

КОНФОРМАЦИОННОЙ АНАЛИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ДИПЕПТИДОВ С НЕОБЫЧНОЙ ГЕОМЕТРИЕЙ ОБРАЗОВАНИЯ ЗАМКНУТОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ

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

Интерес к химии псевдопептидных молекул с ограниченной конформационной свободой, имитирующих полипептидную цепь, обусловлен возможностями направленного изменения конформации исходной пептидной молекулы с целью стабилизации биологически активных состояний. 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^t и Boc-Asp-Lys-OBu^t, так и основной и боковой цепей – Boc-Glu-Lys-OBu^t и Boc-Asp-Lys-OBu^t. Установлены энергетически предпочтительные конформационные состояния исследуемых молекул. Показано, что конформационная подвижность циклической системы исследуемых соединений зависит от взаимного расположения амидных групп и числа атомов в цикле

Введение. Природные пептиды отличаются высокой метаболической активностью и конформационной подвижностью. Одним из подходов к их стабилизации является создание псевдопептидных молекул с ограниченной конформационной свободой, получивших название «пептидомиметиков». Пептидомиметики дают возможность направленно изменять конформацию исходной пептидной молекулы и вводить «неприродные» модификации в полипептидную цепь. Это позволяет повысить метаболическую устойчивость пептидов и улучшить их фармакокинетические характеристики. Использование пептидомиметиков позволило получить модифицированные пептиды с существенно более высоким сродством к молекулам-мишеням [1]. Серия производных на основе энкефалинов [2-4], релизинг-фактора гормона роста [5], холецистокенина [6-8], меланотропина [9] и других пептидов [10-15] была синтезирована и исследована теоретическими и физико-химическими методами.

Ограничение конформационной подвижности пептидной цепи может быть достигнуто внутримолекулярной циклизацией путем взаимодействия функциональных групп боковых цепей, а также боковой и основной цепей определенных аминокислотных остатков, например, Lys и Orn с одной стороны и Glu и Asp – с другой [3, 10-14, 16-21]. Для синтеза таких соединений используются различные подходы, такие как прямая циклизация [14], являющаяся наиболее универсальным методом, и реакция аминокислотного включения [21].

Для того, чтобы синтезированные пептидомиметики приобрели реальное практическое значение как строительные блоки для современного направленного молекулярного дизайна, необходимо охарактеризовать их трехмерную структуру и ключевые конформационные параметры. Структурные исследования подобных соединений, различающихся длиной цепи, природой и конфигурацией аминокислотных остатков дают

важный вклад в развитие базы данных молекулярных фрагментов с ограниченной конформационной подвижностью. Такая база имеет важные потенциальные перспективы для практического решения проблемы стабилизации на химическом уровне функционально полезных конформационных состояний биологически активных соединений с целью их последующего практического использования для нужд биотехнологии и биомедицины.

В предыдущих работах [22-24] был выполнен конформационный анализ циклических дипептидов Ac-Lys-Asp-NHMe , H-Lys-Asp-OH и H-Glu-Lys-OH , полученных с помощью реакции аминокатильного включения [21]. Данная работа продолжает серию исследований по теоретическому конформационному анализу синтетических модельных циклических дипептидов [21], у которых образование внутримолекулярного цикла реализовано как за счет функциональных групп только боковых цепей – Coc-Glu-Orn-OBu^t и Coc-Asp-Lys-OBu^t , так и основной и боковой цепей – Coc-Glu-Lys-OBu^t и Coc-Asp-Lys-OBu^t .

Экспериментальная часть. Низкоэнергетические конформационные состояния исследуемых циклических дипептидов были установлены методом молекулярной механики с помощью программного комплекса CHARMM [25], в котором в библиотеки стандартных аминокислот были добавлены характеристики структурных особенностей исследуемых циклических соединений. 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 на конформационное равновесие учитывалось относительной оценкой энергии при двух значениях диэлектрической проницаемости, $\epsilon=10$ и $\epsilon=4$. Для каждого соединения поиск низкоэнергетических локальных минимумов осуществлялся минимизацией общей потенциальной энергии многократно генерируемых методом Монте-Карло серий из 1000 стартовых наборов торсионных углов. На начальном этапе минимизацию общей энергии проводили методом Пауэла с выборкой конформаций с $\Delta E \leq 20$ ккал/моль, на завершающем этапе - методом Ньютона-Рафсона с отбором в «структурный банк» конформаций с $\Delta E \leq 10$ ккал/моль. Конформеры считались различными, если хотя бы один из торсионных углов циклической части молекулы различался более чем на 30° . Отклонение амидных групп от планарности, описываемое углом ω , допускалось в пределах $\leq 20^\circ$. После энергетической оптимизации очередной сгенерированной серии из 1000 стартовых приближений проводилась оценка полноты набора «структурного банка». Процесс прекращался при отсутствии поступления в банк новых конформаций от трех очередных серийных генераций. В целом, для каждого соединения поиск полного набора низкоэнергетических конформаций осуществлялся на основе более 40000 стартовых приближений. Окончательный конформационный анализ исследуемых соединений был ограничен наиболее вероятными конформационными состояниями с относительной энергией $\Delta E \leq 3.5$ ккал/моль. При сравнительной энергетической оценке состояний конформационного равновесия каждого соединения энергия самой предпочтительной конформации при $\epsilon=10$ принималась за нулевую точку отсчета.

Результаты и обсуждение. В работе были исследованы синтезированные с помощью реакции аминокатильного включения [25] циклические дипептиды, образован-

ные с участием остатков Asp, Lys, Glu и Orn: Boc-Glu-Orn-OBu^t (I), Boc-Asp-Lys-OBu^t (II), Boc-Glu-Lys-OBu^t (III) и Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV) (рис.1). Полученные соединения различались способом циклизации: у I и II формирование внутримолекулярного цикла происходило за счет функциональных групп только боковых цепей, в то время как у III и IV циклическая часть молекулы была образована в результате взаимодействия между основной и боковой цепями соответствующих аминокислотных остатков.

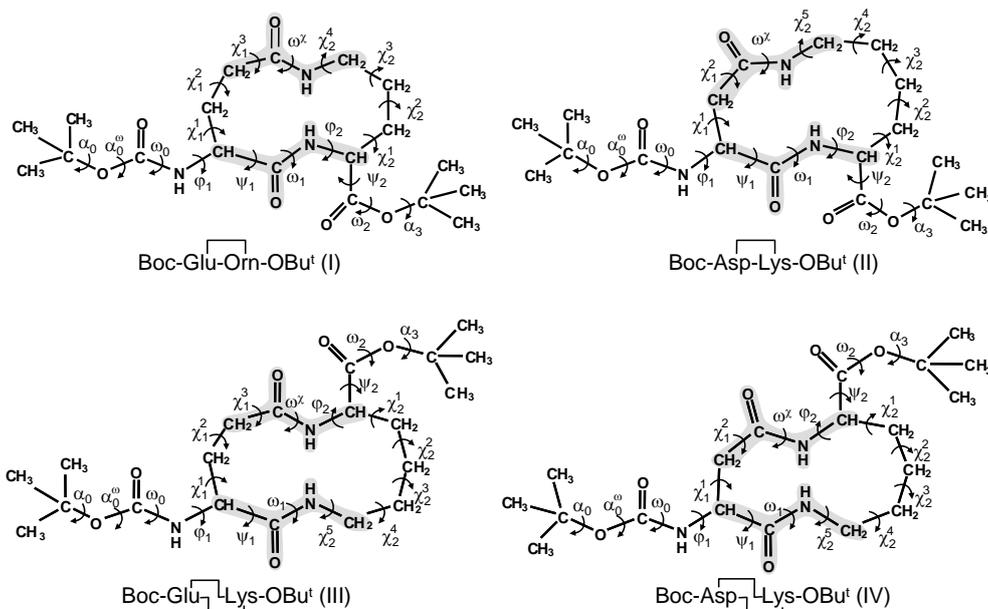


Рис. 1. Химическая структура молекул Boc-Glu-Orn-OBu^t (I), Boc-Asp-Lys-OBu^t (II), Boc-Glu-Lys-OBu^t (III), Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV) с обозначением торсионных углов. Амидные группы циклической части молекул выделены

Из всех конформационных состояний исследуемых дипептидов, полученных в результате компьютерного анализа, были отобраны энергетически оптимальные с $\Delta E < 3.5$ ккал/моль. Их пространственные структуры считались наиболее стабильными. Свободное вращение концевых трет-бутильных групп, $-C(CH_3)_3$, вокруг одинарных O-C связей отвечает идентичным вырожденным ориентациям с углами α_0 , α_3 в окрестности $\pm 60^\circ$ и 180° (интервал $\pm 10^\circ$). Заторможенное вращение вокруг «полупторных» амидных и сложноэфирных связей линейных фрагментов отражено соответствующими величинами торсионных углов α_0^{ω} , ω_0 , ω_2 в интервале $180 \pm 10^\circ$ (рис.1).

Циклические части соединений I и II содержат одинаковое число атомов (11), но при этом отличаются взаимным расположением амидных связей (рис.1). У соединения I минимальное расстояние между обеими амидными группами в цикле составляет две одинарные связи (торсионные углы χ_1^1 и χ_1^2), а у соединения II - только одна (χ_1^1). Укороченное расстояние между плоскими амидными группами у II создает внутримолекулярные стерические препятствия, сильно ограничивающие число вероятных конформационных состояний цикла (Табл. 1). Расчеты выявили только одну энергетически выгодную форму, относительная энергия следующего вероятного состояния на ~ 6 ккал/моль выше. Напротив, для соединения I конформационный ансамбль в энергетически

ческом интервале $\Delta E < 3.5$ ккал/моль представлен пятью низкоэнергетичными структурами с различной формой циклической части, ΔE которых зависит от полярности среды (Табл. 1). В среде с повышенной полярностью ($\epsilon=10$) доминирует конформация 1, в среде с меньшей полярностью ($\epsilon=4$) равновесие смещается в сторону конформации 3. Во всех случаях образование энергетически предпочтительной замкнутой системы обеспечивается только при *цис*- и *транс*- сочетании конфигураций входящих в цикл двух амидных групп.

Таблица 1. Расчетные низкоэнергетические конформации циклодипептидов, полученных циклизацией боковых цепей

Вос-Glu-Orn-OBu ^t (I)													
Конформер	ΔE , ккал/моль		Торсионные углы										
	$\epsilon=10$	$\epsilon=4$	Glu					Orn					ω^x
			ψ_1	ω_1	χ_1^1	χ_1^2	χ_1^3	ϕ_2	χ_2^1	χ_2^2	χ_2^3	χ_2^4	
1	0.0	0.2	133	4	-164	-62	133	-88	-55	-70	55	66	-172
2	2.3	0.8	-25	177	75	-55	125	-83	-76	51	60	-146	3
3	2.5	0.0	145	-173	176	55	-133	-42	74	-52	-57	140	-1
4	2.9	3.4	0	-176	62	80	-108	-163	58	-70	-57	150	0
5	3.5	2.0	98	172	-174	-78	102	72	-59	71	59	-153	2

Вос-Asp-Lys-OBu ^t (II)														
Конформер	ΔE , ккал/моль		Торсионные углы (град.)											
	$\epsilon=10$	$\epsilon=4$	Asp				Lys							ω^x
			ψ_1	ω_1	χ_1^1	χ_1^2	ϕ_2	χ_2^1	χ_2^2	χ_2^3	χ_2^4	χ_2^5		
1	0.0	-1.2	-33	-174	58	86	-140	75	-63	-65	74	90	-168	

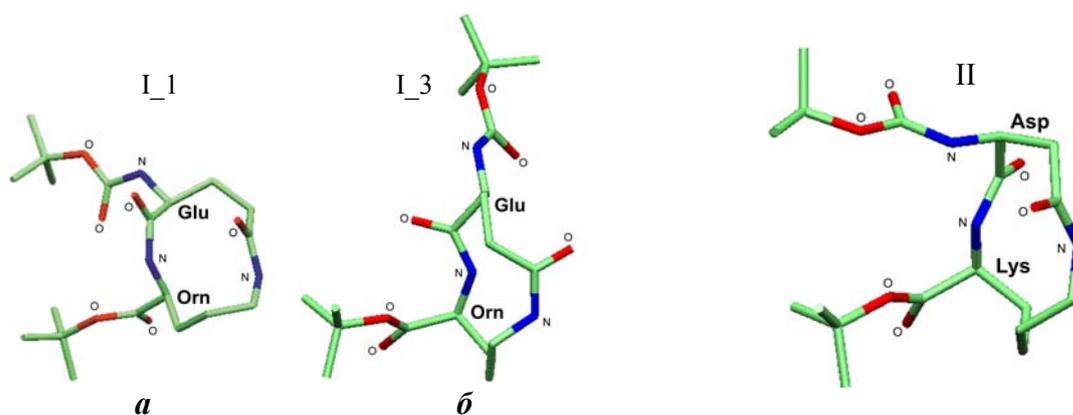


Рис. 2. Наиболее энергетически выгодные конформационные состояния циклодипептида Вос-Glu-Orn-OBu^t – (конформации I_1 (а); I_3 (б))

Рис. 3. Наиболее энергетически выгодное конформационное состояние циклодипептида Вос-Asp-Lys-OBu^t (II)

Конформация I_1 характеризуется асимметричной формой с односторонней ориентацией карбонильных групп перпендикулярно (аксиально) к средней плоскости цикла. Линейные N- и C- концевые фрагменты, разделенные *цис*- пептидной группой, располагаются в средней плоскости цикла (экваториально) (Рис. 2а). Отличительной чертой наиболее предпочтительной конформации I_3 в неполярной среде, по сравнению с I_1, является изменение конфигураций входящих в цикл амидных групп на противо-

ложные и аксиальная ориентация карбонильных групп по разные стороны от цикла (Рис. 2б). У этой формы N- и C- концевые фрагменты ориентированы по отношению к циклу соответственно экваториально и аксиально. Единственная конформация соединения II характеризуется разнонаправленной аксиальной ориентацией карбонил *транс*- амидных групп циклической части и однонаправленной аксиальной ориентацией линейных N- и C- концевых фрагментов (Рис. 3). По результатам расчетов (Табл.1) это состояние наиболее предпочтительно в неполярной среде.

Циклические дипептиды Boc-Glu-Lys-OBu^t (III) и Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV), образованные циклизацией боковых и основных цепей, содержат соответственно 12 и 11 атомов в цикле с минимальным расстоянием между плоскими *транс*- амидными группами в две и одну одинарные связи (Рис. 1). Большой размер цикла и увеличенное расстояние между амидными группами у соединения III, по сравнению с IV, обеспечивают большие конформационные возможности цикла, представленные восемью низкоэнергетическими конформационными состояниями. Напротив, для соединения IV предсказана только одна вероятная форма (Табл.2).

Таблица 2. Расчетные низкоэнергетические конформации циклопептидов, полученных циклизацией боковой и основной цепей

Boc-Glu-Lys-OBu ^t (III)														
Конформер	ΔE, ккал/моль		Торсионные углы											
	ε=10	ε=4	Glu						Lys					
			ψ ₁	ω ₁	χ ₁ ¹	χ ₁ ²	χ ₁ ³	φ ₂	χ ₂ ¹	χ ₂ ²	χ ₂ ³	χ ₂ ⁴	χ ₂ ⁵	ω ^χ
1	0.0	1.4	-166	169	52	61	81	-90	-54	-70	70	54	-170	-167
2	0.5	4.3	156	172	59	69	79	-168	58	-169	60	54	-127	-167
3	0.6	0.0	-20	-169	70	-56	109	-110	64	-62	-63	65	133	-161
4	0.7	6.4	122	171	-172	-67	130	-87	-55	-70	71	54	-165	-165
5	2.0	3.7	101	173	-170	-70	140	-168	58	-169	59	54	-125	-166
6	2.2	6.3	103	172	-169	-69	141	-114	-55	-60	168	-58	-74	-168
7	2.8	7.9	-55	-174	-167	-66	-90	63	57	169	-60	-54	133	165
8	3.1	6.6	108	161	179	56	-85	-37	-64	64	61	-68	-105	171
Boc-Asp-Lys-OBu ^t (IV)														
Конформер	ΔE, ккал/моль		Торсионные углы											
	ε=10	ε=4	Asp				Lys							
			ψ ₁	ω ₁	χ ₁ ¹	χ ₁ ²	φ ₂	χ ₂ ¹	χ ₂ ²	χ ₂ ³	χ ₂ ⁴	χ ₂ ⁵	ω ^χ	
1	0.0	-1.6	-30	-170	58	84	-140	76	-63	-66	73	88	-169	

Наиболее выгодная в полярной среде (ε=10) конформация III_1 принимает вытянутую симметричную форму «лодки» с односторонней по отношению к циклу аксиальной ориентацией *транс*- амидных групп и экваториальной ориентацией концевых линейных фрагментов, расположенных под 90° друг к другу (Рис. 4а). Напротив, у наиболее предпочтительной конформации III_3 в неполярной среде (ε=4) *транс*- амидные группы направлены в противоположные стороны с ориентацией под ~45° к циклу (Рис. 4б). У этой формы N- и C- концевые фрагменты ориентированы по отношению к циклу соответственно аксиально и экваториально. Конформация единственной энергетически

выгодной структуры соединения IV (рис.5) характеризуется разнонаправленной аксиальной ориентацией карбонил *транс*- амидных групп циклической части и аксиальной и экваториальной ориентацией N- и C- концевых фрагментов, соответственно.

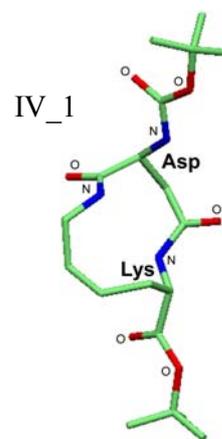
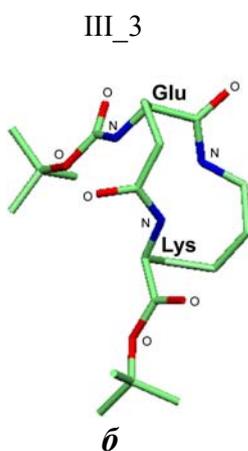
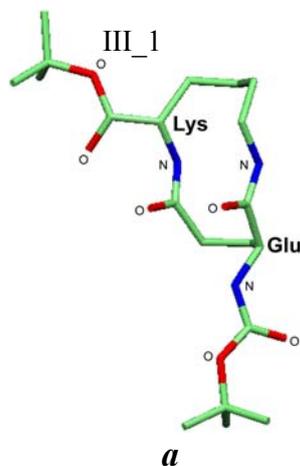


Рис. 4. Наиболее энергетически выгодные конформационные состояния циклодипептида Boc-Glu-Lys-OBu^t – (конформации III_1 (a); III_3 (б))

Рис.5. Наиболее энергетически выгодное конформационное состояние циклодипептида Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV)

Как видно из рис.1, циклические части Boc-Asp-Lys-OBu^t (II) и Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV) имеют одинаковое строение, отличие между этими соединениями заключается в различном взаимном расположении N- и C- концевых фрагментов. Конформация циклической части единственной наиболее вероятной структуры у соединения IV практически идентична таковой у соединения II (рис.6, табл.1-2). Это свидетельствует о том, что небольшое число атомов в цикле (11) и близкое расстояние между амидными группами накладывает достаточно жесткое ограничение на конформацию циклической части Boc-Asp-Lys-OBu^t (II) и Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV).

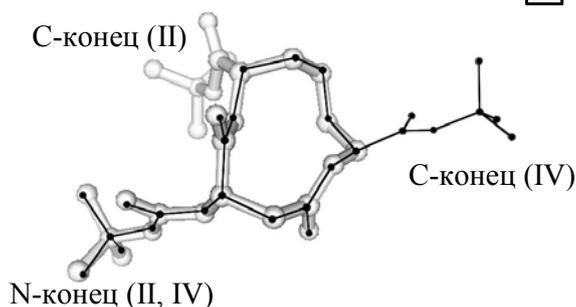


Рис. 6. Наиболее энергетически выгодные конформационные состояния Boc-Asp-Lys-OBu^t (II) и Boc-Asp-Lys-OBu^t (IV). Сравнение пространственной структуры циклических частей молекул

Ограниченные конформационные возможности исследуемых соединений (I-IV) не благоприятствуют образованию внутримолекулярных водородных связей в цикле. Во всех расчетных структурах завышенные расстояния между протон-донорными и -акцепторными группами (расстояние $\text{N}\cdots\text{O} > 3.3\text{\AA}$) сопровождаются геометрически не-

благоприятными ориентациями соответствующих N–H и C=O связей ($\angle C=O \cdots H$ в диапазоне 50–90°).

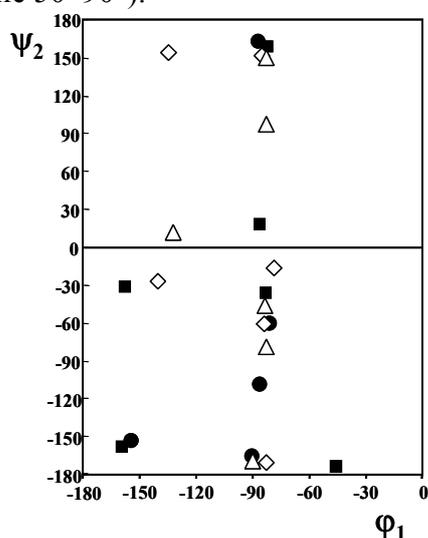


Рис. 7 Распределение торсионных углов ϕ_1 и ψ_2 , определяющих взаимную ориентацию N-, C-концевых линейных фрагментов циклодипептидов Boc-Glu-Orn-OBu^t (△; I), Boc-Asp⁺-Lys-OBu^t (◇; II), Boc-Glu-Lys-OBu^t (●; III) и Boc-Asp-Lys-OBu^t (■; IV)

Каждому низкоэнергетическому конформационному состоянию циклической части исследуемых циклодипептидов соответствует несколько оптимальных конформаций N- и C-концевых линейных фрагментов (Рис. 7). Взаимная ориентация этих фрагментов адекватно описывается двумя принципиальными торсионными углами вращения, ϕ_1 и ψ_2 , вокруг одинарных связей (Рис. 1). Большинство этих углов располагаются в $\pm 15^\circ$ окрестности идеальных значений $\pm 30^\circ$, $\pm 90^\circ$, $\pm 150^\circ$, отвечающих природе соответствующих связей с sp^3 - sp^2 гибридизационным сочетанием. Причем, углы ϕ_1 , в отличие от ψ_2 , реализуют свои значения только в отрицательной области.

Таким образом, конформационный анализ показал, что число атомов и взаимное расположение плоских амидных групп в цикле оказывает существенное влияние на конформационную подвижность исследуемых молекул. Соединения II и IV, отличающиеся разными схемами циклизации, характеризуются идентичной химической структурой циклической части. Повышенная жесткость 11-членного цикла у этих соединений определяется особенностью химической структуры, характеризующейся только одной разделяющей амидные группы C–C связью (Рис. 1). Такое расположение диктует одну доминирующую пространственную форму, «вымораживая» другие альтернативные возможности. При этом, разному положению N- и C-концевых линейных фрагментов в химической структуре отвечает отличающийся набор взаимных ориентаций (Рис. 4). Напротив, существенно более заселенные ансамбли низкоэнергетичных форм у соединений I и III отвечают химическим структурам, в которых амидные группы разделены двумя C–C связями. Причём, на один атом больший размер цикла у соединения III, по сравнению с I, почти на ~40% увеличивает число наиболее вероятных конформационных состояний цикла, с 5 до 8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abel A.* Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics. Jai Press, Inc.: Greenwich, CT, 1997.
2. *Schiller P.W., Nguyen T.M.D., Lemieux C., Maziak L.A.* Synthesis and activity profiles of novel cyclic opioid peptide monomers and dimmers // *J. Med Chem.* 1985. v. 28. p. 1766-1771.
3. *Schiller P.W., Nguyen T.M.D., Maziak L.A., Wilkes B.C., Lemieux C.* Structure-activity relationships of cyclic opioid peptide analogues containing a phenylalanine residue in the 3-position // *J. Med Chem.* 1987. v. 30. p. 2094-2099.
4. *Mierke D.F., Schiller P. W., Goodman M.* A conformational comparison of two stereoisomeric cyclic dermorphin analogues employing NMR and computer simulations // *Biopolymers* 1990. v. 29. P. 943-952.
5. *Fry D. C., Madison V. S., Greeley D. N., Felix A. M., Heimer E. P., Frohman L., Campbell R. M., Mowles T. F., Toome V., Wegrzynski B. B.* Solution structures of cyclic and dicyclic analogues of growth hormone releasing factor as determined by two-dimensional NMR and CD spectroscopies and constrained molecular dynamics // *Biopolymers.* 1992. v. 32. P. 649-666.
6. *Charpentier B., Pelaprat D., Durieux C., Dor A., Reibaud M., Blanchard J. C., Roques B. P.* Cyclic cholecystokinin analogues with high selectivity for central receptors // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988. v. 85. P. 1968-1972.
7. *Charpentier B., Dor A., Roy P., England P., Pham H., Durieux C., Roques B. P.* Synthesis and binding affinities of cyclic and related linear analogues of CCK8 selective for central receptors // *J Med Chem.* 1989. v. 32. P. 1184-1190.
8. *Roques B. P.* Peptidomimetics as receptors agonists or peptidase inhibitors: a structural approach in the field of enkephalins, ANP and CCK // *Biopolymers.* 1992. V. 32. P. 407-410.
9. *Al-Obeidi F., Castrucci A. M., Hadley M. E., Hruby V. J.* Potent and prolonged acting cyclic lactam analogues of alpha-melanotropin: design based on molecular dynamics // *J Med Chem.* 1989. v. 32. P. 2555-2561.
10. *Rao M. H., Yang W., Joshua H., Becker J. M., Naider F.* Studies on conformational consequences of i to i + 3 side-chain cyclization in model cyclic tetrapeptides // *Int J Pept Protein Res.* 1995. v. 45. P. 418-429.
11. *Holzemann G., Pachler K. G., Eberhart B., Holzel H., Kraft M., Barnickel G.* Synthesis, conformational studies, and molecular dynamics calculations of two cyclic tetrapeptides with 17- and 18-membered rings // *Int J Pept Protein Res.* 1991. v. 37. P. 283-92.
12. *Schmidt R., Neubert K.* Cyclization studies with tetra- and pentapeptide sequences corresponding to beta-casomorphins // *Int J Pept Protein Res.* 1991. v. 37. P. 502-507.
13. *Анцанс Ю. Е., Бисенице Д. А., Восекална И. А., Мышлякова Н. В., Чипенс Г. И.* Синтез и исследование циклических аналогов ангиотензина // *Биоорган. химия.* 1990. Т. 16, С. 358-369
14. *Rone R., Manesis N., Hassan M., Goodman M.* Conformational Analysis of Constrained Dilactam-bridged Tetrapeptides // *Tetrahedron.* 1988. v. 44. P. 895-924.
15. *Боброва И. В., Мышлякова Н. В., Паскуевич О. С., Восекална И. А., Мекиун Е. И.* Синтез циклического аналога энкефалина пролонгированного действия. // *Биоорган. химия.* 1995. Т. 21. С. 275-281.
16. *Bitar K. G, Somogyvari-Vigh A., Coy D. H.* Cyclic lactam analogues of ovine pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP): discovery of potent type II receptor antagonists // *Peptides.* 1994. v. 15. v. 461-466.
17. *Valero M. L., Camarero J. A., Adeva A., Verdaguer N., Fita I., Mateu M. G., Domingo E., Giralt E., Andreu D.* Cyclic peptides as conformationally restricted models of viral antigens: application to foot-and-mouth disease virus // *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids.* 1995. v. 1. P. 133-140.

18. *Campbell R. M., Bongers J., Felix A. M.* Rational design, synthesis, and biological evaluation of novel growth hormone releasing factor analogues // *Biopolymers*. 1995. v. 37. P. 67-88.
19. *Schiller P. W., Nguyen T. M., Maziak L., Lemieux C.* A novel cyclic opioid peptide analog showing high preference for mu-receptors // *Biochem Biophys Res Commun*. 1985. v. 127. P. 558-564.
20. *Heavner G. A., Audhya T., Doyle D., Tjoeng F. S., Goldstein G.* Biologically active conformations of thymopentin. Studies with conformationally restricted analogs // *Int J Pept Protein Res*. 1991. v. 37. P. 198-209.
21. *Чулин А. Н.* Реакция аминокислотного включения в синтезе модельных циклопептидов. // кандидатская диссертация. Москва 2005.
22. *Костецкий П. В., Артемьев И. В.* Остаток Asp в качестве аминокислотной замены для ограничения конформационной свободы фрагментов Lys-Хаа биоактивных пептидов посредством лактамизации боковых цепей // *Биохимия*. 1997. т. 62. с. 879-885.
23. *Костецкий П. В., Артемьев И. В.* Остаток лизина в качестве аминокислотной замены для ограничения конформационной подвижности фрагмента Хаа-Asp биологически активных пептидов посредством лактамизации боковых цепей // *Биоорган. химия*. 1997. т. 23. с. 168-173.
24. *Костецкий П. В., Архипова С. Ф., Артемьев И. В., Родионов И. Л., Родионова Л. Н., Иванов В. Т.* Конформационные состояния циклических дипептидов с лактамной связью между ω -функциями остатков лизина и аспарагиновой или глутаминовой кислоты // *Биоорган. химия*. 1997. т. 23. с. 531-538.
25. *Brooks B. R., Bruccoleri R. E., Olafson B. D., States D. J., Swaminathan S., Karplus M.* CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations. // *J. Comp. Chem*. 1983. v. 4. p. 187-217.

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF CYCLIC DIPEPTIDES WITH NON-STANDARD GEOMETRY OF MOLECULAR SKELETON

Arhipova S. F., Artemiev I. V., Goryacheva E. A., Pletnev V. Z.

Conformational analysis of two pairs of synthetic cyclodipeptides formed via interaction of the side chain functional groups - Boc-Glu-Orn-OBu^t, Boc-Asp-Lys-OBu^t, as well as via those of the main and side chains – Boc-Glu-Lys-OBu^t, Boc-Asp-Lys-OBu^t has been performed by molecular mechanics method. The energy optimal conformational states of the molecules under study have been determined. It has been shown that conformational flexibility of molecular cyclic system depends on the relative position of the amide groups and the number of atoms in the cycle