



УДК 547.96 : 541.6

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И СВОЙСТВАМИ
ЦИКЛОДЕПСИПЕПТИДОВ ВАЛИНОМИЦИНОВОГО РЯДА

VI*. АНАЛОГИ С МОДИФИЦИРОВАННЫМИ АМИДНЫМИ ГРУППАМИ

*Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б.,
Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И.,
Яковлев Г. И.*

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

*Институт биохимии и физиологии микроорганизмов
Академии наук СССР, Пушкино*

Спектральными и теоретическими методами изучены конформационные состояния двух аналогов валиномицина, в которых остатки аминокислот заменены на остатки окси- и N-метиламинокислот той же природы и конфигурации — *цикло(-D-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv)₂(D-HyIv-L-Lac-L-Val-D-HyIv)* и *цикло(-D-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv)₂·(D-Val-L-Lac-L-MeVal-D-HyIv)* и их K⁺-комплексов. Показано, что найденная ранее для валиномицина браслетная конформация обнаруживает высокую устойчивость, сохраняясь даже при таких серьезных модификациях молекулы, как нарушение браслетной системы H-связей: у обоих аналогов в неполярных средах реализуется браслетная конформация, а структура K⁺-комплексов сходна со структурой K⁺-комплекса валиномицина.

Систематическое изучение структурно-функциональных зависимостей в ряду валиномицина позволило выявить влияние таких параметров, как размер цикла, природа боковых цепей, конфигурация amino- и оксикислотных остатков на устойчивость комплексов и конформационные характеристики аналогов [1—5]. Было показано, что модификации, приводящие к дестабилизации браслетной конформации с ее характерной системой шести ВМВС (например, уменьшение размера цикла или изменение конфигурации amino- и оксикислотных остатков), приводят к соединениям, частично или полностью утратившим способность к комплексообразованию. Аналоги же, сохранившие браслетную конформацию (например, при изменении боковых цепей), как правило, обладают способностью образовывать устойчивые комплексы.

В данной работе объектами исследования явились аналоги (II) и (III), в которых остатки аминокислот заменены на остатки окси- или N-метиламинокислот той же природы и конфигурации (табл. 1). Такого рода замены сопровождаются потерей доноров протонов для образования H-связей, что приводит к понижению как устойчивости комплексов, так и био-

* Сообщение V см. [1].

Принятые сокращения: ВМВС — внутримолекулярные водородные связи, Lac, HyIv — остатки соответственно молочной и α-оксипивалериановых кислот.

Таблица 1

Константы устойчивости комплексов соединения (II) и (III) с ионами калия (в этаноле при 25°) и свободные энергии комплексообразования ($-\Delta F = RT \ln K$)

Соединение	K, л/моль	$-\Delta F$, ккал/моль
(I) $\left[\begin{array}{cccc} 1 & 2 & 3 & 4 \\ (D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv})_3 \end{array} \right] = A_3$ Валиномицин	$2,2 \cdot 10^6$	8,6
(II) $\left[(D\text{-HyIv-L-Lac-L-Val-D-HyIv})\text{-}A_2 \right]$	$4,2 \cdot 10^4$	6,3
(III) $\left[(D\text{-Val-L-Lac-L-MeVal-D-HyIv})\text{-}A_2 \right]$	< 50	$< 2,3$

логической активности. Ниже приведен конформационный анализ рассматриваемых соединений, выполненный с помощью теоретических и спектральных методов.

Из конформационных карт соединений, моделирующих фрагменты валиномицина и модифицированные участки аналогов (II) * и (III) (рис. 1), видно, что браслетная конформация свободного соединения (II) дестабилизируется не только вследствие потери одной ВМВС, но и за счет стерических взаимодействий на участке 1, поскольку поворотные углы ϕ и ψ этого остатка в браслетной конформации отвечают области с высокой энергией (рис. 1, ∂); в комплексе же таких дестабилизирующих взаимодействий нет (рис. 1, ∂ и ε). У аналога (III), наоборот, стерически свободна структура свободной формы и напряжен комплекс. Образование пропеллерной конформации, найденной у валиномицина в растворителях средней полярности и содержащей три ВМВС, у аналога (II) маловероятно из-за отсутствия одной ВМВС, а у соединения (III) она по меньшей мере столь же выгодна, как и у природного цикла (ср. рис. 1, б, в, е и ж).

Выводы теоретического анализа подтвердились в ходе исследования ИК-спектров, а также спектров КД и ЯМР. Низкая интенсивность полос валентных колебаний свободных групп NH ($> 3400 \text{ см}^{-1}$) в CCl_4 и CHCl_3 (рис. 2) свидетельствует о присутствии в неполярных средах браслетных форм обоих аналогов. Вместе с тем повышение интенсивности полос слабо связанных групп NH ($\sim 3380 \text{ см}^{-1}$) у аналога (II) при переходе от CCl_4 к CHCl_3 указывает на неустойчивость системы ВМВС; у соединения (III) признаков ослабления ВМВС не наблюдается ($\nu_{\text{HN}} 3322 \text{ см}^{-1}$). Браслетная конформация соединения (II) разрушается даже в таком слабо полярном растворителе, как диоксан, где его кривая КД (рис. 3, 5) близка соответствующим кривым этанольных и водно-этанольных растворов, в которых присутствуют неупорядоченные формы, аналогичные валиномициновым [7] (ср. кривые 2, 3 и 5). Структура соединения (III) в полярных средах детально не исследовалась. Однако, учитывая высокую интенсивность хирально-оптического эффекта при 230 нм ($n \rightarrow \pi^*$ переход третичной амидной группы) и неизменность кривых КД в этаноле и водном этаноле (рис. 3, кривые 2 и 3), для него естественно предположить реализацию какой-либо одной предпочтительной конформации, вероятнее всего — пропеллерной.

При образовании K^+ -комплекса соединения (II) в CHCl_3 сужается и смещается в низкочастотную область полоса сложноэфирных групп CO,

* В качестве модели фрагмента аналога (II) рассмотрен Ac-D-Lac-OMe [6], так как конформационные карты более адекватной модели — Ac-D-HyIv-OMe — в литературе отсутствуют.

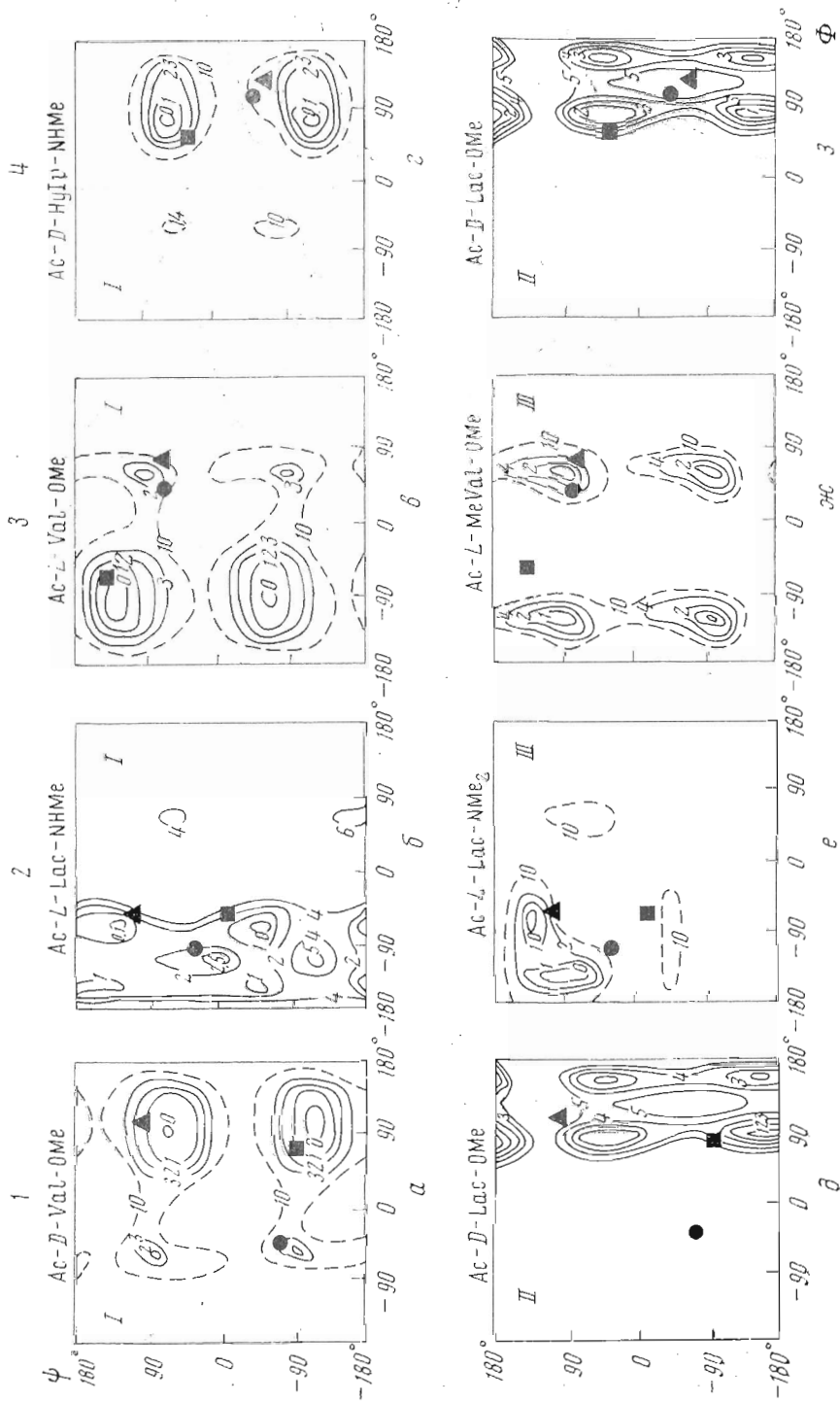


Рис. 1. Конформационные карты соединений, моделирующих участки 1—4 валиномицина (α — δ), а также модифицированные участки аналогов (II) (θ и ε) и (III) (ε и ζ). Круглыми показаны конформационные координаты, отвечающие брашлетной конформации, треугольниками — пропеллерной, квадратами — K^+ -комплексу

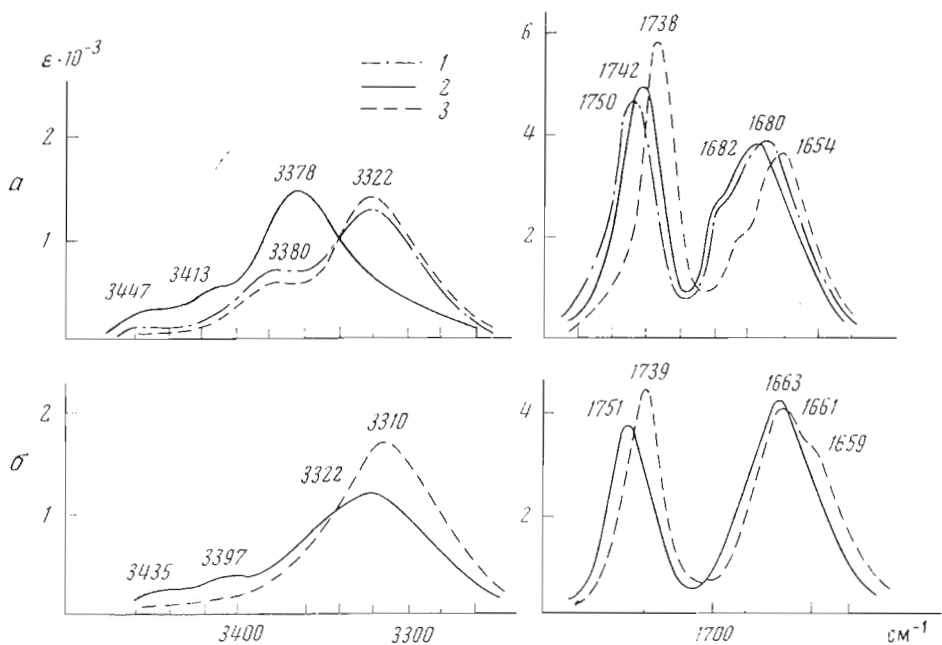


Рис. 2. ИК-спектры соединений (II) (а) и (III) (б): 1 — CCl_4 , 2 — CHCl_3 , 3 — K^+ -комплексы в CHCl_3

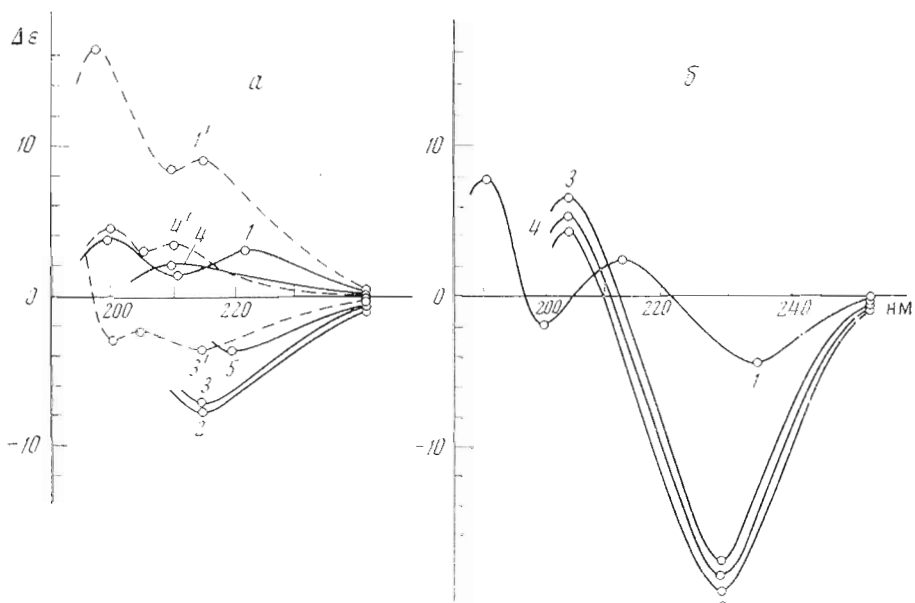


Рис. 3. Кривые КД соединений (II) (а) и (III) (б): 1 — гептан; 2 — этанол; 3 — этанол — вода, 1 : 1; 4 — $0,7 \cdot 10^{-2}$ М КСI в этаноле; 5 — диоксан; 1', 3', 4' — кривые валиномицина в соответствующих растворителях

исчезают полосы свободных групп NH и становятся более интенсивными низкочастотные полосы групп NH*. Отсюда следует, что в комплексе (II) с калием, как и у валиномицина, все группы NH образуют ВМВС,

* При комплексообразовании смещение полосы амид I ($1682 \text{ см}^{-1} \rightarrow 1654 \text{ см}^{-1}$), по-видимому, отражает усиление образованной с их участием системы ВМВС.

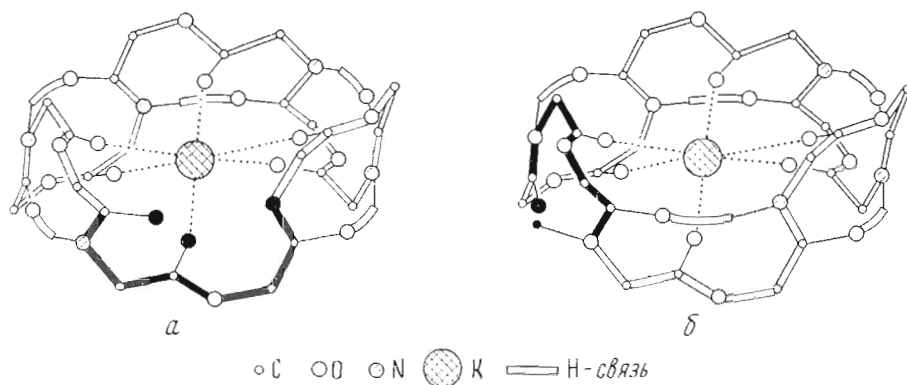


Рис. 4. Конформация K^+ -комплексов соединений (II) (а) и (III) (б). Боковые цепи опущены. Десипептидные цепи модифицированных 10-членных циклов выделены черным цветом

а катион расположен в центре молекулярной полости (рис. 4) и эффективно взаимодействует со всеми сложноэфирными карбонильными группами. Полоса с ν_{NH} 3380 cm^{-1} K^+ -комплекса, по-видимому, отвечает двум *D*-валиновым группам NH, расположенным в верхней, модифицированной части браслета (рис. 4), а остальные три группы NH дают полосу с обычной для комплекса частотой ν_{NH} 3322 cm^{-1} .

Как и в случае валиномицина, образование комплекса сопровождается смещением в спектрах ЯМР сигналов NH в область слабого поля и уменьшением констант $^3J_{NH-CH}$ (табл. 2). Поведение двух сигналов NH (δ 7,79 и 7,62 м. д.), изменения которых при комплексообразовании выражены менее четко, коррелирует с присутствием полосы ν_{NH} 3380 cm^{-1} в ИК-спектрах и подтверждает предположение о некотором искажении верхней части браслета в комплексе. Сигнал с химическим сдвигом δ 4,4 м. д. и константой $^3J_{C^{\alpha}H-C^{\beta}N}$ 9,8 Гц, несомненно, принадлежит модифицированному остатку *D*-НyIv, изопропильная группа которого, подобно изопропильным группам *D*-валина, принимает *trans*-ориентацию. В целом же комплексы валиномицина и соединения (II) конформационно близки друг другу, что проявляется в сходстве кривых 4 и 4' на рис. 3. Характерно, что разница

Таблица 2

Химические сдвиги (δ , м. д.) и вицинальные константы спин-спинового взаимодействия (в скобках, J Гц) протонов соединения (II) и его K^+ -комплекса

Растворитель	Фрагмент					
	$(CH_2)_2-C^{\beta}$	$C^{\alpha}-C^{\alpha}$	$C^{\alpha}H$			NH
			Lac	Val	Hylv	
$CCl_4 - CH_3CN$ (1:1)	0,99	1,40	5,19(6,6)	4,25(8,1)	4,98(3,7)	7,38(8,9)
		1,40	5,19(6,6)	4,17(8,0)	4,92(3,2)	7,35(8,7)
		1,40	5,19(6,6)	4,33(7,5)	4,88(3,4)	7,37(8,5)
				4,18(8,0)	4,84(4,4)	7,29(8,2)
				4,48(5,7)		7,11(9,6)
$CCl_4 - CH_3CN$ (1:1) + KCNS	1,04	1,50	4,96(7,4)	3,83(5,4)	4,61(4,3)	8,38(5,8)
		1,50	4,94(7,4)	3,73(4,4)	4,58(3,5)	8,19(5,3)
		1,50	4,89(7,4)	3,83(5,9)	4,58(3,5)	8,19(5,3)
				4,08(9,4)	4,4 (9,8)	7,79(7,5)
			3,88(4,6)			7,62(5,1)

свободных энергий комплексообразования валиномицина и соединения (II), равная 2,3 ккал/моль (см. табл. 1), близка энергии недостающей у соединения (II) Н-связи $\text{CO}\cdots\text{NH}$ (2,5—4 ккал/моль [8]).

По своей пространственной структуре K^+ -комплекс аналога (III) также весьма близок валиномициновому комплексу, как видно из параметров его ИК-спектров (ν_{NH} 3310 cm^{-1} , ν_{CO} 1739 cm^{-1} , рис. 2). Однако его устойчивость весьма низка и в более полярной среде (этанол) его обнаружить не удается (см. табл. 1 и рис. 3). Из молекулярных моделей видно, что введение N-метильной группы наряду с увеличением энергии невалентных взаимодействий с соседними атомами (см. рис. 1, *ж* и *з*) создает стерические трудности при взаимодействии с карбонилем противоположной амидной группы (рис. 4). С одной стороны, это взаимодействие дополнительно дестабилизирует комплекс, а с другой — лишает взаимодействующие группы подвижности, заменяя в этом смысле ВМВС. В результате все группы NH K^+ -комплекса соединения (III) в отличие от соответствующих групп соединения (II) имеют близкие значения ν_{NH} . В свете изложенных данных становится понятным отсутствие признаков комплексообразования у метилированного валиномицина, *цикло(-D-MeVal-L-Lac-L-MeVal-D-HyIv)₃* [9].

Таким образом, результаты работы показывают, что образование бра-слетной системы ВМВС — необходимое условие для сохранения металл-связывающих свойств в ряду депептидов валиномициновой группы.

Экспериментальная часть

Аналоги (II) и (III) получены ранее полным синтезом [10, 11]. Условия измерения кривых КД, ИК- и ЯМР-спектров приведены в сообщении [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганич. химия, 1, 226—238.
2. Иванов В. Т., Лайне И. А., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1973) Химия природн. соедин., 248—263.
3. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Сычев С. В., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 10, 2310—2320.
4. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганич. химия, 1, 5—16.
5. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганич. химия, 1, 214—225.
6. Brant D., Tonelli A. E., Flory P. J. (1969) Macromolecules, 2, 228.
7. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Сенявина Л. Б., Мещерякова Е. Н., Попов Е. М., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1974) Химия природн. соедин., 221—246.
8. Chandrasekaran R., Lakshminarayanan A. V., Pandya U. V. and Ramachandran G. N. (1973) Biochem. et biophys. acta, 303, 14—27.
9. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рябова И. Д., Фомина Л. А., Санасарян А. А. (1973) Химия природн. соедин., 241—248.
10. Виноградова Е. И., Фомина Л. А., Санасарян А. А., Рябова И. Д., Иванов В. Т. (1974) Химия природн. соедин., 233—240.
11. Фомина Л. А., Санасарян А. А., Виноградова Е. И. (1974) Химия природн. соедин., 69—80.

Поступила в редакцию
7.1.1975

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR CYCLIC DEPSIPEPTIDES
OF VALINOMYCIN SERIES. VI. ANALOGS
WITH MODIFIED AMIDE GROUPS

IVANOV V. T., FONINA L. A., SENYAVINA L. B.,
VINOGRADOVA E. I., OVCHINNIKOV Yu. A.,
CHERVIN I. I., YAKOVLEV G. I.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow, Institute of Biochemistry
and Physiology of Microorganisms Academy
of Sciences of the USSR, Pushchino*

Spectral and theoretical studies were made on two valinomycin analogs and their K^+ complexes. These compounds have one amino acid replaced by hydroxy or N-methyl-amino residues, their formulae being $\text{cyclo}(D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv})_2(D\text{-HyIv-L-Lac-L-Val-D-HyIv})$ and $\text{cyclo}(D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv})_2(D\text{-Val-L-Lac-L-MeVal-D-HyIv})$, respectively. In non-polar media both analogs assume a «bracelet» conformation, whereby on complexation with K^+ they give structures similar to that of valinomycin- K^+ complex. The valinomycin bracelet conformation possesses high stability and is preserved even on affecting hydrogen bonds systems.
