

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ДИПЕПТИДОВ Boc-Glu-Orn-OBu<sup>t</sup>, Boc-Asp-Lys-OBu<sup>t</sup>, Boc-Glu-Lys-OBu<sup>t</sup>, Boc-Asp-Lys-OBu<sup>t</sup>.

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

Интерес к химии псевдопептидных молекул с ограниченной конформационной свободой, имитирующих полипептидную цепь, обусловлен теми возможностями, которые они открывают в плане преодоления естественных ограничений природных пептидов, построенных из кодируемых аминокислот. Такие соединения, называемые «пептидомиметиками», дают возможность направленно изменять конформацию исходной пептидной молекулы и вводить «неприродные» модификации в полипептидную цепь с целью стабилизации биологически активных состояний. Это позволяет повысить метаболическую устойчивость пептидов и улучшить их фармакокинетические характеристики. Использование пептидомиметиков позволяет получить модифицированные пептиды с существенно более высоким сродством к молекулам-мишеням.

Ограничение конформационной подвижности пептидной цепи может быть достигнуто внутримолекулярной циклизацией за счет образования дополнительной непептидной амидной связи с участием определенных аминокислотных остатков, например, Lys и Orn с одной стороны и Glu и Asp – с другой. В данной работе представлены результаты сравнительного конформационного анализа двух пар синтетических модельных циклических дипептидов, у которых образование внутримолекулярного цикла реализовано как за счет функциональных групп только боковых цепей – Boc-Glu-Orn-OBu<sup>t</sup> и Boc-Asp-Lys-OBu<sup>t</sup>, так и основной и боковой цепей – Boc-Glu-Lys-OBu<sup>t</sup> и Boc-Asp-Lys-OBu<sup>t</sup>.

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. Влияние полярности среды учитывалось относительной оценкой энергии при двух значениях диэлектрической проницаемости,  $\epsilon=10$  и  $\epsilon=4$ . Наиболее вероятные конформационные состояния исследуемых соединений ограничивались энергетическим диапазоном  $\Delta E \leq 3.5$  ккал/моль.

Проведенный конформационный анализ циклических дипептидов показал, что взаимное расположение амидных связей и число атомов в цикле оказывает существенное влияние на конформационную подвижность исследуемых молекул. Так, появление дополнительной одинарной C–C связи между плоскими амидными группами значительно увеличивает число низкоэнергетических конформационных состояний. Кроме того, при увеличении размера цикла на один атом, при сходном расположении амидных связей, число наиболее вероятных конформационных состояний возрастает почти на ~40%.