



УДК 547.962:541.63

© 1991 г.

Г. В. Никифорович, И. Т. Лиеня, В. М. Цейтин,
М. Д. Шендерович, С. Г. Галактионов**

КОНФОРМАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ АНАЛОГОВ ТЕТРАГАСТРИНА

*Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига;
ВНИИ микробиологических производств, Минск

Методом теоретического конформационного анализа получены наборы низкоэнергетических конформаций активного аналога тетрагастрина $\text{Woc-Trp-Leu-Asp-Phe-NH}_2$ и двух конкурентных антагонистов — $\text{Woc-Trp-Leu}\psi(\text{CH}_2\text{NH})\text{-Asp-Phe-NH}_2$ и $\text{Woc-Trp-Leu-Asp-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$. Выделены группы структур трех аналогов, допускающие пространственное совмещение существенных для связывания с рецепторами остатков Trp, Asp и Phe. В качестве модели «конформаций связывания» с рецепторами гастрина отобраны три геометрически подобные конформации исследуемых пептидов с наименьшими энергиями. Пространственная структура остова в этих конформациях близка к витку α -спирали. Обсуждается согласие этой модели с данными о соотношении структура—активность для аналогов тетрагастрина. Исследована ориентация предлагаемых конформаций связывания в двухфазной системе «вода — липофильная среда».

Структурно-функциональные отношения в ряду аналогов молекулы тетрагастрина — регулятора уровня кислотности желудка, представляющего собой С-концевой тетрапептид ($\text{Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2$) молекулы гастрина — начали исследоваться более 20 лет тому назад (см., например, [1, 2]). Эти исследования базировались на результатах неидентифицированных биологических тестов, без отдельной оценки «внутренней» активности аналога и степени его сродства к предполагаемым специфическим рецепторам. Была предложена, в частности, схематическая «модель» конформации, характерной для молекулы тетрагастрина при связывании с рецепторами — структура, в которой боковая цепь остатка Asp находится по одну, а боковые цепи остальных остатков — по другую сторону пептидного остова. Эта модель «конформации связывания» тетрагастрина была в целом подтверждена работой [3], использовавшей методы теоретического конформационного анализа.

В последние годы, однако, появились многочисленные работы, в которых получены весьма надежные оценки сродства ряда аналогов тетрагастрина к специфическим рецепторам с применением меченых препаратов гастрина. Среди исследованных аналогов обнаружены конкурентные антагонисты тетрагастрина, полученные модификацией пептидных связей и обладающие таким же сродством к рецепторам, что и природное соединение [4, 5], а также аналоги — агонисты с высоким сродством [6, 7]. Таким образом, появилась возможность вновь, на основе более современных данных поставить вопрос о предполагаемой конформации связывания молекулы тетрагастрина со специфическими рецепторами, которая должна обладать сходным пространственным расположением функционально важных групп и содержаться в наборе низкоэнергетических конформаций аналогов, в том числе и конкурентных антагонистов, с высоким уровнем сродства к рецепторам.

В качестве упомянутых аналогов в настоящей работе были выбраны три типа Woc-производных молекулы тетрагастрина с заменой остатка Met на Leu, не влияющей на функциональные свойства молекулы [1, 2]. Как следует из табл. 1, эти аналоги обладают примерно одинаковым вы-

Оценка сродства некоторых Вос-производных тетрагастрина к рецепторам гастрина

Номер соединения	Соединение *	IC ₅₀ **, мкМ	Литература
(1)	Вос-Trp-Leu-Asp-Phe-NH ₂	0,5	[4]
(2)	Вос-βAla-Trp-Leu-Asp-Phe-NH ₂	0,05	[6]
(3)	Вос-Trpψ(CH ₂ NH)-Leu-Asp-Phe-NH ₂	0,3	[4]
(4)	Вос-Trp-Leuψ(CH ₂ NH)-Asp-Phe-NH ₂	0,25	[4]
(5)	Вос-Trp-gLeu-DAsp-m(R, S)Phe-NH ₂	1,2	[7]
(6)	Вос-Trp-gNle-DAsp-CO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	110	[7]
(7)	Вос-Trp-gNle-DAsp-CO-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	15	[7]
(8)	Вос-Trp-Leu-Aspψ(CH ₂ NH)-Phe-NH ₂	5	[4]
(9)	Вос-Trp-Leu-gAsp-m(R, S)Phe-NH ₂	0,09	[7]
(10)	Вос-Trp-Leu-Asp-NH-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	1	[6]
(11)	Вос-Trp-Leu-Asp-O-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	0,75	[5]

* Нестандартные обозначения аминокислот: βAla—β-аланин; ψ(CH₂NH)—псевдопептидные производные с заменой пептидной связи на нерасщепляемую связь CH₂-NH; gAsp, gNle—гем-диаминопроизводные аспарагина и норлейцина; m(R, S)Phe—рацемат, содержащий два диастереоизомера фенилаланина.

** Величины IC₅₀ определены из кривых ингибирования разными пептидами связывания меченого гастрина.

соким сродством к рецепторам тетрагастрина; речь идет об аналогах Вос-Trp-Leu-Asp-Phe-NH₂ (соединение (1) табл. 1), Вос-Trp-Leuψ(CH₂NH)-Asp-Phe-NH₂ (соединение (4) табл. 1) и Вос-Trp-Leu-Asp-O-CH₂-CH₂-C₆H₅ (соединение (11) табл. 1). Отметим, что если аналог (1) — «стандартный» агонист тетрагастрина, то аналоги (4) и (11) — его конкурентные антагонисты [4, 5].

Для всех трех аналогов был проведен теоретический конформационный анализ, позволивший выявить все низкоэнергетические структуры пептидного остова. Используемые потенциальные функции межатомных взаимодействий и технические детали расчета описаны ниже в методической части; общая схема расчета состояла в рассмотрении всех сочетаний локальных минимумов потенциальных карт дипептидных единиц аминокислотных остатков: *B* ($\varphi \sim -140^\circ$, $\psi \sim 140^\circ$), *R* ($\varphi, \psi \sim -60^\circ$) и *L* ($\varphi, \psi \sim 60^\circ$) — с одновременным нахождением энергетически оптимальных значений двугранных углов боковых цепей χ_i , Вос-группы θ_1 и θ_2 , а также углов $\tau_1 - \tau_4$ для аналога (11) по алгоритму [3] (обозначения углов см. на рис. 1). Для учета возможной инверсии у пирамидального атома азота группы CH₂NH аналога (4) рассматривались оба «крайних» инвертомера, различающиеся выводом атома водорода из плоскости этой группы на $\pm 120^\circ$ (отсчет от *транс*-конформации по связи C^α — CH₂), т. е. расчет проводился фактически для двух аналогов: (4+) и (4-).

Результаты расчета суммированы в табл. 2, где описаны все низкоэнергетические конформации остова рассматриваемых аналогов. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что для этих сравнительно небольших пептидов расчет предсказывает в качестве низкоэнергетических конформаций остова не только полностью вытянутые (типа *BBBB*), но и свернутые, типа α -спирали (*RRRR*). Данные табл. 2 в отношении аналога (1) находятся в хорошем согласии с результатами ранних расчетных работ [3] и [8], где использованы иные системы потенциальных функций межатомных взаимодействий, а также с более поздней расчетной работой [9]: во всех этих случаях для молекулы тетрагастрина также было предсказано наличие вытянутых и спиральных структур, причем с преобладанием спиральных либо включающих в себя конформации остова типа *R* для отдельных остатков. (Самые первые расчетные исследования рассматривали для молекулы тетрагастрина либо только вытянутые [10], либо только спиральные конформации [11].)

Низкоэнергетические конформации аналога (1), описанные в табл. 2, не противоречат также приводимым в литературе данным спектроскопического исследования молекулы тетрагастрина в различных растворите-

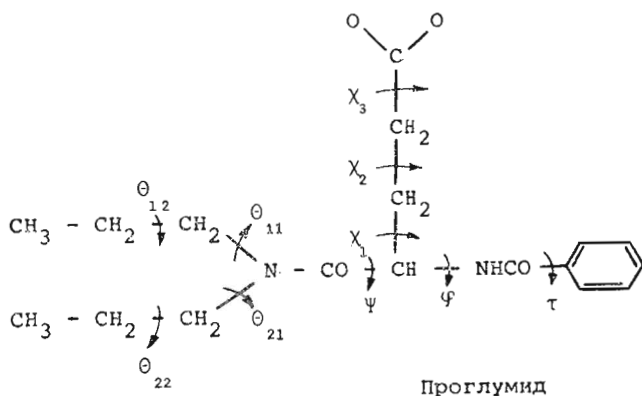
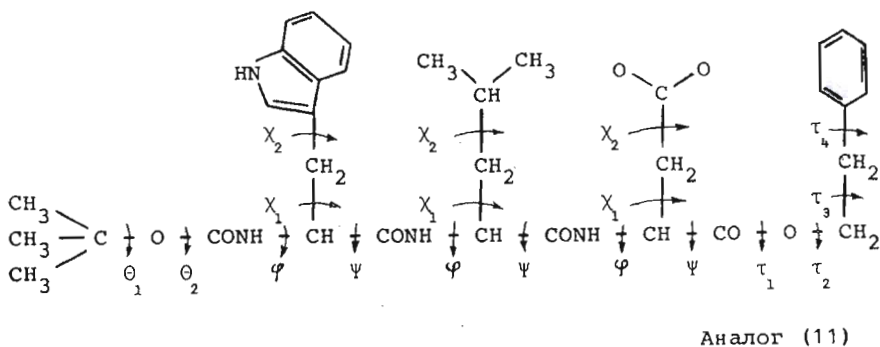
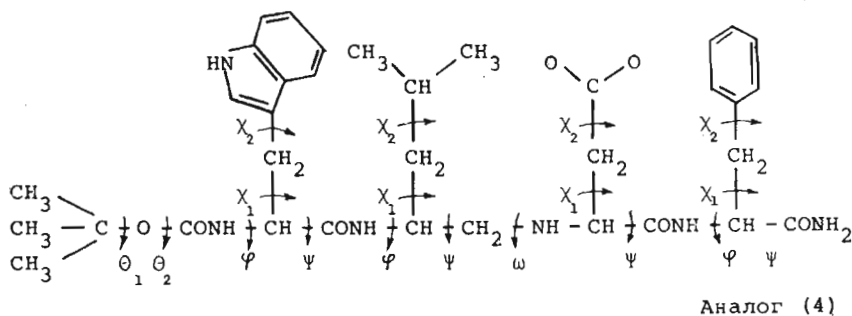
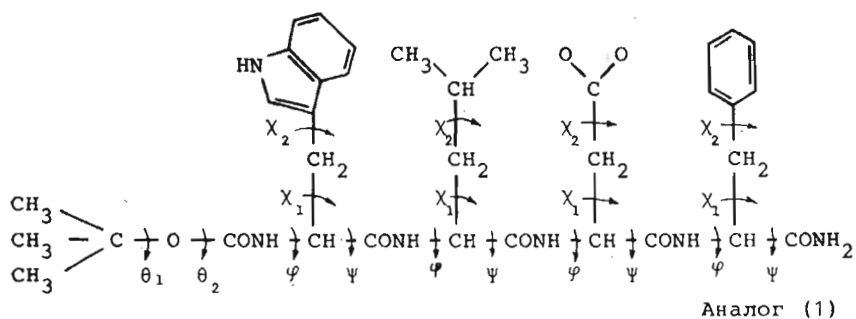


Рис. 1. Схематическое изображение рассматриваемых аналогов тетрагастрина и молекулы проглумида

лях [12—15]. Все эти работы, выполненные методами как спектроскопии КД [14], так и ^1H -ЯМР [12, 15] или ^{13}C -ЯМР [13], указывают на множественность конформаций тетрагастрина в растворе, характеризуя усредненную наблюдаемую структуру как статистический клубок с теми или иными особенностями. В работе [16] методами ^1H -ЯМР-спектроскопии продемонстрировано сходство пространственных структур аналогов (1) и (4) в диметилсульфоксиде: видно, что многие низкоэнергетические конформации этих аналогов, описанные в табл. 2, также сходны между собой, если судить по значениям двугранных углов остова. В той же

Низкоэнергетические конформации остова Вос-производных аналогов тетрааэтрина

Аналог	Номер конформации	Остов	Вос		Ттр		Leu		Asp			Phe/-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅			ΔE, ккал/моль
			θ ₁	θ ₂	φ	ψ	φ	ψ	ω	φ	ψ	φ/τ ₁	ψ/τ ₂	τ ₃	
(1)	1	RRRL	72	126	-104	-61	-100	-13	-95	-26	52	38	—	—	0,00
	2	RRRB	51	96	-126	-65	-99	-17	-92	-33	-138	141	—	—	1,90
	3	BBRL	58	-99	-119	138	-121	163	-83	-38	52	38	—	—	4,50
	4	RRBB	50	89	-133	-61	-102	149	-109	149	-139	126	—	—	4,96
	5	BBBB	57	-100	-118	140	-123	132	-95	143	-130	124	—	—	6,09
	6	BRRL	58	-99	-128	135	-115	-55	-137	139	-100	-17	—	—	7,28
	7	RLRL	52	95	-131	62	59	34	-95	-33	51	39	—	—	7,40
	8	BBBR	58	-99	-116	140	-122	131	-96	141	-126	-52	—	—	7,70
	9	RRRR	55	-103	-119	-57	-118	-56	-123	-54	-142	-54	—	—	8,10
(4+)	1	RRRB	62	103	-82	-26	-97	-18	76	-41	-128	105	—	—	0,00
	2	RRRR	65	110	-77	-31	-96	-13	-78	-40	-89	-34	—	—	0,81
	3	BBBB	52	95	-128	-62	-121	45	-94	134	-129	125	—	—	0,93
	4	BRRB	62	100	-132	143	-109	-22	-78	-33	-118	100	—	—	1,89
	5	BRRL	57	-99	-131	158	-124	-34	-92	-25	53	37	—	—	2,14
	6	BBRB	57	-100	-114	137	-120	145	-81	-32	-125	127	—	—	2,77
	7	RRBB	59	98	-135	141	-117	-45	-88	142	-123	21	—	—	2,99
	8	RRBR	66	111	-84	-21	-113	-50	-98	119	-100	-6	—	—	3,48
	9	BBBB	60	-97	-125	127	-115	-36	-84	-37	-90	-19	—	—	3,66
(4-)	1	BBBB	57	-101	-114	139	-112	149	-79	143	-128	30	—	—	0,00
	2	RRBB	66	111	-80	-28	-101	-46	-103	140	-128	24	—	—	1,95
	3	RRBB	61	99	-128	103	-106	-44	-100	147	-136	31	—	—	2,75
	4	BBBB	66	-92	-110	-52	-109	79	-90	147	-133	29	—	—	5,15
(11)	1	RBR	64	100	-121	-58	-117	16	85	-14	-173	120	—	—	0,00
	2	BBR	57	-100	-127	144	-132	140	-83	-30	-172	159	—	—	0,40
	3	BBB	71	123	-109	-56	-130	25	92	133	-178	108	—	—	1,39
	4	BBR	57	-101	-131	143	-93	-26	-96	-45	-178	160	—	—	4,75
	5	BLR	50	93	-126	54	-58	44	-69	-46	178	-150	—	—	4,70
	6	BLB	49	93	-126	56	57	54	-87	135	-179	109	—	—	4,98
	7	BLR	68	120	-113	42	-59	39	-70	-43	177	-152	—	—	5,41
	8	RBR	58	-98	-100	-47	-139	137	-78	-32	-173	161	—	—	5,44
	9	BBB	57	-100	-129	143	-121	27	-96	129	-177	107	—	—	5,65

работе отмечается сравнительно малое отклонение группы CH_2NH аналога (4) от плоской *транс*-конформации, что полностью соответствует приводимым в табл. 2 значениям угла ω .

Таким образом, конформации табл. 2, по-видимому, соответствуют реальному спектру низкоэнергетических конформаций рассматриваемых аналогов и могут быть использованы для сравнения с целью поиска конформации, характерной для связывания этих аналогов с рецепторами. Предполагается, что для всех аналогов в такой конформации группы, наиболее важные для связывания, должны быть расположены в пространстве сходным образом. Поэтому необходимым предварительным этапом процедуры сравнения следует считать анализ данных по связыванию с рецепторами различных аналогов тетрагастрина с тем, чтобы выделить функциональные группы, необходимые для связывания.

Для такого анализа мы использовали данные по связыванию, собранные в табл. 1, а также сведения о структурно-функциональных отношениях в ряду аналогов молекулы тетрагастрина — как ранние [1, 2], так и более поздние [17]. Анализ показал прежде всего, что удлинение молекулы в сторону N-конца (например, пентагастрин — соединение (2), табл. 1) не ухудшает связывание, но и не ведет к его существенному улучшению. Наличие индольного кольца триптофана, по-видимому, существенно для связывания [1, 17], зато конфигурация остатка Trp не столь важна [1]. Боковая цепь остатка Leu может быть заменена практически на любую другую [1]. В то же время боковую цепь остатка Asp можно заменить лишь с заметной утратой активности [1, 17], причем существенно и конфигурация этого остатка [1] (в соединениях (5)—(7) табл. 1. *D*-конфигурация Asp «компенсирует» изменение направления пептидных связей с соседними остатками). Весьма существенна для связывания боковая цепь остатка Phe: ее элиминирование (переход к трипептидам) вызывает снижение сродства на два порядка [18], причем это снижение не связано с утратой C-концевого карбоксиамида: ср. аналоги (1) и (11) (несущественность этого элемента молекулы для связывания отмечается также в [17]). Однако конфигурация остатка Phe не играет решающей роли: в соединениях (5) и (9) происходит рацемизация этого остатка, что мало сказывается на связывании. Последовательная замена карбонильных пептидного остова на группы CH_2 (аналоги (3), (4) и (8)) не приводит к утрате связывания, хотя и превращает аналоги (4) и (8) в конкурентные антагонисты. Мало влияет на связывание также «инверсия» типа $\text{CONH} \rightarrow \text{NHCO}$, происходящая в соединениях (5) и (9), сравнительно с соединением (1).

Таким образом, учитывая то обстоятельство, что низкоэнергетические конформации табл. 2 представляют собой структуры, определенные «с точностью до конформаций пептидного остова», можно предположить, что в структуре, характерной для связывания аналогов (1), (4) и (11) с рецепторами, пространственно сходным должно быть взаимное расположение следующих атомов: C^α и C' остатка Trp, N, C' , C^α и C^β остатка Asp, а также N, C^α и C^β остатка Phe (обозначения по аналогу (1)). Нахождение наилучшего их пространственного совмещения для всех пар конформаций аналогов (1), (4) и (11) из табл. 2 проводилось по алгоритму [19], предусматривающему поиск наименьшей величины D среднего квадрата расстояния между упомянутыми атомами (см., например, [20]). Общий результат сравнения иллюстрируется рис. 2, на котором отмечены пары конформаций аналогов, для которых величины D не превосходят 0,5 и 1,0 Å^2 . Если потребовать совпадения конформаций по уровню $D \leq 0,5 \text{ Å}^2$, то можно выделить три группы пространственно сходных структур рассматриваемых соединений (в скобках приведен номер аналога): структура 2 (1) — структуры 1, 2 (4+) и 4 (4-) — структура 1 (11); структура 2 (1) — структуры 1, 2 (4+) — структура 4 (11); структуры 5, 8 (1) — структура 4 (4-) — структура 6 (11). Учитывая, что структура 4 аналога (4-) уступает по энергии весьма схожей с ней структуре 3 аналога (4+), а также выбирая среди сходных структур одного и того же аналога наиболее стабильные, можно, на наш взгляд,

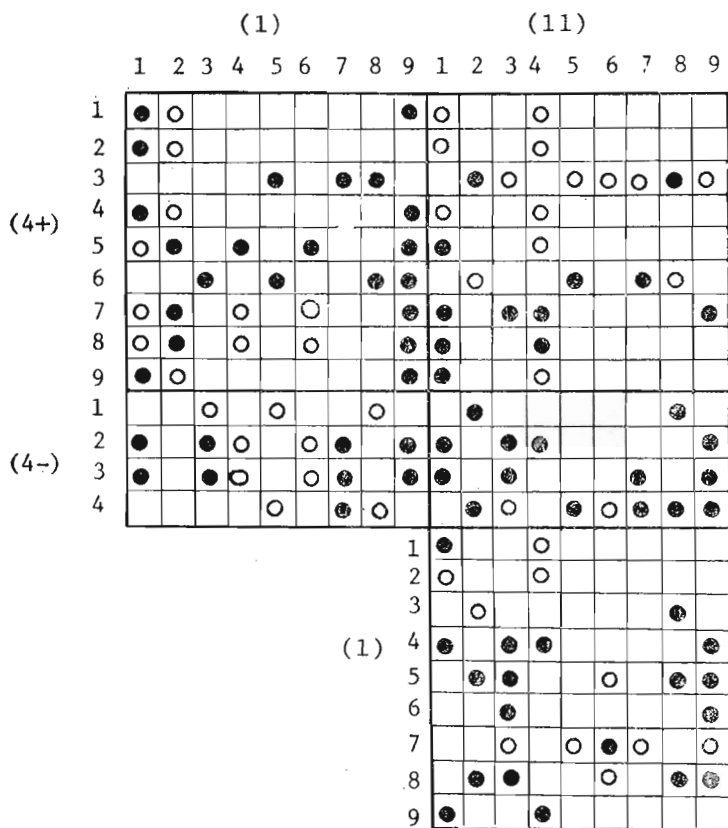


Рис. 2. Сопоставление низкоэнергетических структур аналогов (1), (4) и (11). Цифры указывают номера структур табл. 2. Белыми кружками отмечены случаи $D \leq 0,5 \text{ \AA}^2$, черными — $D \leq 1,0 \text{ \AA}^2$

ограничиться рассмотрением единственной тройки структур: 2 (1) — 1 (4+) — 1 (11) в качестве конформаций, характерных для соответствующих аналогов при связывании с рецепторами.

Указанные структуры изображены на рис. 3. В целом предполагаемая таким образом «конформация связывания» близка к витку α -спирали, хотя и не закрепленному выраженными водородными связями внутри остова. Видно, что в такой конформации в принципе можно провести плоскость (например, через C^α -атомы остатков Leu и Phe, а также через группу — $C(CH_3)_3$), по одну сторону от которой останется боковая цепь остатка Asp, а по другую — боковые цепи всех других остатков. В этом отношении конформация аналога (1), изображенная на рис. 3, сходна с «биологически активными» конформациями тетрагастринна, предложенными ранее в работе [3], а также с «конформацией связывания», предложенной в работе [9]. В то же время обсуждаемая конформация не содержит γ -изгиба у остатка Asp, что предполагалось для «биологически активной» конформации в работе [14]. Отмеченное в работе [1] значительное снижение биологической активности при замене остатка Phe на *D*-Phe или *N*-Me-Phe хорошо согласуется с предлагаемой конформацией (обе замены несовместимы с конформацией остова *RB* дипептида Asp-Phe), тогда как сохранение активности при замене Leu на *N*-Me-Nle [1] на первый взгляд противоречит данной структуре. Однако следует заметить, что упомянутая замена несовместима лишь с изображенным на рис. 3 расположением Вос-группы; между тем атомные центры Вос-группы не принимались во внимание при отборе предложенной конформации связывания.

В связи с тем что, как предполагается, рецепторы тетрагастринна закреплены в липофильной фазе клеточных мембран, расчетным путем был исследован вопрос об ориентации конформаций связывания аналогов (1),

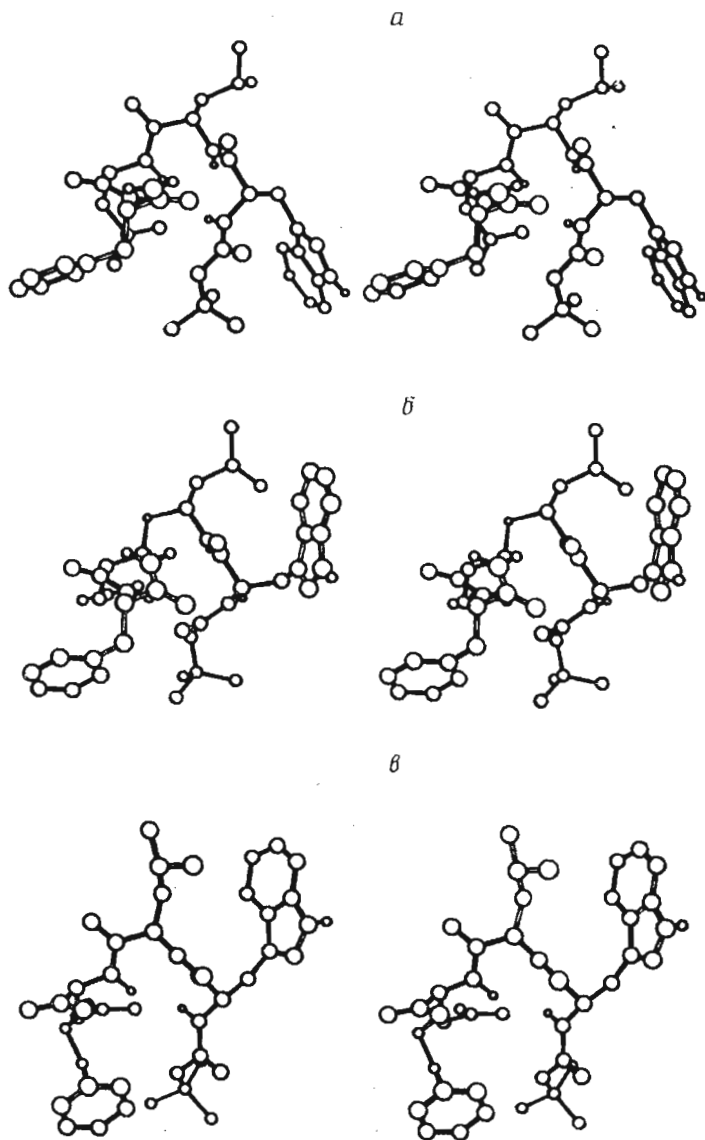


Рис. 3. Стереизображение предполагаемых конформаций связывания: *a* — аналог (1), структура 2; *б* — аналог (4+), структура 1; *в* — аналог (11), структура 1

(4) и (11) в двухфазной системе «вода — липофильная среда». Методика расчета описана ниже в методической части. Результаты этого расчета показали, что ориентацию молекул на границе фаз в значительной мере определяет мощное липофильное ядро Вос-группы: в липофильную фазу полностью или частично погружены N-концевые элементы молекулы — атомы Вос-группы и боковых цепей триптофана и лейцина (см. рис. 4). При этом вблизи поверхности раздела фаз находятся пептидные связи Trp—Leu и Leu—Asp; плоскость первой из них располагается практически на самой поверхности раздела, а вторая более экспонирована в воду карбонильной группой.

Эти результаты носят, очевидно, лишь качественный характер; достаточно вспомнить, что рассматривался только один вариант пространственного расположения боковых цепей. Однако уже на основании рис. 4 можно, по-видимому, сделать вывод, что предлагаемые в настоящей работе конформации связывания аналогов тетрагастрина с рецепторами не противоречат соображениям, развитым группой французских авторов [4, 5, 21], в соответствии с которыми агонистические свойства аналогов

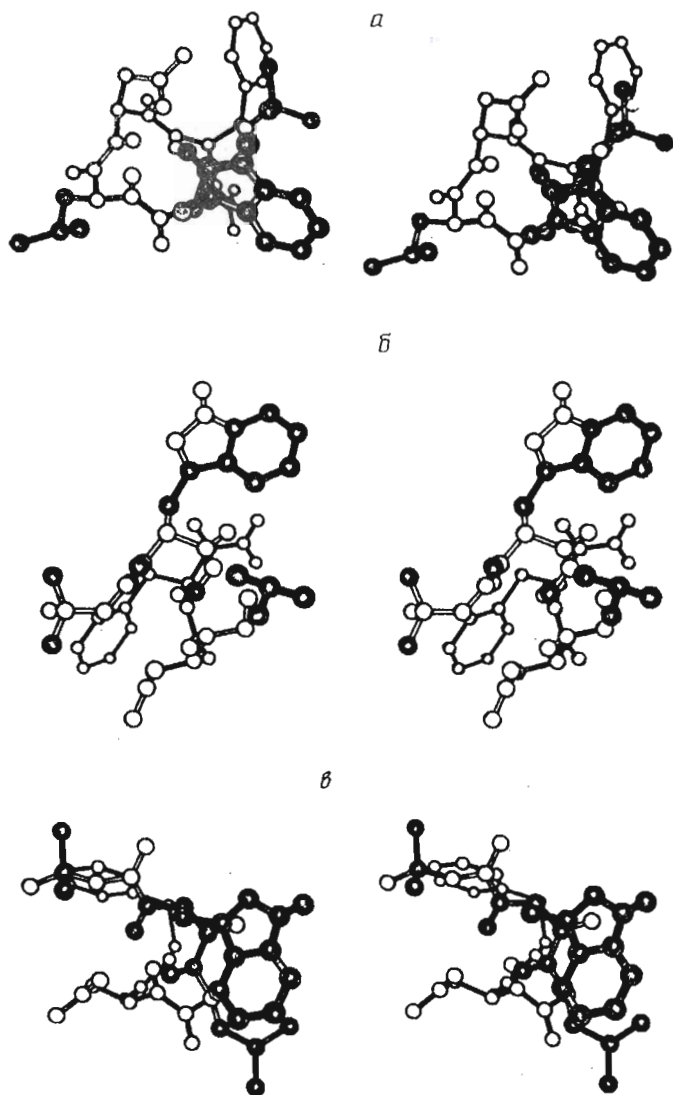


Рис. 4. Стереизображения конформаций связывания на границе раздела фаз «вода — липофильная среда»: а — аналог (1); б — аналог (4); в — аналог (11). Участки молекул, погруженные в липофильную среду, заштрихованы

проявляются в результате ферментативного расщепления пептидной связи Leu-Asp после связывания с рецептором и выделения дипептида Asp-Phe-NH₂. Невозможность расщепления либо модификация выделяющегося дипептида приводят к появлению антагонизма. На рис. 4 видно, что связь Leu-Asp, находясь в водной фазе, может быть подвержена расщеплению, причем модификация карбонила этой связи, обращенного «к ферменту», может наиболее эффективно препятствовать расщеплению.

Для проверки предложенных конформаций связывания целесообразно рассмотреть их соответствие низкоэнергетическим конформациям проглумида (1-дипропиламин N-бензоил-глутаминовой кислоты), являющегося конкурентным антагонистом тетрагастрина, хотя и со сниженным средством [22]. Исследованный в работе [22] проглумид представлял собой рацемат, поэтому был проведен теоретический конформационный анализ обеих энантиомерных форм глутаминовой кислоты, т. е. *L*-проглумида и *D*-проглумида. Результаты расчета представлены в табл. 3 (обозначения двугранных углов в соответствии с рис. 1). По рис. 1 легко заключить, что ароматическому ядру проглумида должна соответствовать бо-

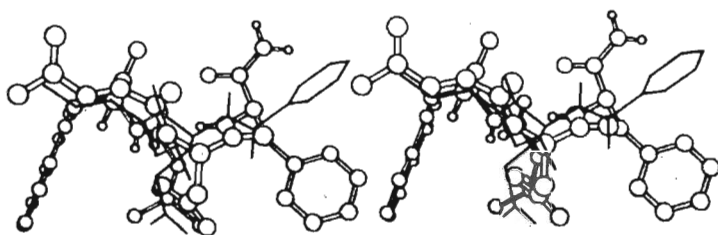
Низкоэнергетические конформации проглумида

Соединение	Номер конформации	τ	φ	ψ	χ_1	χ_2	χ_3	θ_{11}	θ_{12}	θ_{21}	θ_{22}	ΔE , ккал/ /моль
<i>L</i> -Проглумид	1	-145	-95	123	-72	180	-92	105	-178	74	180	0,00
	2	-145	-106	126	-71	179	-91	-107	178	-74	180	0,04
	3	145	-121	115	-167	-178	91	-106	178	-74	180	0,15
	4	-145	-92	123	-72	180	-92	105	-179	70	67	0,15
	5	145	-120	115	-167	-178	91	-106	178	-70	-67	0,28
	6	-145	-97	123	-72	180	-92	103	-178	-71	180	0,36
	7	145	-115	111	-166	-179	91	108	-178	74	180	0,71
	8	145	-114	111	-166	-179	91	109	-179	70	67	0,88
	9	-145	-123	111	-171	79	-109	-106	178	-75	180	1,01
	10	-145	-106	128	-71	179	-91	-102	178	62	77	1,88
	11	145	-124	115	-166	-178	90	-101	179	62	77	2,07
	12	-145	-114	107	-164	87	-107	113	180	70	67	2,13
	13	145	-117	109	-167	-179	91	103	-178	-62	-77	2,54
	14	-145	-134	135	58	178	-84	-103	178	-74	180	3,79
	15	145	-134	135	58	178	-84	-103	179	-74	180	3,83
	16	-145	-134	136	58	178	-85	-103	179	-70	-67	3,99
	17	-145	-135	134	57	179	-85	107	-179	74	180	4,27
	18	145	-135	133	57	179	98	107	-179	74	180	4,28
	19	145	-135	134	57	178	98	106	-179	-71	180	4,54
	20	-145	-135	134	57	179	-83	-107	-179	70	67	4,54
<i>D</i> -Проглумид	1	145	95	-123	72	180	-88	-105	178	-74	180	0,00
	2	145	106	-126	71	-179	-88	107	-178	74	180	0,04
	3	145	91	-123	72	180	-89	-105	179	-70	-67	0,15
	4	145	121	-115	167	178	-92	106	-178	74	180	0,15
	5	145	97	-123	72	180	-88	-103	178	71	180	0,36
	6	-145	115	-110	166	179	-91	-108	178	-74	180	0,71
	7	145	114	-111	166	179	89	-108	178	-74	180	0,73
	8	145	114	-111	166	179	89	-109	179	-70	-67	0,91
	9	145	106	-128	71	-179	-88	102	-178	-62	-78	1,88
	10	-145	117	-109	167	179	-91	-102	178	62	77	2,54
	11	145	61	-124	163	180	-91	112	-179	-60	-76	4,54

ковая цепь остатка Phe, карбоксилу глутаминовой кислоты — карбоксил боковой цепи Asp, а гидрофобным пропиловым остаткам — боковая цепь Leu. Однако такое «линейное» предположение (по сходству структурных формул) не оправдывается: при поиске наилучшего пространственного совмещения конформаций связывания аналогов (1), (4) и (11) и конформаций *L*- и *D*-проглумида (табл. 3) наименьшие величины *D* оказываются порядка 2,5 Å². Между тем проведенный выше анализ показал, что более важным для связывания с рецептором является гидрофобный центр остатка Trp, а не Leu. В связи с этим было проведено совмещение атомных центров C^α и C^β остатка Phe (для аналога (11) — соответствующих атомов фенилэтила), атома C карбоксила остатка Asp и атомов C^α и C^β остатка Trp аналогов (1), (4) и (11) соответственно с замещенным атомом C бензольного кольца, атомом C карбонила бензиламидной группы, атомом C карбоксила глутаминовой кислоты и центрами C^αH₂ и C^βH₂ транс-пропиловой цепочки (по отношению к связи C^α—C^γ) проглумида. При таком сопоставлении можно выделить низкоэнергетическую структуру 9 *L*-проглумида (табл. 3), обладающую значениями *D* = 0,9; 1,0 и 0,7 Å² для конформаций связывания аналогов (1), (4) и (11) соответственно, а также структуру 4 *D*-проглумида (соответствующие значения *D* = 1,0, 0,7 и 0,6 Å²). Степень соответствия конформации связывания аналога (1) указанным конформациям *L*- и *D*-проглумида демонстрирует рис. 5. Видно, что *L*-проглумид в целом более точно «укладывается» в конформацию связывания, чем *D*-проглумид.

Сходство взаимного пространственного расположения ключевых функциональных групп у предложенных конформаций связывания аналогов

а



б

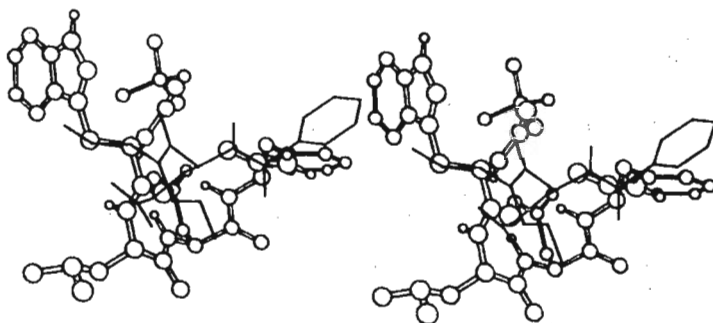


Рис. 5. Стереизображение конформации связывания аналога (1) («шаро-стержневая» модель), совмещенной с конформациями проглумида («проволочная» модель): а — структура 9 *L*-проглумида; б — структура 4 *D*-проглумида

тетрагастрина и указанных стабильных конформаций проглумида свидетельствует, таким образом, в пользу развитых выше представлений.

Проведенный анализ конформационно-функциональных отношений наглядно иллюстрирует то обстоятельство, что даже в случае сравнительно небольшой молекулы тетрагастрина для связывания с рецепторами существенны именно конформационные факторы. Отметим также в заключение, что полученные результаты могут быть использованы для драг-дизайна антагонистов гастрина.

Методическая часть

Конформационные расчеты аналогов (1), (4) и (11) и проглумида проводились в предположении жесткой валентной геометрии с использованием потенциальных функций межатомных взаимодействий, описанных в работе [23], причем группы NH , CH_2 , CH_3 рассматривались как единые атомные центры. Пептидные группы считались плоскими с фиксированной *транс*-конформацией. Электростатические взаимодействия учитывались в монополь-монопольном приближении с величиной диэлектрической постоянной $\epsilon = 2$.

При расчете характеристик молекулы пептида в двухфазной системе «вода — липофильная среда» последняя наделялась сольватационными параметрами октанола [24]. Учет эффектов сольватации заключается в добавлении к минимизируемой величине конформационной энергии молекулы поатомной суммы энергий сольватации, рассчитываемой по методу [25]. Минимизация конформационной энергии на границе фаз осуществлялась с учетом ориентации молекулы относительно границы и глубины погружения молекулы в липофильную среду, т. е. с учетом трех дополнительных степеней свободы (методом деформируемого многогранника).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morley J. S. // Proc. Roy. Soc. 1968. V. B170. № 1. P. 97—111.
- Morley J. S., Tracy H. J., Gregory R. A. // Nature. 1965. V. 207. № 5004. P. 1356—1359.
- Нухифорович Г. В., Шендерович М. Д., Балодис Ю. Ю. // Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 2. С. 179—188.
- Martinez J., Bali J.-P., Rodriguez M., Castro B., Magous R., Laur J., Lignon M.-F. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 12. P. 1874—1879.
- Martinez J., Rodriguez M., Bali J.-P., Laur J. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 11. P. 2201—2206.
- Martinez J., Rodriguez M., Bali J.-P., Laur J. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 28. № 5. P. 529—535.
- Rodriguez M., Dubreuil P., Bali J.-P., Martinez J. // J. Med. Chem. 1987. V. 30. № 5. P. 758—763.
- Abillon E., Pham Van Chuong P., Fromageot P. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1981. V. 17. № 4. P. 480—485.
- Pincus M. R., Carty R. P., Chen J., Lubowsky J., Avitable M., Shan D., Scheraga H. A., Murphy R. B. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. № 14. P. 4821—4825.
- Kier L. B., George J. M. // J. Med. Chem. 1972. V. 15. № 4. P. 384—386.
- Yamada T., Wako H., Saito N., Isogai Y., Watari H. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1976. V. 8. № 6. P. 607—614.
- Feeney J., Roberts G. C. K., Brown J. P., Burgen A. S. V., Gregory N. // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2. 1972. № 5. P. 601—604.
- Bleich H. E., Cutnell J. D., Glasel J. A. // Biochemistry. 1976. V. 15. № 11. P. 2455—2466.
- Penke B., Zarandi M., Toth G. K., Kovacs K., Fekete M., Telegdy G., Pham P. // Peptides 1982 / Eds Blaha K., Malon P. Berlin: Walter de Gruyter, 1983. P. 569—576.
- Mammi S., Goodman M., Peggion E., Foffani M. T., Moroder L., Wuensch E. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. № 2. P. 145—152.
- Aumelas A., Rodriguez M., Heitz A., Castro B., Martinez J. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1987. V. 30. № 5. P. 596—604.
- Zarandi M., Penke B., Varga J., Kovacs K., Holczinger G., Kadar T. // Peptides 1982 / Eds Blaha K., Malon P. Berlin: Walter de Gruyter, 1983. P. 577—582.
- Martinez J., Bali J.-P., Magous R., Laur J., Lignon M.-F., Briet C., Nisato D., Castro B. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 3. P. 273—278.
- Nyburg S. C. // Acta Cryst. 1974. V. B30. Part 1. P. 251—253.
- Нухифорович Г. В., Балодис Ю. Ю., Чуненс Г. И. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 3. С. 308—312.
- Dubreuil P., Lignon M.-F., Magous R., Rodriguez M., Bali J.-P., Martinez J. // Drug Design and Delivery. 1987. V. 2. P. 49—54.
- Magous R., Bali J.-P. // Regulatory Peptides. 1983. V. 7. № 3. P. 233—241.
- Momany F. A., McGuire R. F., Burgess A. W., Scheraga H. A. // J. Phys. Chem. 1975. V. 79. № 22. P. 2361—2381.
- Hopfinger A. J., Buttershell R. D. // J. Med. Chem. 1976. V. 19. № 5. P. 569—573.
- Hodes Z. I., Nemethy G., Scheraga H. A. // Biopolymers. 1979. V. 18. № 7. P. 1565—1610.

Поступила в редакцию
21.VI.1990

G. V. NIKIFOROVICH, I. T. LIEPIŅA, V. M. TSEYTNIN*, M. D. SHENDEROVICH,
S. G. GALAKTIONOV*

CONFORMATION-FUNCTION RELATIONSHIPS FOR TETRAGASTRIN
ANALOGUES

Institute of Organic Synthesis, Latvian Academy of Sciences, Riga;
* *All-Union Research Institute of Microbiological Industry, Minsk*

Sets of low-energy backbone conformations of the active tetragastrin analogue Boc-Trp-Leu-Asp-Phe-NH₂ and two competitive antagonists Boc-Trp-Leuψ(CH₂NH)-Asp-Phe-NH₂ and Boc-Trp-Leu-Asp-O-CH₂-CH₂-C₆H₅ were obtained using theoretical conformational analysis methods. Groups of the conformations were selected for the three analogues, allowing a spatial matching of Trp, Asp and Phe residues responsible for the gastrin receptor binding. Three conformations possessing the lowest energies among the geometrically similar structures of these three peptides are suggested as a model for the «receptor-bound» conformations of these analogues. Backbone spatial folding resembling an α-helix turn is characteristic of these conformations. The correspondence of the proposed model to the available data on structure—activity relationships for tetragastrin analogues is discussed. Orientations of the putative receptor-bound conformations in a «water — lipophilic medium» two-phase system were investigated.