

УДК 541.12.038.2:536.75:536.728

**ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА
NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, ОПРЕДЕЛЕННОЕ ПУТЕМ
АНАЛИЗА КОНСТАНТ ОСТАТОЧНОГО
ДИПОЛЬ-ДИПОЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

В.В. Клочков, В.Д. Скирда, А.В. Клочков, С. Бергер

Аннотация

Подход, основанный на анализе величин констант остаточного диполь-дипольного взаимодействия между магнитными ядрами ^{13}C и ^1H , разделенных одной химической связью (^1D), в молекулах, частично ориентированных в лиотропных жидкокристаллических средах, использован при ЯМР-исследовании строения тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe в лиотропной среде [*n*-алкил-поли(этилен)гликоль (C_{12}E_5) / *n*-гексанол в воде]; на основании анализа экспериментальных величин наблюдаемых констант остаточного диполь-дипольного взаимодействия определено пространственное строение тетрапептида.

Введение

Традиционно исследования строения относительно небольших органических соединений в растворах основаны как на данных одномерной ЯМР-спектроскопии, так и на использовании современных подходов в ЯМР-спектроскопии, таких как динамическая ЯМР [1–3] и двумерная ЯМР (COSY и NOESY модификации) спектроскопия [4, 5]. Отметим, что использование NOESY ЯМР-спектроскопии позволяет определять расстояния между магнитными ядрами, отстоящими друг от друга на расстоянии до 5 Å, и тем самым устанавливать пространственную структуру органических соединений в растворе [4, 5].

В данной публикации демонстрируется приложение подхода к определению пространственного строения тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, относительно небольшой молекулы, частично ориентированной в лиотропной жидкокристаллической среде, основанного на анализе величин констант остаточного диполь-дипольного взаимодействия между магнитными ядрами ^{13}C и ^1H , разделенных одной химической связью (^1D). В настоящее время этот подход активно используется при исследованиях методом ЯМР биохимических объектов, попадающих под условие медленного движения ($\omega_0\tau_c \gg 1$, τ_c – время корреляции, ω_0 – угловая скорость прецессии магнитных ядер) [6, 7], что позволяет независимым образом судить о структуре этих соединений в растворах.

Приложения данного подхода к определению пространственного строения небольших органических соединений в растворе в литературе лишь начали появляться [8–12]. Значимость самого подхода возрастает, если учесть, что применение вышеназванного метода двумерной NOESY ЯМР-спектроскопии к

относительно малым молекулам не всегда эффективно [4, 5]. Это обусловлено малыми временами корреляции τ_c таких молекул в растворе, что приводит к слабым по интенсивности кросс-пикам в спектрах NOESY и затрудняет получение количественной информации о межпротонных расстояниях в таких молекулярных системах.

Экспериментальная часть

Регистрация ЯМР ^1H (700 МГц) и ^{13}C (176 МГц) спектров тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe в изотропном растворителе и лиотропной жидкокристаллической смеси проводилась на ЯМР-спектрометре AVANCE-700 фирмы "Bruker". Спектрометр работает в режиме внутренней стабилизации по линии резонанса ^1H . При записи спектров ЯМР ^1H использовались 90° импульсы и задержки между импульсами равнялись 2 с; ширина спектра была 15 м.д.; число накоплений – от 10. При записи спектров ЯМР ^{13}C применялись 45° импульсы и использовалась (или не использовалась) широкополосная развязка от протонов; задержки между импульсами равнялись 2 с; ширина спектра была равной 200 м.д., число накоплений – от 4000 до 8000, применялась цифровая экспоненциальная фильтрация с константой, равной 2–4 Гц. Двумерные спектры 2D HSQC и HMBSC [13] использовались для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe. Образцы представляли собой растворы соединения в соответствующих средах, концентрации веществ 0.5% (весовых) при записи ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Отсчет химических сдвигов производили от линий резонанса эталонных жидкостей. Ошибка в определении констант диполь-дипольного взаимодействия не превышала 1 Гц.

При проведении двумерных ЯМР-экспериментов (NOESY – модификация) в молекулярной системе время задержки между последовательностями импульсов было в три раза большим, чем усредненное время продольной релаксации T_1 для протонов тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe. Спектры записывались с использованием фазочувствительной методики для 1024 точек F_2 координаты и 256 точек F_1 координаты; использовалась экспоненциальная фильтрация вдоль обеих координат. Параметр времени смешивания τ_m выбирался равным 0.2, 0.4, 0.6 и 0.8 с.

Остаточные величины констант диполь-дипольного взаимодействия между магнитными ядрами в тетрапептиде NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, определялись в смеси *n*-алкил-поли(этилен)гликоль [C_{12}E_5 , где 12 – число атомов углерода в *n*-алкильной группе, а 5 – число гликольных групп в поли(этилен)гликоле] / *n*-гексанол в воде [5.5% (w/w)], молярное отношение (*r*) *n*-алкил-поли(этилен)гликоль к *n*-гексанолу было равно 0.97. Существование ламеллярной L_α -фазы подтверждалось наблюдением квадрупольного расщепления ^2H ЯМР-сигнала дейтерированной воды (D_2O) [7], входящей в состав жидкокристаллической системы. Жидкокристаллическая система на основе *n*-алкил-поли(этилен)гликоля и *n*-гексанола готовилась, как описано в работе [14, 15].

Обсуждение результатов

Известно, что в растворах диполь-дипольное взаимодействие между магнитными ядрами внутри молекулы полностью усредняется как следствие хаотичного движения молекул. Если же молекулярная система растворена в лиотропной жидкокристаллической системе [6], то вследствие соударения о магнитно-ориентированные молекулярные образования поступательное и вращательное движение молекул перестает быть изотропным. Эта анизотропия в движении молекул приводит к появлению слабого диполь-дипольного взаимодействия между магнитными ядрами, что проявляется в спектрах ЯМР как остаточные константы диполь-дипольного взаимодействия, при этом уширение сигналов ЯМР не наблюдается [6, 7].

Регистрируемая константа диполь-дипольного взаимодействия $D_{IJ}(\theta, \varphi)$ между двумя магнитными ядрами I и J в этом случае может быть выражена следующим образом [7]:

$$D_{IJ}(\theta, \varphi) = D_a^{IJ} \left[(3 \cos^2 \theta - 1) + 3/2 R \sin^2 \theta \cos 2\varphi \right], \quad (1)$$

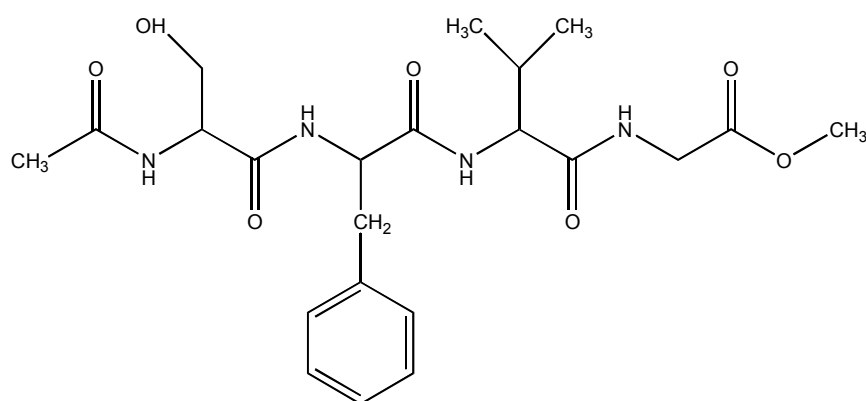
где

$$D_a^{IJ} = -(\mu_0 h / 16\pi^3) S \gamma_I \gamma_J [r_{IJ}^{-3}] A_a. \quad (2)$$

Здесь $A_a = A_{zz} - (A_{xx} + A_{yy})/2$ – аксиальная компонента молекулярного тензора \mathbf{A} , характеризующего преимущественное пространственное расположение молекулы относительно внешнего магнитного поля; $R = (A_{xx} - A_{yy})/A_{zz}$ – ромбическая компонента; A_{xx} , A_{yy} и A_{zz} – проекции молекулярного тензора \mathbf{A} на x , y и z направления ортогональной системы координат, связанной с молекулой; θ и φ – полярные координаты межядерного вектора (I и J ядра), связывающие главные оси молекулярного тензора и направление внешнего магнитного поля; S – параметр порядка, описывающий внутреннюю динамическую подвижность меж ядерного вектора; γ_I и γ_J – гиромагнитные отношения ядер I и J; r_{IJ} – расстояние между магнитными ядрами.

Различные жидкокристаллические среды используются для необходимого частичного ориентирования биохимических объектов в магнитном поле. В качестве примера можно привести фосфорлипидные бицеллы [6], бактерии [16] или фрагменты мембран [17]. Нематические фазы могут быть созданы на основе смесей бромид n -цетил- n,n,n -триметиламмония, хлорид или бромид цетилпиридина и n -гексанола [18, 19]; n -алкил-поли(этилен)гликолей и нормальных спиртов в воде [14, 15]. При некоторых условиях перечисленные системы формируют ламеллярные жидкокристаллические фазы, обозначаемые как L_α , в которых плоскости молекулярных образований ориентируются в магнитном поле вдоль его направления [7].

Описанный выше подход был использован при определении структуры тетрапептиде NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe (1) в растворе, интерес к исследованию которого (и его производных) методом ЯМР достаточно высок [20]:



1

Изучение конформаций олигопептидов важно во многих отношениях. Прежде всего, олигопептиды можно рассматривать в качестве структурных блоков и знание их строения может быть использовано для предсказания конфигурации цепей полипептидов и дизайна протеинов *de novo* [21]. Сами по себе некоторые олигопептиды выполняют медиаторные функции, при этом их взаимодействия с рецепторами конформационно-зависимы.

Табл. 1

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C атомов углерода (δ_{C} , м.д., относительно ТМС) и значения прямых констант спин-спинового взаимодействия ($^1J_{\text{CH}} + ^1D_{\text{CH}}$, Гц, нижняя строка) для тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, растворенного в изотропном растворителе и лиотропной жидкокристаллической среде

Среда	α CH Ser	β CH ₂ Ser	α CH Phe	β CH ₂ Phe	2,6-CH Phe	3,5-CH Phe	4-CH Phe	α CH Val	β CH Val	α CH ₂ Gly
D ₂ O	54.25 146.7	59.95 147.2	55.10 144.7	36.92 130.0	128.60 161.5	129.05 159.0	127.05 161.5	59.12 141.4	30.10 131.0	40.95 141.4
(C ₁₂ E ₅)/ <i>n</i> -гекса- нол	54.6 146.6	60.1 131.0; 165.0	55.1 124.4	37.1 60.6 59.8	128.8 133.3	129.2 126.4	127.1 234.0	58.8 78.0	29.9 72.1	41.0 105.6 125.0

ЯМР ^1H спектр тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe описан ранее [20], здесь мы использовали лишь информацию о химических сдвигах протонов. ЯМР ^{13}C спектр тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe (растворенного в D₂O и в лиотропной среде – C₁₂E₅ / *n*-гексанол и вода) состоит из десяти синглетных сигналов (нами рассматривались лишь метиновые и метиленовые атомы углеродов), химические сдвиги которых сведены в табл. 1. Отнесение сигналов в спектре ЯМР ^{13}C сделано в соответствии с литературными данными [22, 23] и на основании двумерных экспериментов 2D HSQC.

ЯМР-спектроскопия позволяет описать пространственное строение триглицина в терминах расположения глициновых фрагментов относительно связей –C(O)–NH–, поскольку вращение вокруг этих связей сопряжено с преодолением высокого барьера (75–80 кДж/моль [1–3]), что позволяет в шкале ЯМР наблюдать «вымороженные» спектры транс- и цис- (ориентация C(O) и NH свя-

зей) конформеров, как это наблюдается для бензол замещенных триглицидов [24]. Поскольку для исследуемого соединения наблюдается лишь индивидуальные ЯМР ^1H и ^{13}C спектры в воде, можно лишь сделать вывод, что тетрапептид NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, по данным ЯМР-спектроскопии, существует в растворе в виде одного из возможных конформеров.

Для определения межпротонных расстояний, напрямую характеризующих пространственную геометрию тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe в растворе, были записаны спектры 2D NOESY с вариацией времени смешивания τ_m . Наблюдать кросс-пики между протонами, относящимися к различным аминокислотным фрагментам, в спектрах 2D NOESY исследуемого соединения, растворенного в D_2O , не удалось. Это объяснимо, на наш взгляд, тремя причинами:

- а) удаленностью друг от друга αCH или αCH_2 протонов, принадлежащих различным аминокислотным остаткам;
- б) обсуждаемой выше неэффективностью метода двумерной NOESY ЯМР-спектроскопии к исследованию строения относительно малых молекул;
- в) участием амидных протонов в межмолекулярном обмене.

С целью определения одного из возможных конформеров тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe были проведены полуэмперические расчеты теплоты образования молекулы по программе МОРАС 93 (метод РМ 3), которые позволили однозначно определить некий конформер как наиболее выгодную структуру для тетрапептида.

Для выяснения пространственного строения тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe использовался описанный выше подход, основанный на анализе величин констант диполь-дипольного взаимодействия между магнитными ядрами. Для этого были рассмотрены взаимодействия между ядрами ^{13}C и ^1H , разделенные одной химической связью, в молекуле, растворенной в изотропном растворителе и лиотропной среде (смесь *n*-алкил-поли(этилен)гликоль C_{12}E_5 / *n*-гексанола и вода). В табл. 1 приведены данные о химических сдвигах атомов углерода (δ_{C}) и прямых констант спин-спинового взаимодействия ($^1J_{\text{CH}}$) для тетрапептида, полученных методом ЯМР ^{13}C спектроскопии в условиях отсутствия радиочастотной развязки от протонов. Константы диполь-дипольного взаимодействия ($^1D_{\text{CH}}$) определенные из разницы наблюдаемой КССВ ($^1J_{\text{CH}} + ^1D_{\text{CH}}$) для магнитных ядер молекул, растворенных в лиотропной жидкокристаллической среде и изотропном растворителе [7], оказались следующими: 0.1 Гц для αCH Ser; -16.2 и 17.8 Гц для βCH_2 Ser; -20.3 Гц для αCH Phe; -69.4 и -70.2 Гц для βCH_2 Phe; -28.2 Гц для 2,6-CH Phe; -32.6 Гц для 3,5-CH Phe; 72.5 Гц для 4-CH Phe; -63.4 Гц для αCH Val, -58.9 Гц для βCH Val; -35.8 и -16.4 Гц для αCH_2 Gly.

Анализ полученных констант диполь-дипольного взаимодействия ($^1D_{\text{CH}}$) проводили по программе MODULE [25]. Программа позволяет, исходя из соотношения (1), связывать значения наблюдаемых констант и расположение межядерного вектора (химическая связь C-H) относительно внешнего магнитного поля в рамках определенной конформации исследуемой молекулы. Критерием соответствия рассчитанной структуры реальной является линейная корреляция

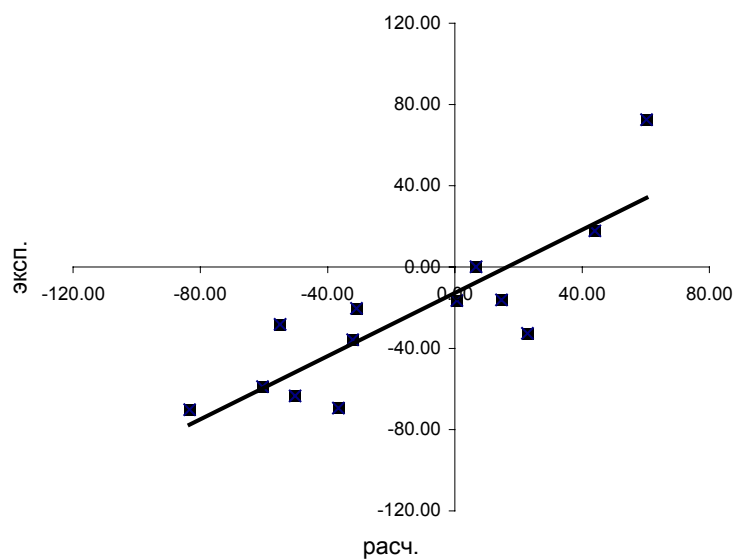


Рис. 1. Зависимость между наблюдаемыми константами диполь-дипольного взаимодействия ($^1D_{CH}$, Гц) для тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, растворенного в лиотропной жидкокристаллической среде и рассчитанными значениями соответствующих констант в наиболее выгодной конформации, определенной с помощью программы МОРАС 93 (метод РМ 3)

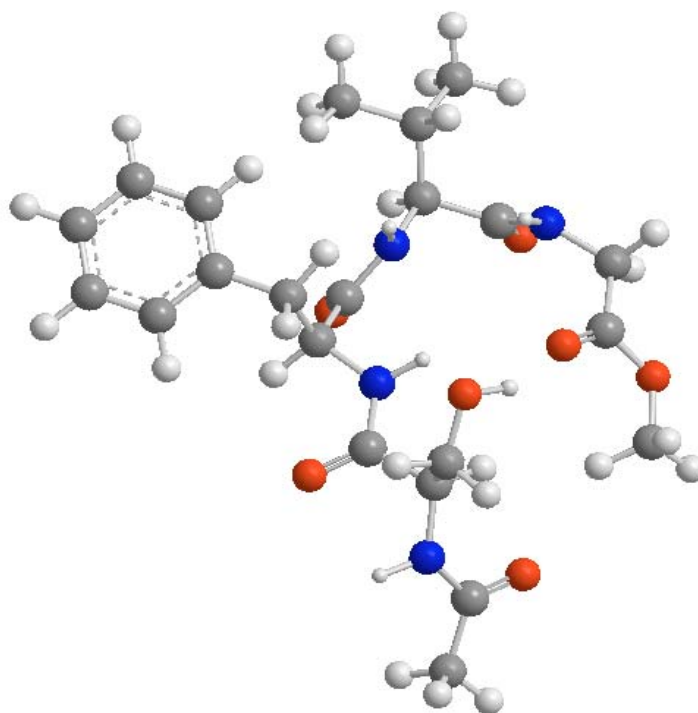


Рис. 2. Конформация тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, для которой наблюдалось лучшее соответствие между наблюдаемыми и рассчитанными значениями констант диполь-дипольного взаимодействия

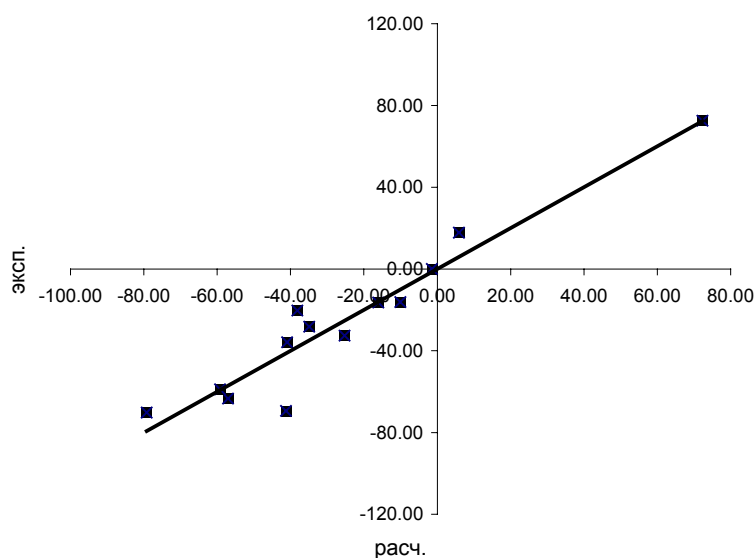


Рис. 3. Зависимость между наблюдаемыми константами диполь-дипольного взаимодействия ($^1D_{CH}$, Гц) для тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, растворенного в лиотропной жидкокристаллической среде и рассчитанными значениями соответствующих констант в конформации, представленной на рис. 2

между наблюдаемыми и рассчитанными, исходя из заданного пространственного строения исследуемого соединения, значениями констант диполь-дипольного взаимодействия. Программа позволяет в случае несоответствия наблюдаемых и рассчитанных констант изменять исходную конформацию путем поворота отдельных фрагментов относительно других вокруг химических связей, их связывающих.

Использование в качестве исходных данных для программы MODULE координат атомов тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe в наиболее выгодной конформации, определенной с помощью программы MORAC 93 (метод PM 3), и экспериментальных значений диполь-дипольных констант показало отсутствие корреляции между наблюдаемыми и рассчитанными значениями констант (рис. 1). Изменение исходной конформации путем поворота отдельных фрагментов относительно других позволило выбрать единственную структуру (рис. 2), для которой наблюдалось полное соответствие между константами диполь-дипольного взаимодействия (рис. 3). В табл. 2 приведены координаты атомов пространственной структуры тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe, отвечающих этому соответствию между наблюдаемыми и рассчитанными константами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32101a) и совместной программы CRDF и Министерства образования РФ (проект № 007-03).

Табл. 2
Координаты атомов конформации тетрапептида NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe в pdb-формате

№ атома	Атом	Фрагмент тетрапептида	x-Координата	y-Координата	z-Координата
1	N	1SER	3.184	-4.161	2.964
2	CA	1SER	2.942	-2.752	2.582
3	C	1SER	1.590	-2.602	1.868
4	O	1SER	0.663	-3.393	1.995
5	1HB	1SER	2.178	-2.226	4.576
6	2HB	1SER	2.766	-0.816	3.647
7	CB	1SER	2.955	-1.881	3.866
8	OG	1SER	4.209	-1.859	4.490
9	HG	1SER	4.407	-2.744	4.776
10	HA	1SER	3.772	-2.419	1.900
11	H	1SER	2.399	-4.654	3.332
12	N	2PHE	1.462	-1.507	0.996
13	CA	2PHE	0.185	-1.140	0.335
14	C	2PHE	0.544	-0.576	-1.052
15	O	2PHE	0.455	-1.222	-2.081
16	1HB	2PHE	-0.205	0.873	1.123
17	CB	2PHE	-0.639	-0.151	1.179
18	2HB	2PHE	-0.587	-0.435	2.251
19	CG	2PHE	-2.073	-0.138	0.761
20	HD1	2PHE	-1.823	1.457	-0.686
21	CD1	2PHE	-2.527	0.761	-0.203
22	HD2	2PHE	-2.620	-1.739	2.109
23	CD2	2PHE	-2.974	-1.026	1.354
24	HE1	2PHE	-4.220	1.485	-1.325
25	CE1	2PHE	-3.869	0.777	-0.567
26	CE2	2PHE	-4.313	-1.009	0.986
27	HE2	2PHE	-5.016	-1.708	1.451
28	CZ	2PHE	-4.763	-0.106	0.027
29	HZ	2PHE	-5.819	-0.093	-0.261
30	HA	2PHE	-0.417	-2.077	0.193
31	H	2PHE	2.160	-0.795	1.049
32	N	3VAL	1.116	0.724	-1.078
33	CA	3VAL	1.494	1.429	-2.328
34	C	3VAL	3.026	1.311	-2.464
35	O	3VAL	3.567	0.816	-3.437
36	CB	3VAL	1.028	2.902	-2.333
37	HB	3VAL	1.450	3.429	-1.440
38	CG1	3VAL	-0.489	2.996	-2.277
39	2HG1	3VAL	-0.905	2.570	-1.348
40	3HG1	3VAL	-0.959	2.468	-3.118
41	1HG1	3VAL	-0.817	4.043	-2.324
42	CG2	3VAL	1.526	3.607	-3.587
43	1HG2	3VAL	1.197	4.654	-3.606
44	2HG2	3VAL	1.147	3.125	-4.500
45	3HG2	3VAL	2.623	3.607	-3.647
46	HA	3VAL	1.026	0.905	-3.204
47	H	3VAL	0.924	1.293	-0.274
48	N	4GLY	3.837	1.825	-1.411
49	CA	4GLY	5.240	1.416	-1.247
50	C	4GLY	5.410	0.338	-0.185
51	O	4GLY	4.662	0.109	0.752
52	1HA	4GLY	5.819	2.309	-0.933
53	2HA	4GLY	5.663	1.086	-2.219
54	H	4GLY	3.364	2.048	-0.562

Summary

V.V. Klochkov, V.D. Skirda, A.V. Klochkov, S. Berger. A spatial structure of tetrapeptide (NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe) determined by residual dipolar couplings analysis.

The possibility of determination of relatively small organic compound conformations by the approach based on analysis of the residual dipolar couplings $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ in the molecules partially aligned in lyotropic liquid crystalline media has been considered. This approach has been used at NMR investigation of tetrapeptide (NAc-Ser-Phe-Val-Gly-OMe) structure in lyotropic medium (pentaethylene glycol monododecyl ether (C_{12}E_5) / *n*-hexanol); the conformation of tetrapeptide in solution has been established on the basis of the experimental data of observed dipolar couplings.

Литература

1. Dynamic nuclear magnetic resonance spectroscopy / Eds. L.M. Jackman, F.A. Cotton. – N. Y.; San Francisco; London: Acad. Press, 1975. – 660 p.
2. *Sandstrom J.* Dynamic NMR spectroscopy. – London: Acad. Press, 1982. – 226 p.
3. *Oki M.* Application of dynamic NMR spectroscopy to organic chemistry. – N. Y.: VCH Publishers, Inc., 1985. – 423 p.
4. *Ernst R.R., Bodenhausen B., Wokaun A.* Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions. – Oxford: Oxford University Press, 1987. – 610 p.
5. *Van der Ven, Frank J.M.* Multidimensional NMR in liquids: basic principles and experimental methods. – N. Y.; Toronto: Wiley-VCH, 1995. – 399 p.
6. *Tjandra N., Bax A.* Direct measurement of distances and angles in biomolecules by NMR in a dilute liquid crystalline medium // *Science*. – 1997. – V. 278. – P. 1111–1114.
7. *Alba E., Tjandra N.* NMR dipolar couplings for the structure determination of biopolymers in solution // *Progress in NMR Spectroscopy*. – 2002. – V. 40. – P. 175–197.
8. *Thiele C.M., Berger S.* Probing the diastereotopicity of methylene protons in strychnine using residual dipolar couplings // *Organic Lett.* – 2003. – V. 5. – P. 705–708.
9. *Klochkov V.V., Khairutdinov B.I., Klochkov A.V., Shtyrlin V.G., Shaykhtudinov R.A.* A spatial structure of triglycine determined by the residual dipolar couplings analysis // *Appl. Magn. Resonance*. – 2003. – V. 25. – P. 113–119.
10. *Klochkov A.V., Khairutdinov B.I., Tagirov M.S., Klochkov V.V.* Determination of the spatial structure of glutathione by residual dipolar coupling analysis // *Magn. Reson. in Chemistry*. – 2005. – V. 43. – P. 948–951.
11. *Ohnishi S., Shortle D.* Observation of residual dipolar couplings in short peptides // *Proteins*. – 2003. – V. 50. – P. 546–551.
12. *Bernado P., Blackledge M.* Anisotropic small amplitude peptide plane dynamics in proteins from residual dipolar couplings // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – P. 4907–4920.
13. *Berger S., Braun S.* 200 and more NMR experiments. – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – 810 p.
14. *Ruckert M., Otting G.* Alignment of biological macromolecules in novel nonionic liquid crystalline media for NMR experiments // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – P. 7793–7797.
15. *Klochkov V.V., Klochkov A.V., Thiele C.M., Berger S.* A novel liquid crystalline system for partial alignment of polar organic molecules // *J. Magn. Resonance*. – 2006. – V. 179. – P. 58–63.

16. *Clore G.M., Starich M.R., Gronenborn A.M.* Measurement of residual dipolar couplings of macromolecules aligned in the nematic phase of a colloidal suspension of rod-shaped viruses // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – P. 10571–10572.
17. *Koenig B.W., Hu J., Ottiger M., Bose S., Hendler R.W., Bax A.* NMR measurement of dipolar couplings in proteins aligned by transient binding to purple membrane fragment // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 1385–1386.
18. *Prosser R.S., Losonczi J.A., Shiyonovskaya I.V.* Use of a novel aqueous liquid crystalline medium for high-resolution NMR of macromolecules in solution // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – P. 11010–11011.
19. *Barrientos L.G., Dolan C., Gronenborn A.M.* Characterisation of surfactant liquid crystal phases suitable for molecular alignment and measurement of residual dipolar couplings // *J. Biomol. NMR.* – 2000. – V. 16. – P. 329–337.
20. *Diaz M.D., Berger S.* Preferential solvation of a tetrapeptide by trifluorethanol as studied by intermolecular NOE // *Magn. Reson. in Chemistry.* – 2001. – V. 39. – P. 369–373.
21. *Bradley E.K., Kerr J.M., Richter L.S., Figliozzi G.M., Goff D.A., Zuckermann R.N., Spellmeyer D.C., Blaney J.M.* NMR structural characterization of oligo-N-substituted glycine lead compounds from a combinatorial library // *Molecular Diversity.* – 1997. – V. 3. – P. 1–15.
22. *Breitmaier E., Woelter W.* ^{13}C NMR spectroscopy. Methods and application in organic chemistry. – Weinheim; N. Y.: Verlag Chemie, 1978. – 322 p.
23. *Wuthrich K.* NMR of Proteins and Nucleic Acids. – N. Y.: Wiley-VCH, 1986. – 396 p.
24. *Anishetty S., Pennathur G., Anishetty R.* Tripeptide analysis of protein structures // *BMC Structural Biology.* – 2002. – V. 2. – P. 1472–1507.
25. *Dosset P., Hus J.-C., Blackledge M.* A novel interactive tool for rigid-body modeling of multi-domain macromolecules using residual dipolar couplings // *J. Biomol. NMR.* – 2001. – V. 20. – P. 223–233.

Поступила в редакцию
18.01.07

Клочков Владимир Васильевич – доктор химических наук, профессор кафедры общей физики Казанского государственного университета.

E-mail: Vladimir.Klochkov@ksu.ru

Скирда Владимир Дмитриевич – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной физики Казанского государственного университета.

Клочков Антон Владимирович – аспирант кафедры молекулярной физики Казанского государственного университета.

Бергер Стефан – доктор философии, профессор, директор Института аналитической химии Университета Лейпцига, Федеративная Республика Германия, г. Лейпциг.