



УДК 541.621;547.96

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ
ЦИКЛИЧЕСКИХ ГЕКСАДЕПСИПЕПТИДОВ С КОНФИГУРАЦИЯМИ
ОСТАТКОВ LLLLLL И LDLLDL****Плетнев В. З., Попов Е. М.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные возможности и рассчитаны геометрические и энергетические параметры оптимальных конформаций двух циклических гексадепсипептидов с последовательностями конфигураций асимметрических центров — LLLLLL и LDLLDL. Рассмотрены общие принципы формирования пространственных структур циклических гексадепсипептидов с регулярно чередующимися амино- и оксикислотными остатками.

Пространственное строение циклических депсипептидов с регулярно чередующимися амино- и оксикислотными остатками представляет существенный интерес в связи с тем, что многие соединения этого класса (эпниатин, боверицин, валиномицин и др.) обладают ярко выраженной биологической активностью и способностью индуцировать транспорт ионов щелочных металлов через искусственные и природные мембраны [1, 2]. Конформационные исследования депсипептидов способствуют выяснению механизма их биологического действия и пониманию процессов, происходящих в мембранах. Результаты химических и физико-химических исследований большого числа диастереомеров класса циклодепсипептидов представлены в ряде публикаций [3—5].

Ранее методом теоретического конформационного анализа нами были изучены конформационные возможности большого числа линейных [6, 7] и циклических ди-[8, 9], тетра-[10, 11], гекса-[12], окта-[13] и додекадепсипептидов [14]. Анализ полученных данных позволил сделать ряд общих заключений о формировании пространственной структуры циклодепсипептидов.

Конформационные состояния как циклических, так и линейных олигомерных систем определяются главным образом невалентными взаимодействиями атомов в пределах одного остатка. Взаимодействия более удаленных атомов, как правило, существенно не изменяют параметры форм, присутствующих в изолированных остатках. Однако они могут оказывать заметное влияние на величины относительных энергий оптимальных конформаций циклодепсипептидов и приводить тем самым к значительному смещению конформационного равновесия.

Структура основной цепи циклических депсипептидов определяется прежде всего оксикислотными остатками, обладающими по сравнению с

* Принятые сокращения остатков: MeAla — метилаланина, Lac — молочной кислоты, MeVal — метилвалина, NuIv — α — оксизовалериановой кислоты.

аминокислотными остатками значительно меньшими конформационными возможностями. На карте потенциальной энергии ($\varphi-\psi$) оксикислотных остатков имеется лишь одна наиболее предпочтительная область, находящаяся в левом верхнем квадранте при *L*-конфигурации атома C^α [6, 12]. Аминокислотные остатки имеют несколько областей низкой энергии, расположенных в разных частях карты. В частности, *N*-метилированные аминокислотные остатки обладают приблизительно равными возможностями во всех четырех квадрантах конформационной карты [12]. Выбор конформационных состояний оксикислотных остатков в значительной степени предопределяет состояния в цикле аминокислотных остатков; последние играют роль своеобразных шарниров, обеспечивающих замыкание цепи.

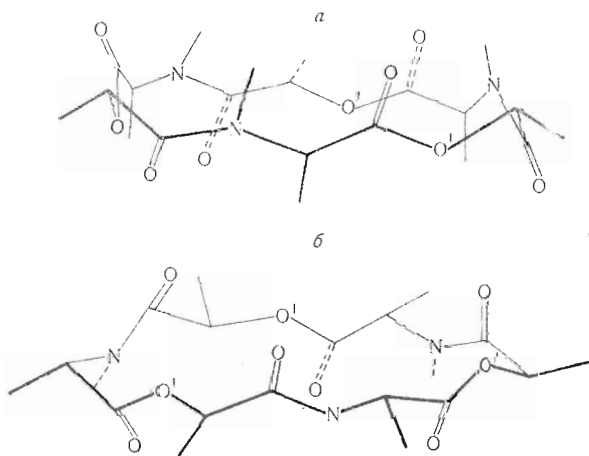
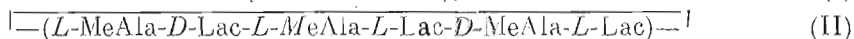


Рис. 1. Конформации (*P*) соединений $[(L\text{-MeAla-L-Lac})_3]^{-1}$ (а) и $[(L\text{-MeAla-D-Lac})_3]^{-1}$ (б)

Это приводит к значительному сокращению числа исходных вариантов для минимизации энергии и делает реальным решение конформационной задачи для достаточно сложных олигомерных циклических депептидов.

Описанный подход использован нами при исследовании конформаций двух *N*-метилированных циклогексадепептидов с последовательностью конфигураций асимметрических центров *LLLLLL* и *LDLLLL*:



Принимались во внимание лишь структуры с *транс*-конфигурациями метиламидных и сложноэфирных групп. Выбор объектов исследования был не случаен. Можно полагать, что изучение циклогексадепептидов с одинаковыми и разными конфигурациями структурно важных оксикислотных остатков позволит охватить конформационные состояния всех остальных диастеромеров циклогексадепептидного ряда.

Расчет оптимальных форм молекул (I) и (II) проводили путем минимизации энергии при учете невалентных и электростатических взаимодействий атомов, а также заторможенного вращения вокруг одинарных связей. Используемые потенциальные функции, величины барьеров вращения, длины связей, валентные углы и заряды на атомах были приняты в соответствии с работой [12].

В табл. I представлены расчетные значения двугранных углов φ , ψ , дипольные моменты μ и величины относительной энергии $E_{\text{всш}}$ для наиболее выходных конформаций соединения (I). Для выявления тенденции в смещении конформационного равновесия при увеличении полярности среды

расчет выполняли при трех значениях эффективной диэлектрической постоянной ϵ 1, 4 и 10 [15]. Как видно из табл. 1, наиболее предпочтительной конформацией (I) в полярной и неполярной средах является форма *P* с осью симметрии третьего порядка. Такую же симметрию C_3 имеет и наиболее выгодная в полярной среде конформация *P* аналогичного циклогексадецисепептида с *LDLDD* конфигурациями остатков, исследованного ранее [12]. Однако конформации *P* (*LLLLL*) и *P* (*LDLDD*) обладают противоположными ориентациями связей C=O метиламидных и сложноэфирных групп, т. е. имеют антиподные хиральности цикла (рис. 1). Результаты расчета этих молекул хорошо согласуются с имеющимися экспериментальными данными. Так, расчетная величина μ — 4,6 Д близка к экспериментальной величине * 5,3 Д, определенной для соединения *LLLLL* с изопропильными боковыми группами в CHCl_3 .

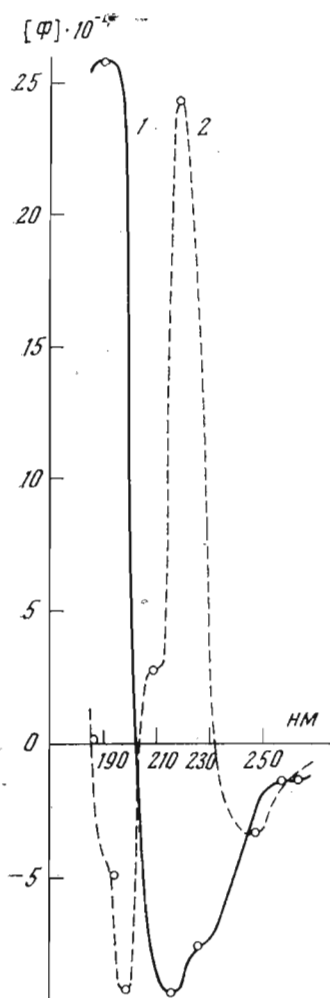


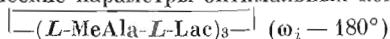
Рис. 2. Кривые дисперсии оптического вращения соединений $|(L\text{-MeVal-D-HyIv})_3|$ (1) и $|(L\text{-MeVal-L-HyIv})_3|$ (2) в трифторэтаноле

На рис. 2 приведены кривые ДОВ в трифторэтаноле двух циклогексадецисепептидов с аналогичными последовательностями конфигураций остатков и с изопропильными группами при атомах C^α [12]. Соединение *LDLDD* в трифторэтаноле реализуется в симметричной форме *P* [12]. Как видно из рисунка, кривые 1 и 2 в области 185—230 нм имеют противоположные знаки. То обстоятельство, что кривые не строго асимметричны, также согласуются с результатами расчета. Из сопоставления геометрических параметров конформацией *P* соединений *LLLLL* (табл. 1) и *LDLDD* [12] следует, что соответствующие углы ϕ , ψ в обоих случаях не являлись точно дополнительными. Углы ϕ , ψ аминокислотных остатков (I) заметно отличались от оптимальных значений изолированных фрагментов. Отклонения вызваны стерическим отталкиванием, возникающим между боковыми цепями в молекуле с одинаковыми конфигурациями всех остатков.

В табл. 2 представлены результаты расчета соединения (II). Из оптимальных форм наиболее выгодны две несимметричные конформации N_1 и N_2 . Вероятность их реализации в средах различной полярности практически одинакова. Вероятность присутствия в растворе других конформаций (N_3 — N_7) невелика. Из расчета следует, что энергия невалентных взаимодействий конформаций N_1 и N_2 (II, *LDLLDL*) меньше, чем в *P* (I, *LLLLL*) соответственно на 3 и 4 ккал/моль, что указывает на более благоприятную взаимную ориентацию боковых цепей при смешанном сочетании конфигураций остатков. Значения углов ϕ , ψ всех остатков (II) в формах N_1 и N_2 попадают в области низкой энергии на конформационных картах изолированных фрагментов [12]. Таким образом, эти конформации в большей степе-

* Данные представлены А. В. Евстратовым (Институт биоорганической химии АН СССР).

Геометрические параметры оптимальных конформаций *



Остатки	Углы, град.	Конформации		
		P^{**}	N_1	N_2
<i>L</i> -MeAla	φ_1	154(-103)	95	-45
	ψ_1	-87(171)	-123	-95
<i>L</i> -Lac	φ_2	-153(74)	-128	-153
	ψ_2	89(-136)	147	118
<i>L</i> -MeAla	φ_3	154(-103)	108	120
	ψ_3	-87(171)	-80	-75
<i>L</i> -Lac	φ_4	-153(74)	-128	-140
	ψ_4	89(-136)	69	103
<i>L</i> -MeAla	φ_5	154(-103)	68	130
	ψ_5	-87(171)	166	-107
<i>L</i> -Lac	φ_6	-153(74)	56	-123
	ψ_6	89(-136)	72	-55
$E_{\text{общ}}$, ккал/моль	$\varepsilon 1$	0(3,9)	16,6	18,2
	$\varepsilon 4$	0(0)	6,5	12,9
	$\varepsilon 10$	0(0)	4,5	11,8
	$\mu, \text{Д}$	4,6(7,1)	8,9	2,6

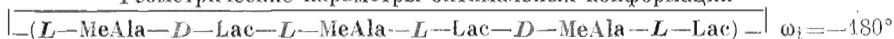
* Отсчет углов φ , ψ проводился по номенклатуре [16]. Нумерация остатков начинается с аминокислотного остатка. Энергия самой выгодной формы принята за ноль.

** В скобках даны расчетные значения параметров симметричной оптимальной формы $\overline{-(L\text{-MeAla}-D\text{-Lac})_3-}$ [12].

ни, чем P (I), определяются взаимодействиями атомов на локальных участках цепи. Как уже отмечалось, мы рассматривали структуры с *транс*-конфигурацией амидных и сложноэфирных групп. Однако существование форм (LDLLDL) с *цис*-метиламидными связями, по-видимому, также не исключено.

Представленные в табл. 1 и 2 формы охватывают наиболее вероятные конформации циклических гексадецепептидов с любыми последовательностями конфигураций остатков (при *транс*-конфигурациях амидных и сложноэфирных групп). Особенность этих конформаций заключается в том, что, по крайней мере, два из трех оксикислотных остатков имеют углы φ , ψ в наиболее энергетически выгодной области конформационной карты линейного фрагмента [6]. Переход от сочетания с одинаковыми конфигурациями оксикислотных остатков ($L_2-L_4-L_6$) к смешанному, например к ($D_2-L_4-L_6$), сопровождается появлением качественно новых конформаций. Так, симметричная форма P , наиболее выгодная для соединения (I) становится запрещенной для соединения (II). В то же время в несимметричной форме N_1 (II) конформационные состояния оксикислотных остатков практически эквивалентны (учитывая противоположную конфигурацию одного остатка) состояниям в форме P (I). При изменении конфигурации только аминокислотных остатков появление форм основной цепи, которые бы качественно отличались от (I) и (II), маловероятно. В этом случае изменения величины относительной энергии оптимальных конформаций будут вызваны различиями во взаимной ориентации боковых цепей. В структуре циклогексадецепептидов, в которых два или три оксикислот-

Геометрические параметры оптимальных конформаций *



Остатки	Углы, град.	Конформации						
		N_1	N_2	N_3	N_4	N_5	N_6	N_7
<i>L</i> -MeAla	φ_1	62	53	59	-114	90	74	154
	ψ_1	115	92	66	100	148	137	-58
<i>D</i> -Lac	φ_2	133	140	176	112	85	79	-172
	ψ_2	-97	-70	-76	-130	-116	36	-58
<i>L</i> -MeAla	φ_3	-107	-133	-118	-99	-102	52	-58
	ψ_3	-81	-108	71	-84	-104	-87	-79
<i>L</i> -Lac	φ_4	-148	-98	47	-80	-118	-62	-158
	ψ_4	88	-52	56	120	64	121	108
<i>D</i> -MeAla	φ_5	165	-41	-167	119	-159	81	134
	ψ_5	-73	-91	-100	-148	54	171	-82
<i>L</i> -Lac	φ_6	-137	-152	-110	-109	61	-60	-151
	ψ_6	86	129	79	-16	77	122	92
$E_{\text{общ}}$, ккал/моль	ε_1	0	4,7	2,6	7,1	7,5	20,3	4,0
	ε_4	0	0,3	4,2	6,8	6,9	6,6	5,5
	ε_{10}	0,6	0	5,1	7,4	7,4	4,4	6,4
	$\mu, \text{Д}$	2,2	3,7	3,0	5,7	2,7	8,8	1,5

* См. примечание к табл. 1.

ных остатка находятся в *D* конфигурации (например, $D_2-D_4-L_6$ или $D_2-D_4-D_6$) циклическая цепь будет принимать форму, имеющую псевдозеркальный характер по отношению к одной из конформаций, представленных в табл. 1 и 2. Так, среди ранее независимо рассчитанных конформаций циклогексадепептида *LDLDDL* [12] наиболее вероятными оказываются структуры с псевдозеркальной формой основной цепи по сравнению с конформациями соединения (I).

Найденные оптимальные формы для (I) и (II) являются хорошими нулевыми приближениями при расчете любых *N*-метилированных циклогексадепептидов с *транс*-конфигурациями амидных и сложноэфирных групп. При этом необходимо соблюдать соответствие между порядком расположения остатков в цикле и порядком расположения значений геометрических параметров φ, ψ , выбранных в качестве нулевого приближения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shemyakin M. M., Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Antonov V. K., Vinogrydova E. I., Shkrob A. M., Malenkov G. G., Evstratov A. V., Ryabova I. D., Laine I. A., Melnik E. I. (1969). *J. Membr. Biol.*, **4**, 402-430.
2. Shemyakin M. M., Antonov V. K., Bergelson L. D., Ivanov V. T., Malenkov G. G., Ovchinnikov Yu. A., Shkrob A. M. (1969) *The Molecular Basis of Membrane Function*, Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs New Jersey.
3. Шемякин М. М., Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Рябова И. Д. (1972) *Ж. общ. химии*, **42**, 2320-2334.
4. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. (1974) Мембранно-активные комплексоны, «Наука», М.
5. Mikhaleva I. I., Evstratov A. V., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1973) in «Peptides 1972» (Hanson H., Jakubke H.-D., eds), pp. 346-352, North-Holland/Amer. Elsevier, Amsterdam, N. Y.
6. Попов Е. М., Ляпкинд Г. М., Плетнев В. З., Архипова С. Ф. (1971) *Химия природн. соеди.*, 184-191.

7. Попов Е. М., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) *Химия природных соединений*, 191–194.
8. Попов Е. М., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1971) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 33–40.
9. Попов Е. М., Плетнев В. З., Портнова С. Л., Иванов В. Т., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А., (1971) *Ж. общ. химии*, 41, 420–427.
10. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1970) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 991–995.
11. Попов Е. М., Плетнев В. З. (1971) *Биофизика*, 16, 407–414.
12. Попов Е. М., Плетнев В. З., Евстратов А. В., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1970) *Химия природн. соединений*, 616–622.
13. Плетнев В. З., Попов Е. М., (1973) *Химия природн. соедин.*, 220–224.
14. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Сепявина Л. Б., Мещерякова Е. Н., Попов Е. М., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1971) *Химия природы. соедин.*, 221–246.
15. Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М. (1970) *Ж. структурн. химии*, 11, 121–126.
16. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, 9, 3471–3479.

Поступила в редакцию*
10.VII.1974

**THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS
OF CYCLIC HEXADEPSIPEPTIDES WITH LLLLLL
AND LDLLDL RESIDUE CONFIGURATIONS**

PLETNEV V. Z., POPOV E. M.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Theoretical analysis of the conformational states of two cyclohexadepsipeptides with LLLLLL and LDLLDL configurational sets is carried out. The geometrical and energetical parameters of the local minimum forms have been calculated using the potential energy minimization procedure. General principles of the formation of spatial structure for cyclohexadepsipeptides built of regularly alternating amino and hydroxy acid residues are discussed.

* Статья из портфеля редакции журнала «Химия природных соединений»; дата поступления — 5.VII.1973 г.