



УДК 577.175.44'16

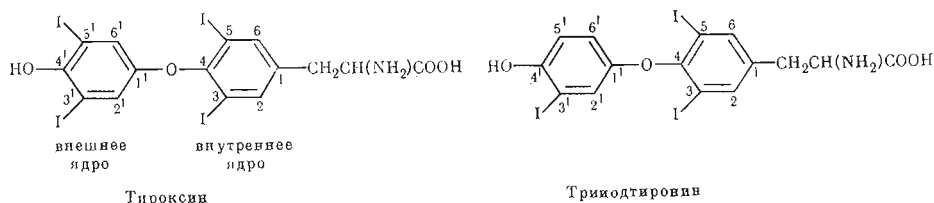
КОНФИГУРАЦИЯ И СВОЙСТВА ОБЛАСТИ СВЯЗЫВАНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СПЕЦИФИЧЕСКОМ РЕЦЕПТОРЕ

Тропиа А. Э., Рахманова А. Б., Ягужинский Л. С.

*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Межфакультетская проблемная научно-исследовательская лаборатория
молекулярной биологии и биоорганической химии им. А. Н. Белозерского*

Проведен анализ данных литературы о связи структуры с активностью гормонов щитовидной железы — тироксина и триодтиронина — и их аналогов. Описана конфигурация и оценены размеры области связывания гормона в гормон-рецепторном комплексе. Показано, что в условиях образования комплекса с гормоном рецептор имеет напряженную конформацию. Получены данные, свидетельствующие о существовании двух типов комплексов рецептора с аналогами тиреоидных гормонов; тип образующегося комплекса определяется размерами аналога.

К настоящему времени определена биологическая активность значительного числа структурных аналогов гормонов щитовидной железы — тироксина и триодтиронина (соед. (42) и (5) в таблице), а также их сродство к ядру клеток печени крысы и к очищенному ядерному рецептору (см. обзоры [1–3]).



Анализ данных о влиянии строения аналогов тироксина и триодтиронина на их активность и сродство к рецептору показал, что за связывание гормонов ответственны группы при $C_{(3)}$, $C_{(5)}$, $C_{(3')}$ и $C_{(4')}$. Взаимодействие заместителя в положении $3'$ с рецептором носит гидрофобный характер [4–6]. Гидроксильная группа при $C_{(4')}$ образует водородную связь с одной из функциональных групп рецептора, причем на прочность этой связи влияет заместитель при $C_{(3')}$, [5]. Заместителям в положениях 3 и 5 приписывают двоякую функцию: они не только взаимодействуют с рецептором, но и поддерживают жесткую конформацию молекулы гормона, при которой ароматические ядра располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях [7, 8]. Кроме того, в работе [5] была сделана попытка оценить вклад отдельных заместителей в суммарную энергию взаимодействия триодтиронина с рецептором, выделенным из ядра клеток печени крысы. Было также установлено, что биологическая активность аналогов триодтиронина *in vivo* и их сродство к очищенному рецептору *in vitro* связаны линейной зависимостью [3, 4].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время работы посвящены выявлению структурных предпосылок эффективного взаимодействия тиреоидных гормонов с рецептором. Однако в них по существу отсутствуют данные о строении участка связывания этих гормонов в рецепторе.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы на основе анализа литературных данных описать свойства участка связывания тиреоидных гормонов и создать модель их взаимодействия с рецептором*.

* Здесь и далее под рецептором понимается та часть его молекулы, в которой происходит непосредственное связывание молекулы гормона.

Ряд корреляционных уравнений, описывающих связь структуры гормонов с их активностью, был предложен в работах [3, 4]. Эти уравнения включают в себя значительное число параметров молекулы: инкременты гидрофобности (π) и электронного влияния (σ) заместителей, а также введенный авторами параметр INTERACT, учитывающий энергию перераспределения водородной связи, образуемой гидроксильной группой при $C_{(4')}$, и специфические инкременты атома водорода и метоксигруппы для 4'-дезоксид- и 4'-метоксианалогов. Ясно, что большое число эмпирически введенных переменных параметров затрудняет использование этих уравнений для анализа строения участка связывания гормонов в рецепторе. Для решения поставленной задачи в настоящей работе был заново проведен анализ данных литературы [3-5] о связи структуры и активности аналогов тироксина и триодтиронина.

Для определения размеров области связывания гидрофобных фрагментов молекул гормонов и роли гидроксильной группы в гормон-рецепторном взаимодействии описанные в литературе аналоги тироксина и триодтиронина были разделены на следующие группы (см. таблицу): I — соединения (1) — (25), размеры молекул которых меньше или равны размерам молекулы триодтиронина; II — 4'-дезоксид- и 4'-метоксианалоги соединений первой группы (соед. (26) — (36)); III — соединения (37) — (52), размеры молекул которых превышают размеры молекулы триодтиронина (5). Такое разделение аналогов тиреоидных гормонов позволяет корректно вести анализ связи структура — активность внутри каждой группы аналогов с использованием только одного параметра структуры молекул — инкремента гидрофобности π [10].

Очевидно, что соединения первой группы должны связываться с рецептором без стericких затруднений. Поэтому анализ зависимости их активности от параметра π позволяет оценить вклад гидрофобного взаимодействия в суммарную энергию связывания аналогов с рецептором, а сопоставление такого рода зависимостей для рядов 4'-окси- и 4'-дезоксиданалогов — выяснить роль гидроксильной группы при $C_{(4')}$ в этом связывании. С другой стороны, сопоставление активности близких по химическим свойствам соединений групп I и III позволяет оценить размеры участка связывания.

В таблице приведены взятые из литературы значения относительной биологической активности (A) аналогов тиреоидных гормонов и их относительного сродства (K_p) к очищенному ядерному рецептору. A представляет собой выраженное в процентах отношение биологических активностей аналога и триодтиронина, а K_p — аналогичное отношение их констант связывания с рецептором.

Принято, что относительная гидрофобность (π') 4'-дезокситиронина, являющегося общим структурным элементом всех рассматриваемых соединений, равна нулю. Значения π' для его аналогов находили путем суммирования инкрементов π отдельных заместителей, вычисленных в работе Хэнча [10]. Корреляционные уравнения, связывающие A и K_p с параметром π' , найдены методом наименьших квадратов. Значения биологической активности 4'-дезоксиданалогов не приведены в таблице и не анализируются, поскольку эти соединения, как известно [2], гидроксильруются в ходе тестирования.

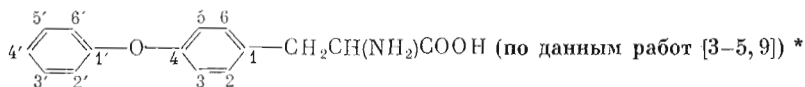
В ряду соединений (1) — (16), размеры молекул которых не превышают размеров молекулы триодтиронина, найденная корреляция между сродством к рецептору и параметром π' имеет вид

$$\lg K_p = 2,11\pi' - 4,06. \quad (1)$$

Графически эта зависимость представлена на рис. 1 (прямая I). Корреляция между биологической активностью и параметром π' в ряду соединений этого же типа (соед. (1) — (9), (12), (16) — (25)) описывается сходным уравнением (рис. 2):

$$\lg A = 1,80\pi' - 2,99. \quad (2)$$

Свойства аналогов тиреоидных гормонов – производных 4'-дезокситиронина



Номер соединения	Заместители в положении					π'	lg A	lg K _D	$X'_1, \text{Å}$
	3	5	3'	4'	5'				

I. Соединения, не превышающие по размерам триодтиронин (5)

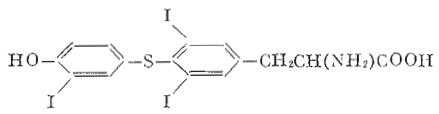
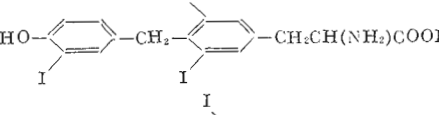
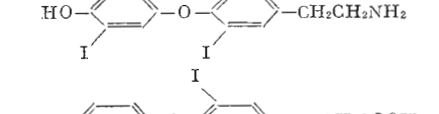
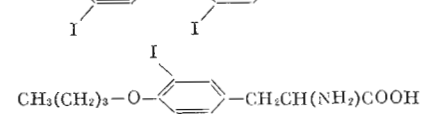
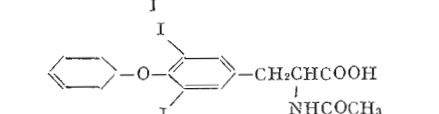
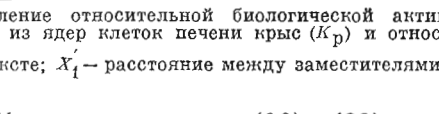
1	I	I	H	OH	H	1,57	-0,092	-1,050	6,7
2	I	I	F	OH	H	1,71	0,049	-0,695	7,2
3	I	I	Cl	OH	H	2,28	0,688	0,607	7,8
4	I	I	Br	OH	H	2,43	1,376	1,237	8,2
5	I	I	I	OH	H	2,69	2,000	2,000	8,5
6	I	I	Me	OH	H	2,13	1,160	0,550	7,7
7	I	I	Et	OH	H	2,59	1,971	1,125	8,8
8	I	I	Pr ⁱ	OH	H	3,10	2,153	1,950	8,8
9	I	I	NO ₂	OH	H	1,29	-0,745	-0,613	8,2
10	I	I	H	NH ₂	H	1,01	—	-2,000	—
11	I	I	Me	NH ₂	H	1,57	—	-1,480	—
12	I	H	I	OH	H	1,57	-0,602	-0,162	—
13	H	H	I	OH	H	0,45	—	-3,410	—
14	I	H	H	OH	H	0,45	—	-2,400	—
15	H	H	H	OH	H	-0,67	—	-6,010	—
16	Me	Me	I	OH	H	1,57	-0,046	-0,270	—
17	Me	H	I	OH	H	1,01	-0,921	—	—
18	Me	Me	Pr ⁱ	OH	H	1,98	0,556	—	—
19	Me	I	H	OH	H	1,01	-1,032	—	—
20	Me	I	I	OH	H	2,13	0,795	—	—
21	Cl	Cl	Cl	OH	H	1,46	-1,041	—	—
22	Br	Br	Br	OH	H	1,91	0,666	—	—
23	Br	Br	I	OH	H	2,17	1,227	—	—
24	I	Br	I	OH	H	2,43	1,857	—	—
25	Br	Br	Pr ⁱ	OH	H	2,58	1,477	—	—

II. 4'-Дезокси- и 4'-метоксианалоги соединений первой группы

26	I	I	H	H	H	2,24	—	-1,920	—
27	I	I	F	H	H	2,38	—	-1,824	—
28	I	I	Cl	H	H	2,95	—	-0,889	—
29	I	I	Br	H	H	3,10	—	-0,588	—
30	I	I	I	H	H	3,36	—	0,660	—
31	I	I	Me	H	H	2,80	—	-0,620	—
32	I	I	Et	H	H	3,26	—	-0,366	—
33	I	I	Pr ⁱ	H	H	3,77	—	0,107	—
34	I	I	I	OMe	H	3,34	—	0,210	—
35	I	I	Me	OMe	H	2,78	—	-0,733	—
36	I	I	Pr ⁱ	OMe	H	3,75	—	0,834	—

III. Соединения, превышающие по размерам триодтиронин (5)

37	I	I	Pr ⁿ	OH	H	3,12	1,597	1,380	10,3
38	I	I	Bu ^t	OH	H	3,55	1,336	0,965	8,8
39	I	I	Bu ^s	OH	H	3,57	1,902	1,915	10,3
40	I	I	Cl	OH	Cl	2,99	0,580	0,604	9,1
41	I	I	Br	OH	Br	3,29	0,199	0,740	9,7
42	I	I	I	OH	I	3,81	1,258	1,158	10,4
43	I	H	I	OH	I	2,69	-1,252	-0,724	—
44	I	I	Me	OH	Me	2,69	0,956	-0,038	9,0
45	I	I	Me	NH ₂	Me	2,13	—	-1,347	—
46	Et	Et	I	OH	H	2,49	—	-0,190	—
47	I	I	Pr ⁱ	OH	Cl	3,81	—	1,755	10,0
48	I	I	Pr ⁱ	OH	Br	3,96	—	1,376	10,3
49	I	I	Pr ⁱ	OH	I	4,22	—	1,129	10,6
50	I	I	Pr ⁱ	OH	Pr ⁱ	4,63	—	0,041	10,9
51	Pr ⁱ	Pr ⁱ	I	OH	H	3,51	—	-0,860	—
52	Et	Et	I	OH	I	3,61	—	-1,000	—

Номер соединения	Заместители в положении					π'	lg A	lg K _p	X' ₁ , Å
	3	5	3'	4'	5'				
53							1,140	-	-
54							1,734	-	-
55							0,038	-	-
56							0,561	-	-
57							0	-	-
58							0	-	-

* Определение относительной биологической активности (A), относительного сродства к рецептору из ядер клеток печени крыс (K_p) и относительной гидрофобности (π') соединений см. в тексте; X'₁ — расстояние между заместителями в положениях 3' и 5'.

Для 4'-дезоксиподобных (26) — (33) получена следующая корреляционная зависимость:

$$\lg K_p = 1,88\pi' - 6,06. \quad (3)$$

На рис. 1 (см. прямую 2) видно, что уравнение (3) описывает также свойства 4'-метоксисоединений (34) — (36).

При постоянном значении π' увеличение размеров молекулы аналога триодтиронина приводит к уменьшению его сродства к рецептору (см. рис. 1, соед. (37) — (52)). В то же время для большинства таких аналогов (соед. (37) — (48)) также характерна линейная корреляция между величиной lg K_p и параметром π' (рис. 1, прямая 3):

$$\lg K_p = 1,54\pi' - 4,26. \quad (4)$$

Таким образом, предложенное выше разделение аналогов триодтиронина на группы дает возможность внутри каждой группы установить связь между активностью аналогов и общим для всех групп параметром — инкрементом гидрофобности π' .

Анализ описанных выше корреляционных уравнений позволил предложить модель взаимодействия тиреоидных гормонов с рецептором.

Строение рецептора в области связывания 3-, 5- и 3'-заместителей. Анализ корреляционных зависимостей (1) и (2), полученных для соединений первой группы, т. е. для соединений, заведомо соответствующих стерическим параметрам участка связывания, позволил описать свойства гидрофобной области рецептора и оценить вклад гидрофобного взаимодействия в энергию связывания тиреоидных гормонов с рецептором.

В уравнениях (1) и (2) коэффициент при π' близок к 2. Это означает, что при увеличении гидрофобности молекулы энергия ее связывания с

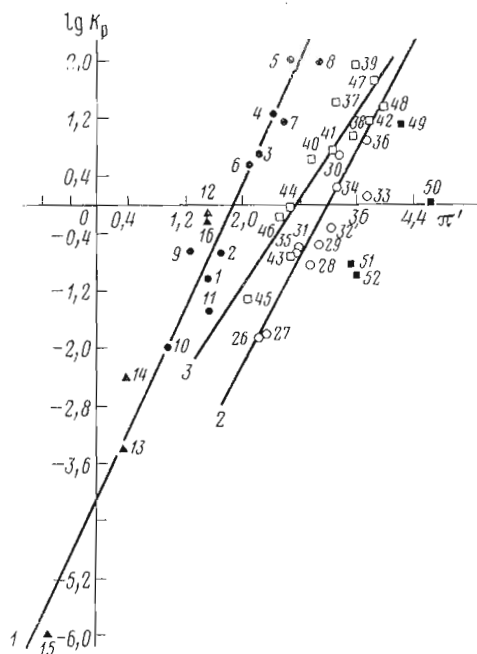


Рис. 1

Рис. 1. Зависимость относительного сродства аналогов триодтиронина к очищенному ядерному рецептору (K_p) от их относительной гидрофобности π' . 1 — соединения группы I (см. таблицу) с затрудненным (зачерненные кружки) и свободным (зачерненные треугольники) относительным вращением ароматических ядер (уравнение (1), $r=0,975$), 2 — соединения группы II (светлые кружки, уравнение (3), $r=0,942$), 3 — соединения группы III (светлые квадраты, уравнение (4), $r=0,890$). Зачернеными квадратами обозначены точки, отвечающие соединениям, свойства которых не подчиняются найденным корреляционным уравнениям

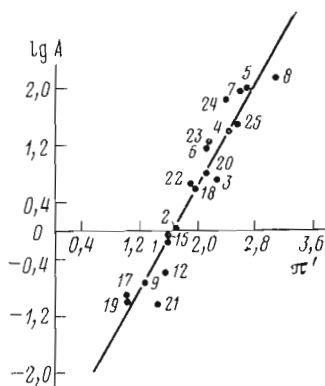


Рис. 2

Рис. 2. Зависимость относительной биологической активности (A) аналогов триодтиронина первой группы от их относительной гидрофобности π' (уравнение (2), $r=0,960$)

рецептором вдвое превышает изменение свободной энергии молекулы при ее переносе из полярной фазы в гидрофобную. Для объяснения такого рода зависимостей мы использовали предложенную в работах [11, 12] модель, согласно которой связывание гидрофобной части молекулы осуществляется в гидрофобной области рецептора, имеющей конфигурацию «щели». В свободном состоянии «щель» рецептора заполнена водой. При связывании происходит синхронная дегидратация и молекулы гормона, и внутренней поверхности «щели»; в результате такого взаимодействия величина энергии гидрофобного взаимодействия удваивается. Существенно, что корреляция между биологической активностью и параметром π' (рис. 2) выполняется как для группы соединений, различающихся природой заместителя при $C_{(3')}$ во внешнем ядре (соед. (1)–(9)), так и для соединений, которые содержат различные заместители в положениях 3 и 5 внутреннего ядра (соед. (16)–(25)). Это свидетельствует о том, что рецептор в области связывания всех указанных заместителей имеет структуру гидрофобной «щели».

Связывание с рецептором 4'-ОН-группы. Сопоставление корреляционных уравнений (1) и (3), связывающих сродство к рецептору 4'-окси- и 4'-дезоксиприодтиронина с параметром π' , позволяет выяснить роль гидроксильной группы при $C_{(4')}$ во взаимодействии гормона с рецептором. Как видно на рис. 1, тангенсы углов наклона соответствующих прямых 1 и 2 близки. Это говорит о том, что в первом приближении оксигруппа не влияет на характер взаимодействия остальной части гормона с рецептором*.

* Возможные причины небольшого различия в величинах тангенсов углов наклона указанных прямых подробно обсуждаются в работе [5].

В группе 4'-оксисоединений (1)–(25) меняются два параметра — степень гидрофобности заместителей и их донорно-акцепторные свойства (ср., например, соед. (1)–(5) и (6)–(8)). Следует подчеркнуть, что эти параметры меняются у заместителей как во внешнем, так и во внутреннем ядре. Из рис. 2 видно, что свойства всей указанной группы соединений хорошо описываются одной общей корреляционной зависимостью. Следовательно, внутримолекулярные взаимодействия и индукционные эффекты заместителей в тирониновом ядре гормона не оказывают существенного влияния на взаимодействие оксигруппы при $C_{(4')}$ с рецептором. Этот результат согласуется с полученным выше выводом о независимом характере взаимодействия этой группы и остальной части гормона с рецептором. Таким образом, можно заключить, что наклон прямых, описываемых корреляционными уравнениями (1)–(3), практически целиком определяется энергией гидрофобного взаимодействия заместителей в положениях 3,5 и 3' с рецептором, т. е. указанные зависимости можно трактовать в рамках модели гидрофобной «щели» (см. выше).

Отсутствие в литературе данных о биологической активности и связывании с рецептором набора 4'-замещенных аналогов триодтиронина не позволяет получить полную информацию о свойствах рецептора в области связывания гидроксильной группы. Проведенный нами анализ тем не менее дает возможность описать некоторые важные характеристики этой области рецептора.

При равных значениях параметра π' 4'-оксианалоги триодтиронина связываются с рецептором прочнее, чем 4'-дезоксиданалоги (ср. прямые 1 и 2 на рис. 1). Это означает, что оксигруппа принимает участие в специфическом взаимодействии с рецептором. Такое взаимодействие не может иметь только гидрофобный характер, так как в этом случае 4'-оксисоединения связывались бы с рецептором хуже, чем их дезоксианалоги ($\rho_{OH} = -0,67$). Естественно предположить, что в случае 4'-оксианалогов: триодтиронина гормон-рецепторный комплекс дополнительно стабилизируется водородной связью, образованной оксигруппой гормона с функциональной группой рецептора. Поскольку зависимости активности 4'-метоксианалогов (34)–(36) и 4'-дезоксиданалогов (26)–(32) от параметра π' описываются одной и той же прямой (рис. 2), в образовании такой связи оксигруппа может выполнять роль только донора, а не акцептора протона. Это предположение высказано в работе [5], в которой было показано, что вклад оксигруппы в энергию связывания триодтиронина с рецептором составляет $\sim 1,5$ ккал/моль. Существенно, однако, что, согласно Дженксу [13], энергия водородной связи в воде, как правило, близка к нулю и только в случае плавиковой кислоты составляет $\sim 0,8$ ккал/моль. В то же время прочность водородной связи в парах характеризуется величиной 4–8 ккал/моль [13]. Промежуточное значение 1,5 ккал/моль можно, по-видимому, приписать водородной связи, образованной в гидрофобной области рецептора. В этом случае вклад гидроксильной группы при $C_{(4')}$ в энергию связывания триодтиронина с рецептором представляет собой разность между энергией водородной связи в гидрофобной фазе и энергией перехода полярной оксигруппы из воды в неполярную область рецептора.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что активность 3'-галлоид-, 3'-алкил- и 4'-аминозамещенных аналогов триодтиронина (соед. (1)–(5), (6)–(8) и (10), (11)) не коррелирует с величиной pK_a соответствующих *ortho*-замещенных фенолов и анилина (в ряду *o*-галлоид- и *o*-алкилзамещенных фенолов и анилина величины pK_a существенно различаются). В общем случае прочность водородной связи должна зависеть от величины pK_a кислоты Бренстеда [13]. Отсутствие такой зависимости в случае аналогов триодтиронина может объясняться тем, что оксигруппа гормона взаимодействует с группой рецептора, обладающей сильными основными свойствами, и поэтому различия в pK_a оксигруппы нивелируются.

Приведенные выше данные позволяют перейти к рассмотрению модели участка связывания тиреоидных гормонов в рецепторе.

Область связывания аланинового фрагмента. В работе [2] было показано, что аланиновый фрагмент выполняет важную роль в образовании комплекса гормон — рецептор. Действительно, соединения (55) и (56), лишённые соответственно карбоксильной или аминогруппы, обладают низкой и притом соизмеримой биологической активностью (см. таблицу). Отсюда следует, что область рецептора, связывающая аланиновый фрагмент молекулы триодтиронина, является, по-видимому, электронейтральной и полярной.

Область связывания фенильных ядер и мостиковой группы. Как видно из рис. 1 (см. прямую 1), корреляционному уравнению (1) подчиняются соединения (1) — (11), в которых, согласно работе [3], атомы иода в положениях 3 и 5 фиксируют внешнее ядро так, что его плоскость перпендикулярна плоскости внутреннего ядра. На прямую 1 ложатся точки, отвечающие соединениям (12) — (15), в молекулах которых ароматические ядра могут сравнительно свободно вращаться друг относительно друга. Таким образом, жесткая конформация молекулы не является необходимым структурным параметром, контролирующим эффективность связывания гормона.

Высокая активность аналогов триодтиронина, в которых мостиковый атом кислорода заменен на атом серы (соед. 53) или метиленовую группу (соед. 54), показывает, что мостиковая группировка не образует специфической связи с рецептором.

Как отмечалось выше, при расчете значений π' для аналогов триодтиронина не учитывался вклад остова молекул, имеющего структуру 4'-дезокситиронина. Величина свободной энергии связывания этого соединения, определенная путем экстраполяции прямой 2 на рис. 1 к нулевым значениям π' и пересчета полученной величины K_p , оказалась близка к нулю. Такой результат можно было бы объяснить тем, что дезокситиронин не может специфически взаимодействовать с рецептором. Выше, однако, было показано, что аланиновая группировка участвует в таком взаимодействии; можно показать также, что и внешнее ядро связывается с рецептором. Действительно, замена внешнего ядра активного 3,5-диод-4'-дезокситиронина (соед. (26)) на *n*-бутил- или циклогексенилрадикал (соед. (57) и (58)) приводит к полной утрате биологической активности (см. таблицу), хотя по гидрофобным свойствам эти фрагменты практически не отличаются от фенильного радикала. Отсутствие биологической активности у соединений (57) и (58) может иметь место только в том случае, если внешнее ароматическое ядро гормона специфически взаимодействует с рецептором. Таким образом, существуют данные, указывающие на взаимодействие фрагментов молекулы 4'-дезокситиронина с рецептором. Поэтому для объяснения наблюдаемого в эксперименте нулевого значения свободной энергии связывания дезокситиронина необходимо допустить, что комплекс гормон — рецептор имеет напряженную конформацию, энергия которой по абсолютной величине близка к энергии взаимодействия этого соединения с рецептором.

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют оценить размеры тех областей в рецепторе, которые ответственны за связывание заместителей в положениях 3, 5 и 3' молекулы гормона. Выше отмечалось, что области связывания указанных заместителей имеют конфигурацию гидрофобной «щели». Для оценки размеров «щели» использованы параметры X_1 и X_2 , соответствующие расстояниям X'_1 между заместителями при $C_{(3')}$ и $C_{(5')}$ (см. таблицу) и X_2 между заместителями при $C_{(3)}$ и $C_{(5)}$ (смысл параметров ясен из рис. 3); объем областей связывания оценивали по ван-дер-ваальсовому объему соответствующих заместителей [14].

Из рис. 1 и 2 видно, что корреляциям (1) и (2) удовлетворяют аналоги триодтиронина, у которых размеры заместителей в положениях 3 и 5 внутреннего ядра не превышают размеров атомов иода, а в положении 3' внешнего ядра — размеров изопропилрадикала. 3,5-Диод-3'-*n*-пропилтиронин (37), параметр X'_1 которого больше, чем у 3,5-диод-3'-изопропилтиронина (8), отклоняется от корреляции (1) (см. рис. 1). Отсюда можно

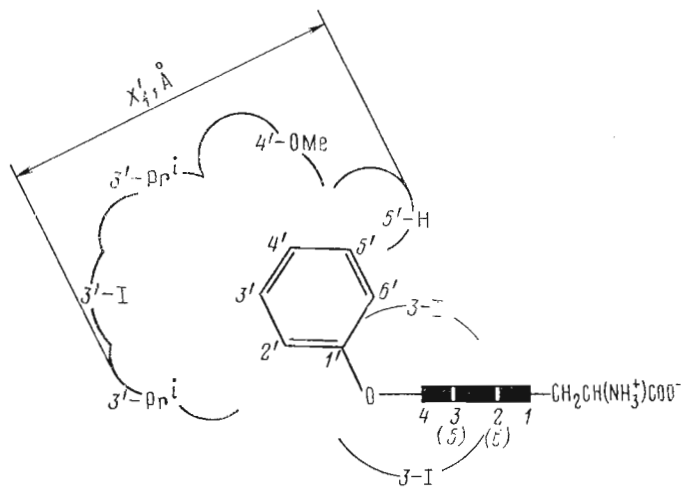


Рис. 3. Схема участка связывания гормона в комплексе первого типа. Сплошной линией показаны границы наибольших по размеру заместителей в молекуле гормона, которые связываются с рецептором без стерических затруднений

заклучить, что величина параметра X_1 рецептора в области связывания внешнего ядра лежит в интервале между значениями параметра X'_1 для соединений (8) и (37) (рис. 3) *.

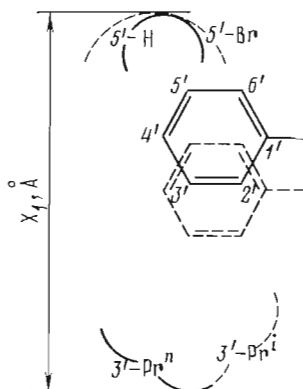
Значения параметра X_1 для 3'-изопропилзамещенного аналога (8) и 3,5-диод-3'-трет-бутилтиронина (38) одинаковы (см. таблицу), тогда как ван-дер-ваальсовый объем трет-бутильного радикала больше объема изопропильного радикала [14]. Отклонение соединения (38) от корреляции (1) показывает, таким образом, что объем области связывания заместителя при $C_{(3')}$, возможно, больше объема изопропильного радикала, но не превышает объема трет-бутилрадикала. Что же касается области связывания заместителя при $C_{(4')}$, то совпадение корреляционных зависимостей $\lg K_p - \pi'$ для 4'-метокси- и 4'-дезоксипропаракатехола (см. прямую 2 на рис. 1) говорит лишь о том, что размеры этой области по крайней мере не меньше размеров метоксигруппы.

Аналогичным образом, сопоставляя 3,5-дизамещенные аналоги триодтиронина, можно оценить размеры «щели» в области локализации внутреннего ядра. Из рис. 1 видно, что 3,5-диэтил-3'-подтиронин (46) и 3,5-диизопропил-3'-подтиронин (51) отклоняются от корреляции (1). Значение параметра X'_2 для этих соединений (11 Å) превышает значение этого параметра для 3,5-диодзамещенных аналогов (10,4 Å); кроме того, ван-дер-ваальсовый объем радикала изопропила больше объема атома йода [14]. Это позволяет заключить, что $10,4 \text{ \AA} < X_2 < 11 \text{ \AA}$ и что объем областей связывания заместителей при $C_{(3)}$ и $C_{(5)}$ близок к объему атома йода и меньше объема изопропилрадикала.

Два типа участков связывания гормонов в рецепторе. Как было показано выше, в ряду соединений, размеры которых превышают размеры триодтиронина, наблюдается линейная корреляция между величиной $\lg K_p$ и параметром π' (см. прямую 3 на рис. 1). Наклон этой прямой меньше наклона прямой 1 на рис. 1. В рамках описанной выше модели взаимодействия гормона с рецептором это означает, что при связывании соединений, сродство которых к рецептору описывается корреляционным уравнением (4), изменение степени гидратации молекул аналогов и гидрофобной области рецептора меньше, чем при связывании аналогов первой группы. Эти данные можно трактовать в рамках предположения о существовании двух типов участков связывания гормонов с рецептором. Существенно, что

* Постулируется, что отклонение от корреляции в ряду сходных по химическим свойствам соединений вызвано только стерическими причинами.

Рис. 4. Расположение внешних ядер 3,5-диод-3'-*n*-пропилтирониона (сплошная линия) и 3,5-диод-3'-изопропил-5'-бромтирониона (пунктир) в гормон-рецепторном комплексе второго типа



X_1' является тем структурным параметром, который определяет тип связывания. При $X_1' \leq 8,8 \text{ \AA}$ (соединения первой группы) аналоги триодтирониона связываются в участках первого типа, а при $X_1' > 8,8 \text{ \AA}$ (в основном соединения третьей группы) — в участках второго типа.

Качественно сходная картина наблюдалась ранее при изучении связи между структурой и активностью антагонистов мускаринового ацетилхолинового рецептора [15]: было обнаружено существование двух типов зависимостей активности антагонистов от коэффициентов их распределения в системе вода — октанол. Авторы объяснили это лабильностью конформации мускаринового рецептора. По-видимому, обнаруженная в настоящей работе лабильность конформации области связывания тиреоидных гормонов не является уникальным свойством тироксинового рецептора.

Анализ значений параметров X_1' , X_2' , а также ван-дер-ваальсовых объемов заместителей для соединений третьей группы позволяет оценить размеры области связывания аналогов тироксина в гормон-рецепторном комплексе второго типа.

Значения параметров X_2' 3,5-диэтилзамещенного аналога (46), свойства которого описываются корреляционным уравнением (4), и 3,5-диизопропилзамещенного аналога (51), отклоняющегося от этой зависимости совпадают. Таким образом, величина параметра X_2' рецептора в комплексе второго типа должна быть не меньше значения параметра X_2' для указанных соединений. В то же время размеры изопропилрадикала превышают размеры этилрадикала. Это показывает, что объем областей связывания заместителей при $C_{(3)}$ и $C_{(5)}$ меньше ван-дер-ваальсового объема изопропильного радикала.

3,5-Диод-3'-изопропил-5'-иодтиронин (49) и 3,5-диод-3',5'-диизопропилтиронин (50) отклоняются от корреляции (4) (см. рис. 1), причем параметры X_1' этих соединений имеют максимальное значение среди всех рассмотренных соединений. Отсюда следует, что величина параметра X_1' рецептора в комплексе второго типа находится в интервале значений параметра X_1' для соединений (37) и (49), т. е. не меньше 10,3 и не больше 10,6 \AA (см. таблицу).

Интересно, что значения параметра X_1' для 3,5-диод-3'-*n*-пропилтирониона (37) и 3,5-диод-3'-изопропил-5'-бромтирониона (48) одинаковы и близки к параметру X_1' «щели». Это может означать, что области связывания внешнего ядра соединений (37) и (48) не совпадают (рис. 4), т. е. в комплексе второго типа внешнее ядро аналогов, принадлежащих к третьей группе, не занимает строго фиксированного положения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sclenkow H. A. Asper Sp. Ir. Physiol. Rev., 1955, v. 35, № 2, p. 426—474.
2. Jorgensen E. C. In: Medicinal Chemistry, 3rd Ed., Part 2/Ed. Burger A. N. Y.: Wiley, 1970, p. 838—858.

3. *Jorgensen E. C.* In: *The Thyroid*, 4th Ed./Eds Werner S. C., Ingbar S. H. London: Harper and Row Publishers Inc., 1978, p. 125-137.
4. *Dietrich S. W., Bolger M. B., Kollman P. A., Jorgensen E. C.* *J. Med. Chem.*, 1977, v. 20, № 7, p. 863-880.
5. *Bolger M. B., Jorgensen E. C.* *J. Biol. Chem.*, 1980, v. 255, № 21, p. 10271-10277.
6. *Jorgensen E. C., Andrea T. A.* *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.*, 1976, № 378, p. 303-306.
7. *Kollman P. A., Murray W. J., Nuss M. E., Jorgensen E. C., Rothenberg S. J.* *Amer. Chem. Soc.*, 1973, v. 95, № 26, p. 8518-8525.
8. *Andrea T. A., Dietrich S. W., Murray W. J., Kollman P. A., Jorgensen E. C.* *J. Med. Chem.*, 1979, v. 22, № 3, p. 221-232.
9. *Jorgensen E. C.* *J. Biol. Chem.*, 1961, v. 237, № 12, p. 3832-3838.
10. *Hansch C., Leo A.* *Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology*. N. Y.: Wiley, 1979.
11. *Aaviksaar A. A., Paris J., Palm V.* Реакционная способность органических соединений, 1971, т. 8, № 3(29), с. 817-832.
12. *Березин И. В., Мартинек К.* Основы физической химии ферментативного катализа. М.: Высш. школа, 1977.
13. *Дженкс В. П.* Катализ в химии и энзимологии. М.: Мир, 1972.
14. *Bond A. J.* *Phys. Chem.*, 1964, v. 68, № 3, p. 441-451.
15. *Jarv J., Bartfai T.* *Acta chem. scand., ser. B*, 1982, v. 36, № 7, p. 489-492.

Поступила в редакцию
19.VIII.1983
После доработки
5.X.1983

CONFIGURATION AND PROPERTIES OF THE BINDING REGION FOR THYROID HORMONES IN THE SPECIFIC RECEPTOR

TROPSCHA A. E., RAKHMANINOVA A. B., YAGUZHINSKII L. S.

*A. N. Ekelozersky Laboratory of Molecular Biology and Bioorganic Chemistry,
M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow*

An analysis has been carried out of data available in literature on structure-function relationships for thyroid hormones, namely thyroxine, triiodothyronine and their analogues. The configuration and dimensions of the hormone-binding site of the receptor in a hormone-receptor complex are described. The receptor is shown to have a strained conformation in the complex. The analysis is indicative of the existence of two types of hormone-receptor complexes, a particular type being determined by the dimensions of analogues.