



УДК 577.322.4

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ  
ТЕРТИАПИНА

Ломизе А. Л., Попов Е. М.

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

Исходя из известной аминокислотной последовательности молекулы тертиапина, содержащей 21 аминокислотный остаток, выполнен расчет ее трехмерной структуры и проанализированы конформационные возможности. Выяснен механизм сворачивания пептидной цепи с одновременным образованием двух дисульфидных связей. Процесс расчета автоматически приводит к нативной системе дисульфидных связей, что подтверждает правильность найденной конформации. Полученные результаты хорошо согласуются с экспериментальными данными о конформационной стабильности тертиапина.

Тертиапин, пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, выделенный из яда медоносной пчелы *Apis mellifera*, является токсином, влияющим на спонтанное высвобождение медиатора из пресинаптических мембран нервных клеток [1]. Определение пространственной структуры тертиапина — один из необходимых этапов при выяснении молекулярного механизма его функционирования.

В настоящей работе, исходя из известной аминокислотной последовательности (рис. 1) [1, 2], выполнен теоретический конформационный анализ этого олигопептида с использованием ряда принципов, предложенных одним из нас [3–5]. Одновременно решалась задача определения пути сворачивания пептидной цепи молекулы. С этой целью несколько модифицирована методика поиска оптимальной структуры, что позволило выявить конформационно жесткие участки тертиапина — нуклеации, пространственная структура которых формируется главным образом за счет взаимодействий между соседними по цепи аминокислотными остатками, и затем детально рассмотреть их взаимодействие друг с другом и с конформационно лабильными участками молекулы. Рассчитанная таким образом трехмерная структура тертиапина сопоставлена с имеющимися экспериментальными данными о нативной системе дисульфидных связей [1, 2], конформационной стабильности молекулы [2] и содержании  $\alpha$ -спиральных участков [2].

*Расчет энергии стабильных конформаций.* Конформационную энергию представляли в виде суммы энергий невалентных и электростатических взаимодействий, энергии водородных связей и торсионной энергии. Невалентные взаимодействия оценивали по потенциалу Леннарда-Джонса с системой параметров Скотта и Шераги [6]. Заряды на атомах для вычисления электростатической энергии в монополярном приближении, торсионные потенциалы, валентные углы и длины связей аминокислотных остатков взяты из работы [7]. Пептидные группы фиксированы в *транс*-конфигурации. С учетом водного окружения молекулы эффективная диэлектрическая проницаемость  $\epsilon$  выбрана равной 10 [8], а минимальная энергия водородной связи — равной  $-1$  ккал/моль. При получении циклических структур к конформационной энергии добавляли вклады, описываемые квадратичными потенциалами, стягивающими атомы S и C <sup>$\beta$</sup>  соответствующих цистеинов на расстояния, отвечающие равновесной геометрии дисульфидной связи [7].

Для поиска локальных минимумов энергии использован метод Давидона — Флетчера — Пауэлла; частные производные вычисляли при помощи аналитических выражений, приведенных в работе [9]. Минимизацию

Рис. 1. Аминокислотная последовательность тертиапина

Рис. 2. Формы *R-B* и *B-L* дипептидного участка основной цепи при  $\xi = 180^\circ$

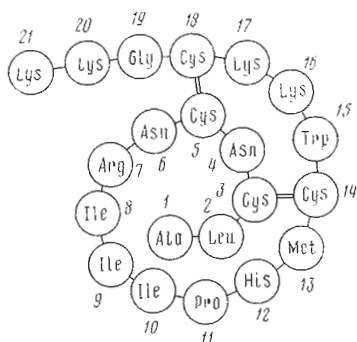


Рис. 1

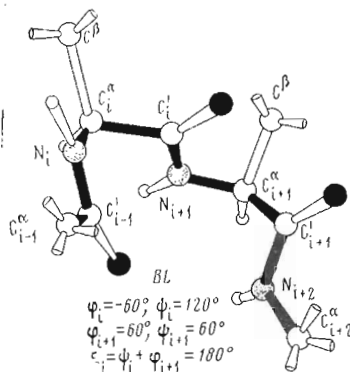
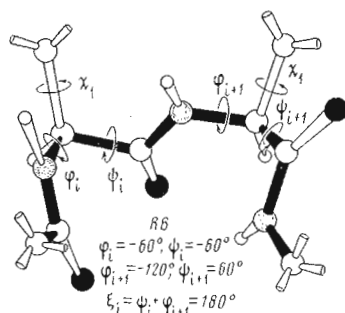


Рис. 2

энергии проводили по всем двугранным углам  $\varphi$ ,  $\psi$  и  $\chi$  (рис. 2), однозначно определяющим конформацию основной и боковых цепей. Отсчет углов вращения соответствует номенклатуре IUPAC-IUB [10].

*Классификация конформаций основной цепи на формы и типы.* Символами *R*, *B*, *L*, *P* обозначены для каждого аминокислотного остатка области конформационной карты, которым соответствуют значения его углов  $\varphi$ ,  $\psi$ ; их последовательность мы называем формой основной цепи [4, 5].

Кроме того, используется классификация конформаций основной цепи на типы *e* и *f*, соответствующие «развернутой» и «свернутой» структурам дипептидного участка [4]. Отнесение конформаций к типам *e* или *f* проводится в зависимости от значений переменных  $\xi_i = \psi_i + \varphi_{i+1}$  (*e* соответствует  $\xi_i$   $0 \pm 90^\circ$ ; *f* —  $\xi_i$   $180 \pm 90^\circ$ ). При «развернутом» расположении трех последовательных виртуальных связей  $C^\alpha - C^\alpha$  двугранный угол  $\theta_i$  между

плоскостями  $C_{i-1}^\alpha - C_i^\alpha - C_{i+1}^\alpha$  и  $C_i^\alpha - C_{i+1}^\alpha - C_{i+2}^\alpha$ , связанный с параметром  $\xi_i$  ( $\theta_i \approx \xi_i - 180^\circ$  [11]), близок к  $180^\circ$ , а при «свернутом» — к  $0^\circ$  (рис. 2). Переменные  $\xi$  выбраны в качестве основных параметров, так как они однозначно

связаны с ориентацией векторов  $\vec{C_i^\alpha N}$  и  $\vec{C_i^\alpha C'}$ , определяющих ход основной цепи, и векторов  $\vec{C^\alpha C^\beta}$ , задающих направленность боковых цепей. При согласованном вращении вокруг связей  $C_i^\alpha - C'$  и  $N - C_{i+1}^\alpha$  *i*-й пептидной группы, сохранением значения параметра  $\xi$  постоянным, ориентация указанных векторов не меняется (рис. 2). Поэтому на конформационных картах, построенных по переменным  $\psi_i$  и  $\varphi_{i+1}$ , изолинии энергии вытянуты по направлению параметров  $\xi_i$ , т. е. энергия вдоль  $\xi_i$  меняется заметно медленнее, чем в перпендикулярном направлении (рис. 3) [12]. В результате значения  $\xi$  остаются постоянными при незначительных деформациях молекулы вблизи заданного локального минимума [13, 14], а также при переходе из одного минимума в другой (рис. 3), т. е. имеется корреляция между величинами углов  $\psi_i$  и  $\varphi_{i+1}$ . Эта корреляция отсутствует в тех случаях, когда части фрагмента, разделенные *i*-й пептидной группой, слабо взаимодействуют между собой (рис. 4).

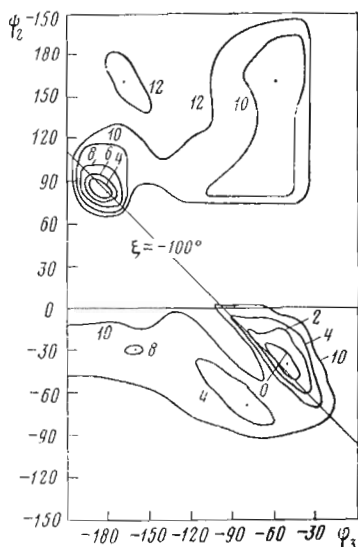


Рис. 3

Рис. 3. Конформационная карта тетрапептида  $\text{Pe}^{10}\text{-Pro}^{11}\text{-His}^{12}\text{-Met}^{13}$ . При построении конформационных карт для каждой пары  $\phi$  и  $\psi$  проводилась минимизация по всем остальным переменным. Начальное приближение: форма основной цепи  $B\text{-}R(B)\text{-}R\text{-}R$ ; ориентации боковых цепей у  $\text{Pe}^{10}$   $\chi_1$   $60^\circ$ ,  $\chi_2$   $180^\circ$ , у  $\text{His}^{12}$   $\chi_1$   $60^\circ$ ,  $\chi_2$   $90^\circ$ , у  $\text{Met}^{13}$   $\chi_1$   $-60^\circ$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$   $180^\circ$

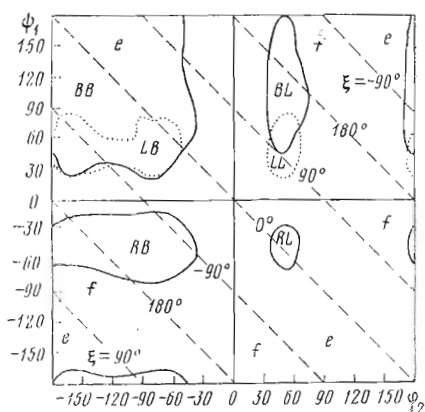


Рис. 4

Рис. 4. Конформационная карта дипептида  $\text{Ala-Ala}$ . Проведены сплошные контуры относительной энергии 2 ккал/моль и штриховые изолинии  $\xi_1 = \psi_1 + \psi_2$

Между типом и формой основной цепи имеется определенная связь. Так, формы  $B\text{-}L$ ,  $L\text{-}L$ ,  $R\text{-}B$ ,  $R\text{-}R$  в основном соответствуют «свернутой» геометрии дипептидного участка, а формы  $B\text{-}B$ ,  $B\text{-}R$ ,  $L\text{-}B$ ,  $L\text{-}R$ ,  $R\text{-}L$  — «развернутой» (рис. 4).

В дальнейшем при оценочном анализе тетрапептидных фрагментов используется следующее приближение: из многих форм, соответствующих данному типу, выбирается единственная, в которой ни один из остатков не попадает на конформационной карте в область  $L$ . Это обусловлено тем, что на коротких фрагментах лучшие конформации с основной цепью из  $R$ - и  $B$ -форм остатков, как правило, минимальны по энергии [15, 16]. У таких форм шире диапазон изменения переменных  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\xi$  и  $\chi_i$  (рис. 4), что позволяет легче реализовать необходимую для плотной упаковки систему взаимодействий.

*Методика поиска нативной структуры.* Расчет структуры молекулы тертиапина выполнялся по следующей схеме: вначале проводился поиск компактно упакованных структур основной цепи (нуклеаций), существенно выигрышающих по энергии на изолированных фрагментах, а затем рассматривалось взаимодействие нуклеаций друг с другом и с лабильными участками молекулы. Такая схема моделирует предполагаемый путь самосборки нативной структуры белковых молекул [3–5, 17, 18]. Существование нуклеаций на коротких фрагментах (5–6 остатков) ранее было обнаружено в работах [15, 16, 19]. Для поиска нуклеаций мы выбрали тетрапептидные фрагменты, в пределах которых уже выявляется тенденция к образованию структур, существенно выигрышающих по энтальпии. На более коротких участках не обнаруживается заметных энергетических различий между формами основной цепи и не учитываются взаимодействия, существенные для стабилизации  $\alpha$ -спирали и  $\beta$ -изгибов [4].

При предварительном анализе тетрапептидных фрагментов для каждого остатка учитывалась только часть его возможных конформаций, выбор которых ограничивался следующим образом.

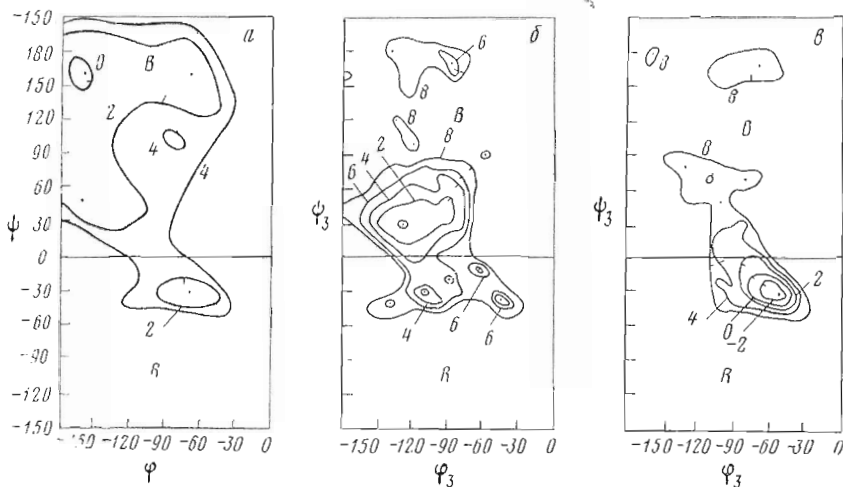


Рис. 5. Конформационные карты аргинина: *a* — изолированный монопептид ( $\chi_1$ ,  $60^\circ$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\chi_4$   $180^\circ$ ); *б* — в составе фрагмента Cys<sup>5</sup>-Asn<sup>6</sup>-Arg<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup> (начальное приближение: форма основной цепи *R-R-R(B)-B*; ориентации боковых цепей у Asn<sup>6</sup>  $\chi_1$   $60^\circ$ ,  $\chi_2$   $-90^\circ$ ; у Arg<sup>7</sup>  $\chi_1$   $60^\circ$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\chi_4$   $180^\circ$ , у Phe<sup>8</sup>  $\chi_1$   $-60^\circ$ ,  $\chi_2$   $180^\circ$ ); *в* — в составе фрагмента Cys<sup>5</sup>-Asn<sup>6</sup>-Arg<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup> с теми же начальными значениями всех углов, кроме  $\chi_1$  Asn<sup>6</sup>, равно-го  $180^\circ$ . Для *б* и *в* отсчет энергии проводился относительно минимума  $\phi_3$   $-130^\circ$ ,  $\psi_3$   $30^\circ$  карты *б*

1. Не учитывались конформации всех аминокислотных остатков, кроме Gly, в области *L*; в *R*- и *B*-областях выбиралось по одной паре значений углов  $\phi$  и  $\psi$ .

2. Вначале перебор конформационных состояний боковых цепей проводился только по углу  $\chi_1$ , а значения других углов предполагались такими, которые чаще встречаются в белках (Lys, Arg —  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\chi_4$   $180^\circ$ , Phe —  $\chi_2$   $180^\circ$ , Trp —  $\chi_2$   $\pm 90^\circ$ , Leu —  $\chi_1$ ,  $\chi_2$   $180$ ,  $60^\circ$  и  $-60$ ,  $180^\circ$ ) [20]. Изменения углов  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\chi_4$ , как правило, влияют на энергию больших фрагментов, т. е. при участии боковых цепей Lys, Arg, Glu, Gln в дальних взаимодействиях [21] (взаимодействия остатков, удаленных по цепи, но сближенных в пространстве). На коротких фрагментах у этих остатков разные комбинации значений углов  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\chi_4$  обычно близки по энергии [15, 22].

3. Для последнего остатка каждого фрагмента *B*-форма не рассматривалась, так как она отличается от *R*-формы лишь ориентацией концевой пептидной группы, которая мало сказывается на энергии фрагмента [15]. Не учитывались также значения углов  $\chi_1$   $-60^\circ$  для первого остатка и  $\chi_1$   $180^\circ$  для последнего остатка, поскольку в соответствующих конформациях боковые цепи слабо взаимодействуют с фрагментом [15].

Изучение всех комбинаций выбранных таким образом конформаций аминокислотных остатков на тетрапептидных участках мы начали с анализа фрагмента Ala<sup>1</sup>-Asn<sup>4</sup>, последовательно перемещаясь по пептидной цепи с шагом в один остаток. Тетрапептидные фрагменты, на которых были обнаружены существенные энергетические различия между оптимальными конформациями разных типов, изучались затем более подробно. Для них проводился перебор уже всех возможных форм основной цепи, причем в пределах *B*-области выбирались две-три пары значений углов  $\phi$ ,  $\psi$ , а в *R*-области — одна-две, соответствующие положениям локальных минимумов энергии монопептидов (рис. 5*a*). На тетрапептидных фрагментах число рассмотренных локальных минимумов в пределах каждой формы основной цепи возрастало (рис. 5*б, в*). Однако выбор значений  $\phi$  и  $\psi$  на основе минимумов монопептидов, а также одновременный перебор конформаций по углу  $\chi_1$  позволяет обнаружить все низкоэнергетические структуры тетрапептидов (рис. 5).

Такой анализ позволил исключить тетрапептиды Leu<sup>2</sup>-Cys<sup>5</sup> и Trp<sup>15</sup>-Cys<sup>18</sup>, на которых первоначально были обнаружены резкие энергетические различия, из числа конформационно жестких фрагментов и вы-

Число конформаций каждого типа с относительной энергией 0–5 ккал/моль на тетрапептидных фрагментах тертианина

Тетрапептид	Тип основной цепи							
	<i>fff</i>	<i>eff</i>	<i>ffe</i>	<i>cef</i>	<i>fee</i>	<i>eef</i>	<i>fef</i>	<i>eee</i>
Ala <sup>1</sup> – Asn <sup>4</sup>	4	4	5	8	9	7	8	12
Leu <sup>2</sup> – Cys <sup>5</sup>	9	11	2	0	1	8	0	5
Cys <sup>3</sup> – Asn <sup>6</sup>	6	6	2	0	3	1	2	2
Asn <sup>4</sup> – Arg <sup>7</sup>	16	8	10	0	0	8	0	0
Cys <sup>5</sup> – Ile <sup>8</sup>	9	4	3	0	0	0	0	0
Asn <sup>6</sup> – Ile <sup>9</sup>	18	5	0	0	0	0	0	0
Arg <sup>7</sup> – Ile <sup>10</sup>	19	14	4	1	1	6	1	4
Ile <sup>8</sup> – Pro <sup>11</sup> *	–	–	27	–	5	18	–	6
Ile <sup>9</sup> – His <sup>12</sup> *	–	–	–	23	6	–	11	7
Ile <sup>10</sup> – Met <sup>13</sup> *	–	7	–	0	–	0	–	0
Pro <sup>11</sup> – Cys <sup>14</sup>	10	0	2	0	0	0	0	0
His <sup>12</sup> – Trp <sup>15</sup>	15	3	10	2	9	13	5	12
Met <sup>13</sup> – Lys <sup>16</sup>	10	5	0	2	0	1	1	0
Cys <sup>14</sup> – Lys <sup>17</sup>	3	1	5	0	0	1	0	1
Trp <sup>15</sup> – Cys <sup>18</sup>	15	6	3	18	9	4	7	20
Lys <sup>16</sup> – Gly <sup>19</sup>	11	9	6	1	0	11	0	0
Lys <sup>17</sup> – Lys <sup>20</sup>	4	2	0	1	0	5	0	1
Cys <sup>18</sup> – Lys <sup>21</sup>	11	6	8	0	0	5	0	0

\* На фрагментах, включающих остаток Pro, ряд типов не реализуется, поскольку конформации дипептидных участков X-Pro (X ≠ Gly) относятся только к *e*-типу.

явить области пептидной цепи, где действительно формируются нуклеации, инициирующие сворачивание молекулы. После расчета фрагментов с нуклеациями проводилось постепенное наращивание пептидной цепи с отбором оптимальных конформаций лабильных участков. При этом в низкоэнергетических линейных структурах остатки цистеина автоматически оказывались сближенными, образуя дисульфидные связи без заметного изменения энергии и ограничивая тем самым конформационную подвижность молекулы. На промежуточных этапах расчета остатки Cys заменялись Ala.

При наращивании пептидной цепи для добавляемых остатков первоначально проводился перебор конформаций с различными значениями углов  $\chi_1$ . В некоторых случаях, после анализа атомных моделей, у низкоэнергетических структур проверялись также все конформеры по углам  $\chi_1$ – $\chi_4$  тех боковых цепей, которые могли принять участие в новых взаимодействиях. При контакте между двумя боковыми цепями рассматривались все возможные комбинации значений углов  $\chi_1$ – $\chi_4$  обеих цепей. Эта процедура всегда проводилась при анализе возможности образования дисульфидных связей и при изучении конформационной подвижности всей молекулы.

**Формирование нуклеаций на участках Cys<sup>5</sup>–Ile<sup>8</sup> и Ile<sup>10</sup>–Cys<sup>14</sup>.** В энергию коротких изолированных фрагментов вносят вклад только ближние (внутри остатка) и средние (между близлежащими остатками) взаимодействия, определяющие поведение развернутой пептидной цепи на начальном этапе ее сворачивания. Их учет у 18 рассмотренных тетрапептидов выявил следующую картину. У фрагментов Cys<sup>5</sup>–Ile<sup>8</sup>, Asn<sup>6</sup>–Ile<sup>9</sup> и Ile<sup>10</sup>–Met<sup>13</sup>, Pro<sup>11</sup>–Cys<sup>14</sup> (табл. 1) обнаруживается тенденция к избирательной стабилизации одного – трех близких типов со свернутой основной цепью. Эти типы представлены набором низкоэнергетических структур, конформационная подвижность которых сильно ограничена (рис. 3, 5б, в). У остальных типов в интервал 0–5 ккал/моль не попадает ни одна конформация (табл. 1). Необходимо подчеркнуть, что образование структур, существенно выигрывающих по энthalпии, проявляется на перекрывающихся по трем остаткам тетрапептидах. Энергетические предпочтения на указанных выше парах тетрапептидов носят согласованный характер:

## Оптимальные конформации на участках формирования нуклеаций тертиапина

Фрагмент	Тип	Структура *	$\xi_1$	$\xi_2$	$\xi_3$	$E_{\text{отн.}}$ ккал/моль
Cys <sup>5</sup> -Asn <sup>6</sup> -Arg <sup>7</sup> -Ile <sup>8</sup>	fff		-105	-97	-113	0,0
			-84	-160	-116	3,1
			125	-158	-112	2,5
	eff		24	-84	-113	2,7
	ffe		-114	-114	68	3,8
Asn <sup>6</sup> -Arg <sup>7</sup> -Ile <sup>8</sup> -Ile <sup>9</sup>	fff		-98	-112	-98	0,0
	eff		97	-104	-109	1,8
Ile <sup>10</sup> -Pro <sup>11</sup> -His <sup>12</sup> -Met <sup>13</sup>	eff		21	-92	-119	0,0
			12	-96	-113	0,4
			-6	-88	-169	1,6
Pro <sup>11</sup> -His <sup>12</sup> -Met <sup>13</sup> -Cys <sup>14</sup>	fff		-117	-103	-111	0,0
			-91	-121	-94	1,8
			-81	-161	-146	1,6
			-160	-103	-148	3,2
	ffe		166	-108	-153	4,1
			-121	-109	112	3,8
			-125	-105	38	3,3
			-89	-124	14	3,6

\* Скобками над  $i$ -ым и  $j$ -ым остатками обозначены водородные связи между группами  $\text{C}=\text{O } i-1$ -го и  $\text{N}-\text{H } j+1$ -го остатков. Подстрочные индексы указывают интервалы значений  $\chi_1$ :  $1-\chi_1=60\pm 60^\circ$ ,  $2-\chi_1=180\pm 60^\circ$ ,  $3-\chi_1=60\pm 60^\circ$ .

одни и те же конформации основной и боковых цепей пентапептидных участков Cys<sup>5</sup>-Ile<sup>9</sup> и Ile<sup>10</sup>-Cys<sup>14</sup> оптимальны у каждого тетрапептида соответствующей пары (табл. 2).

Таким образом, можно сделать вывод о формировании двух пентапептидных нуклеаций  $(B) \overbrace{R-R_2-R_1-R_3-R_3}^{\text{---}} (B)$  (для Cys<sup>5</sup>-Ile<sup>9</sup>) и  $\overbrace{B_1-R-R_1-R_{2,3}-R}^{\text{---}} (B, L)$  (для Ile<sup>10</sup>-Cys<sup>14</sup>), стабилизированных дисперсионными взаимодействиями и водородными связями. На остальных участках молекулы тертиапина нет выраженных энергетических предпочтений. Следовательно, эти участки являются конформационно лабильными на начальном этапе сворачивания пептидной цепи.

*Взаимодействие нуклеаций и образование циклической структуры с дисульфидной связью Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup>.* На участке Cys<sup>5</sup>-Cys<sup>14</sup> выявился ограниченный набор форм основной цепи  $(B^5, L^5)R^5-R^6-R^7-R^8-R^9 (B^9)-B^{10}-R^{11}-R^{12}-R^{13} (B^{13})-R^{14} (B^{14}, L^{14})$ . После дополнительного анализа гексапептида Ile<sup>8</sup>-Met<sup>13</sup> оказалось возможным в дальнейшем не учитывать при анализе конформации с Ile<sup>9</sup> в  $B$ -области, а анализ тетрапептида Asn<sup>4</sup>-Arg<sup>7</sup> позволил отбросить  $B$ - и  $L$ -формы Cys<sup>5</sup>, поскольку в этих случаях конформации проигрывают более 5 ккал/моль. Состояние Met<sup>13</sup> в  $B$ -области также можно исключить, так как при этой форме остатка разрушаются эффек-

Низкоэнергетические структуры основной цепи фрагмента Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup>

Форма основной цепи	Относительная энергия фрагмента, ккал/моль		
	линейного	со сближенными C $\beta$ -атомами цистеинов *	после образования дисульфидной связи
R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup> -R <sup>5</sup> -R <sup>6</sup> -R <sup>7</sup> -R <sup>8</sup> -R <sup>9</sup> -B <sup>10</sup> -R <sup>11</sup> -R <sup>12</sup> -R <sup>13</sup> -B <sup>14</sup>	0,0	0,0	0,0
R-R	1,1	2,9	3,6
R-B	1,0	6,5	—
R-B	2,5	8,0	—
B-B	2,0	9,8	—
B-B	3,5	9,7	—
B-R	1,4	3,0	2,9
B-R	1,7	—	—

\* Для структур со сближенными C $\beta$ -атомами цистеинов [23], характеризующихся относительной энергией 0—6 ккал/моль, изучались все возможные конформации дисульфидной связи [7].

\*\* При этой форме не удается сблизить C $\beta$ -атомы цистеинов на расстояние меньше 5 Å, при котором возможно образование дисульфидной связи.

тивные взаимодействия остатков Met<sup>13</sup> и Cys<sup>14</sup> с витком спирали Asn<sup>6</sup>-Phe<sup>9</sup>, что приводит к потере энергии около 10 ккал/моль на фрагменте Asn<sup>6</sup>-Cys<sup>14</sup>.

В результате на участке Cys<sup>5</sup>-Met<sup>13</sup> детерминируется единственная форма основной цепи, R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>-R<sup>8</sup>-R<sup>9</sup>-B<sup>10</sup>-R<sup>11</sup>-R<sup>12</sup>-R<sup>13</sup>, при которой не может образоваться дисульфидная связь между остатками Cys<sup>5</sup> и Cys<sup>14</sup>. Энергия взаимодействия пуклеаций друг с другом составляет -23,8 ккал/моль, что указывает на их плотную упаковку. При этом у боковых цепей остатков Asn<sup>6</sup> и Arg<sup>7</sup> появляются новые взаимодействия с боковыми цепями Phe<sup>10</sup>, Met<sup>13</sup> и основной цепью. Значение  $\chi_1$  остатка Asn<sup>6</sup> однозначно определяется на фрагменте Asn<sup>6</sup>-Cys<sup>14</sup>, где его боковая цепь одновременно контактирует со многими участками молекулы. Боковая цепь Arg<sup>7</sup> может также взаимодействовать с остатками Asn<sup>4</sup> и Cys<sup>14</sup>, поэтому все возможные комбинации конформаций боковых цепей остатков Asn<sup>4</sup> и Arg<sup>7</sup> (описываемые углами  $\chi_1$ - $\chi_4$ ) и основной цепи остатков Asn<sup>4</sup> и Cys<sup>14</sup> были рассмотрены на более длинном фрагменте Asn<sup>4</sup>-Cys<sup>14</sup>.

После добавления остатка Cys<sup>3</sup> была рассмотрена возможность образования дисульфидной связи Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup>. Полученные результаты показывают, что эта дисульфидная связь возможна у самых выгодных конформаций линейного участка, причем ее образование сопровождается лишь незначительным повышением энергии невалентных взаимодействий (менее 4 ккал/моль). В табл. 3 приведены относительные энергии форм основной цепи при оптимальных конформациях боковой цепи остатка Arg<sup>7</sup> ( $\chi_1$  180°). При  $\chi_1$  -60° боковая цепь Arg<sup>7</sup> препятствует образованию дисульфидной связи Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup>, а при  $\chi_1$  60°  $\alpha$ -спираль на участке Asn<sup>4</sup>-Cys<sup>5</sup>-Asn<sup>6</sup> деформируется, превращаясь в спираль 3<sub>10</sub>, и энергия повышается на 4,5 ккал/моль. Дисульфидная связь и прилегающие к ней участки основной цепи сохраняют некоторую конформационную подвижность. Любая из трех циклических структур с относительной энергией 0—4 ккал/моль может стабилизироваться при учете взаимодействий с N- и C-концевыми участками пептидной цепи. Поэтому в дальнейшем учитывались все эти структуры.

Укладка лабильных участков и образование второй дисульфидной связи Cys<sup>5</sup>-Cys<sup>18</sup>. На следующем этапе расчета мы проводили отбор оптимальных конформаций не на изолированных фрагментах лабильной области Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>21</sup>, а на фрагментах, включающих участок Cys<sup>3</sup>-Met<sup>13</sup> с уже определенной геометрией основной цепи. Необходимость именно такого подхода обусловлена тем, что структуру области Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>21</sup>, сформированную на заключительном этапе сворачивания, определяют в основном дальние взаимодействия с ранее образовавшимся спиральным участком Cys<sup>3</sup>-Phe<sup>9</sup>. Так, в глобальной конформации тертиапина энергия дальних

Оптимальные конформации фрагмента Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup>-Trp<sup>15</sup>-Lys<sup>16</sup>-Lys<sup>17</sup>

Тип	Конформация *	E <sub>отн</sub> , ккал/ моль
ffffjfefffeef	R <sub>2</sub> <sup>3</sup> -R <sub>3</sub> <sup>4</sup> -R <sub>3</sub> <sup>5</sup> -R <sub>2</sub> <sup>6</sup> -R <sub>2</sub> <sup>7</sup> -R <sub>3</sub> <sup>8</sup> -R <sub>3</sub> <sup>9</sup> -B <sub>1</sub> <sup>10</sup> -R <sup>11</sup> -R <sub>1</sub> <sup>12</sup> -R <sub>2</sub> <sup>13</sup> -B <sup>14</sup> -B <sub>3</sub> <sup>15</sup> -R <sub>3</sub> <sup>16</sup> -B <sub>2</sub> <sup>17</sup> (R)	1,5
» feef	»	3,5
» feff	»	1,6
» feje	»	2,7
» feee	»	4,1
» eeje	»	0,0
» eeff	»	0,7
» eeff	»	3,3
» eeee	»	4,6

\* Для каждой формы приведены оптимальные комбинации значений  $\chi_1$ , Trp<sup>15</sup>, Lys<sup>16</sup> и Lys<sup>17</sup>. Для Lys<sup>17</sup> и Lys<sup>16</sup>  $\chi_2 = \chi_3 = \chi_4 = 180^\circ$ .

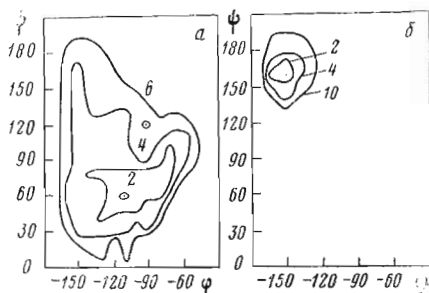
контактов участка Cys<sup>14</sup>-Trp<sup>15</sup>-Lys<sup>16</sup>-Lys<sup>17</sup> (около -40 ккал/моль) почти в 5 раз превышает энергию взаимодействия входящих в него остатков между собой.

Укладка первоначально лабильного участка Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>17</sup> на поверхности плотного «ядра» Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup> существенно ограничивает его конформационную подвижность: сокращается число низкоэнергетических конформаций основной и боковых цепей (табл. 4) и уменьшается подвижность по углам  $\phi$  и  $\psi$  (рис. 6). Относительную энергию до 6 ккал/моль имеют 9 из 54 возможных форм участка Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>17</sup> (табл. 4), представленные в большинстве случаев лишь одной комбинацией значений  $\chi_4$  остатков Trp<sup>15</sup>, Lys<sup>16</sup> и Lys<sup>17</sup>. Эти конформации получены в результате комбинирования оптимальных структур ( $E_{отн}$  0-6 ккал/моль) лабильной части фрагмента Cys<sup>3</sup>-Lys<sup>16</sup> с *B*- и *L*-формами Lys<sup>17</sup> ( $\chi_1 \pm 60, 180^\circ$ ;  $\chi_2, \chi_3, \chi_4 180^\circ$ ).

Таким образом, имеется ряд способов плотной упаковки участка Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>17</sup> относительно компактного фрагмента Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup>. Например, участок Trp<sup>15</sup>-Lys<sup>16</sup>-Lys<sup>17</sup> обходит с разных сторон спираль Cys<sup>3</sup>-Phe<sup>9</sup> при *B*- и *L*-формах Cys<sup>14</sup>. В результате в форме *B*<sup>14</sup>-*B*<sup>15</sup>-*R*<sup>16</sup>-*B*<sup>17</sup> между собой эффективно взаимодействуют остатки Cys<sup>14</sup> и Arg<sup>7</sup> (-7,6 ккал/моль), Trp<sup>15</sup> и Arg<sup>7</sup> (-5,2 ккал/моль), Lys<sup>16</sup> и Asn<sup>4</sup> (-4,2 ккал/моль), а в форме *L*<sup>14</sup>-*R*<sup>15</sup>-*B*<sup>16</sup>-*B*<sup>17</sup> - остатки Trp<sup>15</sup> и Asn<sup>6</sup> (-3,7 ккал/моль), Lys<sup>17</sup> и Asn<sup>6</sup> (-6,0 ккал/моль), Lys<sup>17</sup> и Phe<sup>9</sup> (-4,0 ккал/моль). Выбор единственного способа упаковки участка Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>17</sup> осуществляется только при формировании второй дисульфидной связи.

Выше было отмечено, что образование дисульфидной связи Cys<sup>3</sup>-Cys<sup>14</sup> возможно при *B*- и *L*-формах Cys<sup>14</sup> (табл. 3). Конформация с *L*-формой проигрывала 3,6 ккал/моль за счет разрушения водородной связи Cys<sup>5</sup>CO...HN остатка Phe<sup>9</sup> и увеличения расстояния между взаимодействующими остатками Cys<sup>14</sup> и Arg<sup>7</sup>. Однако в дальнейшем мы наблюдаем стабилизацию именно этой структуры. После анализа фрагмента Cys<sup>3</sup>-Lys<sup>17</sup> энергия оптимальных конформаций при *L*-форме остатка Cys<sup>14</sup> становится

Рис. 6. Конформационные карты Lys<sup>16</sup> в составе фрагментов Cys<sup>14</sup>-Lys<sup>17</sup> (а) и Ala<sup>1</sup>-Lys<sup>17</sup> (б). Начальные значения двугранных углов отвечают оптимальной конформации термостабильна





Двугранные углы глобальной конформации тертиапина (град)

Оста- ток	$\varphi$	$\psi$	$\chi_1$	$\chi_2$	$\chi_3$	$\chi_4$	Оста- ток	$\varphi$	$\psi$	$\chi_1$	$\chi_2$	$\chi_3$	$\chi_4$
Ala <sup>1</sup>	—	178	62				His <sup>12</sup>	-58	-39	69	69		
Leu <sup>2</sup>	-64	-35	-55	-173	58	75	Met <sup>13</sup>	-86	-66	-178	53	63	
Cys <sup>3</sup>	-62	-50	-176	-53	121		Cys <sup>14</sup>	54	53	-173	-106	121	
Asn <sup>4</sup>	-63	-40	-56	112			Trp <sup>15</sup>	-94	-89	165	68		
Cys <sup>5</sup>	-56	-53	-69	-112	-89		Lys <sup>16</sup>	-147	160	-57	180	176	180
Asn <sup>6</sup>	-68	-33	-172	-108			Lys <sup>17</sup>	-159	-55	-171	-175	81	-179
Arg <sup>7</sup>	-59	-43	-174	-147	56	73	Cys <sup>18</sup>	-64	-23	-66	142	-89	
Pe <sup>8</sup>	-50	-34	-72	162	57	65	Gly <sup>19</sup>	-153	62				
Pe <sup>9</sup>	-89	-67	-53	-56	55	68	Lys <sup>20</sup>	-53	104	-65	-174	-179	-176
Pe <sup>10</sup>	-124	93	42	170	60	72	Lys <sup>21</sup>	-135	106	-65	-73	-175	-179
Pro <sup>11</sup>	-58 <sup>*</sup>	-32											

\* Значение угла отвечает плоской геометрии кольца остатка Pro [7].

Таблица 6

Оптимальные конформации молекулы тертиапина на участке Cys<sup>18</sup>-Gly<sup>19</sup>-Lys<sup>20</sup>-Lys<sup>21</sup>

Тип	Конформация участка *	$E_{\text{отн}}$ , ккал/моль	Тип	Конформация участка *	$E_{\text{отн}}$ , ккал/моль	
fee	<i>R-B-B</i> <sub>3,2,2,2</sub> - <i>B</i> <sub>3,3,2,2</sub>	0,0	ffe	<i>R-R-B</i> <sub>3,3,3,2</sub> - <i>B</i> <sub>3,3,2,2</sub>	1,2	
	<i>B-P-L</i> <sub>3,2,3,2</sub> - <i>B</i> <sub>3,3,2,2</sub>	2,3		fel	<i>R-B-R</i> <sub>3,2,2,2</sub> - <i>B</i> <sub>2,2,2,2</sub>	4,6
	<i>R-R-L</i> <sub>2,2,1,2</sub> - <i>B</i> <sub>2,1,2,2</sub>	4,7			<i>R-B-B</i> <sub>3,2,2,2</sub> - <i>L</i> <sub>3,2,3,2</sub>	3,6
	<i>R-B-R</i> <sub>3,2,2,2</sub> - <i>L</i> <sub>2,2,2,2</sub>	5,1		<i>R-B-L</i> <sub>3,2,2,2</sub> - <i>L</i> <sub>2,2,2,2</sub>		5,5

\* Последовательность подстрочных индексов указывает интервалы значений углов  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\chi_4$ .

ниже, чем при форме *B* (табл. 4). На участке Leu<sup>2</sup>-Lys<sup>17</sup> форма *L* выпирает уже свыше 4,5 ккал/моль в результате стабилизирующих взаимодействий остатков Trp<sup>15</sup>, Lys<sup>16</sup>, Lys<sup>17</sup> с Leu<sup>2</sup> (-7,4 ккал/моль).

Условия образования второй дисульфидной связи, Cys<sup>5</sup>-Cys<sup>18</sup>, были изучены на фрагментах Leu<sup>2</sup>-Lys<sup>17</sup> и Leu<sup>2</sup>-Cys<sup>18</sup>. После анализа первого участка были отброшены все структуры с C<sup>α</sup>-атомом остатка Cys<sup>18</sup>, удаленным от C<sup>β</sup>-атома Cys<sup>5</sup> на расстояние свыше 9 Å. Оставшиеся конформации были рассмотрены на фрагменте Leu<sup>2</sup>-Cys<sup>18</sup> с *B*- и *L*-формами остатка Cys<sup>18</sup>. Одновременно проводилась тщательная укладка боковых цепей остатков Trp<sup>15</sup>, Lys<sup>16</sup>, Lys<sup>17</sup> и взаимодействующих с ними боковых цепей области Leu<sup>2</sup>-Cys<sup>14</sup>. В результате выяснено, что сближенность между остатками Cys<sup>5</sup> и Cys<sup>18</sup> имеет место лишь в оптимальной конформации линейного фрагмента Leu<sup>2</sup>-Cys<sup>18</sup>. Стерические напряжения не возникают только при согласованном изменении углов  $\chi_2$  Pe<sup>9</sup> и  $\chi_3$  Lys<sup>17</sup>. Одновременно улучшаются взаимодействия боковых цепей остатков Pe<sup>9</sup> и Lys<sup>17</sup> и образуется водородная связь ε-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-группы Lys<sup>17</sup> именно с той карбоксильной группой основной цепи, которая выпадает из системы водородных связей спирали Cys<sup>3</sup>-Pe<sup>9</sup> при формировании первой дисульфидной связи. Наличие такой тонкой согласованности взаимодействий различных участков пептидной цепи, достигнутой благодаря их точному геометрическому соответствию, по-видимому, служит веским доводом в пользу реальности рассчитанной структуры тертиапина.

Следует подчеркнуть, что именно невалентные взаимодействия формируют структуры, в которых остатки Cys<sup>3</sup> и Cys<sup>14</sup>, а также Cys<sup>5</sup> и Cys<sup>18</sup> оказываются сближенными на расстояние, необходимое для образования дисульфидных связей, расположение которых соответствует экспериментально полученной схеме [1, 2]. С другой стороны, только после образования этих связей избирательно стабилизируется единственная конфор-

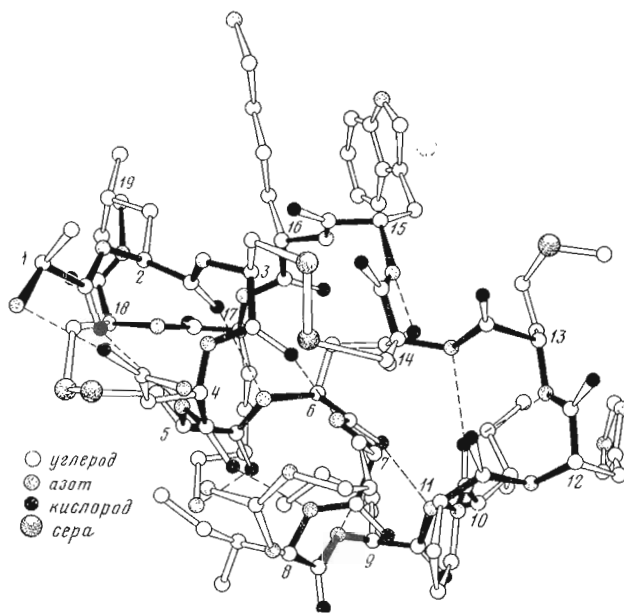


Рис. 7. Трехмерная структура конформационно жесткого участка молекулы тертиапина Ala<sup>1</sup>-Cys<sup>18</sup>

мация основной цепи молекулы. Автоматическое сближение остатков цистеина при расчете плотно упакованных структур является хорошим контролем правильности найденной конформации, так как фиксация конформационных углов основной цепи допускает лишь незначительные (на 1,5–2 Å) изменения расстояний между C<sup>β</sup>-атомами цистеинов, необходимые для формирования дисульфидных связей.

*Пространственная структура и конформационные возможности молекулы тертиапина.* После образования второй дисульфидной связи у молекулы тертиапина в области Leu<sup>2</sup>-Cys<sup>18</sup> определилась единственная структура  $R_3^2-R_2^3-R_3^4-R_3^5-R_2^6-R_3^7-R_3^8-R_3^9-B_1^{10}-R_1^{11}-R_1^{12}-R_2^{13}-L_2^{14}-R_2^{15}-B_3^{16}-R_2^{17}-R_3^{18}(B)$  (табл. 5, рис. 7), включающая два участка неправильной спирали: Leu<sup>2</sup>-Ple<sup>9</sup> и Pro<sup>11</sup>-Met<sup>13</sup>. Участок Gly<sup>10</sup>-Lys<sup>20</sup>-Lys<sup>21</sup> лабилен. Здесь могут реализоваться несколько форм основной цепи (табл. 6). Возможны две конформации дисульфидной связи Cys<sup>5</sup>-Cys<sup>18</sup>, одна из которых проигрывает 4,6 ккал/моль из-за менее благоприятной ориентации участка Gly<sup>10</sup>-Lys<sup>21</sup>. У остатка Ala<sup>1</sup> возможны два значения угла  $\psi_1$ : 178 и  $-60^\circ$ . При  $\psi_1 = -60^\circ$  энергия молекулы на 2,8 ккал/моль выше.

Плотная упаковка боковых цепей всех остатков, кроме Asn<sup>4</sup>, Lys<sup>20</sup> и Lys<sup>21</sup>, приводит к существенному уменьшению их конформационной подвижности. Конформации с разными значениями углов  $\chi_1$  и  $\chi_2$  остатка Asn<sup>4</sup>,  $\chi_3$  и  $\chi_4$  Arg<sup>7</sup>,  $\chi_2$  Ile<sup>8</sup>,  $\chi_2$  His<sup>12</sup>,  $\chi_2$  и  $\chi_3$  Met<sup>13</sup> различаются по энергии менее чем на 2 ккал/моль. Для менее подвижных боковых цепей изменения конформационных углов сопровождаются более значительным повышением энергии (для угла  $\chi_2$  остатка Ile<sup>9</sup> на 4,3 ккал/моль, для  $\chi_1$  His<sup>12</sup> и  $\chi_2$  Trp<sup>15</sup> на 4,5 ккал/моль, для  $\chi_3$ ,  $\chi_4$  Lys<sup>17</sup> на 3,8 ккал/моль).

Оптимальная конформация тертиапина имеет 12 внутримолекулярных водородных связей. Восемь из них образованы пептидными группами на спиральных участках Leu<sup>2</sup>-Ple<sup>9</sup> (Ala<sup>1</sup> CO...HN Cys<sup>5</sup>, Leu<sup>2</sup> CO...HN Asn<sup>6</sup>, Cys<sup>3</sup> CO...HN Arg<sup>7</sup>, Asn<sup>4</sup> CO...HN Ile<sup>8</sup>, Asn<sup>6</sup> CO...HN Ile<sup>9</sup>, Asn<sup>6</sup> CO...HN Ile<sup>10</sup>) Pro<sup>11</sup>-Met<sup>13</sup> (Ple<sup>10</sup> CO...HN Met<sup>13</sup>, Ple<sup>10</sup> CO...HN Cys<sup>14</sup>). Четыре водородные связи образуются между основной и боковыми цепями остатков: Cys<sup>5</sup> CO  $\epsilon$ -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> Lys<sup>17</sup>, Trp<sup>15</sup> NH...OC(NH<sub>2</sub>) Asn<sup>6</sup>, Ala<sup>1</sup> NH<sub>3</sub><sup>+</sup>...OC(NH<sub>2</sub>) Asn<sup>4</sup>, Lys<sup>21</sup> CO... $\epsilon$ -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> Lys<sup>16</sup>. Последние две связи легко разрываются при изменении состояний боковой цепи остатка Asn<sup>4</sup> и участка Gly<sup>10</sup>-Lys<sup>20</sup>-Lys<sup>21</sup>. Равновесные расстояния го...и водородных связей Asn<sup>6</sup> CO...NH Ile<sup>9</sup> и Ile<sup>10</sup> CO...NH Met<sup>13</sup>, характерных для спирали 3<sub>10</sub>, увеличены до 2,1 Å, а у остальных связей лежат в диапазоне 1,75–1,95 Å.

Значения энергии невалентных взаимодействий (ккал/моль) аминокислотных остатков в глобальной конформации тертиамина

	Ala <sup>1</sup>	Leu <sup>2</sup>	Cys <sup>3</sup>	Asn <sup>4</sup>	Cys <sup>5</sup>	Asn <sup>6</sup>	Arg <sup>7</sup>	Ile <sup>8</sup>	Ile <sup>9</sup>	Ile <sup>10</sup>	Pro <sup>11</sup>	His <sup>12</sup>	Met <sup>13</sup>	Cys <sup>14</sup>	Trp <sup>15</sup>	Lys <sup>16</sup>	Lys <sup>17</sup>	Cys <sup>18</sup>	Gly <sup>19</sup>	Lys <sup>20</sup>	* E Σ	
Ala <sup>1</sup>																						-5,7
Leu <sup>2</sup>	-1,2																					-19,1
Cys <sup>3</sup>	-1,0	-1,6																				-12,6
Asn <sup>4</sup>	-3,2	-2,9	-2,0																			-14,2
Cys <sup>5</sup>	-0,1	-1,6	-2,5	-1,6																		-16,8
Asn <sup>6</sup>	0	-0,1	-1,2	-1,9	-1,9																	-31,8
Arg <sup>7</sup>	0	0	-0,2	-3,1	-2,6	-1,7																-25,7
Ile <sup>8</sup>	0	0	0	-0,3	-1,9	-1,6	-5,0															-16,9
Ile <sup>9</sup>	0	0	0	0	-0,1	-1,5	-2,5	-2,6														-13,5
Ile <sup>10</sup>	0	0	0	0	0	-2,1	-3,2	-1,3	-2,1													-18,3
Pro <sup>11</sup>	0	0	0	0	0	0	-3,1	-1,2	-0,4	-2,0												-16,2
His <sup>12</sup>	0	0	0	0	0	0	-0,1	0	0	-5,3	-3,0											-10,9
Met <sup>13</sup>	0	0	-0,5	-0,5	-0,1	-3,3	-1,9	-0,1	0	-2,9	-2,6	-3,4										-13,1
Cys <sup>14</sup>	0	-0,1	-1,5	0,2	-0,1	-2,8	-1,7	-0,1	0	-0,1	-0,6	-0,6	-1,6									-12,0
Trp <sup>15</sup>	0	-1,2	-2,1	-0,3	-0,1	-3,7	-0,1	0	0	-0,1	0	0	-1,4	-0,5	-7,3							-24,1
Lys <sup>16</sup>	0	-4,7	-1,1	-0,1	-0,5	-2,7	-0,1	0	0	0	0	0	0	0	-0,1	-0,4						-26,3
Lys <sup>17</sup>	0	-1,5	-0,3	0	-2,7	-6,0	-0,4	-2,1	-4,0	-0,1	0	0	0	0	0	-0,4	-1,3					-28,0
Cys <sup>18</sup>	0	-3,2	-0,1	0	-0,5	-0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-0,4	-0,9	-0,8				-7,2
Gly <sup>19</sup>	0	-1,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1,0	-2,4	-0,9	-0,8				-5,3
Lys <sup>20</sup>	0	-0,2	0	0	0	-0,6	0	0	-0,1	0	0	0	0	0	-4,3	-2,6	-4,7	-1,2	-5,0			-17,9
Lys <sup>21</sup>	0	-0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1,9	-3,6	0	0	-0,3	-1,7		-7,0

\* Значения суммарной энергии взаимодействий каждого остатка со всей пептидной цепью. Значения энергий средних взаимодействий, расположенные вблизи диагонали таблицы, выделены сплошной линией.

Трехмерная структура, найденная нами для молекулы тертиапина, имеет ряд характерных черт, присущих нативным конформациям глобулярных белков [24]. Пептидная цепь тертиапина образует компактную глобулу размером приблизительно  $13 \times 19 \times 20 \text{ \AA}$ , в которой аминокислотные остатки эффективно взаимодействуют между собой (табл. 7). Все заряженные группы находятся на поверхности и удалены друг от друга. Почти все C=O- и N-H-группы, погруженные в глобулу, образуют водородные связи. Значения углов  $\varphi$  и  $\psi$  всех остатков попадают в разрешенные области конформационных карт.

Конформационная стабильность найденной структуры тертиапина и высокое содержание в ней  $\alpha$ -спиральных участков хорошо согласуются с данными спектроскопии кругового дихроизма [2].

Полученная конформация тертиапина заметно отличается от пространственных структур, предложенных для апамина [22, 25] — другого, отличного по функции олигопептида из яда медоносной пчелы, содержащего подобную систему дисульфидных связей. Однако аминокислотные последовательности этих токсинов различаются по числу остатков и совпадают между собой лишь на участке Cys-Asn-Cys. Для гомологичных последовательностей тертиапина и MCD-пептида мы получили близкие трехмерные структуры, что будет обсуждено в нашей следующей статье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А., Мирошников А. П., Куделин А. Б., Костина М. Б., Бойков В. А., Магазаник Л. Г., Готгильтц И. М. Биоорганич. химия, 1980, т. 6, № 3, с. 359–365.
2. Kudelin A. B., Martynov V. I., Kudelina I. A., Miroshnikov A. I. In: Peptides — 1978. Wrocław: University Press, 1979, p. 385–389.
3. Попов Е. М. Молекулярн. биология, 1975, т. 9, № 4, с. 578–593.
4. Попов Е. М. Int. J. Quant. Chem., 1979, v. 16, № 8, p. 707–737.
5. Попов Е. М. В кн.: Физика молекул, Киев: Наукова думка, 1980, вып. 8, с. 69–113.
6. Scott R. A., Scheraga H. A. J. Chem. Phys., 1966, v. 45, № 6, p. 2091–2101.
7. Motany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A. J. Phys. Chem., 1975, v. 79, № 22, p. 2361–2381.
8. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. Ж. структурн. химии, 1970, т. 11, № 1, с. 121–126.
9. Галактионов С. Г. В кн.: Конформационные расчеты сложных молекул/Ред. Китайгородский А. И., Перельман Т. Л. Минск: ИТМО АН БССР, 1970, с. 8–19.
10. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature — Biochim. et biophys. acta, 1971, v. 229, № 1, p. 1–17.
11. Peticolas W. L., Kurtz B. Biopolymers, 1980, v. 19, № 6, p. 1153–1166.
12. Noguti T., Go N., Ooi T., Nishikawa K. Biochim. et biophys. acta, 1981, v. 671, № 1, p. 93–98.
13. Ooi T., Nishikawa K., Oobatake M., Scheraga H. A. Biochim. et biophys. acta, 1978, v. 536, № 2, p. 390–405.
14. McCammon J. A., Gelin B. R., Karplus M. Nature, 1977, v. 267, № 5612, p. 585–590.
15. Попов Е. М., Мельников П. Н. Биоорганич. химия, 1979, т. 5, № 6, с. 828–847.
16. Севастьянова Н. Н., Попов Е. М. Биоорганич. химия, 1978, т. 4, № 8, с. 997–1016.
17. Anfinsen C. B., Scheraga H. A. Adv. Prot. Chem., 1975, v. 29, p. 205–299.
18. Karplus M., Weaver D. L. Nature, 1976, v. 260, № 5550, p. 404–406.
19. Попов Е. М., Швырков В. Н., Снасов В. З. Биоорганич. химия, 1982, т. 8, № 1, с. 61–71.
20. Bhat T. N., Sasisekharan V., Vijayan M. Int. J. Peptide Protein Res., 1979, v. 13, № 2, p. 170–184.
21. Oobatake M., Ooi T. J. Theor. Biol., 1977, v. 67, № 3, p. 567–584.
22. Мельников П. Н., Попов Е. М. Биоорганич. химия, 1980, т. 6, № 1, с. 21–30.
23. Снасов В. З., Попов Е. М. Биоорганич. химия, 1981, т. 7, № 1, с. 25–44.
24. Creighton T. E. Progr. Biophys. Mol. Biol., 1978, v. 33, № 3, p. 231–297.
25. Bystrov V. F., Okhanov V. V., Miroshnikov A. I., Ovchinnikov Y. A. FEBS Lett., 1980, v. 119, № 1, p. 113–117.

Поступила в редакцию 29.IV.1982

#### THEORETICAL ANALYSIS OF THE TERTIAPIN SPATIAL STRUCTURE

LOMIZE A. L., POPOV E. M.

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

The spatial structure of tertiapin, a peptide consisting of 21 amino acid residues, has been calculated starting from the known amino acid sequence. The mechanism of the chain folding which provides for a simultaneous formation of two disulfide bonds is described. The calculations independently produced the native disulfide pairing; the results are in good agreement with the experimental data on conformational stability of tertiapin.