



УДК 541.636

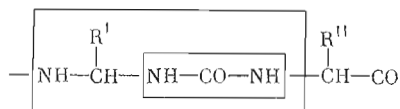
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МЕТИЛАМИДОВ
N-АЦЕТИЛ-АЗА- α' -ГОМО-*L*-АМИНОКИСЛОТ

Балодис Ю. Ю., Вегнер Р. Э., Никифорович Г. В.,
Чипенс Г. И.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

С помощью атом-атомных потенциальных функций исследована конформационная подвижность метиламидов *N*-ацетилпроизводных аза- α' -гомо-*L*-аминокислот — глицина, аланина, бутирина, валина, тирозина и пролина. Показано, что, за исключением аза-пролина, остальные аза-соединения обладают гораздо большей конформационной свободой по сравнению с соответствующими производными природных аминокислот. Энергетическая разность между основными локальными минимумами конформационных карт метиламидов *N*-ацетил-аза- α' -гомоаминокислот составляет менее 1 ккал/моль.

Для создания аналогов природных пептидов, обладающих измененным спектром биологического действия и измененными путями метаболизма, определенным интерес представляет модификация остова пептидной цепи. Пептиды, содержащие остатки аза- α' -гомоаминокислот (далее условно «аза-пептиды» или «аза-аналоги»), отличаются от природных наличием одной дополнительной NH-группы, расположенной между α -углеродным атомом и карбонильной группой



Такая незначительная модификация первичной структуры пептида может привести к значительным изменениям в его пространственной структуре. Моделирование (атомные модели СРК) показывает, что включение дополнительной NH-группы в полностью вытянутую пептидную цепь с *транс*-конфигурациями амидных связей изменяет, начиная с места вставки NH-группы, относительное расположение боковых радикалов аминокислот на 180° (уредидная группа имеет планарную структуру, см. [1]). Исследование агонистических и антагонистических свойств некоторых синтезированных аза-аналогов ангиотензина выявило широкий спектр их биологического действия [2, 3] и заставило более подробно изучить их пространственную структуру и конформационные возможности.

Одним из источников сведений о трехмерной молекулярной структуре является теоретический конформационный анализ в попарно аддитивном приближении, хорошо апробированный расчетами структур пептидных молекул [4, 5]. Настоящая работа посвящена изучению конформационных состояний «элементарных звеньев» пептидных соединений, содержащих аза-аминокислоты: метиламидов *N*-ацетилпроизводных аза- α' -гомо-*L*-амино-

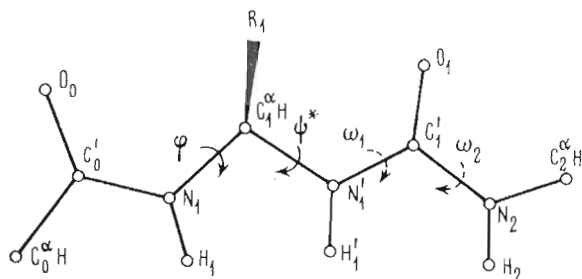


Рис. 1. Расчетная модель и принятые обозначения метиламидов *N*-ацетил-аза- α' -гомо-*L*-аминокислот

кислот (рис. 1). По аналогии с термином, введенным Е. М. Поповым для производных природных аминокислот [6], их можно назвать «монопептидами аза-аминокислот». Ниже рассматриваются результаты расчета конформаций соединений, отражающие, на наш взгляд, наиболее типичные (с точки зрения конформационной подвижности) варианты локальных стерических условий: монопептидов аза-глицина, -аланина, -бутирина (наличие в боковой цепи C^γ -атома), -валина (дважды C^γ -замещенная боковая цепь), -тирозина (ароматическая боковая цепь) и -пролина. Для сравнения также рассчитаны конформации соответствующих монопептидов природных аминокислот.

Использованные при расчете геометрические параметры молекул выбраны из данных обзора [4]. Для уреидной группы использовались те же длины валентных связей и величины валентных углов, что и для пептидной группы; угол $N_1 - C_1 - N_2$ принимался равным 110° . Принятые величины для уреидной группы в пределах ошибки совпадают с данными рентгеноструктурного анализа метиламида *N*-ацетил-аза- α' -гомо-*L*-валина [1]. Уреидная группа (так же как и пептидная) рассматривалась как плоская ($\omega_1 = \omega_2 = 180^\circ$), поскольку предварительная минимизация энергии монопептидов по углам внутреннего вращения ω_1 и ω_2 указывала на отклонения от планарности не более чем на $\pm 5^\circ$.

При расчете потенциальной энергии конформаций учитывались невалентные [7] и электростатические (ϵ 3,5) [4] взаимодействия, потенциал водородной связи [8] и торсионные потенциалы связей [4]. Парциальные заряды на атомах уреидной группы выбраны по аналогии с пептидной группой (табл. 1).

Конформационные карты монопептидов аминокислот и аза-аминокислот получены при фиксированных положениях боковых радикалов сканированием потенциальной энергии по углам внутреннего вращения ϕ и ψ с шагом $5,14$ и $8,57^\circ$ соответственно [9] (отсчет углов производился согласно [10]). Расчет одной карты на ЭВМ Hewlett Packard 2116C занимал от 0,5 до 1,5 ч машинного времени. Эквипотенциальные линии проводились по уровням 1, 3, 5 и 10 ккал/моль; глобальные минимумы отмечены звездочкой. Расчет стабильных конформаций монопептидов аминокислот и аза-аминокислот с минимизацией потенциальной энергии по углам внутреннего вращения проводился с использованием методики, описанной в работах [8, 11].

Таблица 1

Заряды на атомах уреидной группы

Атом	Заряд, эл. ед.	Атом	Заряд, эл. ед.
N_1', N_2	-0,29	C_1'	0,43
H_1', H_2	0,275	O_1	-0,40

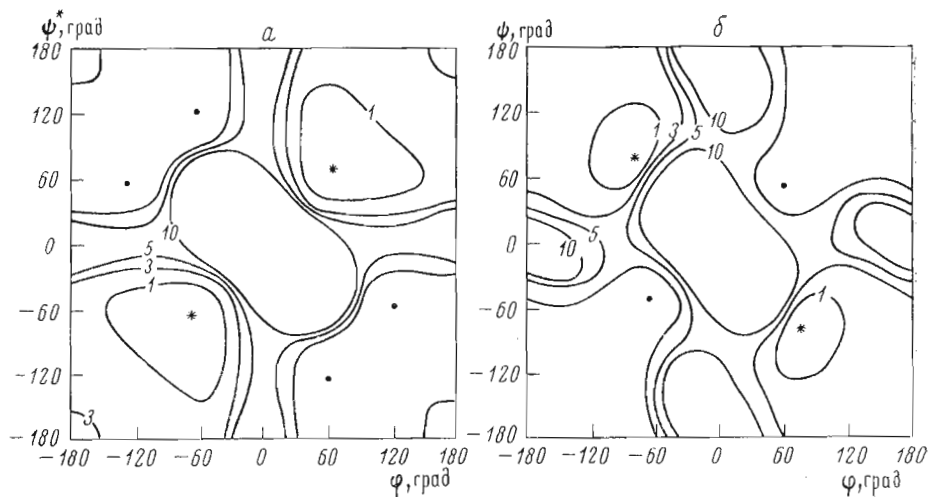


Рис. 2. Конформационные карты метиламидов *N*-ацетил-аза- α' -гомоглицина (а) и *N*-ацетилглицина (б)

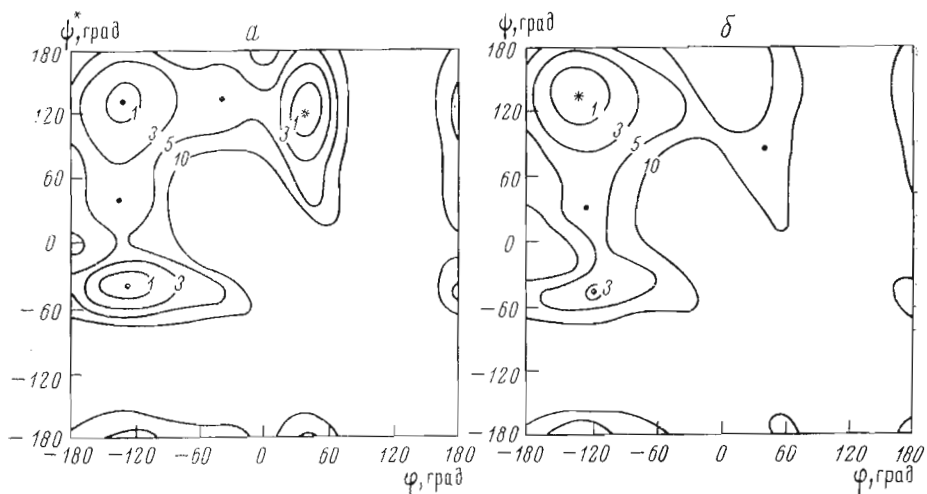


Рис. 3. Конформационные карты метиламидов *N*-ацетил-аза- α' -гомо-*L*-аланина (а) и *N*-ацетил-*L*-аланина (б)

Аза-глицин. Для конформационной карты монопептида аза-глицина (рис. 2а) характерна центральная симметрия с наличием шести попарно эквивалентных минимумов (табл. 2). Паре глобальных минимумов R^* и L^* ($-67, -69$ и $67, 69^\circ$) соответствуют конформации с одинаковым расстоянием (3 Å) между атомами $H_1' \dots O_0$ и $H_1 \dots O_1$; в окрестностях этих минимумов возможна также реализация свернутых форм с водородной связью $H_1' \dots O_0$ (или $H_1 \dots O_1$), замыкающей шестичленный цикл. Остальные четыре локальных минимума ($-125, -59$; $125, 59$; $-59, 127$ и $59, -127^\circ$) соответствуют формам без водородной связи; эти конформации характеризуются энергией 1,5 ккал/моль. При сравнении наиболее предпочтительных конформаций остатков аза-глицина и глицина видно, что в пространственном отношении они весьма схожи. Однако следует отметить более высокую конформационную свободу монопептида аза-глицина по сравнению с монопептидом глицина — около 63% площади потенциальной поверхности этого соединения характеризуются энергией менее 3 ккал/моль (55% в случае глицина).

Энергетические минимумы метиламидов N-ацетил-аза- α' -гомо-L-аминокислот
и N-ацетил-L-аминокислот

φ	ψ^*	χ_1	χ_2	χ_3	E , ккал/моль	φ	ψ^*	χ_1	χ_2	χ_3	E , ккал/моль
Монопептид аза-глицина						Монопептид глицина					
-67	-69				0,00	-62	-54				2,03
67	69				0,00	62	54				2,03
-125	59				1,47	-81	77				0,00
125	-59				1,47	81	-77				0,00
-59	127				1,57						
59	-127				1,57						
Монопептид аза-аланина						Монопептид аланина					
-134	134				0,70	-133	137				0,00
-128	-41				0,13	-115	-45				3,00
40	128				0,00	45	91				5,84
-137	40				3,38	-127	30				4,14
-38	137				3,38						
Монопептид аза-бутирина						Монопептид бутирина					
-143	143	60			3,81	-145	149	55			4,71
-132	127	-165			0,64	-131	135	-159			0,63
-127	132	-75			0,69	-128	137	-75			0,00
-135	-26	58			5,47	-109	-21	62			10,07
-127	-41	-166			0,22	-112	-44	-160			3,62
-125	-40	-74			0,18	-111	-44	-74			2,81
26	136	62			5,24	24	69	48			14,58
40	125	-166			0,00	45	92	-159			6,64
40	127	-74			0,13	45	44	-74			6,17
-145	37	58			5,77	-138	28	55			9,81
-130	44	-75			2,84	-123	31	-74			3,98
-35	145	61			5,73						
-42	131	-165			2,84						
Монопептид аза-валина						Монопептид валина					
-143	138	64			1,17	-143	143	61			1,20
-124	125	176			0,89	-124	130	-179			0,00
-136	144	-72			1,51	-139	147	-77			0,52
-134	-26	63			2,84	-107	-22	67			6,56
-123	-41	176			0,13	-115	-46	-179			2,91
-134	-26	-73			2,99	-110	-20	-69			5,82
27	135	66			2,58	28	59	59			13,45
41	123	176			0,00	48	97	-178			5,71
26	135	-70			2,90	24	71	-82			9,87
-143	34	66			4,10	-130	19	67			7,03
-138	36	-73			3,75	-136	29	-76			4,27
-36	139	65			3,35						
-33	144	-74			4,44						
Монопептид аза-тирозина						Монопептид тирозина					
-143	143	62	90	90	1,54	-145	152	58	93	-89	1,76
-131	135	-179	84	-91	0,60	-132	139	185	62	90	0,41
-134	131	-60	96	-89	0,90	-133	138	-62	96	-91	0,00
-137	-27	65	94	-90	1,98	-107	-27	79	94	89	6,24
-127	-41	-179	85	90	0,91	-113	-46	-175	83	-90	3,87
-130	-41	-60	96	-90	0,42	-126	-49	-61	95	-91	3,06
27	138	57	86	-90	2,12	26	68	30	89	89	10,54
40	131	179	84	-90	0,00	52	104	-171	84	91	7,20
40	127	-62	95	90	0,96	45	44	-62	95	90	6,72
-143	35	50	86	91	3,76	-134	25	44	85	90	5,68
-135	44	-61	97	-91	3,00	-129	31	-62	96	-91	4,11
-35	144	70	94	90	3,61						
-42	136	180	83	-89	2,72						

φ	ψ^*	χ_1	χ_2	χ_3	E , ккал/моль	φ	ψ^*	χ_1	χ_2	χ_3	E , ккал/моль
Монопептид аза-пролина						Монопептид пролина					
133					0,00	133					0,00
-42					1,26	-39					1,34

Аза-аланин. Конформационная карта монопептида аза-аланина (рис. 3а) имеет пять минимумов: три (B^* , R^* и L^*) с очень близкими значениями энергии и два (Z^* и K^*) с энергией 3,4 ккал/моль, которые расположены между минимумами B^* , R^* и B^* , L^* соответственно (табл. 2). Два минимума соответствуют формам с шестичленными циклами, замкнутыми водородной связью: в области L^* ($40, 128^\circ$) возникает водородная связь $O_0 \dots H_1'$ (рис. 4в) и в области R^* ($-128, -41^\circ$) — водородная связь $H_1 \dots O_1$ (рис. 4б). Минимум B^* ($-134, 134^\circ$) соответствует вытянутой форме без водородной связи (рис. 4а). В двух остальных минимумах (Z^* и K^*) не исключено образование слабой водородной связи между атомами $H_1 \dots O_1$ ($-137, 40^\circ$) и $O_0 \dots H_1'$ ($-38, 137^\circ$).

В отличие от конформационной карты монопептида аланина (рис. 3б), на конформационной карте монопептида аза-аланина (рис. 3а) площади окрестностей основных минимумов (B^* , R^* и L^*) практически одинаковы. Это указывает на существенное повышение конформационной лабильности монопептида аза-аланина по сравнению с монопептидом аланина.

Аза-бутирин. Расчет конформационных карт монопептида аза-бутирина (рис. 5, табл. 2) показал, что добавление группы C^vH_3 независимо от выбранной ориентации боковой цепи, описываемой углом χ_1 ($60, 180$ или -60°), лишь в незначительной мере уменьшает лабильность основной цепи. При $\chi_1 60^\circ$ уменьшается конформационная свобода областей R^* и L^* , при $\chi_1 180^\circ$ — областей B^* и L^* , а при $\chi_1 -60^\circ$ — областей B^* и L^* . В целом наиболее предпочтительными во всех случаях являются ротамеры с углами $\chi_1 \sim 180$ и $\chi_1 \sim -60^\circ$.

Аза-валин. Введение двух групп C^vH_3 в боковую цепь существенно ограничивает конформационную свободу основной цепи по сравнению с аза-аланином. При $\chi_1 60^\circ$ уменьшаются энергетически разрешенные области локальных минимумов B^* и L^* , при $\chi_1 180^\circ$ — области B^* и R^* , а при $\chi_1 -60^\circ$ — все три основные области минимумов конформационной

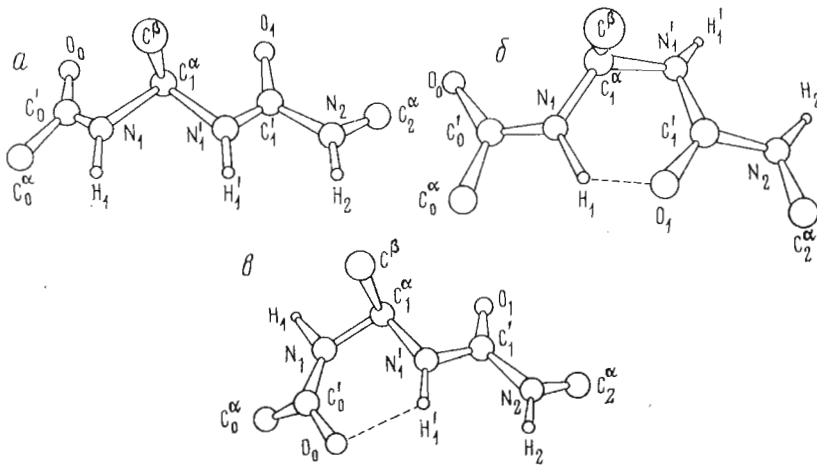


Рис. 4. Конформации метиламида N-ацетил-аза- α' -гомо-L-аланина B^* (а), R^* (б) и L^* (в)

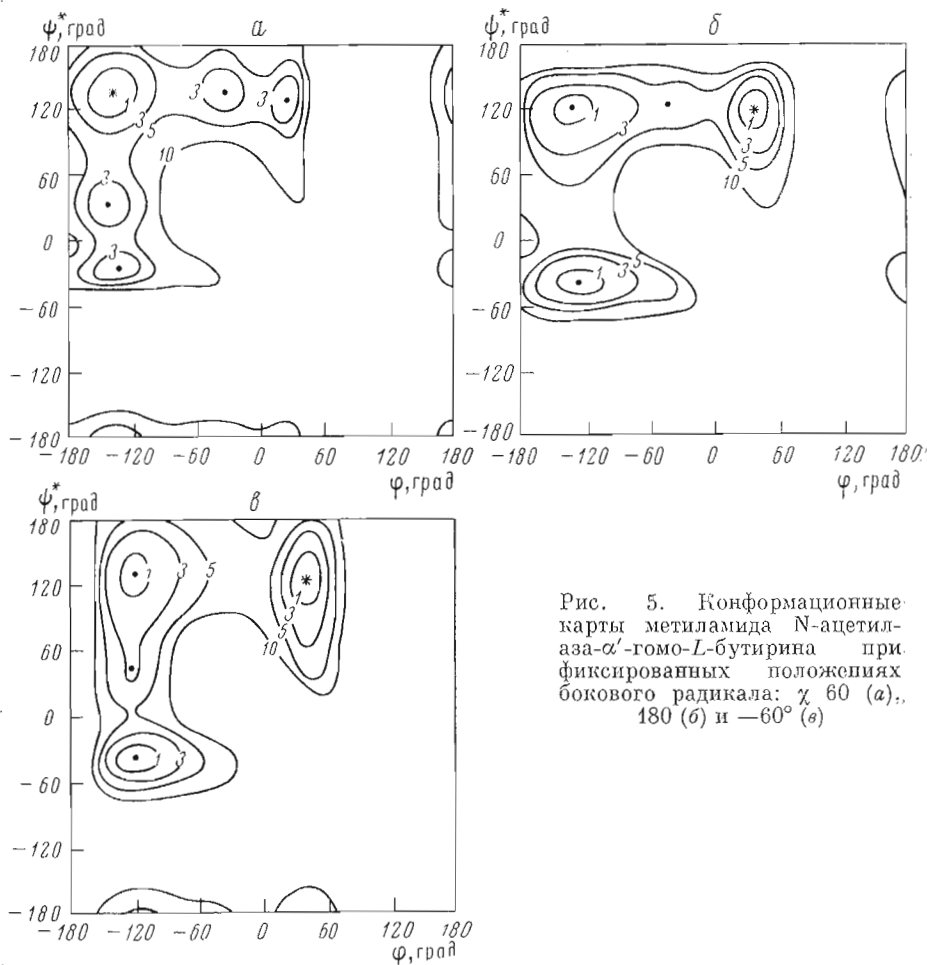


Рис. 5. Конформационные карты метиламида N-ацетил-аза- α' -гомо-L-бутирина при фиксированных положениях бокового радикала: χ_1 60° (а), 180° (б) и -60° (в).

карты (рис. 6, табл. 2). В незначительной мере предпочтительно положение боковой цепи со значением $\chi_1 \sim 180^\circ$. По данным рентгеноструктурного анализа, аза-валин в кристаллическом состоянии [1] также имеет значение угла вращения боковой цепи $\chi_1 \sim 180^\circ$.

Аза-тирозин. Конформационные карты аза-тирозина, совпадающие в главных деталях с картой аза-бутирина, здесь не приводятся. Положение атома водорода группы OH боковой цепи тирозина (т. е. χ_6 90° или -90°) на конформацию монопептида практически не влияет. В табл. 2 даны те значения χ_6 , которым соответствовало меньшее значение энергии. Все три ориентации боковой цепи (χ_1 60, 180, -60°) практически равновоятны, хотя в некоторой степени более низкая энергия соответствует конформациям с $\chi_1 \sim 180$ и -60°.

Аза-пролин. Зависимость потенциальной энергии от угла внутреннего вращения ψ для монопептида аза-пролина приведена на рис. 7. Сравнительно с монопептидом пролина положение локальных минимумов не изменяется, разница лишь в том, что минимумы разделены более высоким потенциальным барьером, обусловленным перекрыванием ван-дер-ваальсовых радиусов атомных групп $C^\beta H_2$ и O_1 при вращении вокруг связи $C_1^\alpha - N_1'$.

Таким образом, результаты теоретического конформационного анализа монопептидов аза-аминокислот позволяют сделать основной вывод об их большей конформационной подвижности по сравнению с монопептидами природных аминокислот (кроме аза-пролина). Это означает, что при вклю-

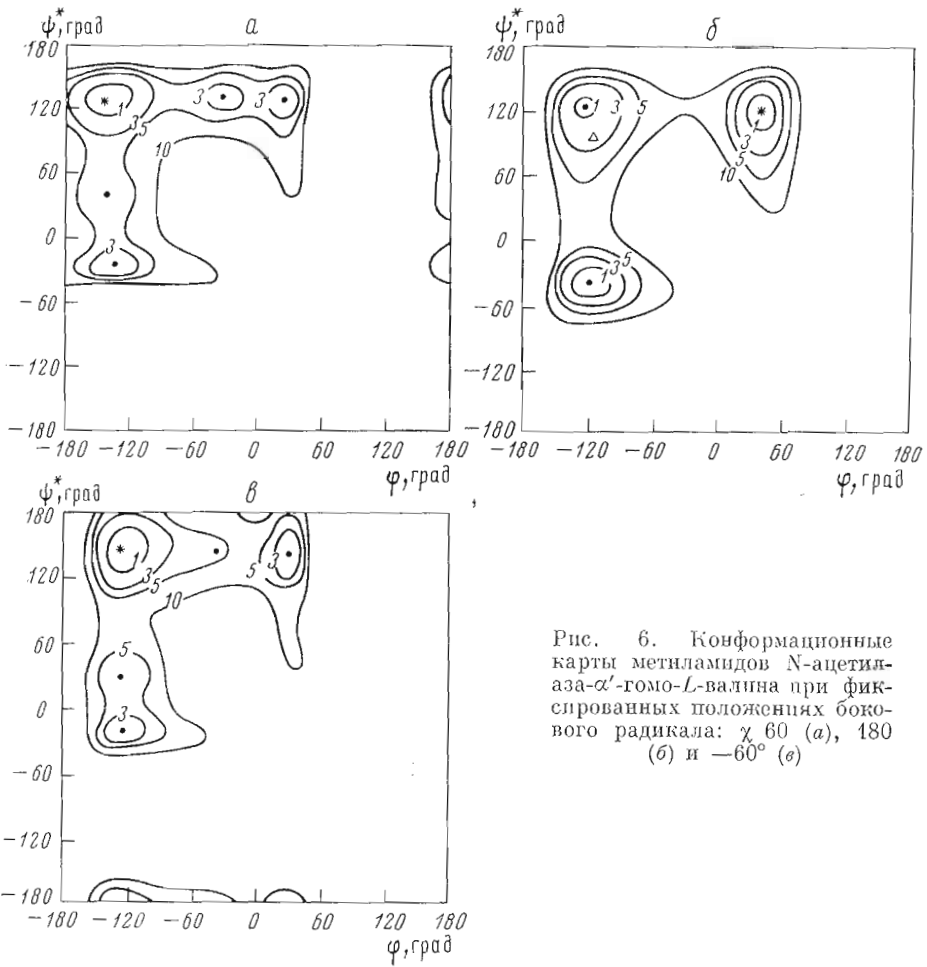
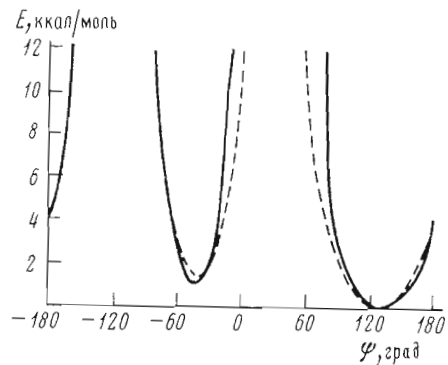


Рис. 6. Конформационные карты метиламидов N-ацетилаза- α -гомо-L-валина при фиксированных положениях бокового радикала: χ 60° (а), 180° (б) и -60° (в)

чения в состав пептидной цепи аза-аминокислоты могут служить своеобразными шарнирами: их локальные стерические условия в гораздо меньшей степени ограничивают воздействие со стороны других остатков, удаленных по главной цепи. Следовательно, замена природной аминокислоты на аза-аминокислоту в зависимости от места модификации и общей структуры молекулы может изменить, но может и не менять общую пространственную структуру пептида, однако потенциальная возможность изменения структуры при такой замене существенно возрастает. Сказанное относится также и к случаю межмолекулярного взаимодействия: можно ожидать,

Рис. 7. Зависимость конформационной энергии метиламидов N-ацетил-L-пролина (пунктир) и N-ацетил-аза- α -гомо-L-пролина (сплошная линия) от угла внутреннего вращения ψ



что в определенных ситуациях аналоги пептидов, содержащие аза-аминокислоты, взаимодействуя с другими молекулами (рецепторами, аптителами, ферментами и др.), будут более склонны к взаимным индуцированным изменениям пространственной структуры, чем природные соединения. В то же время незначительная химическая модификация первичной структуры может привести к образованию антагонистов природных соединений, а также радикально изменять пути их метаболизма (блокировка к действию эндопептидаз). Пептиды, содержащие аза- α' -гомоаминокислоты, являются перспективным классом соединений для изучения взаимосвязи между пространственной структурой и биологическим действием соединений и могут послужить отправной точкой для практического создания препаратов, обладающих тем или иным типом физиологической активности гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кемме А. А., Швец А. Е., Блейделис Я. Я., Анцан Ю. Е., Чипенс Г. И. (1976) Ж. структ. хим., **17**, 1132—1135.
2. Riniker B., Schwyzer R. (1964) *Helv. chim. acta*, **47**, 2375—2384.
3. Анцан Ю. Е., Чипенс Г. И. (1975) *Биоорг. химия*, **1**, 1410—1417.
4. Scheraga H. A. (1968) *Adv. Phys. Org. Chem.*, **6**, 103—186.
5. Галактионов С. Г., Шерман С. А., Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Леонова В. И. (1977) *Биоорг. химия*, **3**, 1190—1197.
6. Попов Е. М., Ахмедов И. А., Липкинд Г. М. (1975) *Биоорг. химия*, **1**, 1268—1279.
7. Розипа К. А., Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Шерман С. А., Галактионов С. Г. (1975) в сб. *Исследования плазменных процессов и плазменных устройств* (под ред. Ясько О. И.), с. 118—128, ИТМО АН БССР, Минск.
8. Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Перельман Т. Л. (1974) *Диффузия в сложных молекулярных структурах*, с. 82—176, «Наука и техника», Минск.
9. Perkins W. J., Piper E. A., Thornton J. (1976) *Comput. Biol. Med.*, **6**, 23—31.
10. IUPAC—IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1974) *Pure Appl. Chem.*, **40**, 291—308.
11. Скоков А. А. (1969) *Стандартные программы решения задач математического программирования*, вып. 10, МГУ, М.

Поступила в редакцию
10.VIII.1977

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF N-ACETYL-AZA- α' -HOMO-L-AMINO ACID METHYLAMIDES

BALODIS Yu. Yu., VEGNER R. E., NIKIFOROVICH G. V.,
CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences
of the Latvian SSR, Riga*

The conformational flexibility of N-acetyl methylamides of aza- α' -homo-L-amino acids — glycine, alanine, butyrine, valine, tyrosine and proline has been explored by means of atom-atomic potential functions. All aza-compounds, with the exception of aza-proline, have been shown to possess greater conformational freedom in comparison with the corresponding derivatives of naturally-occurring amino acids. The energy differences between the main low-energy minima in the conformational maps of N-acetyl methylamides of aza- α' -homo amino acids are less than 1 kcal/mole.