,27486(239)	2,57(100)	C_1^α
H_4	0,71625(1288)	-0,03645(736)	0,30383(297)	4,83(160)	C_1^β
H_5	1,14234(2624)	-0,11136(1428)	0,35008(533)	10,55(409)	C_1^{Y1}
H_6	0,98675(1214)	-0,21288(848)	0,32599(273)	5,84(145)	C_1^{Y1}
H_7	1,07502(2442)	-0,10053(1325)	0,27104(655)	13,86(382)	C_1^{Y1}
H_8	0,70678(1923)	-0,12375(1137)	0,39827(450)	9,79(272)	C_1^{Y2}
H_9	0,64416(1570)	0,03207(932)	0,39739(356)	7,75(244)	C_1^{Y2}
H_{10}	0,89615(1443)	-0,00389(846)	0,41795(336)	7,78(191)	C_1^{Y2}
H_{11}	0,40922(1022)	0,36190(554)	0,40063(213)	2,33(104)	C_2^α
H_{12}	0,78421(1240)	0,58622(666)	0,41253(256)	4,77(144)	C_2^β
H_{13}	0,79266(1477)	0,50848(992)	0,50801(323)	6,71(188)	C_2^{Y2}
H_{14}	0,58776(1593)	0,37492(805)	0,49447(328)	6,26(179)	C_2^{Y2}
H_{15}	0,88377(1882)	0,36897(966)	0,47390(370)	7,57(217)	C_2^{Y2}
H_{16}	0,51601(1652)	0,69205(1090)	0,48279(421)	7,78(251)	C_2^{Y1}
H_{17}	0,30559(1951)	0,56524(1043)	0,46549(406)	8,27(272)	C_2^{Y1}
H_{18}	0,39114(1306)	0,68443(706)	0,41862(313)	6,33(158)	C_2^{Y1}
H_{19}	0,55410	0,62130	0,26653	5,99	O_3'

* Изотропные тепловые колебания описываются функцией $T_i = \exp(-B \cdot \sin^2 \theta / \lambda^2)$.

** Координаты и фактор B получены без уточнения с использованием стереохимической информации и данных дифференциального синтеза Фурье.

Таблица 3

Параметры межмолекулярных водородных связей $A-H \cdots B-C$ в кристаллической структуре *N-L-Val-L-HyIv-OH*

Водородная связь	Длина, \AA			Угол, град		Симметрично связанное положение акцептора B
	$A-H$	$A \cdots B$	$H \cdots B$	$A-H \cdots B$	$H \cdots B-C$	
$N_1-H_2 \cdots O_1=C_1'$	1,0	2,743	1,771	163,06	120,12	$1+x, y, z$
$O_3'-H_{19} \cdots O_1=C_1'$	0,884	2,644	1,760	178,86	134,14	$1-x, 0,5+y, 0,5-z$

Несколько чаще в пептидно-белковых системах встречаются случаи образования с одним акцептором двух внутримолекулярных водородных связей, хотя при этом одна или даже обе связи часто существенно ослаблены. Примерами могут служить молекула иламицина B_1 [17], где группа $C=O$ остатка *L-2-амино-транс-4-гексеновой* кислоты вовлечена в водородное связывание с двумя группами $N-H$, а также белок α -химотрипсин [18], где аналогичную роль выполняют карбонильные группы остатков Leu^{33} , Asn^{95} , Lys^{107} , Cys^{168} , Val^{227} , Val^{231} и т. д.

Длины валентных связей (Å) в структуре
H-L-Val-L-HyIv-OH
в скобках даны структурные отклонения

L-Val		L-HyIv	
Связь	Длина	Связь	Длина
$C_1^\alpha-N_1$	1,403 (7)	$C_2^\alpha-O_2'$	1,453 (7)
$C_1^\alpha-C_1'$	1,505 (8)	$C_2^\alpha-C_2'$	1,517 (8)
$C_1^\alpha-C_1^\beta$	1,529 (8)	$C_2^\alpha-C_2^\beta$	1,544 (8)
$C_1^\beta-C_1^{\gamma 1}$	1,518 (11)	$C_2^\beta-C_2^{\gamma 1}$	1,519 (10)
$C_1^\beta-C_1^{\gamma 2}$	1,520 (11)	$C_2^\beta-C_2^{\gamma 2}$	1,525 (11)
$C_1'-O_1$	1,242 (7)	$C_2'-O_2$	1,194 (8)
$C_1'-O_2'$	1,332 (7)	$C_2'-O_3'$	1,315 (7)

Таблица 5

Валентные углы (град) в структуре H-L-Val-L-HyIv-OH
в скобках даны стандартные отклонения

L-Val		L-HyIv	
Угол	Величина	Угол	Величина
$N_1-C_1^\alpha-C_1'$	109,48 (45)	$O_2'-C_2^\alpha-C_2'$	112,87 (45)
$N_1-C_1^\alpha-C_1^\beta$	110,80 (47)	$O_2'-C_2^\alpha-C_2^\beta$	109,27 (45)
$C_1^\beta-C_1^\alpha-C_1'$	109,79 (46)	$C_2^\beta-C_2^\alpha-C_2'$	110,63 (46)
$C_1^\alpha-C_1'-O_1$	122,00 (48)	$C_2^\alpha-C_2'-O_2$	122,99 (53)
$C_1^\alpha-C_1'-O_2'$	116,16 (46)	$C_2^\alpha-C_2'-O_3'$	112,36 (48)
$C_1^\alpha-C_1^\beta-C_1^{\gamma 1}$	110,03 (57)	$C_2^\alpha-C_2^\beta-C_2^{\gamma 1}$	110,99 (53)
$C_1^\alpha-C_1^\beta-C_1^{\gamma 2}$	111,66 (61)	$C_2^\alpha-C_2^\beta-C_2^{\gamma 2}$	110,41 (58)
$C_1^{\gamma 1}-C_1^\beta-C_1^{\gamma 2}$	111,73 (68)	$C_2^{\gamma 1}-C_2^\beta-C_2^{\gamma 2}$	110,75 (62)
$O_1-C_1'-O_2'$	124,81 (48)	$O_2-C_2'-O_3'$	124,62 (55)
$C_1'-O_2'-C_2^\alpha$	123,45 (44)		

Величины валентных связей и углов представлены на рис. 4 и в табл. 4, 5. Геометрические параметры имеют в основном нормальные значения, характерные для большинства депсипептидных соединений [1]. Связь $C_1^\alpha-N_1$ (1,403 Å) короче аналогичных связей (1,47 Å [19-20]) в пептидах. В отличие от большинства аналогичных соединений пептидной природы [2] молекулы H-L-Val-L-HyIv-OH кристаллизуются в неионизованной (зwitterионной) форме. Длина связи $l(C_2'-O_2')$ 1,315 Å соответствует протонированной форме концевой карбоксильной группы. Величина угла сложноэфирной группы $\tau(C_1'-O_2'-C_2^\alpha)$ 123,5° несколько больше обычной (115—118°) [1, 21]. Образование водородных связей вызывает характерное удлинение соответствующей связи $C_1'=O_1$ (1,242 Å) по сравнению со сво-

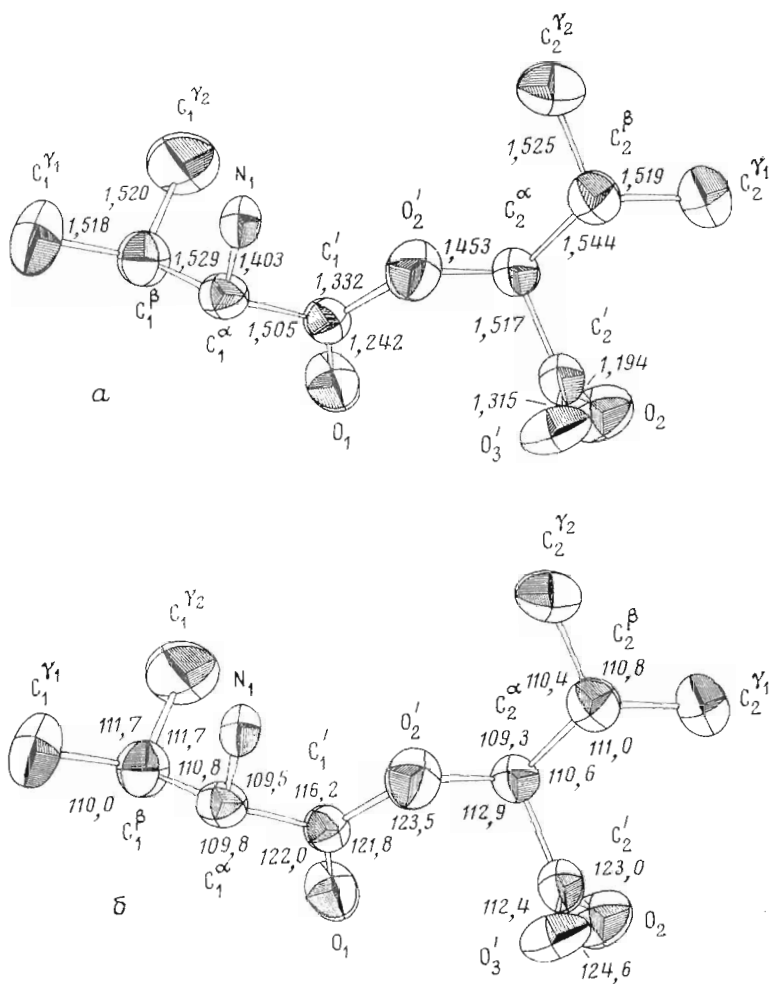


Рис. 4. Структура N-L-Val-L-HyIV-OH с изображением эллипсоидов тепловых колебаний атомов и обозначением длин валентных связей в Å (а) и величин валентных углов в град (б)

бодной связью $C_2' = O_2$ (1,194 Å) [10]. Одним из примеров этого может служить кристаллическая структура соединения Cys (Bzl)-Pro-Leu-Gly-NH₂ [22], где одна из четырех C=O-групп (в остатке Leu), не участвующая в водородном связывании, заметно короче (на 0,04—0,05 Å) остальных. Подобные изменения имеют место также для формамида и N-метилацетамида при переходе от газообразного состояния к кристаллическому, характеризующемуся образованием межмолекулярных водородных связей [23]. Одна из предложенных гипотез объясняет наблюдаемые различия большим относительным вкладом неподеленных электронных пар кислорода свободной карбонильной группы в связывающую орбиталь двойной связи C=O [23]. При образовании водородной связи вследствие некоторого изменения гибридизации атомов C=O-группы доля вклада уменьшается и электронная плотность неподеленных электронных пар смещается к атому Н. В табл. 6 представлены величины двугранных углов φ , ψ , ω , χ молекулы* (рис. 1), включая углы $\vartheta_{C_i'}$ (угол между плоскостями O'C'C^α и O'C'O [25, 26]),

* Отсчет углов соответствует номенклатуре IUPAC — IUB 1970 г. [24]. В полностью вытянутой цепи $\varphi_i = \psi_i = \omega_i = 180^\circ$. Угол χ_i O при затененных положениях связей C^α — N (C^α — O'), C^α — C' и C^β — C^{γ1}, C^β — C^{γ2} соответственно.

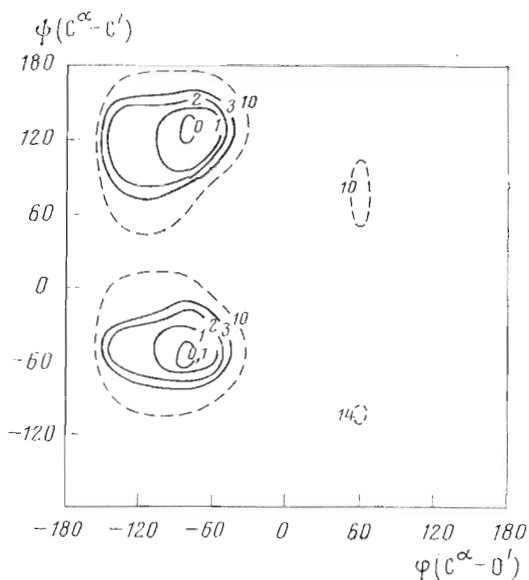


Рис. 5. Конформационная $\phi - \psi$ -карта As-L-HuIv-NHMe при $\chi 180^\circ$. Замкнутые линии изображают уровни одинаковой энергии (ккал/моль)

характеризующие степень отклонения связей, сходящихся на атомах C_i' (в sp^2 -гибридизации), от плоского расположения. Центральная транс-сложноэфирная группа обнаруживает заметное отклонение от плоского строения ($|\Delta\omega| 9,81^\circ$). Выход из плоскости связей при атомах C_i' очень мал ($\theta_{C_i'} < 2^\circ$). Точка ψ_2, ψ_2 остатка HuIv на конформационной карте модельного соединения As-L-HuIv-NHMe (построенной при значении $\chi 180^\circ$, [27] (рис. 5)) располагается вблизи локального минимума, что косвенным образом указывает на отсутствие внутренних напряжений в молекуле.

Сопоставление пространственных форм H-L-Val-L-HuIv-OH (I)* и родственного соединения HBr·H-D-MeVal-D-HuIv-OH (II) [1] показывает, что углы ψ_1, χ_1 в соединениях (I) и (II) имеют совершенно различные значения (соответственно 1,03, $-61,89^\circ$ и 156,32; 66,54°, приведенные к L-конфигурации остатка). Здесь несомненно сказывается наличие в соединении (II) стерического влияния N-метильной группы, а также ионов Br⁻, образующих с аминогруппой водородные связи. Конформационные состояния остатков HuIv в соединениях (I) и (II), описываемые углами ψ_2, ψ_2, χ_2 , также резко различаются (соответственно $-61,21; -46,01; 178,84^\circ$ и $-73,28; 169,24; -62,50^\circ$, приведенные к L-конфигурации остатка). При этом сравнительно небольшое различие в химическом строении молекул (и, следовательно, небольшая величина возмущающего фактора) может косвенно указывать на относительную энергетическую равноценность соответствующих локальных минимумов HuIv. Это полностью согласуется с выводами теоретического конформационного анализа о наличии на потенциальной $\phi - \psi$ -поверхности -HuIv- двух наиболее вероятных и близких по энергии областей (рис. 5). В рассматриваемом случае выбор того или иного минимума для -HuIv- в значительной степени предопределяется конформационным состоянием предшествующего остатка Val, т. е. здесь уже на коротком дипептидном участке цепи прослеживаются элементы кооперативного эффекта — взаимообусловленности конформационных состояний соседних остатков. Внешние факторы (например, энергия уп-

* Сравнение конформационных параметров Val и MeVal можно делать только по двум углам: ψ_1 и χ_1 . Угол ψ_1 в соединении (I) из-за отсутствия атома C' при N не имеет определенного значения.

Двугранные углы (град) Н-*L*-Val-*L*-HyIv-ОН

Углы	<i>L</i> -Val (<i>i</i> =1)	<i>L</i> -HyIv (<i>i</i> =2)	Углы	Величина
	величина			
φ_i	—	-61,21	ϑ_{C_1}'	1,90
ψ_i	1,03	-46,01	ϑ_{C_2}'	1,67
ω_i	-170,09	—		
χ_i	-61,89	178,84		

ковки молекул в кристалле) могут давать дополнительный вклад в стабилизацию той или иной формы.

В целом конформация молекулы Н-*L*-Val-*L*-HyIv-ОН имеет вытянутую форму (рис. 2, 3). Объемные боковые изопроцильные цепи остатков пространственно удалены друг от друга. Обе карбонильные группы преимущественно одинаковой направленности.

Экспериментальная часть

Кристаллы Н-*L*-Val-*L*-HyIv-ОН ($C_{10}H_{19}NO_4$, M 217,3) получены из смеси диэтилового эфира с гексаном. Они представляли собой вытянутые, прозрачные, бесцветные призмы, устойчивые на воздухе. Основные характеристики кристалла: пространственная группа $P2_12_12_1$, a 5,6883 (7), b 9,4618 (8), c 22,7957 (34); V 1226,89 (\AA^3), Z 4; размеры: $0,16 \times 0,20 \times 0,40$ мм; $\rho_{\text{теор}}$ 1,18 г/см³; μ (CuK_{α}) 7,6 см⁻¹; F_{000} 472.

Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводили на четырехкружном дифрактометре $P1$ (Sintex, США). Излучение CuK_{α} (λ 1,5418 \AA). Режим работы трубки: 50 кВ, 20 мА. Для монохроматизации рентгеновского пучка использовали графитовый монохроматор. Интенсивности отражений измеряли в режиме $2\theta/\theta$ до величины 2θ 110° (923 независимых рефлекса). Скорость сканирования варьировали от 4 до 12 град/мин с последующим приведением интенсивности к скорости 1 град/мин. Через каждые 50 измерений перемеряли три контрольных рефлекса. Проведена коррекция интенсивностей отражений на Lp -фактор. Поправки на поглощение не вводили. Были вычислены нормализованные структурные факторы E и найдены статистически усредненные значения $\langle |E| \rangle$ 0,852 и $\langle |E|^2 - 1 \rangle$ 0,831 (соответствующие теоретические значения для centrosymmetric кристаллов 0,798 и 0,968, для noncentrosymmetric 0,886 и 0,736). Полученные значения указывают на нецентросимметричную пространственную группу. Систематические гашения осевых рефлексов hoo , oko и ool с нечетными индексами позволили установить пространственную группу $P2_12_12_1$. Расшифровку структуры проводили по комплексу кристаллографических программ системы XTL (Sintex, США) на ЭВМ НОВА-1200. Поиск неводородных атомов осуществлялся прямыми методами по программе «Multan». Были выбраны 136 наибольших факторов E с ограничением $E \geq 1,5$. Помимо трех рефлексов, фиксирующих начало координат, в стартовом наборе были использованы дополнительно два рефлекса специального типа (с одним нулевым индексом) и два — общего. В синтезе E , рассчитанном по фазам наилучшего из 32 полученных решений (с оценками Abs FOM 1,10, Resid 18,20, Combined FOM 3,00), проявилось 11 из 15 неводородных атомов структуры. Последующий синтез Фурье позволил локализовать все неводородные атомы. Координаты атомов С, N, O уточнялись в анизотропном приближении. Координаты атомов H, найденные из дифференциального синтеза Фурье и априорной стереохимической информации, уточнялись в изотропном приближении. Уточнение координат проводили по 864 независимым рефлексам с ограничением $F_0 > 3,92 \sigma_F$.

При уточнении атомов Н аминогруппы встретились определенные трудности. Длины N—H-связей, полученные с учетом координат H^N, найденных из дифференциального синтеза Фурье (рассчитанного по всем остальным координатам неводородных и водородных атомов), имели заниженную величину ~ 0,7 Å (оптимальное значение ~ 1,02—1,03 Å [4]). При уточнении координат длины N—H уменьшились до ~ 0,5 Å, а температурные факторы *B* атомов H^N возросли до 15 Å². Дальнейший поиск других возможных (и стабильных при уточнении) атомов H^N не увенчался успехом. С другой стороны, разумные геометрические параметры водородной связи N—H...O=C (с учетом поправок на уменьшенную длину N—H-связи) позволили сделать вывод об относительно правильном местонахождении найденного из дифференциального синтеза Фурье соответствующего атома H^N. И наконец, пространственное положение второго атома H^N по отношению к первому атому C₁^α не вступало в противоречие со стереохимическими представлениями относительно взаимной ориентации связей при концевом атоме N в пептидах. Координаты атомов Н при N (H₁ и H₂), представленные в табл. 2, найдены путем комбинации стереохимических представлений с информацией, полученной из дифференциального синтеза Фурье. Окончательные координаты H₁ и H₂ удовлетворяют следующим требованиям:

- 1) они располагаются вблизи положений H^N, найденных из дифференциального синтеза Фурье;
- 2) длины N—H равняются 1 Å;
- 3) ориентация связей при N удовлетворяет основным требованиям стереохимии N-концевой атомной группировки;
- 4) параметры водородной связи NH...O=C имеют нормальные, характерные для данного типа связей значения (табл. 3);
- 5) добавление этих атомов к структуре понижает фактор *R* всей структуры (в данном случае понижение составило 0,002).

При последующем дополнительном цикле уточнения координаты атомов H₁ и H₂, а также выбранный температурный фактор *B* 7 оставались фиксированными.

Минимизируемая функция имела вид

$$P = SQR T [\Sigma (\omega_F (|F_o| - |F_c|)^2) / (N_o - N_v)]$$

(*N*_o — число рефлексов, *N*_v — число переменных, вес $\omega_F = 1/[\sigma_F^2 + (0,02 \cdot F_o)^2]$). Окончательный фактор расходимости $R = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o|$ равен 0,049.

Авторы выражают глубокую благодарность Ю. А. Овчинникову и В. Т. Иванову за обсуждение результатов и ценные советы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Арутюнян Э. Г., Евстратов А. В. (1977) Биоорг. химия, 3, 725—732.
2. Ramakrishnan C., Prasad N. (1971) Int. J. Prot. Res., 3, 209—231.
3. Герцберг Г. (1969) Электронные спектры и строение многоатомных молекул, «Мир», М.
4. Koetzle T. F., Lehman M. S., Verbist J. J., Hamilton W. C. (1972) Acta Crystallogr., B28, 3207—3213.
5. Lehman M. S., Verbist J. J., Hamilton W. C., Koetzle T. F. (1973) J. Chem. Soc. (Perkin Trans. II), 133—137.
6. Bye E., Mostad A., Romming C. (1973) Acta chem. scand., 27, 471—484.
7. McGuire R. F., Momany F. A., Scheraga H. A. (1972) J. Phys. Chem., 76, 375—393.
8. Chidambaram R., Balasubramanian R., Ramachandran G. N. (1970) Biochim. et biophys. acta, 211, 182—195.
9. Пиментел Д., Мак-Клеллан О. (1964) Водородная связь, «Мир», М.
10. Hamilton W. C., Ibers J. A. (1968) Hydrogen Bonding in Solids (W. A. Benjamin, ed.), Inc., N. Y.
11. Fawcett J. K., Camerman N., Camerman A. (1975) Acta Crystallogr., B31, 658—665.
12. Freeman G. R., Hearn R. A., Bugg C. E. (1972) Acta Crystallogr., B28, 2906—2912.

13. Stenkamp R. E., Jensen L. H. (1975) *Acta Crystallogr.*, B31, 857—861.
14. Ramanadham M., Sikka S. K., Chidambaram R. (1973) *Pramāna*, 1, 247—259.
15. Johansson A., Kollman P., Rothenberg S., McKelvey J. (1974) *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 3794—3800.
16. Beres J. J., Alexander L. E. (1976) *Acta Crystallogr.*, B32, 2077—2084.
17. Itaka Y., Nakamura H., Takada K., Takita T. (1974) *Acta Crystallogr.*, B30, 2817—2825.
18. Birktoft J. J., Blow D. M. (1972) *J. Mol. Biol.*, 68, 187—240.
19. Ramachandran G. N., Sasisekharan V. (1968) *Adv. Protein Chem.*, Acad. Press, N. Y.
20. Scheraga H. A. (1968) *Adv. Phys. Org. Chem.*, Acad. Press, N. Y.
21. Wei C. H., Doherty D. G., Einstein J. R. (1972) *Acta Crystallogr.*, B28, 907—915.
22. Dudko A. D., Low B. W. (1975) *Acta Crystallogr.*, B31, 713—725.
23. Popov E. M., Zheltova V. N. (1971) *J. Mol. Struct.*, 10, 221—230.
24. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, 9, 3471—3478.
25. Ramachandran G. N., Lakshminarayanan Q. V., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, 303, 8—13.
26. Ramachandran G. N., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, 303, 385—388.
27. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Плетнев В. З., Архипова С. Ф. (1971) *Химия природн. соедин.*, 184—191.

Поступила в редакцию
11.IV.1977

THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF H-L-Val-L-HyIv-OH

GALITSKY N. M., MIKHALEVA I. I., PLETNEV V. Z.

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

The crystal structure of H-L-Val-L-HyIv-OH (C₁₀H₁₉NO₄) has been solved by X-ray direct method. The orthorhombic crystals belong to the space group $P2_12_12_1$, the number of the molecules in the unit cell Z 4, cell dimensions are a 5.688, b 9.462, c 22.796 Å. The coordinates of the C, N, O atoms have been refined with anisotropic approach, and H atoms — with isotropic one to R 0.049. The geometrical parameters of the molecule (the bonds and angles) have the values which are similar to those found for naturally-occurring decapeptides. The *trans*-ester group is noticeably deviated from planarity ($|\Delta\omega|9.81^\circ$). The carbonyl oxygen of the Val residue participates simultaneously in two hydrogen bonds with the H atoms of the terminal amino and carboxyl groups belonging to different molecules.