

АНАЛИЗ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫХ КОНФОРМАЦИОННЫХ СОСТОЯНИЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ ДИПЕПТИДОВ С РАЗЛИЧНЫМ ЧИСЛОМ АТОМОВ В ЦИКЛЕ.

Горячева Е.А., Архипова С.Ф., Артемьев И.В., Плетнев В.З.

Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН,
Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.16/10, тел.: +7(495)330-7510,
e-mail: goryacheva@ibch.ru

Влияние на конформационную подвижность определенных участков полипептидной цепи имеет важное практическое значение для решения проблемы стабилизации функционально полезных конформационных состояний биологически активных соединений с целью их последующего практического использования для нужд биотехнологии и медицины. Направленное изменение исходной пептидной молекулы и введение «неприродных» модификаций в полипептидную цепь с целью стабилизации биологически активных состояний позволяет повысить метаболическую устойчивость пептидов и улучшить их фармакокинетические характеристики. Полученные соединения могут быть использованы в качестве ингибиторов ферментов или рецепторов, субстратом которых являются пептидные молекулы.

Один из способов ограничения конформационной подвижности пептидной цепи – образование дополнительной непептидной амидной связи с участием соседних аминокислотных остатков. Такая внутримолекулярная циклизация возможна с участием определенных аминокислотных остатков, например, Lys и Orn с одной стороны и Glu и Asp – с другой. В данной работе представлены результаты теоретического конформационного анализа модельных циклических дипептидов, различающихся числом атомов в цикле, взаимным расположением амидных связей, способом циклизации и природой *N*- и *C*- концевых фрагментов.

Низкоэнергетические конформационные состояния исследуемых циклических дипептидов были установлены методом молекулярной механики с помощью программного комплекса CHARMM. Общая потенциальная энергия молекул E учитывала вклады от невалентных и электростатических взаимодействий атомов, деформации длин валентных связей и валентных углов, водородного связывания и торсионной энергии. Наиболее вероятные конформационные состояния исследуемых соединений ограничивались энергетическим диапазоном $\Delta E \leq 3.5$ ккал/моль. При сравнительной энергетической оценке состояний конформационного равновесия каждого соединения энергия самой предпочтительной конформации принималась за нулевую точку отсчета.

Теоретический конформационный анализ циклических дипептидов показал, что низкоэнергетические конформационные состояния этих соединений зависят от числа атомов в цикле, взаимного расположением амидных связей и природы *N*- и *C*- концевых фрагментов. При этом взаимное расположение амидных связей оказывает существенное влияние на конформационную подвижность исследуемых молекул.