



УДК 577.112.6:012.7

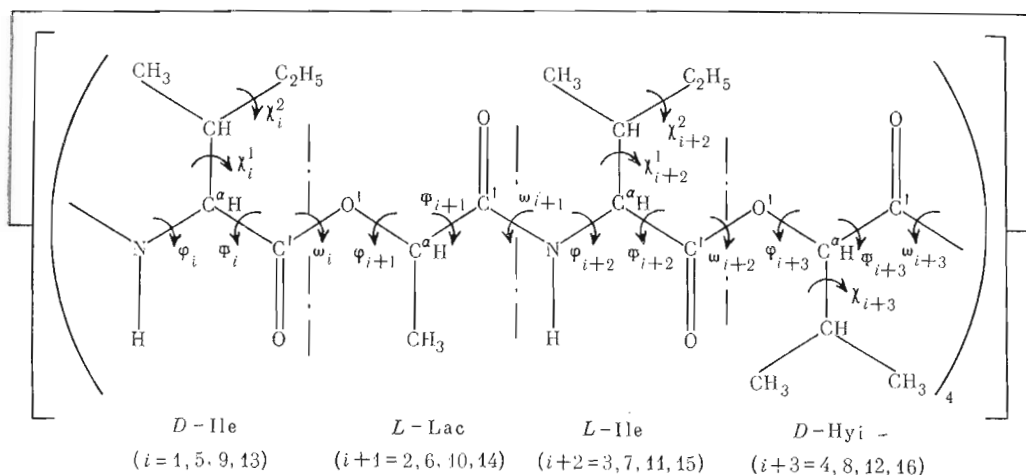
КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЦИКЛОГЕКСАДЕКАДЕПСИПЕПТИДНОГО ИОНОФОРА *cyclo*[-(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)₄-] *

Погович В. А., Зайцев О. И., Плещнев В. З.

 Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

Расчетными методами с использованием атом-атомных потенциальных функций исследованы конформационные состояния ионофора — гексадекаизолейциномицина. Поиск оптимальных форм выполнен путем минимизации общей потенциальной энергии при учете всех внутримолекулярных взаимодействий атомов. Показано, что в свободном состоянии ионофор может принимать вытянутую форму с осью симметрии 2-го порядка, стабилизированную восемью внутримолекулярными H-связями типа 4→1 и характеризующуюся внутренней ориентацией свободных сложноэфирных карбониллов. Получены реализующиеся в комплексах с катионами конформационные параметры вероятных структур браслетного типа с осью симметрии 4-го порядка, гидрофильной молекулярной полостью и гидрофобной внешней поверхностью.

Данное сообщение посвящено исследованию пространственной структуры гексадекаизолейциномицина *cyclo*[-(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)₄-] методами теоретического конформационного анализа. Изученное соединение относится к классу циклических депсипептидных ионофоров валиномицинового типа [1].



Молекула состоит из четырех одинаковых тетрадепсипептидных фрагментов с *DLLD*-последовательностью конфигураций остатков и является синтетическим аналогом изолейциномицина *cyclo*[-(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)₃-] [2]. В отличие от последнего, образующего прочные комплексы с ионами Rb⁺ и K⁺, гексадекаизолейциномицин характеризуется ярко выраженной способностью к избирательному связыванию более объемных ионов, таких, как Cs⁺, протонированные формы тетраметиламмония и ацетилхолина [3]. Из спектров ЯМР следует, что в неполярном и слабополярном растворах CCl₄ и CDCl₃ доминирующие конформации *cyclo*[-(D-

* Lac и Hyi — остатки молочной и α-оксизовалериановой кислот соответственно. Конфигурационный символ у L-остатков опущен.

Расчетные геометрические (град.) и энергетические (ккал/моль) параметры конформационных состояний Ac-D-Ala-Lac-NHMe* с водородной связью 4→1

| Тип конформации | D-Ala | | Lac | | $E_{\text{общ}}$ |
|-----------------|-----------|--------|-----------|--------|------------------|
| | φ | ψ | φ | ψ | |
| <i>R-B</i> | -44 | -68 | -87 | 50 | 0 |
| | -54 | -42 | -98 | 41 | 1,1 |
| | -52 | -40 | -115 | 45 | 2,0 |
| | -51 | -28 | -136 | 42 | 2,8 |
| <i>P-B</i> | 45 | -140 | -88 | 49 | 0,4 |
| | 55 | -120 | -106 | 40 | 1,7 |
| | 69 | -120 | -90 | 7 | 2,3 |
| | 55 | -113 | -126 | 42 | 2,4 |
| | 56 | -102 | -142 | 37 | 2,5 |
| | 65 | -86 | -153 | 22 | 3,1 |
| | 70 | -86 | -136 | 9 | 3,7 |
| | 69 | -70 | -164 | 12 | 4,1 |
| <i>P-R</i> | 61 | -108 | -66 | -33 | 0,5 |
| | 69 | -108 | -84 | -2 | 2,2 |
| | 68 | -86 | -121 | -13 | 3,6 |
| | 69 | -73 | -144 | -8 | 4,2 |
| | 70 | -56 | -163 | -9 | 5,0 |
| | 68 | -37 | -178 | -17 | 6,1 |
| <i>R-R</i> | -60 | -26 | -64 | -33 | 1,5 |
| | -63 | -37 | -77 | -9 | 2,9 |
| | -58 | -54 | -83 | 6 | 4,0 |
| <i>B-L</i> | -60 | 106 | 60 | 36 | 1,8 |

* Оптимальные формы Ac-Ala-D-Lac-NHMe имеют инвертированные конформационные параметры. Величина энергии $E_{\text{общ}}$ самой выгодной формы принята за нуль. Отсчет углов вращения φ , ψ дан в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB [14].

стях низкой энергии — *R* ($\varphi = \psi = -180 - 0^\circ$), *B* ($\varphi = -180 - 0^\circ$, $\psi = 0 - 180^\circ$), *L* ($\varphi = \psi = 0 - 180^\circ$) и *P* ($\varphi = 0 - 180^\circ$, $\psi = -180 - 0^\circ$) — через интервалы $20 - 40^\circ$ были выбраны группы φ , ψ -точек. Все сочетания полученных точек были использованы для конструирования 1124 начальных приближений пяти теоретически возможных типов с внутримолекулярной водородной связью 4→1. После минимизации потенциальной энергии для дальнейшего анализа были отобраны 22 конформационных состояния (табл. 2), отличающиеся друг от друга в пределах каждого типа хотя бы по одному углу более чем на 15° . Из расчетных депептидных форм были сформированы 484 начальных приближения для тетрадепептидного фрагмента Ac-D-Ala-Lac-Ala-D-Lac-NHMe с двумя водородными связями 4→1. После процедуры минимизации для дальнейшего рассмотрения было отобрано 99 структур, отличающихся друг от друга по величине одного или нескольких сопоставимых углов более чем на 15° .

Машинный анализ сконструированных из тетрадепептидных фрагментов 4950 конформационных приближений остова модельного соединения $\text{cyclo}[-(D\text{-Ala-Lac-Ala-D-Lac})_4-]$ позволил отобрать для последующей процедуры поиска локальных минимумов только 43 предпочтительных структурных варианта, характеризующихся расстояниями между концами цепи $l_i \leq 2 \text{ \AA}$ и относительной величиной $E_{\text{общ}} \leq 10\,000$ ккал/моль. В табл. 3 приведены расчетные энергетические и конформационные параметры 12 наиболее вероятных конформаций циклического депептидного остова молекулы, характеризующихся относительно невысокой энергией. Выбранная схема расчета и широкий энергетический диапазон для рассматриваемых конформационных состояний основной цепи обеспечивают необходимые условия, чтобы исключить при дальнейшем анализе пропуск реальной структуры гексадекаизолейциномицина из-за возможного перераспределения относительных энергий отдельных конформаций в резуль-

Расчетные конформационные (град.) и энергетические (ккал/моль) параметры* оптимальных форм $\text{сусло}[(D-Ala-Lac-Ala-D-Lac)_i]$ с осью симметрии 2-го порядка и всевозможными водородными связями типа $i \leftrightarrow i+1$

| Номер конформации | $D-A^i A^i$ ($i=1,5$) | | | $Lac^i A^i$ ($i+1=2,6$) | | | $Ala^i A^i$ ($i+2=3,7$) | | | $D-Lac^i A^i$ ($i+3=4,8$) | | | $E_{\text{общ}}$ | $E_{\text{нв}}$ | $E_{\text{тор}}$ | $E_{\text{эл}}$ | $E_{\text{вс}}$ |
|-------------------|----------------------------|--------|----------|------------------------------|--------|----------|------------------------------|--------|----------|--------------------------------|--------|----------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | φ | ψ | ω | φ | ψ | ω | φ | ψ | ω | φ | ψ | ω | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 59 | -112 | 179 | -64 | -38 | 177 | 50 | 30 | 178 | 141 | -47 | -178 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | -50 | -72 | 180 | -88 | 53 | -179 | 47 | 68 | 179 | 88 | -56 | -177 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 44 | -131 | -179 | -84 | 56 | 179 | 48 | 66 | 180 | 86 | -52 | -178 | 11,8 | 13,6 | -0,7 | -1,1 | 0 |
| 4 | -43 | -63 | 179 | -85 | 59 | -179 | -50 | 112 | -179 | 126 | -47 | 180 | 16,5 | 16,6 | -0,6 | 0,4 | 0,1 |
| 5 | 74 | -50 | -177 | -158 | -20 | -179 | 53 | 31 | 179 | 140 | -45 | 180 | 16,5 | 14,2 | 1,0 | 1,1 | 0,2 |
| 6 | -50 | -70 | -178 | -87 | 52 | 178 | 49 | 49 | 179 | 89 | -52 | -179 | 19,4 | 19,5 | 0,5 | -0,5 | -0,1 |
| 7 | 46 | -123 | -177 | -84 | 52 | 179 | -63 | 102 | 177 | 64 | 37 | 179 | 20,0 | 20,5 | 0,6 | -1,2 | 0,1 |
| 8 | 46 | -123 | -177 | -84 | 52 | 179 | -63 | 102 | 177 | 64 | 37 | 179 | 20,9 | 22,0 | -0,4 | -0,9 | 0,2 |
| 9 | -53 | -56 | -179 | -90 | 43 | 180 | 51 | 33 | -179 | 84 | -55 | -177 | 23,8 | 20,1 | 1,9 | 1,6 | 0,2 |
| 10 | -56 | 112 | 179 | 55 | 41 | -179 | -45 | 138 | 179 | 84 | -55 | -177 | 26,0 | 25,0 | 0,9 | 0,1 | 0 |
| 11 | 62 | -96 | 180 | -146 | 33 | 180 | -48 | 137 | 180 | 84 | -54 | -179 | 27,9 | 25,2 | 1,6 | 0,9 | 0,2 |
| 12 | 55 | -116 | -179 | -59 | -43 | -179 | -77 | 56 | -179 | 156 | 2 | -178 | 32,0 | 28,6 | 4,9 | 4,4 | 0,1 |
| 13 | 45 | -126 | -177 | -85 | 58 | -179 | -53 | 109 | 179 | 129 | -44 | -178 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 14 | -49 | -127 | -172 | -88 | 51 | 177 | -64 | 47 | -179 | 86 | -44 | -178 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 15 | 49 | -127 | -172 | -88 | 51 | 177 | -64 | 47 | -179 | 86 | -44 | -178 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 16 | 59 | -108 | -172 | -63 | -38 | -176 | -47 | 136 | 177 | 83 | -50 | -179 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 17 | 60 | -99 | 180 | -153 | 34 | -176 | 56 | 29 | 179 | 63 | 39 | -177 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 18 | -44 | -62 | -177 | -85 | 58 | 177 | 59 | -105 | -177 | -54 | -39 | -179 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 19 | 60 | -108 | -173 | -64 | -41 | -177 | -51 | 133 | 180 | 83 | -53 | -178 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 20 | 60 | -108 | -173 | -64 | -41 | -177 | -51 | 133 | 180 | 83 | -53 | -178 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 21 | 61 | -113 | -177 | -58 | -36 | -176 | -71 | 109 | -179 | 139 | -41 | -179 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 22 | 57 | -114 | 180 | -65 | -41 | 178 | 47 | 29 | 179 | 65 | 34 | -179 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 23 | 59 | -95 | 180 | -148 | 35 | 179 | -62 | 103 | -179 | 109 | 15 | -177 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |
| 24 | -57 | -29 | -179 | -55 | -39 | 180 | -73 | 83 | 178 | 178 | 15 | -177 | 32,1 | 30,5 | 4,0 | 0,7 | -0,1 |

* Вследствие наличия в структуре ось симметрии 2-го порядка конформационные параметры приведены только для половины молекулы. Энергетические параметры самой выгодной конформации приняты за нуль. Отсчет углов вращения φ, ψ, ω дан в соответствии с номенклатурой IUPAC — IUB [14].

Расчетные значения углов вращения боковых цепей* (град.) и энергии (ккал/моль) оптимальных форм *cyclo[-(D-Pe-Lac-Pe-D-Hyi)₄-]*

| Номер конформации | D-Pe ¹ | | Pe ³ | | D-Hyi ⁴ | D-Pe ⁵ | | Pe ⁷ | | D-Hyi ⁸ | E _{общ} молекулы | E _{общ} остоста (табл.3) |
|-------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | χ ¹ | χ ² | χ ¹ | χ ² | χ | χ ¹ | χ ² | χ ¹ | χ ² | χ | | |
| 1 | -179 | 180 | -174 | 178 | 180 | 59 | 180 | -60 | 180 | 179 | 0 | 0 |
| 2 | -60 | 180 | 59 | 179 | 180 | 179 | -180 | 180 | 180 | 60 | 13,8 | 11,8 |
| 3 | 176 | -179 | -173 | 176 | 180 | 58 | 179 | -59 | 179 | 179 | 23,8 | 16,5 |
| 4 | 66 | 176 | -156 | 177 | 61 | 66 | 176 | -156 | 177 | 61 | 17,2 | 16,5 |
| 5 | 59 | 180 | -59 | 180 | -61 | 178 | 180 | 180 | 180 | 180 | 17,6 | 19,4 |
| 6 | 180 | 180 | 180 | 180 | 60 | -179 | 180 | 179 | 180 | -60 | 27,1 | 20,0 |
| 7 | 180 | 180 | -178 | 180 | 180 | 60 | 180 | -59 | 180 | 60 | 14,4 | 20,9 |
| 8 | 180 | 180 | 179 | 180 | 60 | 60 | 180 | -60 | 180 | 59 | 5,5 | 23,8 |
| 9 | 180 | 180 | -175 | 178 | 63 | 179 | 180 | -178 | 180 | 179 | 33,6 | 26,0 |
| 10 | 158 | -178 | -55 | -172 | 73 | 158 | -178 | -55 | -172 | 73 | 29,9 | 27,9 |
| 11 | 62 | 61 | -60 | -60 | 60 | 180 | 180 | -177 | 179 | 60 | 36,2 | 32,0 |
| 12 | 60 | 180 | -61 | 179 | -60 | 179 | 179 | -179 | 180 | 60 | 29,0 | 32,1 |

* Отсчет углов вращения χ дан в соответствии с номенклатурой IUPAC - IUB [14]. Концевые метильные группы боковых цепей описывались сферами эффективного радиуса [15], поэтому для них соответствующие значения углов вращения не уточнялись.

Таблица 5

Расчетные значения усредненных вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов* (Гц) *cyclo[-(D-Pe-Lac-Pe-D-Hyi)₄-]*

| № конформации | Конформационный тип | ⟨ ³ J(NH-CH)⟩ | | ⟨ ³ J(C ^α H-C ^β H)⟩ | | | E _{общ} ккал/моль |
|---------------|---|--------------------------|-----------------|--|-----------------|--------------------|----------------------------|
| | | D-Pe ^{1,5} | Pe ⁷ | D-Pe ^{1,5} | Pe ⁷ | D-Hyi ⁸ | |
| | | | | | | | |
| 1 | <i>cyclo[-(P-R-L-P-R-B-L-P)₂-]</i> | 5,7 | 8,2 | 9,3 | 9,1 | 16,0 | 0 |
| 2 | <i>cyclo[-(P-B-L-P-R-B-B-P)₂-]</i> | 4,5 | 5,0 | 2,5 | 2,5 | 9,2 | 13,8 |
| 3 | <i>cyclo[-(P-R-L-P-R-B-L-P)₂-]</i> | 6,6 | 8,3 | 9,3 | 9,2 | 16,0 | 23,8 |
| 4 | <i>cyclo[-(P-B-B-L)₄-]</i> | 1,4 | 4,0 | 15,8 | 6,5 | 16,0 | 17,2 |
| 5 | <i>cyclo[-(R-B-L-L-B-L-B-P)₂-]</i> | 8,6 | 4,8 | 9,3 | 9,3 | 9,2 | 17,6 |
| 6 | <i>cyclo[-(P-B-B-P-P-R-B-L)₂-]</i> | 3,2 | 4,0 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 27,1 |
| 7 | <i>cyclo[-(P-B-B-P-R-B-L-P)₂-]</i> | 4,6 | 5,0 | 9,2 | 9,3 | 9,2 | 14,4 |
| 8 | <i>cyclo[-(P-B-B-L-P-R-B-P)₂-]</i> | 2,3 | 2,7 | 9,2 | 9,2 | 2,6 | 5,5 |
| 9 | <i>cyclo[-(P-B-L-L-R-B-P-R)₂-]</i> | 5,2 | 8,6 | 2,5 | 2,4 | 9,2 | 33,6 |
| 10 | <i>cyclo[-(P-R-B-P)₄-]</i> | 3,5 | 2,0 | 0,2 | 15,8 | 0,9 | 29,9 |
| 11 | <i>cyclo[-(P-R-B-L-P-R-L-P)₂-]</i> | 3,4 | 6,5 | 9,1 | 9,2 | 2,5 | 36,2 |
| 12 | <i>cyclo[-(P-B-B-L-R-R-B-L)₂-]</i> | 5,9 | 4,6 | 9,2 | 9,2 | 2,5 | 29,0 |

* Константы ³J_{NH-CH} и ³J_{C^αH-C^βH} рассчитывались по формулам, приведенным в работах [16] и [17] соответственно.

тате взаимодействия боковых цепей между собой и с циклическим остовом молекулы. Поиск предпочтительных форм среди ряда других возможных состояний, отброшенных по критериям *l_i* и *E_{общ}*, привел к нереальным по энергии структурам. Представленные в табл. 3 конформации характеризуются наличием оси симметрии 2-го, а также 4-го (формы 4 и 10) порядков и системой из восьми водородных связей N-H...O=C, образованной амидными группами с вовлечением пар остатков 1 и 14, 3 и 16, 5 и 2, 7 и 4, 9 и 6, 11 и 8, 13 и 10, 15 и 12; средняя длина водородной связи N...O - 1,85 Å. Формы остоста с осью симметрии 4-го порядка заметно проигрывают по энергии самым выгодным конформациям с осью 2-го порядка. Дополнительный анализ показал, что расчетные φ, ψ-углы энергетически вероятных форм основной цепи гексадекаизолейциномицина отвечают областям низкой энергии.

Окончательная сборка пространственной структуры ионофора осуществлялась на основе 12 возможных конформационных состояний основной цепи молекулы (табл. 3) с широким перебором различных сочетаний (по

Экспериментальные (^1H -ЯМР) [3] значения усредненных вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов (Гц) *cis*[-(*D*-Ile-Lac-Ile-*D*-Hyl) $_4$]*

| Растворитель | $\langle J(\text{NH}-\text{CH}) \rangle$ | | $\langle J(\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}) \rangle$ | | |
|---|--|-----|---|------|---------------|
| | <i>D</i> -Ile | Ile | <i>D</i> -Ile | Ile | <i>D</i> -Hyl |
| CDCl_3 | 7,7 | 6,5 | 9,5 | 8,9 | 2,9 |
| $\text{CDCl}_3 + \text{Cs}^+$ | 4,0 | 4,5 | 8,9 | 10,1 | 2,3 |
| $\text{CDCl}_3 + (\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ | 4,5 | 5,0 | 8,8 | 10,4 | 2,3 |
| $\text{CDCl}_3 + \text{ацетилхолин}$ | 4,8 | 4,6 | 8,9 | 10,6 | 2,3 |

* В растворе реализуется конформация с осью четвертого порядка.

72 на каждый вариант) наиболее вероятных ориентаций боковых цепей остатков Ile и Hyl. Для каждой оптимальной формы остова было отобрано несколько наиболее вероятных по предварительной энергетической оценке ориентаций для последующего уточнения по углам вращения основной и боковой цепей. Как видно из табл. 4, значения двугранных углов φ , ψ и ω основной цепи гексадекаизолейциномицина меняются незначительно (на 2–3°) при учете влияния боковых цепей остатков Ile и Hyl. Вместе с тем взаимодействие боковых цепей между собой и с основной цепью может в отдельных случаях (например, у формы 8) заметно менять энергетическую предпочтительность расчетных структур циклической основной цепи. В основном форма 1 сохранила свое лидирующее положение в энергетическом распределении предполагаемых конформаций ионофора; форма 8 заняла второе место. Причем, как и в случае модельного остова, возможность реализации гексадекаизолейциномицина в свободной форме с осью симметрии 4-го порядка (формы 4 или 10) менее вероятна.

Как уже отмечалось, полученные для растворов данные ^1H -ЯМР указывают на достаточно близкое топологическое сходство пространственной структуры исследуемого соединения в свободной форме и в комплексе с ионами Cs^+ , $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ и ацетилхолином [3]. Наблюдаемые при комплексобразовании изменения констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ (в среднем 2,5 Гц) могут отвечать сравнительно небольшим различиям в величинах двугранных углов φ (~20°). Причем характер ЯМР-спектров, указывающий на существование браслетной формы с осью симметрии 4-го порядка, может быть также интерпретирован (по крайней мере для свободного ионофора) наличием вытянутой конформации с осью 2-го порядка, обладающей быстрой круговой конверсией циклического остова. При такой конверсии должен иметь место периодический обмен конформационными состояниями между двумя парами диаметрально противоположных тетрадеципептидных фрагментов. Иными словами, молекула может находиться в двух изоэнергетических (вырожденных) состояниях, разделенных небольшим барьером и характеризующихся большой частотой взаимного перехода. Следствием этого будет соответствующее усреднение экспериментальных констант сопоставимых остатков соседних фрагментов.

В табл. 5 и 6 приведены расчетные усредненные значения констант $^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ и $^3J_{\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}}$ оптимальных конформаций гексадекаизолейциномицина, а также соответствующие экспериментальные ЯМР-данные для свободной и комплексной форм исследуемого ионофора в растворе. Согласно табл. 5, в основном две формы (1 и 8) могут представлять конформационные состояния свободного ионофора. Форма 1 самая выгодная по потенциальной энергии. Форма 8 имеет преимущество по энтропийному фактору: значения углов φ , ψ *L*- и *D*-остатков отвечают соответственно левой и правой частям конформационной карты, характеризующимся большими площадями разрешенных низкоэнергетических областей. Аналогичная тенденция была установлена ранее для серии депептидных комплексов валиномициновой группы [4–6, 11]. Кроме того, форма 8 характеризуется расчетными усредненными значениями констант спин-спинового взаимодействия, близкими к экспериментальным для комплексных форм.

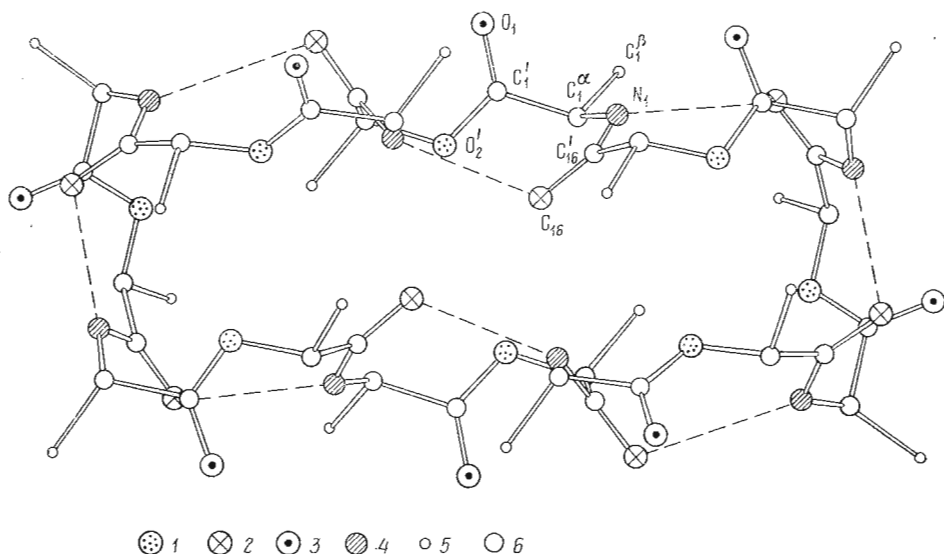


Рис. 2. Расчетная конформация гексадеканизолейциномицина с осью симметрии 2-го порядка – форма 1. 1 – атомы кислорода основной цепи, 2 – сложноэфирные карбонильные кислороды, 3 – амидные карбонильные кислороды, 4 – атомы азота, 5 – C^{β} -атомы, 6 – атомы углерода основной цепи. Штриховые линии – водородная связь

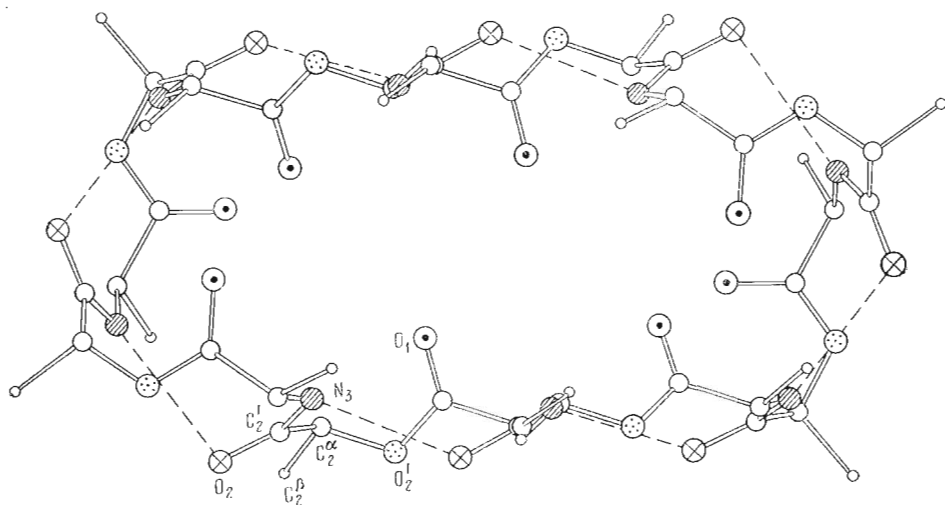


Рис. 3. Расчетная конформация гексадеканизолейциномицина с осью симметрии 2-го порядка – форма 8. См. подпись к рис. 2

Такое сопоставление вполне правомерно, если предположить, что усредненное состояние циклически пульсирующей вытянутой свободной формы имитирует характерную для комплекса стабилизированную браслетную структуру с осью симметрии 4-го порядка. И наконец, нельзя исключить возможность резкого повышения энергетической предпочтительности симметричных состояний 4 или 10 при образовании комплексов с ионами. На рис. 2–5 показана пространственная организация скелета циклической основной цепи (включая C^{β} -атомы) форм 1, 8, 4 и 10. Конформации 1 и 8 (рис. 2, 3) имеют вытянутую форму с осью симметрии 2-го порядка, стабилизированную восемью внутримолекулярными водородными связями $N-H \cdots O=C$ (типа 4→1), образованными амидными группами; каждая такая связь замыкает 10-членный цикл. У формы 1 (рис. 2) свободные сложноэфирные карбонилы в основном ориентированы наружу. Аминокислотные остатки *D*-Пе^{5,13} и *L*-Пе^{7,15} располагаются в угловых изгибах

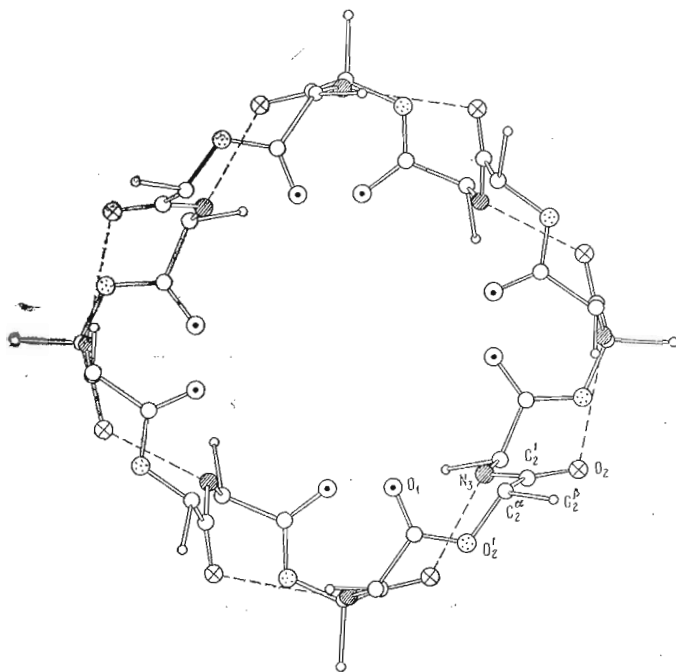


Рис. 4. Расчетная конформация гексадеканолойциномицина с осью симметрии 4-го порядка – форма 4. См. подпись к рис. 2

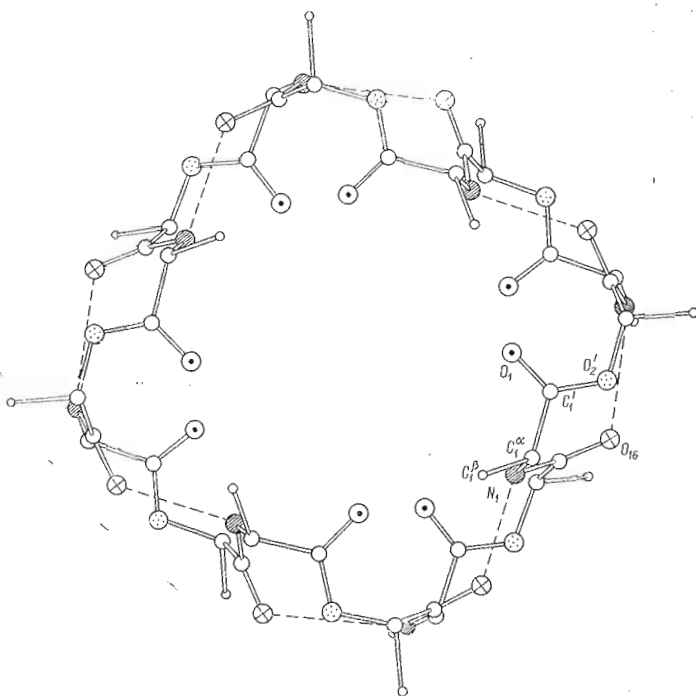


Рис. 5. Расчетная конформация гексадеканолойциномицина с осью симметрии 4-го порядка – форма 10. См. подпись к рис. 2

вытянутой овальной структуры; их боковые цепи имеют характерное внешнее псевдоэкваториальное расположение. Напротив, у формы 8 (рис. 3) все восемь сложноэфирных карбоксильных кислорода направлены внутрь молекулы, образуя эллипсоидальную полость с отрицательно заряженной поверхностью. Боковые радикалы оксикислотных остатков D -Нук^{4,12} и Лас^{8,14} ориентированы псевдоэкваториально со стороны угловых изгибов,

остальные расположены по периферии с преимущественной псевдоаксиальной ориентацией. Пространственная организация форм 4 и 10 (рис. 4, 5) характеризуется наличием симметрии 4-го порядка и относится в классическому браслетному типу с внутренней гидрофильной сферической полостью, выстланной восемью отрицательно заряженными атомами кислорода сложноэфирных карбониллов, и внешней гидрофобной поверхностью. В форме 4 боковые цепи остатков *D*-Ну1 расположены псевдоэкваториально, *D*-Пе — псевдоаксиально, остальные занимают промежуточные положения. В форме 10 боковые радикалы остатков Lac и *D*-Ну1 принимают преимущественно псевдоэкваториальную ориентацию, а *D*-Пе и *L*-Пе — псевдоаксиальную. Рассмотрим кратко для найденных структур 1, 8, 4, 10 основные стереохимические особенности, определяющие ионофорные свойства исследуемого соединения. Как уже упоминалось, у формы 1, отличающейся внешним расположением сложноэфирных карбонильных лигандов, отсутствует характерная для комплексного состояния молекулярная полость. Такая форма конформационно не подготовлена для образования комплексов с ионами. Вследствие гидрофильности поверхности она может быть наиболее стабильна в средах с относительно высокой полярностью.

В конформации 8 внутренний, ограниченный ван-дер-ваальсовыми поверхностями атомов кислорода свободный объем имеет размеры вдоль главных осей 7,2 и 1,2 Å. Для эффективного захвата сколько-нибудь объемного катиона сложноэфирными карбонильными лигандами такая полость нуждается в дополнительной конформационной подстройке, которая может быть реализована за счет более симметричного переходного состояния между двумя вырожденными структурами. Только в форме с цилиндрической симметрией обеспечиваются необходимые условия для одновременного (данные ИК- и ЯМР-спектроскопии [2, 3, 8]) взаимодействия свободных карбониллов с захваченными ионами. Свободная форма 8, характеризующаяся гидрофобной поверхностью, может быть наиболее предпочтительной в неполярных растворах. Она же, по всей вероятности, существует и в кристалле; на вытянутый характер кристаллической формы гексадеканзольципомидина, как уже отмечалось, косвенно указывают экспериментальные данные по параметрам кристаллической ячейки (см. табл. 1).

И наконец, относящиеся к браслетному типу состояния 4 и 10 с конформационной точки зрения наиболее подготовлены для реализации в комплексе с ионами подходящего размера. Стабилизация этих состояний при комплексообразовании может осуществляться за счет дипольных взаимодействий ориентированных внутрь свободных карбониллов с расположенным в центре катионом. При этом взаимодействующие с катионом атомы кислорода располагаются в вершинах декаэдра, позволяющего вписать сферу эффективного радиуса 2,3–2,4 Å. Полученные размеры молекулярной полости форм 4 и 10 занимают промежуточное положение между размерами эффективно связываемых исследуемым ионофором катионов Cs⁺ (*r* 1,65 Å) и Me₆N⁺ (~3,3 Å). Этот факт предполагает дополнительную конформационную подстройку координационной сферы под размер связываемого иона при комплексообразовании за счет небольших поворотов карбонильных лигандов. При этом экранировка центрального катиона от взаимодействия с окружающей средой будет осуществляться внешней гидрофобной оболочкой браслетной структуры. Кроме того, в случае комплексов с протоцированными формами тетраметиламмония и ацетилхолина нельзя исключить возможность лишь частичного внедрения указанных органических катионов (например, за счет концевой N-метильной группы с *r* ~ 2,3 Å) в полость ионофора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авогний Г. Я., Фомина Л. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биорг. химия, 1978, т. 4, № 5, с. 581–589.
2. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембранно-активные комплексоны. М.: Наука, 1974.

3. Фопина Л. А., Авотинь Г. Я., Балашова Т. А., Старовойтова Н. В., Селявина Л. Б., Савелов И. С., Быстров В. Ф., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 9, с. 1285–1302.
4. Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Smith G. D., Weeks C. M., Duax W. L. Biopolymers, 1980, v. 19, p. 1517–1534.
5. Duax W. L., Smith G. D., Weeks C. M., Pletnev V. Z., Galitsky N. M. Acta crystallogr., 1980, v. B36, p. 2651–2654.
6. Karle I. L. J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 4379–4386.
7. Ivanov V. T., Fopina L. A., Savelov I. S., Demina A. M., Glavachek J., Sychov S. V., Irhin A. I., Karplanskaya M. B., Melnik E. I., Ovchinnikov Yu. A. In: Proc. V Amer. Rept. Sympos. / Eds Gross E., Meienhofer I. Pierce. Chem. Comp., Rockford, Illinois, 1979, p. 655–663.
8. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. The proteins / Eds Neurath H., Hill R. S. N. Y.: Acad. Press, 1982, v. 5, p. 310–642.
9. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Лэнгс Д. А., Дюкс В. Л. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 1, с. 5–20.
10. Васильев А. Д., Каролюк А. П., Шишова Т. Г., Тищенко Г. Н., Симонов В. И. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 9, с. 1157–1164.
11. Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. Biopolymers, 1979, v. 18, p. 2145–2166.
12. Плетнев В. З., Попов Е. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1970, с. 991–995.
13. Попов Е. М., Мельников П. Н. Биоорган. химия, 1979, т. 5, № 6, с. 828–847.
14. IUPAC – IUB Commission on Biochemical Nomenclature.– Eur. J. Biochem., 1977, v. 74, p. 1–6.
15. Pletnev V. Z., Kadymova F. A., Popov E. M. Theor. Chem. Acta, 1974, v. 35, p. 93–96.
16. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. Tetrahedron, 1973, v. 29, p. 873–877.
17. Williamson K. L., Johnson W. S. J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 4623.

Поступила в редакцию
3.IV.1984

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF CYCLOHEXADECADEPSIPEPTIDE IONOPHORE *CYCLO[-(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)₄-]*

POPOVICH V. A., ZAITSEV O. I., PLETNEV V. Z.

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

The conformational states of ionophore, hexadecaisoleucinomycin, have been found by computational methods based on the atom-atom potential functions. The calculation of the optimal forms has been performed by potential energy minimization procedure taking into account all types of intramolecular interactions. The ionophore in the free state adopts an extended conformation stabilized by eight intramolecular 4→1 hydrogen bonds. It is characterized by the presence to the two-fold symmetry axis and inward orientation of the free ester carbonyls. The conformational parameters have been also determined for probable bracelet-type structures of the cation complexes. The latter have the 4-fold symmetry axis, hydrophilic molecular cavity and hydrophobic outer surface.