



УДК 577.3+547.962

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ  $\gamma$ -ГЛУТАМИЛСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ

Сандалова Т. И., Белобров П. И.

*Институт физики им. Л. В. Киренского Сибирского отделения  
Академии наук СССР, Красноярск*

Методом атом-атомных потенциальных функций выполнен конформационный анализ пяти трипептидов, имеющих общую формулу  $\text{Glu}\gamma\text{-X-Gly}$ . Определена их пространственная структура и ее изменения, вызванные замещением второго остатка. Из сравнения возможных конформаций этих соединений с их биологической активностью по отношению к ряду ферментов выяснено, какие структурные особенности изученных молекул определяют субстратную специфичность этих ферментов. На основании этого анализа предложена топография активного центра глутатионсинтетазы (КФ 6.3.2.3) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (КФ 2.3.2.2). Показано, что во всех возможных конформациях глутатиона тиольная группа его не экранирована, поэтому хорошо доступна для реагентов.

В последнее время появилось много работ по предсказанию биологически активной конформации молекул путем сравнения пространственных структур ряда аналогов, полученных теоретическими методами, с их биологической активностью. Попытка установить корреляцию между пространственной структурой и биологической активностью была выполнена для некоторых олигопептидов [1–3], аденозинтрифосфата [4], лекарственных препаратов [5]. Зная биологически активную конформацию, можно попытаться воссоздать рельеф активного центра фермента или рецептора даже в том случае, если неизвестна его структура. Такая работа была выполнена Жоровым и Говыриным для  $\beta_2$ -адренорецепторов [6].

Нами был выполнен конформационный анализ пяти трипептидов, имеющих общую формулу  $\text{Glu}\gamma\text{-X-Gly}$ , где X-Cys, Ala, Gly и Abu. От обычных пептидов они отличаются первым остатком, в котором пептидная группа присоединена к  $\text{C}^1$ , а не к  $\text{C}^\alpha$ -атому.

Самый распространенный  $\gamma$ -глутамиловый трипептид — глутатион  $\text{Glu}\gamma\text{-Cys-Gly}$ , встречающийся почти во всех клетках как животного, так и растительного происхождения. Глутатион, выполняющий в организме две важные роли — восстановителя и детоксикатора, необходим для многих важных биохимических процессов. Известно, что нарушения в окислительно-восстановительной системе глутатиона приводят к изменению активности ряда ферментов, проницаемости мембран, скорости синтеза белков. Биохимическим свойствам глутатиона посвящено много работ (см. обзоры [7, 8]).

В настоящей работе выявлены особенности пространственной структуры глутатиона и его аналогов, определяющие его субстратные свойства для двух ферментов, участвующих в метаболизме глутатиона:  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (КФ 2.3.2.2) и глутатионсинтетазы (КФ 6.3.2.3). Первый из этих ферментов катализирует перенос  $\gamma$ -глутамила с глутатиона на другие аминокислоты или воду [9]. Сравнением структуры  $\gamma$ -глутамиловых пептидов со структурой аналогичных соединений, содержащих  $\alpha$ -глутамильный остаток (далее  $\gamma$ - и  $\alpha$ -пептиды), выяснено, почему обычные пептидазы не гидролизуют глутатион, а  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза не отщепляет  $\alpha$ -глутамильный остаток соответствующего пептида [10]. Второй из интересующих нас ферментов — глутатионсинтетаза — завершает образование глутатиона, катализируя присоединение глицина к дипептиду  $\text{Glu}\gamma\text{-Cys}$ . Известно, что дрожжевая глутатионсинтетаза присоединяет

Сокращения:  $\text{Glu}\gamma$  — остаток глутаминовой кислоты, образующий пептидную связь через  $\gamma$ -карбоксильную группу. Abu —  $\alpha$ -аминомасляная кислота.

глицин не только к Glu $\gamma$ -Cys, но и к Glu $\gamma$ -Ala, Glu $\gamma$ -Abu, но не действует на Glu $\gamma$ -Leu, Glu $\gamma$ -Val, Glu $\gamma$ -Gly [10]. Конформационный анализ, проведенный нами, позволил понять, какие структурные особенности этих соединений объясняют такую избирательность ферментов.

Пространственная структура глутатиона известна довольно хорошо. Его рентгеноструктурный анализ был выполнен Райтом в 1958 г. [11]. Недавно осуществлен также рентгеноструктурный анализ комплекса окисленного глутатиона с медью [12]. Из этих работ следует, что все валентные углы и длины связей в глутатионе близки к идеальным. Каждая молекула восстановленного глутатиона соединена в кристалле с пятью соседними молекулами водородными связями.

В 1971 г. Галактионовым, Никифоровичем и Шерманом был выполнен теоретический конформационный анализ глутатиона [13]. Им была показана слабая зависимость пространственной структуры остатков глутаминовой кислоты и глицина от конформации остальной части молекулы, а также невыгодность водородной связи с участием SH-группы. Отсутствие этой связи в растворе недавно было показано экспериментально изучением спектров комбинационного рассеяния раствора глутатиона [14].

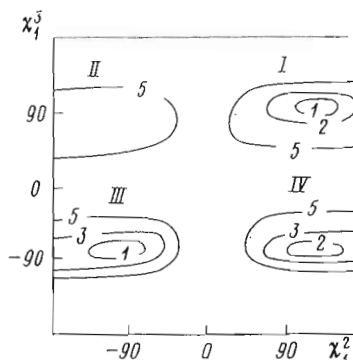
Более поздняя работа по расчету пространственной структуры глутатиона показала, что наиболее стабильны квазициклические конформации молекулы [15].

*Метод расчета.* Конформационный анализ пептидов, содержащих  $\gamma$ -глутамильный остаток, был выполнен нами методом атом-атомных потенциальных функций. Валентные углы и длины связей считались постоянными и были взяты из работы Райта [11]. Учитывались невалентные (функция вида 6-12) и электростатические (закон Кулона) взаимодействия, а также торсионная энергия боковых цепей. Все параметры, используемые нами, взяты из работы Шераги [16], диэлектрическая постоянная принималась равной 10. Чтобы проследить тенденцию в изменении структуры глутатиона при переходе в менее полярную среду, расчет был повторен для  $\epsilon$  3,5. Дальнейшее уменьшение диэлектрической проницаемости не привело к новым результатам. В работе [17] методом ЯМР были определены величины  $pK$  четырех протонов глутатиона. Для COOH-группы глутамила  $pK$  равно 2, для карбоксильной группы глицина — 3, для сульфгидрильной группы — 8,5, для концевой  $\alpha$ -аминогруппы — 9,5. Таким образом, при физиологических значениях  $pH$  обе свободные карбоксильные группы ионизованы. Поэтому значения точечных зарядов на кислородах COOH-групп были приняты нами по  $-0,532$ . Общий заряд аминокетильной группы равен  $+0,680$ , сульфгидрильной  $+0,010$  [16]. При поиске низкоэнергетических устойчивых конформаций пептидов применялся метод минимизации Давидона — Флетчера — Пауэллса по программам, описанным в работе [18]. В качестве переменных параметров использовались двугранные углы, определяющие пространственное строение основной и боковой цепей исследуемых молекул.

Псевдоцентральные потенциалы для групп  $CN_n$  ( $n=1, 2, 3$ ), метод аналитического расчета производных энергии по двугранным углам были взяты из работы [19], а стартовые комбинации углов выбирались как указало в работе [20].

*Общие черты в строении пептидов, содержащих остаток  $\gamma$ -глутамила.* Расчеты показали (см. таблицу), что устойчивые конформации всех исследованных ди- и трипептидов имеют много общих особенностей. Так, разрешенные значения углов  $\phi$  и  $\psi$  остатков глутаминовой кислоты и глицина совпадают для всех исследованных нами пептидов. Допустимые значения углов  $\chi'$  остатка Glu $\gamma$ - тоже очень близки для всех рассчитанных трипептидов. Угол  $\chi_1^1$  имеет один минимум в области от  $-90$  до  $-130^\circ$ , угол  $\chi_1^3$  — два узких минимума в окрестности  $\pm 90^\circ$ . Самое свободное вращение в глутамиле наблюдается вокруг связи  $C^6 - C^7$ . Как показано на рис. 1, угол  $\chi_1^2$  может меняться от  $-90$  до  $90^\circ$ , т. е. в молекуле допустимы колебательные движения вокруг этой связи с достаточно большой амплитудой. При угле  $\chi_1^3$ , равном  $-90^\circ$ , амплитуда таких колебаний больше, чем

Рис. 1. Зависимость энергии молекулы GSH от углов  $\chi_1^2$  и  $\chi_1^3$  остатка глутаминовой кислоты. Арабские цифры отвечают величинам энергии в ккал/моль. Римскими цифрами обозначены области, содержащие локальный минимум. Здесь и далее все остальные углы соответствуют самой устойчивой конформации



при  $\chi_1^3$  90°. Наиболее чувствительны к замене второго остатка и присоединению третьего, разумеется, углы  $\varphi_2$  и  $\psi_2$ .

*Gluγ-Cys* и *глутатион*. На рис. 2а, б показана зависимость энергии от углов  $\varphi_2$  и  $\psi_2$  для дипептида *Gluγ-Cys* и глутатиона *Gluγ-Cys-Gly*. Интересно, что, как показали наши расчеты, допустимые области углов остатка Cys совпадают с разрешенными для него областями в α-пептидах. Присоединение третьего остатка, не меняя положение минимумов, сдвигает относительную энергию двух областей: для дипептида более выгодна B-область, а трипептиду выгоднее иметь отрицательные значения угла  $\psi_2$  (R-область). В таблице приведены значения двугранных углов трех устойчивых конформаций глутатиона.

*Gluγ-Abu* и *офтальмовая кислота (Gluγ-Abu-Gly)*. По построению эти две молекулы отличаются от предыдущих заменой сульфгидрильной группы на метильную. Ясно, что такая замена не должна сказаться на конформации молекулы. Действительно, расчеты показывают, что устойчивые

#### Устойчивые конформации пептидов *Gluγ-X-Gly*

Соединение	Конформация**	E, ккал/моль	Двугранные углы основной и боковых цепей*									
			Gluγ-					-X-			-Gly	
			$\varphi_1$	$\psi_1$	$\chi_1^1$	$\chi_1^2$	$\chi_1^3$	$\varphi_2$	$\psi_2$	$\chi_2^1$	$\varphi_3$	$\psi^c$
Gluγ-Cys	III B	0	31	133	-106	-122	-94	-134	149	49	-	-
	IV B	0,7	-1	140	-145	106	102	-120	152	60	-	-
Gluγ-Cys-Gly (глутатион)	IV R	2,1	-2	140	-115	109	-80	-119	-55	-63	-135	180
	IV B	2,4	8	134	-102	105	-79	-119	138	-69	134	111
Gluγ-Abu	III B	0	-2	141	-129	-122	-101	-137	155	-90	-	-
	IV B	0,5	-1	139	-80	126	98	-110	149	-98	-	-
Gluγ-Abu-Gly (офтальмовая кислота)	IV R	0	0	142	-91	111	99	-119	-14	-117	172	136
	III R	1,5	7	143	-90	-98	-97	-125	-31	-96	183	138
Gluγ-Ala	IV H	0	2	134	-132	+129	-86	55	-119	-	-	-
	III R	1,6	10	146	-123	-109	-86	-157	-76	-	-	-
Gluγ-Ala-Gly (норфтальмовая кислота)	III L	0	7	134	-145	-111	-87	63	20	-	129	124
	III R	1,9	8	150	-120	-104	-92	-156	-31	-	135	113
Gluγ-Leu	IV B	0	10	138	-98	97	-80	-124	138	-98	-	-
	III B	0,3	8	135	-88	-99	-77	-129	138	-108	-	-
Gluγ-Leu-Gly	IV B	0	8	140	-93	82	80	-112	157	-79	-161	-9
	III B	1	4	140	-107	-99	-90	-132	141	-98	178	179
Gluγ-Gly	III H	0	4	135	-129	-109	-101	98	-102	-	-	-
	III L	0,4	21	145	-124	-106	-102	87	82	-	-	-
Gluγ-Gly-Gly	IV H	0	0	140	-82	94	-102	91	-57	-	-173	121
	IV R	4	1	143	-85	121	102	-90	-16	-	176	138

\* Отсчет и обозначения двугранных углов соответствуют рекомендациям IUPAC [21].

\*\* Римские цифры обозначают области значений углов  $\chi_1^2$  и  $\chi_1^3$  (см. рис. 1), а буквы — области значений углов  $\varphi_2$ ,  $\psi_2$  в соответствии с принятыми обозначениями для конформационных состояний аминокислотных остатков [22].

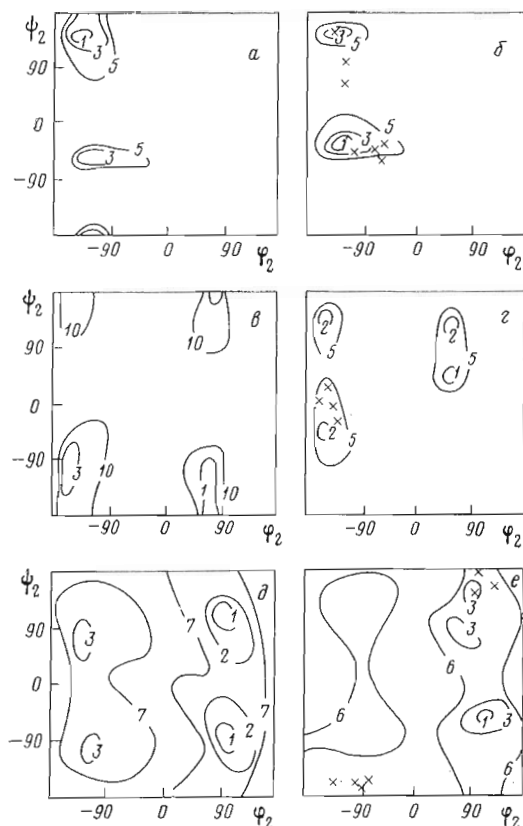


Рис. 2. Конформационные карты по углам  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$ . а - Glu-Gly, Glu-Ala. б - глутатион, офталмовая кислота, в - Glu-Ala, г - норофталмовая кислота, д - Glu-Gly, е - Glu-Gly-Gly. Крестом показаны значения углов  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$ , полученные нами для пептидов с  $\alpha$ -глутамильным остатком [ ]

конформации офталмовой кислоты очень похожи на конформации глутатиона (см. таблицу).

*Glu-Leu* и *Glu-Leu-Gly*. Разветвление у  $C^\gamma$ -атома второго остатка, не изменив допустимых областей по углам  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$ , сделало более выгодными отрицательные значения угла  $\chi_2^3$  остатка глутаминовой кислоты. Таким образом, *IR*-конформация, выгодная для глутатиона и офталмовой кислоты, для этих молекул становится менее устойчивой.

*Glu-Ala* и *норофталмовая кислота (Glu-Ala-Gly)*. Уменьшение боковой цепи второго остатка привело к увеличению допустимых областей для углов  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$ , причем более выгодными оказываются положительные значения угла  $\varphi_1$  (см. рис. 2в, г и таблицу).

*Glu-Gly* и *Glu-Gly-Gly*. Замена аланина на глицин, естественно, приводит к еще большей свободе по углам  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$ : для дипептида допустимы почти все возможные значения этих углов, область *H* является наиболее выгодной. Присоединение третьего остатка приводит к резкому выделению конформации *IVH*. Все остальные конформации имеют энергию по крайней мере на 3–4 ккал/моль выше (см. рис. 2д, е). Молекула трипептида в этой конформации очень компактна и жестка: потенциальные ямы по всем углам узкие и глубокие. Даже углы  $\varphi_3$  и  $\varphi_3$ , которые для всех рассмотренных выше молекул имели очень широкую область допустимых значений, в этой конформации меняются незначительно. Для *Glu-Gly-Gly* наблюдается минимальное значение расстояния между  $NH_3^+$ -группой остатка Glu и  $COO^-$ -группой концевого остатка глицина. Для конформации *IVH* это расстояние составляет 3,2 Å, и электростатическое взаимодействие между противоположно заряженными группами еще более стабилизирует молекулу в этой компактной конформации.

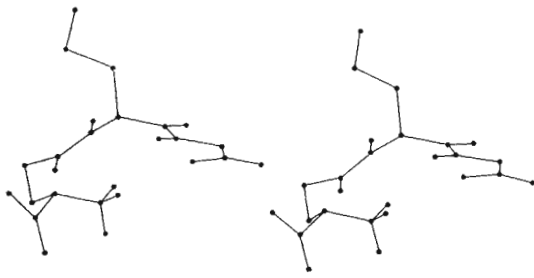


Рис. 3

Рис. 3. Стереорепрезентация молекулы глутатиона в квазициклической *IR*-конформации

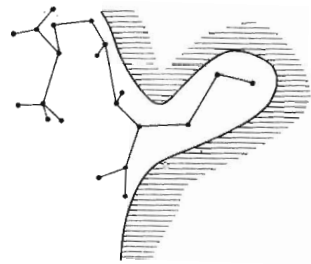


Рис. 4

Рис. 4. Возможное строение активного центра глутатионсинтетазы

Итак, как видно из рис. 2, значения углов  $\varphi_2$  и  $\psi_2$  для исследованных нами молекул могут находиться в разных областях, однако пространственная структура всех изученных соединений похожа и может быть квазициклической, когда  $\text{NH}_3^+$ -группа остатка Glu близко подходит к  $\text{COO}^-$ -группе остатка глицина (*IR*, *IVH*, *III*-конформации); вытянутой (*IVB*, *IH*) и полусложенной. Все рассмотренные нами трипептиды могут образовывать квазициклическую структуру. Однако, чем больше боковая цепь второго остатка, тем менее выгодна эта конформация. Действительно, наиболее компактную структуру имеет Glu-Gly-Gly. При увеличении боковой цепи второго остатка энергия вытянутой и квазициклической конформаций сближаются, а для Glu-Leu-Gly растянутая конформация становится более выгодной, чем квазициклическая. Самыми вытянутыми являются конформации *IVB* и *IH*, в которых расстояние между карбоксильными группами остатков глутаминовой кислоты и глицина составляет 11–12 Å.

В наших расчетах, проводимых в «вакуумном» приближении и с диэлектрической постоянной, равной 3,50, получилось (как и в работе [15]), что наиболее устойчива квазициклическая *IR*-конформация глутатиона (рис. 3). Однако при больших значениях  $\epsilon$  самой выгодной оказывается конформация *III*, очень похожая на ту, которую получил Райт в результате рентгеноструктурного анализа кристалла глутатиона [11]. Следует отметить, что во всех стабильных конформациях глутатиона тиоловая группа не экранирована и хорошо доступна для всех реагентов.

*Субстратная специфичность глутатионсинтетазы.* Мы уже упоминали, что глутатионсинтетаза активна с частью исследованных нами дипептидов и неактивна с другой. Поскольку мы не обнаружили какого-либо существенного изменения пространственной структуры глутамила при присоединении второго остатка, остается предположить, что основную роль в специфичности глутатионсинтетазы к дипептидам играет второй остаток. Дипептид Glu-Leu имеет те же допустимые области по углам  $\varphi_2$ ,  $\psi_2$ , что и Glu-Cys, хотя глутатионсинтетаза, активная со вторым дипептидом, совершенно не активна с первым [10]. Отсюда следует, что для активности глутатионсинтетазы важное значение имеют особенности строения боковой цепи второго остатка.

Видно, фермент имеет выемку с неполярными остатками такой величины, что метилтиольная группа туда помещается, а изобутильная нет (рис. 4). Дипептид подходит к глутатионсинтетазе боковой цепью. Если боковая цепь второго остатка не входит в карман, то субстрат не фиксируется на ферменте и присоединение глицина к дипептиду произойти не может. У Glu-Gly-Gly вообще нет боковой цепи. Вероятнее всего, неактивность глутатионсинтетазы в отношении дипептида Glu-Gly объясняется именно этим. Однако возможно и другое объяснение. Как видно из рис. 2 и таблицы, у всех дипептидов, активных с глутатионсинтетазой, могут существовать конформации с углами  $\chi_3 \approx -90^\circ$ ,  $\psi_2 \approx 140^\circ$ . Для Glu-Gly эта конформация невыгодна: допустимые значения углов  $\varphi_2$ ,  $\psi_2$  для этого дипептида сдвинуты в *M*-область, энергия которой на 3–4 ккал/моль вы-

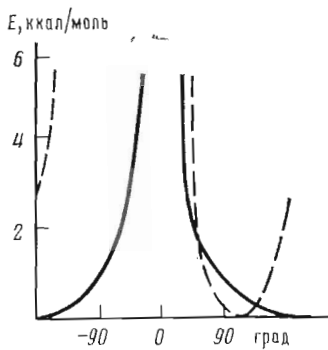


Рис. 5

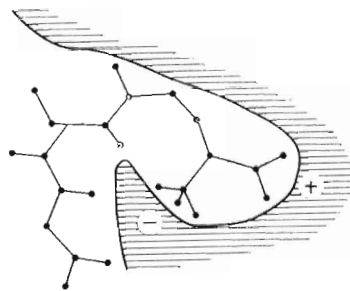


Рис. 6

Рис. 5. Зависимость внутримолекулярной энергии от угла  $\chi_1^2(\gamma)$  для дипептида Glu $\gamma$ -Cys (сплошная линия) и от угла  $\chi_1^1(\alpha)$  для Glu-Cys (пунктир)

Рис. 6. Возможное строение активного центра  $\gamma$ -глутамилтрансептидазы

ше, чем энергия самой устойчивой конформации IIIH (или III L). Если предположить, что для каталитического акта глутатионсинтетазы необходима устойчивость субстрата в III B-области, станет ясным, почему этот фермент не катализирует присоединение глицина к Glu $\gamma$ -Gly.

Если верно наше предположение о важности размеров боковой цепи второго остатка для субстратной специфичности глутатионсинтетазы, то этот фермент будет активен также с Glu $\gamma$ -Ser и Glu $\gamma$ -Asp. Боковые цепи всех остальных аминокислот велики, а значит, каталитическое присоединение глицина произойти не может.

*Гидролиз  $\gamma$ -пептидной связи.* Рассмотрим теперь, какие структурные особенности определяют субстратную специфичность  $\gamma$ -глутамилтрансептидазы, гидролизующей  $\gamma$ -пептидную связь, но не гидролизующей  $\alpha$ -пептидную. Для этого сравним структуры Glu-Cys и Glu $\gamma$ -Cys, в связи с чем сопоставим следующие пары углов:  $\psi_1(\alpha)$  и  $\chi_1^3(\gamma)$ ,  $\chi_1^4(\alpha)$  и  $\chi_1^2(\gamma)$ ,  $\chi_1^2(\alpha)$

и  $\chi_1^4(\gamma)$ ,  $\chi_1^3(\alpha)$  и  $\psi_1(\gamma)$ .

После соответствующего совмещения начала отсчета этих углов мы получили следующее:

1. R-область по углу  $\psi_1(\alpha)$  совпала с допустимой областью по углу  $\chi_1^3(\gamma)$ , соответствующей областям III и IV (см. рис. 1). B-область по углу  $\psi_1(\alpha)$  совпала с областями I(II) по углу  $\chi_1^3(\gamma)$ .

2. Сопоставление допустимых областей по углам  $\chi_1^2(\gamma)$  и  $\chi_1^4(\alpha)$  приведено на рис. 5. Мы видим, что допустимые области пересекаются, но полностью не совпадают: угол  $\chi_1^4(\alpha)$  имеет более узкую допустимую область, чем  $\chi_1^2(\gamma)$ , и не может принимать значения, соответствующие областям II и III (см. рис. 1). Угол  $\chi_1^4(\gamma)$  в свою очередь имеет более узкую допустимую область, чем  $\chi_1^2(\alpha)$ . Аналогично ведут себя углы  $\chi_1^4(\gamma)$  и

$\chi_1^2(\alpha)$ . Однако, несмотря на эти различия, пространственная структура Glu-Cys и Glu $\gamma$ -Cys может совпадать, различаясь лишь местом присоединения аминогруппы. Таким образом, именно положение аминогруппы определяет, будет ли фермент гидролизовать эту связь. Если около разрываемой пептидной связи есть аминогруппа, гидролиз осуществит обычная пептидаза, если аминогруппы возле связи нет, то  $\gamma$ -глутамилтрансептидаза. Следовательно, активный центр  $\gamma$ -глутамилтрансептидазы имеет вид, показанный на рис. 6. Отсутствие активности  $\gamma$ -глутамилтрансептидазы в отношении  $\alpha$ -пептидов можно объяснить стерическими препятст-

виями для аминогруппы или же тем, что для взаимодействия с этим ферментом субстрат должен иметь минимум энергии в области III, где Glu $\alpha$ -X нестабильны.

В заключение коснемся вопроса о структурных особенностях взаимодействия глутатиона с рецепторами. Известно, что глутатион и офтальмовая кислота вызывают пищевую реакцию гидр, пиявок, москитов, а окисленный глутатион и дипептиды Glu $\gamma$ -Cys, Cys-Gly — нет [23]. Мы показали, что пространственная структура глутатиона и офтальмовой кислоты практически совпадают, поэтому одинаковое действие этих веществ не удивительно и свидетельствует лишь о том, что SH-группа глутатиона не участвует в специфическом взаимодействии с рецептором. Однако боковая цепь второго остатка, видимо, необходима для взаимодействия с рецептором. Этим можно объяснить отсутствие пищевой реакции при добавлении дисульфида глутатиона. Отсутствие реакции при добавлении дипептидов показывает, что для взаимодействия нужны более длинные молекулы со специфическими конформационными свойствами. Скорее всего взаимодействие осуществляется с вытянутой конформацией глутатиона. Более детальное описание этого взаимодействия требует дополнительных экспериментальных исследований по активности аналогов глутатиона. Если Glu $\gamma$ -Leu-Gly будет активен с этими рецепторами, то боковой радикал, видимо, вообще не участвует во взаимодействии. Если к тому же Glu $\gamma$ -Gly-Gly окажется неактивным, то это будет говорить о необходимости развернутой конформации.

Таким образом, выяснив пространственное строение небольших биологически активных соединений, мы можем предсказать в общем виде структуру функционально важных участков белков, с которыми эти молекулы взаимодействуют. Это тем более важно для мембранных белков,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и рецепторных белков, так как их выделение, очистка и изучение структуры сопряжено с большими экспериментальными трудностями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Marshall G. R., Gorin F. A., Moore M. L. In: Annual reports on medical chemistry. V. 13. N. Y., 1978, p. 227—238.
2. Голубович В. П., Курларский Л. И., Ахрем А. А., Галактионов С. Г. Биоорганическая химия, 1981, т. 7, № 6, с. 819—831.
3. Балодис Ю. Ю., Никифорович Г. В. Биоорганическая химия, 1980, т. 6, № 6, с. 865—875.
4. Miles D. L., Miles D. W., Redington P., Eyring H. J. Theor. Biol., 1977, v. 67, № 3, p. 499—514.
5. Saha N. N. Biomolecular Structure, Conformation, Function, and Evolution. Proc. Int. Symp., Madras, 4—7 Jan., 1978, Oxford, 1981, p. 651—662.
6. Жоров В. С., Говырин В. А. Биоорганическая химия, 1981, т. 7, № 8, с. 1150—1164.
7. Kosower N. S., Kosower E. M. In: Int. Rev. Cytol., v. 54, New York e.a., 1978, p. 109—160.
8. Сандалова Т. П. Биохимические свойства глутатиона и его структура. Красноярск, Препринт ИФ СО АН—185Ф, 1982.
9. Goldberg D. M. CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 1980, v. 12, № 1, p. 1—58.
10. Meister A. In: Metabolic Pathways, 3rd ed., v. 7: Metabolism of Sulfur Compounds/Ed. Greenberg D. M. N. Y.: Acad. Press, 1975, p. 101—188.
11. Wright W. B. Acta crystallogr., 1958, v. 11, № 9, p. 632—642.
12. Miyoshi K., Sugiura Y., Ishizu K., Iitaka Y., Nakamura H. J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, № 19, p. 6130—6136.
13. Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Шерман С. А. В сб.: Пластидный аппарат и жизнедеятельность клеток. Минск: Наука и техника, 1971, с. 138—145.
14. Rosei M. A. Excerpta Medica, 1979, v. 35, № 9, p. 1178—1179.
15. Никифорович Г. В., Бегиньш Я. П. Тез. докл. IX Междунар. симпоз. по химии органических соединений серы. Рига, 1980, с. 308.
16. Motany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A. J. Phys. Chem., 1975, v. 79, № 22, p. 2361—2381.
17. Yung G., Breitmaier E., Voeller W. Eur. J. Biochem., 1972, v. 24, № 2, p. 438—445.
18. Математическое обеспечение ЕС ЭВМ. Минск, 1978, вып. 17.
19. Шерман С. А. Расчет пространственных структур олигопептидных фрагментов белков и биологических пептидов. Дис. ... канд. физ.-мат. наук. Минск, Ин-т биоорганической химии АН БССР, 1977.
20. Zimmerman S. S., Pottle M. S., Nemethy G., Scheraga H. A. Macromolecules, 1977, v. 10, № 1, p. 1—9.

21. IUPAC – IUB Commission on Biochemical Nomenclature. Abbreviations and symbols for the description of the conformation of polypeptide chains.— *J. Mol. Biol.*, 1970, v. 52, № 1, p. 1–17.
22. Дашевский В. Г. Конформации органических молекул. М.: Химия, 1974.
23. Cliffe E. E., Waley S. G. *Nature*, 1958, v. 182, № 38, p. 804–805.

Поступила в редакцию  
8.XII.1982  
После доработки  
8.II.1983

## CONFORMATIONAL FEATURES OF $\gamma$ -GLUTAMYL-CONTAINING PEPTIDES

SANDALOVA T. P., BELOBROV P. I.

*L. V. Kirensky Institute of Physics, Siberian Branch of the Academy  
of Sciences of the USSR, Krasnoyarsk*

Conformational analysis, by the method of atom-atomic potentials, has been carried out for five tripeptides containing  $\gamma$ -glutamyl bonds and having general formula Glu( $\gamma$ )-X-Gly. The spatial structures have been determined and the changes arising on varying the second residue have been analyzed. A comparison of possible conformations and biological activity in respect of a number of enzymes allows to conceive what structural features of these compounds are important for the substrate specificity of the enzymes. In particular, the active site topography has been surmized for glutathione synthetase (EC 6.3.2.3) and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (EC 2.3.2.2). The glutathione thiol group has been found to be exposed in all possible conformations that explains its accessibility for various reagents.