



# БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Том 17 \* № 3 \* 1991

УДК 577.112.7.088.52

© 1991 г.

*В. З. Плетнев, И. Н. Цыганик\*, И. Ю. Михайлова,  
В. Т. Иванов\*, Д. А. Лэнгс \*\*, П. Грохульский \*\*,  
В. Л. Дюэк \*\**

## КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ЦИКЛИЧЕСКОГО ДОДЕКАДЕПТИДА CYCLO-[D-Val-D-Hyi-Val-Hyi- (D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]·2C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O

*Институт молекулярной генетики АН СССР, Москва;*

*\*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва;*

*\*\*Медицинский центр Буффало, США*

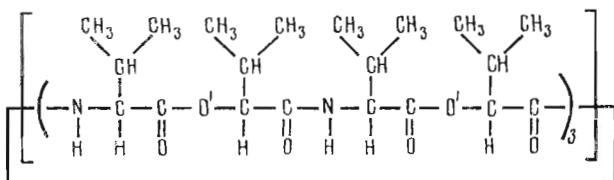
Прямыми рентгеновскими методами определена кристаллическая структура синтетического ионофорного аналога мезо-валиномицина *cyclo-[D-Val-D-Hyi-Val-Hyi-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]·(C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>18</sub>)*, кристаллизующегося с двумя молекулами ацетона. Кристаллы тривиальные, пространственная группа *P3<sub>2</sub>*, число молекул на ячейку *z* = 3, параметры ячейки *a* = *b* = 15,2085 Å, *c* = 29,3250 Å,  $\alpha = \beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 120^\circ$ . Величины стандартного (*R*) и взвешенного (*R<sub>w</sub>*) факторов расходности после уточнения по атомам С, N и O в анизотропном приближении тепловых колебаний с учетом вкладов от атомов H равны соответственно 0,070 и 0,082. Молекула имеет асимметричную форму, стабилизированную шестью амидными внутримолекулярными водородными связями N—H...O=C типа 4 → 1, одна из которых сильная, а остальные ослаблены в различной степени. Боковые группы занимают преимущественно внешнее псевдоаксиальное расположение по отношению к циклическому оству молекулы; напротив, шесть свободных сложноэфирных карбонильных групп характеризуются различными ориентациями. В отличие от мезо-валиномицина у исследуемого аналога отсутствует специфический центр связывания ионов металлов. Боковые изопропионильные группы остатков D-Hyi(2) и Hyi(4) эффективно экранируют с обеих сторон доступ во внутреннюю полость молекулы.

Интенсивные исследования пространственной организации природного калиевого ионсфора валиномицина (*Streptomyces fulvissimus*) и его синтетических аналогов [2—23] вызваны способностью многих представителей данного ряда избирательно связывать ионы металлов и индуцировать их транспорт через искусственные и биологические мембранны. Систематические структурные исследования этих соединений, различающихся размерами боковых цепей и конфигурациями остатков, позволяют не только оценить потенциальные возможности валиномициновой цепи, но и путем установления взаимосвязи между их структурой и функцией получить ценную информацию, необходимую для понимания тонких деталей механизма функционирования этих биологически важных молекул.

Ранее рентгеновскими методами были установлены полные пространственные структуры валиномицина (*cyclo-[D-Val-Lac-Val-D-Hyi]<sub>3</sub>-*) и серии его синтетических аналогов [6—23].

В настоящей работе представлены результаты рентгеноструктурных исследований синтетического производного мезо-валиномицина (*cyclo-[D-Val-Hyi-Val-D-Hyi]<sub>3</sub>-*) с измененными конфигурациями остатков во 2-м и 4-м положениях — *cyclo-[D-Val-D-Hyi-Val-Hyi-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]* ([D-Hyi<sup>2</sup>, Hyi<sup>4</sup>]<sub>3</sub> мезо-валиномицин) [24]:

Обозначения аминокислотных остатков соответствуют рекомендациям номенклатурной комиссии IUPAC-IUB [1]; для остатков *L*-ряда конфигурационный символ опущен.



<i>D</i> -Val	<i>D</i> -Hui	Val	Hui
1	2	3	4
<i>D</i> -Val	Hui	Val	<i>D</i> -Hui
5,9	6,10	7,11	8,12

В отличие от мезо-валиномицина, исключительно эффективно связывающего ионы калия в растворах, исследуемый аналог характеризуется отсутствием комплексообразующих свойств [25]. На данном примере представляло интерес выяснить, какое влияние оказывает изменение конформационной последовательности в тетрадепептидном фрагменте мезо-валиномицина на пространственное строение депептидного остова, и на основе полученных структурных данных объяснить резкое различие в свойствах обоих валиномициновых аналогов.

Координаты атомов С, N, O исследуемого соединения и двух молекул ацетона, а также атомов Н в стереохимически ожидаемых положениях приведены соответственно в табл. 1 и 2.

Упаковка молекул в кристаллической ячейке в проекции вдоль оси «а» показана на рис. 1. В структуре отсутствуют межмолекулярные водородные связи. Межмолекулярные расстояния в основном превышают суммы ван-дер-ваальсовых радиусов [26, 27] соответствующих атомов. Всего лишь 12 межмолекулярных контактов, в 8 из которых участвуют молекулы растворителя, характеризуются межатомными расстояниями меньше 3,5 Å.

Величины валентных связей и углов даны в табл. 3 и 4. Геометрические параметры имеют значения, в основном характерные для большинства депептидных соединений (см. [28] и цитированные там работы). Кажущееся укорочение длин валентных связей боковых цепей, по-видимому, является следствием повышенных тепловых колебаний соответствующих атомов (см. величины эквивалентных тепловых факторов  $B_{eq}$  в табл. 1). Карбонильные группы, участвующие в водородном связывании, длиннее (в среднем на 0,04 Å) свободных групп. Этот факт отмечался и в случае других депептидных соединений (см., например, [12, 13]) и был объяснен эффектом уменьшения вклада неподеленной электронной пары кислорода в связывающую орбиталь двойной связи вследствие ее сдвига к атому H(N) [29].

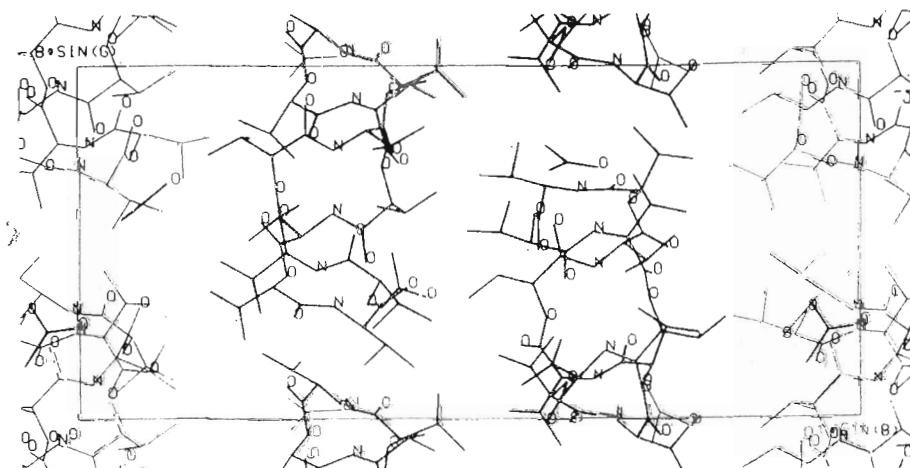


Рис. 1. Упаковка [*D*-Hui<sup>2</sup>, Hui<sup>4</sup>] мезо-валиномицина в кристаллической ячейке в проекции вдоль оси «а»

Таблица I

Координаты ( $\times 10^4$ ; в долях ячейки) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ( $\times 10$ ; в  $\text{\AA}^2$ ) атомов O, N, C [D-Ну $i^2$ , Ну $i^4$ ] мезо-валиномицина

Атом *	$x/a$ (σ)	$y/b$ (σ)	$z/c$ (σ)	$B_{\text{eq}}(\sigma) \text{ **}$
N(1)	12286(6)	1956(6)	6755(4)	51(3)
C(1)	11151(10)	661(9)	6214(5)	69(5)
C(1A)	12173(8)	1178(9)	6416(4)	68(5)
O(1)	10854(8)	-112(10)	6005(7)	163(7)
C(1B)	12978(14)	1574(13)	6088(7)	108(4)
C(1G1)	13990(34)	2307(33)	6209(15)	231(13)
C(1G2)	12855(34)	946(32)	5682(14)	224(12)
O(2')	10593(4)	1078(4)	6278(3)	48(3)
C(2)	8806(8)	194(6)	6422(4)	45(4)
C(2A)	9613(7)	637(7)	6073(4)	52(4)
O(2)	7884(6)	-100(5)	6304(3)	60(3)
C(2B)	9573(8)	1496(9)	5803(4)	65(5)
C(2G1)	9777(10)	2383(10)	6114(5)	83(6)
C(2G2)	10302(13)	1839(13)	5392(6)	107(8)
N(3)	9010(6)	42(5)	6848(4)	53(3)
C(3)	7570(11)	-50(9)	7302(4)	60(5)
C(3A)	8201(8)	-544(8)	7157(4)	65(5)
O(3)	6762(7)	-466(6)	7460(4)	79(3)
C(3B)	8592(9)	-867(10)	7582(5)	77(6)
C(3G1)	9124(11)	52(11)	7929(5)	89(6)
C(3G2)	7769(17)	-1790(14)	7798(6)	121(11)
O(4')	8107(5)	981(5)	7229(3)	48(3)
C(4)	7001(7)	1619(7)	6975(4)	46(4)
C(4A)	7633(7)	1543(7)	7361(3)	50(4)
O(4)	6598(6)	2123(6)	7027(3)	68(3)
C(4B)	8465(11)	2621(10)	7536(5)	78(6)
C(4G1)	8918(15)	2476(15)	7952(5)	109(9)
C(4G2)	9209(9)	3169(9)	7160(6)	90(5)
N(5)	6943(6)	1125(6)	6593(3)	50(3)
C(5)	7052(8)	2064(8)	5929(4)	51(4)
C(5A)	6362(7)	1180(8)	6203(4)	55(4)
O(5)	7701(7)	2117(6)	5675(4)	75(3)
C(5B)	5912(9)	180(10)	5918(5)	74(6)
C(5G1)	5303(10)	-772(11)	6190(6)	99(6)
C(5G2)	5310(11)	239(12)	5518(4)	92(7)
O(6')	6930(5)	2862(5)	6011(3)	57(3)
C(6)	7907(9)	4636(11)	6195(4)	57(5)
C(6A)	7628(8)	3856(8)	5833(4)	62(4)
O(6)	8425(6)	5534(7)	6104(3)	73(3)
C(6B)	7287(14)	4102(12)	5398(5)	102(7)
C(6G1)	7108(36)	3441(20)	5016(8)	243(28)
C(6G2)	6329(20)	4084(18)	5467(10)	167(12)
N(7)	7539(6)	4317(6)	6610(3)	56(4)
C(7)	8541(11)	5261(10)	7237(4)	65(6)
C(7A)	7621(10)	4998(8)	6996(4)	66(5)
O(7)	8635(7)	4861(6)	7573(3)	82(4)
C(7B)	6650(11)	4504(9)	7286(5)	83(6)
C(7G1)	6686(18)	5211(14)	7659(6)	126(11)
C(7G2)	5694(11)	4161(16)	7000(6)	123(9)
O(8')	9363(6)	6165(6)	7046(3)	67(3)
C(8)	11026(11)	6490(7)	6809(5)	68(6)
C(8A)	10373(11)	6436(9)	7217(4)	72(6)
O(8)	11885(8)	6624(7)	6894(3)	84(4)
C(8B)	107671(13)	7462(11)	7453(5)	95(7)
C(8G1)	10842(17)	8256(12)	7109(7)	128(10)
C(8G2)	10139(15)	7345(14)	7885(6)	122(9)
N(9)	10681(6)	6454(7)	6398(4)	61(4)
C(9)	11346(14)	5342(12)	5920(5)	77(8)
C(9A)	11322(9)	6589(8)	6004(5)	67(5)
O(9)	10620(8)	4821(7)	5919(5)	115(5)
C(9B)	10852(12)	6847(10)	5577(4)	85(7)
C(9G1)	10873(20)	7866(19)	5670(7)	153(15)
C(9G2)	11410(18)	6908(20)	5155(5)	143(15)
O(10')	12304(6)	5852(5)	5872(3)	65(3)
C(10)	12804(9)	4754(9)	6258(4)	63(5)
C(10A)	12459(9)	5002(7)	5820(4)	62(5)
O(10)	12899(7)	3995(6)	6252(4)	80(4)

АТОМ *	$x/a$ ( $\sigma$ )	$y/b$ ( $\sigma$ )	$z/c$ ( $\sigma$ )	$B_{\text{eq}}^{**}(\sigma)$
C(10B)	13287 (20)	5304 (17)	5431 (6)	116 (12)
C(10G1)	12833 (22)	5351 (21)	4992 (6)	157 (16)
C(10G2)	14169 (16)	6203 (22)	5554 (8)	142 (11)
N(11)	12933 (7)	5326 (6)	6641 (4)	65 (4)
C(11)	12456 (11)	4211 (10)	7261 (4)	67 (6)
C(11A)	13327 (8)	5150 (7)	7040 (4)	55 (4)
O(11)	11682 (8)	4137 (7)	7366 (4)	101 (5)
C(11B)	13773 (10)	6052 (9)	7341 (5)	72 (5)
C(11G1)	14113 (12)	5836 (10)	7800 (5)	93 (6)
C(11G2)	14575 (15)	6929 (12)	7108 (6)	117 (9)
O(12')	12669 (5)	3454 (5)	7316 (3)	54 (3)
C(12)	11764 (9)	1638 (10)	7138 (4)	55 (5)
C(12A)	11909 (7)	2495 (7)	7477 (4)	54 (4)
O(12)	11157 (6)	799 (7)	7223 (3)	71 (3)
C(12B)	12155 (10)	2293 (10)	7951 (4)	81 (6)
C(12G1)	13213 (11)	2439 (13)	7975 (5)	98 (8)
C(12G2)	12013 (13)	2925 (14)	8303 (5)	105 (8)
C(1S1)	9780	2512	9613	150
C(2S1)	9303	1541	9320	150
C(3S1)	10331	3290	9381	150
O(S1)	9748	2632	10004	150
C(1S2)	3951	10209	7453	150
C(2S2)	4135	9372	7358	150
C(3S2)	4343	11178	7223	150
O(S2)	3311	9833	7817	150

\* В скобках у каждого идентификатора атома указан номер остатка и символ положения атома; обозначения: A —  $\alpha$ , B —  $\beta$ , G —  $\gamma$ , S — молекула ацетона.

$$** B_{\text{eq}} = 1/3 \sum_i \sum_j B_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Координаты и, как следствие, геометрические параметры сокристаллизующихся молекул ацетона были определены наименее точно. Полученные структурные данные указывают на заметную дезориентацию этих молекул.

Геометрические параметры внутримолекулярных водородных связей, а также расчетные значения конформационных углов  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi$  исследуемого аналога — [ $D$ -Ну $i^2$ , Ну $i^4$ ]мезо-валиномицина приведены в табл. 5 и 6.

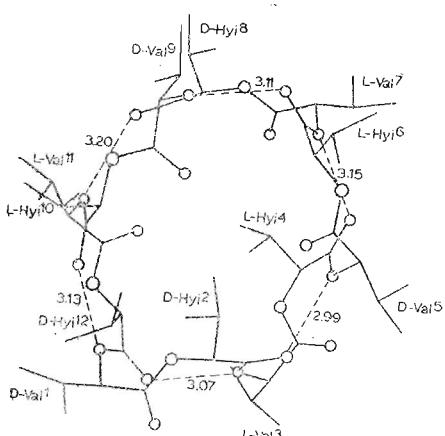


Рис. 2. Скелетное изображение пространственной структуры [ $D$ -Ну $i^2$ , Ну $i^4$ ]мезо-валиномицина; Н-связи показаны штриховыми линиями

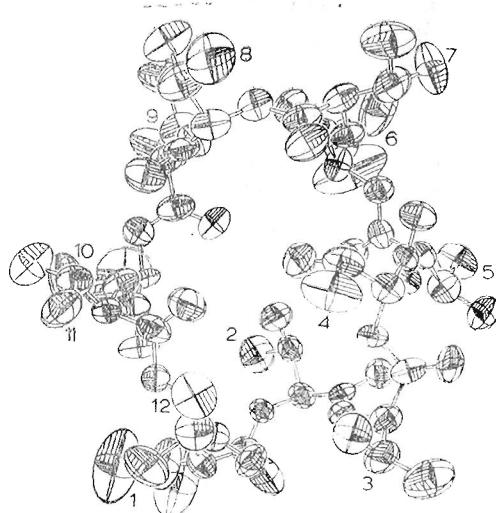


Рис. 3. Объемное изображение пространственной структуры [ $D$ -Ну $i^2$ , Ну $i^4$ ]мезо-валиномицина

Таблица 2

Координаты (в долях ячейки) атомов H [D-Нүй<sup>2</sup>-Нүй<sup>4</sup>] мезо-валиномицина

Атом *	x/a	y/b	z/c	АТОМ *	x/a	y/b	z/c
H(N1)	1,278	0,266	0,670	H(1A)	1,223	0,065	0,659
H(1B)	1,280	0,205	0,594	H(1G1)	1,423	0,202	0,645
H(1G1)	1,443	0,248	0,593	H(1G2)	1,400	0,293	0,633
H(1G2)	1,224	0,083	0,551	H(2A)	1,347	0,131	0,548
H(1G2)	1,278	0,028	0,578	H(2G1)	0,952	0,010	0,585
H(2B)	0,887	0,121	0,568	H(2G1)	1,047	0,266	0,625
H(2G1)	0,975	0,292	0,593	H(2G1)	0,925	0,213	0,636
H(2G2)	1,010	0,125	0,518	H(2G2)	1,026	0,239	0,523
H(2G2)	1,101	0,210	0,550	H(N3)	0,970	0,026	0,693
H(3A)	0,772	-0,119	0,700	H(3B)	0,913	-0,102	0,747
H(3G1)	0,862	0,025	0,803	H(3G1)	0,937	-0,017	0,820
H(3G1)	0,971	0,064	0,777	H(3G2)	0,749	-0,236	0,757
H(3G2)	0,805	-0,197	0,807	H(3G2)	0,722	-0,165	0,790
H(4A)	0,717	0,119	0,762	H(4B)	0,811	0,301	0,762
H(4G1)	0,923	0,205	0,788	H(4G1)	0,945	0,316	0,807
H(4G1)	0,837	0,213	0,819	H(4G2)	0,884	0,324	0,689
H(4G2)	0,974	0,385	0,727	H(4G2)	0,954	0,277	0,707
H(N5)	0,728	0,073	0,656	H(5A)	0,579	0,126	0,632
H(5B)	0,650	0,015	0,579	H(5G1)	0,472	-0,075	0,634
H(5G1)	0,505	-0,137	0,598	H(5G1)	0,575	-0,081	0,643
H(5G2)	0,577	0,083	0,532	H(5G2)	0,503	-0,041	0,534
H(5G2)	0,474	0,033	0,564	H(6A)	0,827	0,385	0,576
H(6B)	0,781	0,481	0,531	H(6G1)	0,657	0,274	0,510
H(6G1)	0,689	0,369	0,475	H(6G1)	0,775	0,344	0,494
H(6G2)	0,643	0,460	0,570	H(6G2)	0,611	0,425	0,517
H(6G2)	0,580	0,339	0,557	H(N7)	0,713	0,360	0,666
H(7A)	0,768	0,563	0,686	H(7B)	0,660	0,389	0,743
H(7G1)	0,676	0,584	0,752	H(7G1)	0,604	0,486	0,784
H(7G1)	0,728	0,539	0,786	H(7G2)	0,564	0,365	0,677
H(7G2)	0,509	0,385	0,721	H(7G2)	0,574	0,476	0,684
H(8A)	1,036	0,594	0,744	H(8B)	1,147	0,769	0,756
H(8G1)	1,015	0,803	0,698	H(8G1)	1,110	0,892	0,727
H(8G1)	1,132	0,832	0,688	H(8G2)	1,020	0,686	0,810
H(8G2)	1,041	0,802	0,803	H(8G2)	0,941	0,707	0,780
H(N9)	1,001	0,635	0,635	H(9A)	1,203	0,717	0,606
H(9B)	1,013	0,630	0,555	H(9G1)	1,159	0,842	0,572
H(9G1)	1,058	0,803	0,540	H(9G1)	1,046	0,779	0,595
H(9G2)	1,137	0,624	0,510	H(9G2)	1,109	0,707	0,489
H(9G2)	1,214	0,745	0,519	H(10A)	1,182	0,439	0,572
H(10B)	1,344	0,474	0,541	H(10G1)	1,262	0,587	0,502
H(10G1)	1,335	0,554	0,475	H(10G1)	1,223	0,467	0,493
H(10G2)	1,443	0,609	0,585	H(16G2)	1,469	0,639	0,531
H(10G2)	1,400	0,676	0,559	H(N11)	1,284	0,591	0,658
H(11A)	1,387	0,499	0,636	H(11B)	1,322	0,621	0,741
H(11G1)	1,464	0,563	0,774	H(11G1)	1,441	0,646	0,799
H(11G1)	1,351	0,527	0,796	H(11G2)	1,429	0,708	0,683
H(11G2)	1,486	0,752	0,732	H(11G2)	1,512	0,678	0,702
H(12A)	1,125	0,249	0,749	H(12B)	1,167	0,156	0,802
H(12G1)	1,371	0,315	0,789	H(12G1)	1,325	0,230	0,829
H(12G1)	1,326	0,196	0,776	H(12G2)	1,129	0,276	0,830
H(12G2)	1,218	0,277	0,861	H(12G2)	1,247	0,366	0,823
H(2S1)	0,986	0,446	0,918	H(2S1)	0,887	0,094	0,952
H(2S1)	0,888	0,160	0,908	H(3S1)	0,991	0,336	0,914
H(3S1)	1,062	0,390	0,959	H(3S1)	1,089	0,322	0,924
H(2S2)	0,347	0,875	0,729	H(2S2)	0,461	0,956	0,709
H(2S2)	0,445	0,925	0,763	H(3S2)	0,443	1,105	0,690
H(3S2)	0,407	1,158	0,737	H(3S2)	0,510	1,155	0,724

\* В скобках у каждого индентификатора атома водорода указан номер остатка и символ связанного с ним незадородного атома; обозначения — см. подпись к табл. 1.

Скелетное, объемное и стереоскопическое изображение молекулярной структуры дано на рис. 2—4.

Молекула в кристалле образует шесть внутримолекулярных водородных связей N—H...O=C типа 4 → 1, замыкающих 10-членные циклы. Все связи образованы только за счет амидных групп. Анализ геометри-

Таблица 3

Валентные связи ( $\text{\AA}$ ) в структуре  $\{D\text{-Hui}^2, \text{Hui}^4\}\text{мезо-валиномицина}$   
(в скобках даны стандартные отклонения) \*

Связь	Длина	Связь	Длина
C1—C1A	1,471(17)	C1—O1	1,196(21)
C1—O2'	1,302(19)	C1A—C1B	1,432(22)
C1A—N1	1,488(17)	C1B—C1G1	1,422(42)
C1B—C1G2	1,478(49)	C2—C2A	1,476(15)
C2—N3	1,336(16)	C2—O2	1,287(15)
C2A—C2B	1,555(19)	C2A—O2'	1,427(12)
C2B—C2G1	1,527(20)	C2B—C2G2	1,542(21)
C3—C3A	1,545(24)	C3—O3	1,162(17)
C3—O4'	1,375(14)	C3A—C3B	1,562(20)
C3A—N3	1,426(14)	C3B—C3G1	1,586(19)
C3B—C3G2	1,476(20)	C4—C4A	1,527(16)
C4—N5	1,324(15)	C4—O4	1,207(17)
C4A—C4B	1,575(15)	C4A—O4'	1,419(16)
C4B—C4G1	1,471(25)	C4B—C4G2	1,501(20)
C5—C5A	1,465(14)	C5—O5	1,207(16)
C5—O6'	1,339(17)	C5A—C5B	1,562(17)
C5A—N5	1,473(15)	C5B—C5G1	1,500(19)
C5B—C5G2	1,516(22)	C6—C6A	1,486(18)
C6—N7	1,325(15)	C6—O6	1,216(16)
C6A—C6B	1,495(22)	C6A—O6'	1,442(12)
C6B—C6G1	1,437(31)	C6B—C6G2	1,457(40)
C7—C7A	1,435(22)	C7—O7	1,204(18)
C7—O8'	1,390(14)	C7A—C7B	1,536(20)
C7A—N7	1,497(16)	C7B—C7G1	1,514(26)
C7B—C7G2	1,526(23)	C8—C8A	1,529(22)
C8—N9	1,305(19)	C8—O8	1,241(21)
C8A—C8B	1,529(20)	C8A—O8'	1,437(19)
C8B—C8G1	1,533(27)	C8B—C8G2	1,543(26)
C9—C9A	1,480(26)	C9—O9	1,183(16)
C9—O10'	1,334(24)	C9A—C9B	1,584(22)
C9A—N9	1,460(17)	C9B—C9G1	1,559(37)
C9B—C9G2	1,476(26)	C10—C10A	1,504(19)
C10—N11	1,303(17)	C10—O10	1,234(20)
C10A—C10B	1,587(26)	C10A—O10'	1,433(16)
C10B—C10G1	1,478(33)	C10B—C10G2	1,402(29)
C11—C11A	1,524(14)	C11—O11	1,166(22)
C11—O12'	1,353(20)	C11A—C11B	1,479(16)
C11A—N11	1,474(17)	C11B—C11G1	1,538(22)
C11B—C11G2	1,451(19)	C12—C12A	1,566(18)
C12—N1	1,320(15)	C12—O12	1,167(13)
C12A—C12B	1,510(18)	C12A—O12'	1,414(10)
C12B—C12G1	1,512(25)	C12B—C12G2	1,497(26)

\* Обозначения — см. подпись к табл. 1.

ческих параметров Н-связей (табл. 5) и длин С=О-связей (табл. 3) с учетом имеющихся статистических и теоретических данных по оптимальному водородному связыванию [31—34] показал, что в молекуле только одна сильная Н-связь. Она образуется между N—Н-группой остатка *D*-Val<sup>5</sup> и С=О-группой остатка *D*-Hui<sup>2</sup>. Остальные связи заметно ослаблены.

Приведенные в табл. 6 величины углов вращения вокруг частично кратных связей C—N и C—O' указывают на то, что в структуре исследуемого соединения амидные и сложноэфирные группы в основном плоские. Определенное искажение испытывает лишь амидная группа между С<sup>α</sup>-атомами *D*-Hui<sup>2</sup> и Val<sup>3</sup> ( $|\Delta\omega_2| = 11^\circ$ ). Конформационные состояния *L*- и *D*-остатков в найденной структуре отвечают в основном областям низкой энергии, располагающимся соответственно в левой и правой частях конформационных карт изолированных остатков (рис. 5). Некоторые стерические напряжения испытывают остатки Hui<sup>6</sup> и *D*-Hui<sup>8</sup>.

Интересно сопоставить пространственные кристаллические структуры мезо-валиномицина, состоящего из трех одинаковых тетрадепептидных

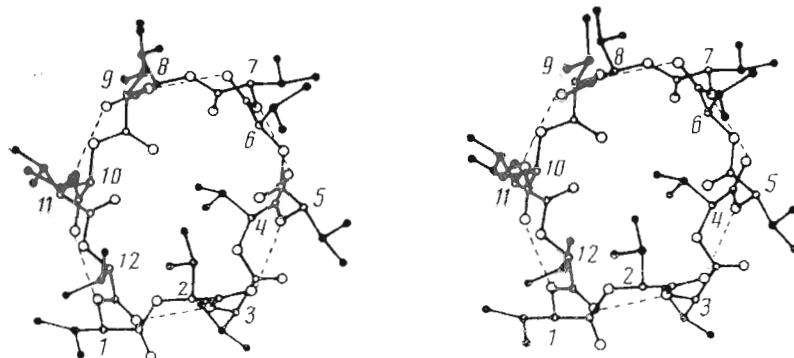


Рис. 4. Стереоизображение структуры  $[D\text{-H}y^2, H^4]$  мезо-валиномицина  
 $\Psi(C^\alpha-C)$ , град

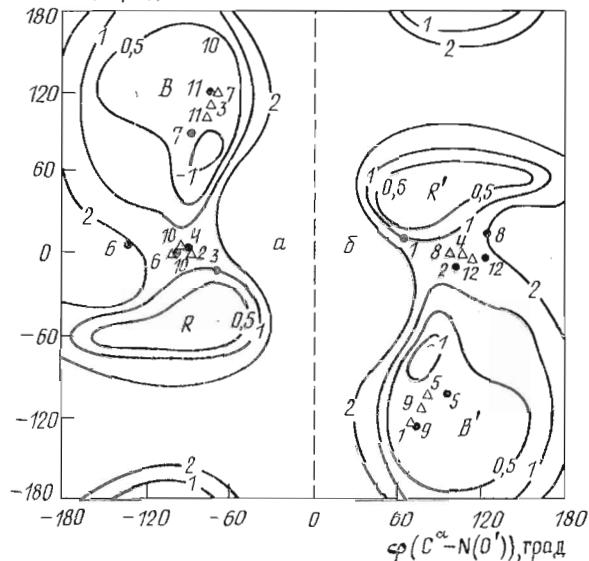


Рис. 5. Распределение углов  $\phi, \psi$   $[D\text{-H}y^2, H^4]$  мезо-валиномицина (отмечены черным кружком, числовой индекс — номер остатка) и мезо-валиномицина (отмечены треугольником [12]) на потенциальной поверхности остатка аланина в  $L$ - (а) и  $D$ - (б) конфигурациях

фрагментов с последовательностью конфигураций  $D-L-L-D$  и исследованного аналога —  $D-D-L-L-(D-L-L-D)_2$  с двумя конфигурационными заменами остатков во 2-м и 4-м положениях. Для наглядности параметры  $\phi, \psi$  амино- и гидроксикислотных остатков обоих соединений нанесены на конформационные карты с изображением энергетических контуров аланина в  $L$ - и  $D$ -конфигурациях (рис. 5). Такой условный выбор связан с тем, что потенциальная поверхность остатка Ala, обладающего максимальными конформационными возможностями среди остатков с боковыми цепями, охватывает все возможные конформационные состояния остатков Val и стереохимически подобного Hyi и в отличие от потенциальной поверхности последних не зависит от ориентации боковой цепи.

Анализ показывает, что у  $[D\text{-H}y^2, H^4]$  мезо-валиномицина два из трех тетрадепептидных фрагментов с мезо-валиномициновой  $D-L-L-D$ -последовательностью конфигураций остатков характеризуются конформационными состояниями, близкими к состояниям соответствующих фрагментов мезо-валиномицина. Напротив, фрагмент с двумя конфигурационными заменами во 2-м и 4-м положениях ( $D-D-L-L$ ) принимает резко отличную конформацию;  $\phi, \psi$ -точки отдельных сравниваемых пар остатков на конформационной карте (рис. 5) отвечают разным локальным минимумам.

Валентные углы (град) в структуре [D-Ну<sup>2</sup>, Ну<sup>4</sup>]мезо-валиномицина  
(в скобках даны стандартные отклонения) \*

Угол	Величина	Угол	Величина
C1A-C1-O1	120,7(11)	C1A-C1-O2'	116,9(9)
O1-C1-O2'	122,4(10)	C1A-N1-C12	117,9(8)
C1-C1A-C1B	114,1(11)	C1-C1A-N1	111,4(9)
C1B-C1A-N1	112,3(10)	CtA-C1B-C1G1	121,7(20)
C1A-C1B-C1G2	117,6(19)	C1G1-C1B-C1G2	116,5(25)
C2A-C2-N3	121,0(8)	C2A-C2-O2	119,0(8)
N3-C2-O2	119,9(8)	C1-O2'-C2A	119,5(7)
C2-C2A-C2B	111,4(8)	C2-C2A-O2'	111,0(8)
C2B-C2A-O2'	106,9(8)	C2A-C2B-C2G1	111,2(9)
C2A-C2B-C2G2	111,1(10)	C2G1-C2B-C2G2	112,0(11)
C3A-C3-O3	126,2(10)	C3A-C3-O4'	110,7(9)
O3-C3-O4'	123,1(9)	C2-N3-C3A	120,0(8)
C3-C3A-C3B	111,2(10)	C3-C3A-N3	115,0(9)
C3B-C3A-N3	111,0(9)	C3A-C3B-C3G1	109,9(10)
C3A-C3B-C3G2	111,4(11)	C3G1-C3B-C3G2	112,3(12)
C4A-C4-N5	116,7(8)	C4A-C4-O4	119,4(8)
N5-C4-O4	123,9(8)	C3-O4'-C4A	117,0(7)
C4-C4A-C4B	111,8(9)	C4-C4A-O4'	111,8(7)
C4B-C4A-O4'	109,3(8)	C4A-C4B-C4G1	108,0(11)
C4A-C4B-C4G2	109,1(10)	C4G1-C4B-C4G2	114,4(12)
C5A-C5-O5	125,9(9)	C5A-C5-O6'	111,9(8)
O5-C5-O6'	122,0(8)	C4-N5-C5A	119,7(7)
C5-C5A-C5B	111,3(9)	C5-C5A-N5	107,7(8)
C5B-C5A-N5	110,2(8)	C5A-C5B-C5G1	114,4(10)
C5A-C5B-C5G2	109,9(10)	C5G1-C5B-C5G2	111,6(11)
C6A-C6-N7	117,6(9)	C6A-C6-O6	120,3(10)
N7-C6--O6	122,1(9)	C5-O6'-C6A	121,5(7)
C6-C6A-C6B	114,0(10)	C6-C6A-O6'	110,2(8)
C6B-C6A-O6'	113,9(9)	C6A-C6B-C6G1	117,3(17)
C6A-C6B-C6G2	110,2(14)	C6G1-C6B-C6G2	104,9(19)
C7A-C7-O7	127,4(11)	C7A-C7-O8'	111,5(10)
O7-C7-O8'	121,1(10)	C6-N7-C7A	124,6(9)
C7-C7A-C7B	115,4(10)	C7-C7A-N7	107,3(9)
C7B-C7A-N7	110,7(9)	C7A-C7B-C7G1	111,6(12)
C7A-C7B-C7G2	112,4(12)	C7G1-C7B-C7G2	109,2(13)
C8A-C8-N9	118,9(10)	C8A-C8-O8	117,4(10)
N9-C8-O8	123,6(10)	C7-O8'-C8A	119,7(9)
C8-C8A-C8B	112,7(11)	C8-C8A-O8'	107,1(10)
C8B-C8A-O8'	108,7(10)	C8A-C8B-C8G1	110,1(13)
C8A-C8B-C8G2	110,5(13)	C8G1-C8B-C8G2	115,4(14)
C9A-C9-O9	124,3(12)	C9A-C9-O10'	109,9(11)
O9-C9-O10'	125,7(12)	C8-N9-C9A	120,1(9)
C9-C9A-C9B	110,1(11)	C9-C9A-N9	109,5(10)
C9B-C9A-N9	108,1(9)	C9A-C9B-C9G1	108,6(13)
C9A-C9B-C9G2	111,2(13)	C9G1-C9B-C9G2	111,1(15)
C10A-C10-N11	117,8(9)	C10A-C10-O10	116,1(9)
N11-C10-O10	126,0(9)	C9-O10'-C10A	116,6(9)
C10-C10A-C10B	111,2(11)	C10-C10A-O10'	111,7(8)
C10B-C10A-O10'	106,2(11)	C10A-C10B-C10G1	108,5(17)
C10A-C10B-C10G2	109,4(17)	C10G1-C10B-C10G2	114,8(19)
C11A-C11-O11	124,5(10)	C11A-C11-O12'	112,4(9)
O11-C11-O12'	123,1(10)	C10-N11-C11A	119,7(8)
C11-C11A-C11B	113,3(9)	C11-C11A-N11	106,9(9)
C11B-C11A-N11	112,2(9)	C11A-C11B-C11G1	111,8(10)
C11A-C11B-C11G2	110,9(11)	C11G1-C11B-C11G2	113,0(12)
C12A-C12-N1	115,2(9)	C12A-C12-O12	118,6(9)
N1-C12-O12	125,8(9)	C11-O12'-C12A	119,9(8)
C12-C12A-C12B	111,2(9)	C12-C12A-O12'	110,4(8)
C12B-C12A-O12'	111,1(8)	C12A-C12B-C12G1	111,4(11)
C12A-C12B-C12G2	111,9(11)	C12G1-C12B-C12G2	111,0(12)

\* Обозначения — см. подпись к табл. 1.

Таблица 5

Геометрические параметры внутримолекулярных водородных связей  
N—H...O=C в структуре  $[D\text{-Hu}^2, \text{Hu}^4]_{\text{мезо-валиномицина}}$

Номер	Н-связь $\text{Ni}-\text{Hi}\dots\text{O}_i=\text{Ci}$	Длина, Å		Угол, град		Тип Н-связи
		$\text{Ni}\dots\text{O}_i$	$\text{Hi}\dots\text{O}_i$	$\text{Ni}-\text{Hi}\dots\text{O}_i$	$\text{Hi}\dots\text{O}_i=\text{Ci}$	
1	N1—H...O10=C10	3,13	2,36	136,7	143,6	4→1
2	N3—H...O12=C12	3,07	2,12	171,8	116,2	4→1
3	N5—H...O2=C2	2,99	2,06	162,6	115,6	4→1
4	N7—H...O4=C4	3,15	2,24	157,3	122,0	4→1
5	N9—H...O6=C6	3,11	2,21	155,2	117,8	4→1
6	N11—H...O8=C3	3,20	2,39	142,6	133,4	4→1

Циклическая структура мезо-валиномицина характеризуется наличием центра симметрии и псевдооси симметрии 3-го порядка [12]. В кристалле она принимает браслетную форму, стабилизированную системой из шести сильных внутримолекулярных Н-связей типа 4 → 1, образованных амидными группами. Внутренняя октаэдрическая полость из шести сложноэфирных карбонильных кислородов приспособлена для эффективного связывания ионов  $\text{K}^+$  (константы устойчивости соответствующих комплексов в разных растворителях на порядок выше, чем у природного антибиотика валиномицина [35]).

В отличие от мезо-валиномицина  $[D\text{-Hu}^2, \text{Hu}^4]_{\text{мезо-валиномицин}}$  реализуется в асимметричной форме, стабилизированной шестью внутримолекулярными Н-связями того же типа 4 → 1, из которых только одна сильная. Боковые изопропильные группы занимают преимущественно внешнее псевдоаксиальное расположение по отношению к циклическому оству молекулы. В свободной форме данного аналога отсутствует характерная для мезо-валиномицина отрицательно заряженная полость из свободных карбонильных атомов кислорода. Шесть не участвующих в водородном связывании сложноэфирных карбонильных групп расположены случайным образом, причем две из них характеризуются ярко выраженной внешней ориентацией. Гидрофобные боковые изопропильные группы остатков  $D\text{-Hu}^2$  и  $\text{Hu}^4$  эффективно экранируют с обеих сторон доступ во внутреннюю полость молекулы. При этом отсутствие специфического центра связывания ионов металлов в пространственной организации  $[D\text{-Hu}^2, \text{Hu}^4]_{\text{мезо-валиномицина}}$  — основная причина отсутствия у него комплексообразующей способности и, как следствие, антимикробной активности [25].

В структуре исследуемого соединения ориентация боковых изопропильных цепей у пяти аминокислотных остатков — Val (7,11) ( $\chi^{1,1} \sim 180^\circ$ ) и  $D\text{-Val}$  (1,5,9) ( $\chi^{1,1} \sim 60^\circ$ ) — отвечает транс-положению обеих связей  $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$  по отношению к связям  $\text{C}^\alpha-\text{N}$  и  $\text{C}^\alpha-\text{C}$ . Семь остальных остатков, среди которых все шесть гидроксикилотных, характеризуются гоши-ориентацией боковых цепей.

Таким образом, структурный анализ валиномицина и его производных позволяет сформулировать некоторые выводы: в циклических соединениях валиномицинового типа трижды повторяющаяся конфигурационная последовательность остатков  $D\text{-L-L-D}$  обладает оптимальными конформационными возможностями для формирования из карбонильных атомов кислорода энергетически предпочтительных специфических центров комплексообразования. Изменения в цепи конфигураций отдельных остатков оказывают наиболее драматический эффект на конформационное состояние молекулы, приводя, как правило, к сильной дестабилизации или к полному разрушению таких центров; следствием является существенное ослабление или полная потеря комплексообразующих, ионотранспортных и антимикробных свойств [2—4].

Таблица 6

Конформационные углы\* (град) пространственной структуры [D-Hyi<sup>2</sup>, Hyi<sup>1</sup>] мезо-валиномицина

<i>D</i> -Val ( <i>i</i> =1)		<i>D</i> -Hyr ( <i>i</i> =2)						<i>L</i> -Val ( <i>i</i> =3)						<i>L</i> -Hyr ( <i>i</i> =4)													
$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$
68	14	177	36	-168	444	-44	-169	-58	68	-68	-20	-178	79	-456	-90	3	-179	-64	60								
<i>D</i> *-Val ( <i>i</i> =5, 9)		<i>L</i> -Hyr ( <i>i</i> =6, 10)						<i>L</i> -Val ( <i>i</i> =7, 11)						<i>D</i> -Hyr ( <i>i</i> =8, 12)													
$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$	$\Phi_i$	$\Psi_i$	$\omega_i$	$\chi_i^{1,1}$	$\chi_i^{1,2}$
89	-100	170	53	179	-134	3	-171	-59	61	-90	86	-175	-176	-176	-176	-53	126	14	174	-62	67						
77	-131	176	62	-175	-104	-4	-176	-68	57	-76	120	-174	-174	-176	-176	-56	125	-6	-179	-52	72						

\* Отсчет углов проводится в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB [3]; следует отметить, что в случае амино- или гидроксилиновых остатков, имеющих боковые цепи с однаковыми отвествиями, обозначение углов  $\chi$  обменяется, если повороты  $\chi$  заменяются, когда *L*-остаток заменяется на *D*-остаток. Например, конформация боковой цепи Val —  $\chi_1/\chi_2=60/180^\circ$  эквивалентна зеркальной конформации *D*-Val —  $\chi_1/\chi_2=180/---60^\circ$ .

Изменение природы остатка в этом плане оказывает заметно меньший эффект; оно чаще всего сопровождается определенным сдвигом конформационного равновесия в пределах энергетически оптимальных (включая функционально активные) форм.

### Экспериментальная часть

Кристаллы  $\text{cyclo}[-D\text{-Val}-D\text{-Hyl}-\text{Val}-\text{Hyl}-(D\text{-Val}-\text{Hyl}-\text{Val}-D\text{-Hyl})_2]- \cdot 2\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$  выращены в форме призм из ацетона при комнатной температуре. В кристаллической решетке на каждую молекулу циклического доде-кадепептида, характеризующуюся брутто-формулой  $\text{C}_{60}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{O}_{18}$ , приходится по две молекулы ацетона. Полученные кристаллы имели следующие кристаллографические характеристики: пространственная группа  $P3_2$ ,  $V = 5874,40 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 3$ ,  $a = b = 15,2085 \text{ \AA}$ ,  $c = 29,3250 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 120^\circ$ ,  $\rho_{\text{твр}} = 1,05 \text{ г}/\text{см}^3$ ,  $\mu (\text{Cu } K_\alpha) = 5,82 \text{ см}^{-1}$ ,  $F_{000} = 1944$ .

Пространственная группа кристалла  $P3_2$  (или  $P3_1$ ) и параметры ячейки были определены по прецессионным рентгенограммам. Уточнение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводились на четырехкружном дифрактометре РЗ (Nicolet, США) при  $18^\circ \text{ C}$  (излучение  $\text{Cu } K_\alpha$ , графитовый монохроматор, режим работы трубы 40 кВ и 35 мА, фокус трубы  $0,4 \times 8 \text{ mm}$ ). Интенсивности отражений измерялись в режиме  $\theta - 2\theta$  до величины  $2\theta = 110^\circ$  (3475 независимых рефлексов). Интервал  $2\theta$  сканирования профиля пика выбран равным  $0,4^\circ$ ; общее число точек измерения на профиле 21. Через каждые 12 ч съемки перемерялись 6 контрольных рефлексов.

Была проведена коррекция отражений на факторы Лоренца и поляризации, а также введены поправки на поглощение [36] и радиационное поражение кристалла.

Расшифровка структуры проводилась «прямым» методами на основе алгоритма RANTAN [37] и вероятностных оценок для выбора решений, используемых в программе QTAN [38]. Были выбраны 400 наибольших нормализованных структурных факторов  $E$  с ограничением  $E \geq 1,49$ ; число сформированных независимых  $\Sigma_2$  соотношений равнялось 2859 ( $A_{\min} = 0,98$ ), а число «отрицательных» квартетов для расчета оценки NQUEST [39] 188 ( $B_{\min} = 0,22$ , Cross term = 0,65). Было сгенерировано 3000 фазовых решений. После 20 циклов уточнения по тангенс-формуле была выбрана ограниченная группа перспективных решений с отрицательными значениями оценки NQUEST, которые подверглись дальнейшему тангенс-уточнению с постепенным увеличением числа циклов. Наилучшие и близкие по величине оценки были получены для двух решений при 105 циклах фазового уточнения: NQUEST = -0,084 (ожидаемое значение -0,267), RESID = 0,348, COSAV = 0,607 (ожидаемое значение 0,527), COSSIG = 0,173 (оценки первого решения). В  $E$ -синтезах, вычисленных по фазам этих решений, были выявлены положения 57 неводородных атомов структуры. В последующих синтезах Фурье удалось локализовать все 84 независимых неводородных атома исследуемого соединения и 8 атомов углерода и кислорода, относящихся к двум молекулам ацетона (компонент раствора, в котором выращивались кристаллы). Положения атомов водорода были определены на основе стереохимических правил.

Уточнение структуры  $[D\text{-Hyl}^2, \text{Hyl}^4]_{\text{мезо-валиномицина}}$  по параметрам неводородных атомов в приближении анизотропных тепловых колебаний и с учетом вкладов от атомов водорода и двух молекул ацетона проводилось методом наименьших квадратов по полноматричной схеме.

Используемый в уточнении экспериментальный набор включал 2876 рефлексов с  $F \geq 1,5\sigma_F$ . Структура молекулы после последнего цикла уточнения характеризовалась величинами стандартного фактора расходности  $R = 0,070$  и взвешенного фактора  $R_w = 0,082$ .

Авторы выражают большую благодарность сотрудникам Института кристаллографии АН СССР В. В. Борисову и Б. В. Строкопытову за помощь в обработке экспериментальных данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IUPAC — IUB Commission on Biochemistry Nomenclature // Eur. J. Biochem. 1984. V. 138. N 1. P. 9—37.
2. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Широб А. М. Мембрano-активные комплексы. М.: Наука, 1974. 463 с.
3. Dobler M. Ionophores and their structures. N. Y.: J. Wiley & Sons, 1981. 379 P.
4. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. // The Proteins. V. 5. N. Y.: Acad. Press, 1982. P. 307—642.
5. Bystrov V. F., Gavrilov Yu. D., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. // Eur. J. Biochem. 1977. V. 78. N 1. P. 63—82.
6. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., De Titta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. P. 7242—7247.
7. Karle I. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. P. 4379—4386.
8. Pinkerton M., Steinrauf L. K., Dawkins P. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1969. V. 35. N 4. P. 512—518.
9. Neupert-Laves K., Dobler M. // Helv. chim. acta. 1975. V. 58. P. 432—442.
10. Плетнёв В. З., Галицкий Н. М., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. // Биоорган. химия. 1977. Т. 3. № 10. С. 1427—1429.
11. Васильев А. Д., Шибанова Т. А., Андрианов В. Т., Симонов В. И., Санасарян А. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. // Биоорган. химия. 1978. Т. 4. № 9. С. 1157—1163.
12. Pletnev V. Z., Galitskii N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. // Biopolymers. 1979. V. 18. N 9. P. 2145—2166.
13. Pletnev V. Z., Galitskii N. M., Smith G. D., Weeks C. M., Duax W. L. // Biopolymers. 1980. V. 19. N 8. P. 1517—1534.
14. Смирнова В. И., Тищенко Г. Н., Вайнштейн Б. К. // Докл. АН СССР. 1981. Т. 257. № 4. С. 879—884.
15. Плетнёв В. З., Попович В. А., Юркова Е. В., Ван Руй П., Смит Г. Д., Дюикс В. Л. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 1. С. 50—60.
16. Hamilton J. A., Sabesan M. N., Steinrauf L. K. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. P. 5880—5885.
17. Steinrauf L. K., Hamilton J. A., Sabesan M. N. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 4085—4094.
18. Steinrauf L. K. // J. Biosci. 1985. V. 8. P. 293—306.
19. Смирнова В. И., Тищенко Г. Н. // Кристаллография. 1984. Т. 29. Вып. 2. С. 252—259.
20. Попович В. А., Зайцев О. И. // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 5. С. 581—594.
21. Попович В. А., Зайцев О. И. // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 5. С. 595—609.
22. Karle I. L., Flippin-Andersen J. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 3253—3257.
23. Langs D. A., Grocikulski P., Duax W. L., Pletnev V. Z., Ivanov V. T. // Biopolymers. 1991 (in press).
24. Санасарян А. А., Фонина Л. А., Швецов Ю. Б., Виноградова Е. И. // Химия природы. соедин. 1971. № 1. С. 81—93.
25. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рябова И. Д., Фонина Л. А., Санасарян А. А. // Химия природы. соедин. 1973. № 2. С. 241—247.
26. Китайгородский А. И. Молекулярные кристаллы. М.: Наука, 1971. 424 с.
27. Gould R. O., Gray A. M., Taylor P., Walkinschaw M. D. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 5921—5927.
28. Плетнёв В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Тарнопольский Б. Л., Евстратов А. В. // Биоорган. химия. 1977. Т. 3. № 7. С. 869—878.
29. Popov E. M., Zheltova V. N. // J. Mol. Struct. 1971. V. 10. P. 221—230.
30. IUPAC — IUB commission on biochemical nomenclature. Abbreviations and symbols for descriptions of conformation of polypeptide chains // Pure Appl. Chem. 1974. V. 40. P. 293—308.
31. Hamilton W. C., Ibers J. A. Hydrogen bonding in solids. N. Y.: Benjamin, 1968.
32. Mc Guire R. F., Momany F. A., Scheraga H. A. // J. Phys. Chem. 1972. V. 76. N 3. P. 375—393.
33. Chidambaram R., Balasubramanian R., Ramachandran G. N. // Biochim. et biophys. acta. 1970. V. 221. N 2. P. 182—195.
34. Ramakrishnan C., Prasad N. // Int. J. Prot. Res. 1971. V. 11. N 4. P. 209—231.
35. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фонина Л. А., Сенявина Л. Б., Сычев С. В., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 10. С. 2310—2320.
36. North A. C. T., Phillips D. C., Mathews F. S. // Acta Crystallogr. 1968. V. A24. Part 3. P. 351—359.
37. Jia-xing Y. // Acta Crystallogr. 1981. V. A37. Part 5. P. 642—644.
38. Langs D. A., De Titta G. T. // Acta Crystallogr. 1975. V. A31. Part 3S. P. 16.
39. De Titta G. T., Edmonds J. W., Langs D. A., Hauptman H. // Acta Crystallogr. 1975. V. A31. Part 4. P. 472—479.

Поступила в редакцию  
21.VI.1990

V. Z. PLETNEV, I. N. TSYGANNIK \*, I. Yu. MIKHAILOVA, V. T. IVANOV \*,  
D. A. LANGS \*\*, P. GROCHULSKI \*\*, W. L. DUAX \*\*

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF CYCLIC  
DODECAEPEPTIDE —

CYCLOC[-D-Val-D-Hyi-Val-Hyi-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]·3C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O

*Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow;*

*\* M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,*

*Academy of Sciences of the USSR, Moscow;*

*\*\* Medical Foundation of Buffalo, Buffalo, USA*

The crystal structure of a synthetic analogue of *meso*-valinomycin, crystallized with two acetone molecules, has been solved by X-ray direct methods. The trigonal crystals belong to the  $P\bar{3}_2$  space group, with the number of molecules in the unit cell  $z = 3$ , and cell dimensions  $a = b = 15,2085 \text{ \AA}$ ,  $c = 29,3250 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = 90^\circ$ ,  $\gamma = 120^\circ$ . The standard ( $R$ ) and weighted ( $R_w$ ) factors after the structure refinement on atoms C, N, O in anisotropic thermal motion approximation and with the contribution from H atoms taken into account are 0,070 and 0,082, respectively.

The molecule adopts an asymmetric conformation stabilized by six amide intramolecular hydrogen bonds NH...OC of the 4 → 1 type; one of those is strong and the other are weakened in different extent. The side chains occupy the external pseudoaxial positions towards the cyclic frame of the molecule, whereas six free ester carbonyl groups have different orientations. In contrast to *meso*-valinomycin, the analogue under study has no specific binding site for metal ions. The isopropyl side chains of D-Hyi(2) and Hyi(4) residues effectively shield, from both sides, the access to the inner molecular cavity.