



УДК 577.182.423:577.112.6.012.7:548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА  
ГЕКСА-N-МЕТИЛВАЛИНОМИЦИНА

Попович В. А., Зайцев О. И.

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

Прямыми рентгеновскими методами определена кристаллическая структура синтетического аналога валиномицина — гекса-N-метилвалиномицина  $\text{cyclo}[-(D\text{-MeVal-Lac-MeVal-}D\text{-Hui)}_3]$  ( $\text{C}_{60}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{O}_{18}$ ), сокристаллизующегося с двумя молекулами диоксана. Пространственная группа  $P2_1$ ,  $a$  10, 97 Å,  $b$  18, 41 Å,  $c$  19, 77 Å,  $\gamma$  81, 97°,  $Z$  2. Величины стандартного ( $R$ ) и взвешенного ( $R_w$ ) факторов расхожимости равны 7,4 и 6,5% соответственно. Молекулу можно описать «браслетной» системой с диаметром 15,6 Å и высотой 4,5 Å. В структуре присутствует псевдоцентр симметрии и псевдосось третьего порядка. Боковые цепи остатков Lac и  $D$ -Hui направлены внутрь «браслета», образуя гидрофобную полость. Ее размеры с учетом ван-дер-ваальсова радиуса атома С составляют 4,0 Å. Эта полость геометрически подобна отрицательно заряженной полости, создаваемой сложноэфирными карбонильными кислородами в молекуле кристаллического *мезо*-Hui-валиномицина. Боковые цепи остатков MeVal и  $D$ -MeVal расположены псевдоэкваториально на периферии молекулы. Сложноэфирные карбонильные группы ориентированы псевдоэкваториально вне циклического остова молекулы. Амидные карбонильные группы направлены псевдоаксиально.

Уникальные свойства валиномицина, образующего с высокой эффективностью и избирательностью комплексы с ионами щелочных металлов и увеличивающего катионную проницаемость мембран, объясняются широкими конформационными возможностями этой молекулы. Для установления взаимосвязи между структурой и функцией валиномицина в течение ряда лет проводятся интенсивные структурные исследования как самого антибиотика, так и его синтетических аналогов, разделяемых на четыре группы: 1) различающиеся размером цикла, 2) с различными родственными боковыми группами, 3) с измененной конфигурацией одного или нескольких остатков, 4) полученные заменой сложноэфирных или амидных групп соответственно на амидные или сложноэфирные группы или заменой этих групп на N-метиламидные.

Ранее рентгеновскими методами были установлены пространственные структуры валиномицина, его  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ -комплексов и ряда синтетических аналогов, относящихся к первым трем группам [1–13].

В данной работе приведены результаты рентгеноструктурных исследований синтетического аналога гекса-N-метилвалиномицина, относящего к четвертой группе. Он отличается от природного антибиотика заменой всех амидных групп на метиламидные. На примере этого аналога представляется интересным выяснить, какое влияние оказывает метилирование всех NH-групп в валиномицине на пространственное строение депептидного остова молекулы, и на основании структурных результатов объяснить отсутствие у гекса-N-метилвалиномицина способности образовывать комплексы с ионами щелочных металлов [14].

Координаты неводородных атомов исследуемого соединения и двух сокристаллизующихся молекул диоксана приведены в табл. 1. Так как координаты атомов молекул диоксана были определены наименее точно, что не позволило однозначно локализовать атомы O, всем атомам растворителя была приписана рассеивающая способность атома С.

\* Конфигурационный символ у L-кислотных остатков опущен.

Координаты ( $\times 10^{-4}$ ) и параметры теплового движения \* ( $A^2$ ) атомов гекса-N-метилва.линомицина и сокристаллизующихся молекул диоксана ( $C_D$ )

В скобках даны стандартные отклонения

АТОМ	x/a	y/b	z/c	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
N <sub>1</sub>	1618 (5)	-237 (3)	-7269 (0)	6,15 (28)	5,53 (29)	4,06 (27)	-0,22 (24)	-0,23 (24)	0,15 (25)
C <sub>1</sub>	2169 (6)	-345 (4)	-7943 (3)	5,83 (32)	5,18 (32)	3,30 (30)	-0,94 (26)	0,02 (26)	0,09 (27)
C <sub>1</sub> <sup>α</sup>	239 (6)	-222 (4)	-7242 (4)	5,26 (30)	5,47 (37)	4,12 (34)	-1,29 (26)	0,08 (28)	1,34 (30)
C <sub>1</sub> <sup>β</sup>	-189 (7)	-920 (4)	-7470 (4)	5,78 (36)	6,35 (40)	6,46 (44)	-2,30 (32)	-0,51 (34)	0,00 (35)
C <sub>1</sub> <sup>γ1</sup>	-1485 (9)	-962 (5)	-7245 (6)	8,07 (46)	6,10 (47)	15,05 (66)	-2,16 (40)	1,53 (51)	0,57 (48)
C <sub>1</sub> <sup>γ2</sup>	706 (9)	-1591 (5)	-7199 (7)	8,21 (50)	6,98 (44)	10,54 (89)	-2,28 (40)	-3,64 (62)	2,63 (55)
C <sub>1</sub> '	-370 (7)	460 (4)	-7623 (4)	5,43 (33)	6,57 (42)	6,21 (42)	-1,17 (32)	-0,76 (32)	2,20 (36)
O <sub>1</sub>	-981 (6)	475 (3)	-8113 (3)	8,41 (32)	7,62 (31)	8,36 (36)	-0,44 (26)	-3,79 (30)	1,93 (29)
O <sub>2</sub>	-97 (5)	1074 (3)	-7315 (3)	7,05 (25)	4,85 (22)	5,72 (25)	-0,86 (19)	-0,23 (22)	0,55 (21)
C <sub>2</sub> <sup>α</sup>	-569 (6)	1745 (4)	-7657 (4)	5,11 (31)	5,45 (35)	5,13 (36)	0,46 (27)	-0,26 (29)	1,28 (31)
C <sub>2</sub> <sup>β</sup>	-430 (11)	2369 (5)	-7166 (5)	12,99 (74)	7,61 (50)	6,85 (53)	2,92 (50)	0,30 (56)	0,52 (45)
C <sub>2</sub> '	105 (7)	1859 (4)	-8283 (4)	6,28 (34)	4,63 (32)	5,22 (38)	0,65 (27)	0,04 (31)	1,81 (31)
O <sub>2</sub>	1110 (6)	1486 (3)	-8385 (3)	8,29 (31)	7,51 (30)	5,92 (27)	0,50 (25)	0,68 (25)	1,78 (25)
N <sub>3</sub>	-353 (6)	2405 (3)	-8702 (3)	6,91 (30)	5,40 (29)	5,58 (30)	-1,29 (25)	-0,93 (27)	0,20 (26)
C <sub>3</sub>	-1519 (7)	2892 (4)	-8592 (4)	6,83 (37)	4,77 (34)	6,24 (41)	0,63 (29)	1,66 (34)	1,35 (33)

Таблица I (продолжение)

Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
$C_3^{\alpha}$	341 (6)	2583 (3)	-9301 (3)	6,44 (34)	3,63 (28)	4,20 (30)	-1,29 (25)	0,37 (28)	0,32 (26)
$C_3^{\beta}$	-346 (8)	2562 (4)	-9985 (4)	9,33 (50)	4,23 (34)	6,35 (40)	-2,66 (35)	-1,92 (39)	0,28 (34)
$C_3^{\gamma 1}$	528 (9)	2599 (5)	-565 (4)	9,28 (53)	9,03 (50)	3,94 (36)	-1,66 (43)	-0,28 (38)	-0,16 (37)
$C_3^{\gamma 2}$	-1017 (11)	1885 (6)	-4 (5)	13,36 (78)	10,18 (65)	7,82 (55)	-5,89 (60)	-4,34 (56)	-0,75 (51)
$C_3'$	828 (7)	3288 (4)	-9189 (4)	6,28 (36)	7,02 (41)	3,82 (33)	-0,97 (31)	0,02 (29)	-0,11 (31)
$O_3$	538 (5)	3862 (3)	-9510 (3)	8,31 (28)	5,49 (24)	5,75 (27)	-0,95 (22)	-1,55 (24)	0,08 (22)
$O_4'$	1578 (5)	3258 (3)	-8659 (2)	7,19 (24)	5,30 (22)	3,95 (21)	-0,39 (19)	-1,20 (20)	-0,25 (19)
$C_4^{\alpha}$	2075 (6)	3907 (4)	-8444 (3)	5,47 (31)	4,76 (31)	3,73 (30)	-1,24 (26)	-0,88 (26)	-0,45 (27)
$C_4^{\beta}$	3066 (8)	3664 (5)	-7942 (5)	6,93 (39)	7,13 (44)	7,25 (50)	-1,44 (34)	-2,08 (40)	-1,11 (42)
$C_4^{\gamma 1}$	4098 (11)	3111 (5)	-8244 (7)	9,55 (58)	8,04 (59)	14,37 (101)	-0,06 (48)	-2,84 (69)	-0,62 (66)
$C_4^{\gamma 2}$	2535 (11)	3311 (6)	-7293 (5)	12,70 (72)	8,65 (57)	6,16 (48)	2,78 (53)	-1,30 (52)	1,07 (46)
$C_4'$	1001 (6)	4423 (4)	-8135 (3)	4,77 (29)	5,10 (30)	3,46 (29)	-0,20 (24)	-0,45 (25)	0,27 (26)
$O_4$	31 (5)	4238 (3)	-8009 (3)	7,23 (26)	6,23 (25)	6,23 (27)	-3,20 (21)	2,04 (23)	-0,87 (23)
$N_5$	1206 (5)	5130 (3)	-7993 (3)	5,74 (25)	4,51 (25)	4,12 (26)	-1,73 (21)	-0,18 (22)	-0,52 (23)
$C_5$	2392 (8)	5421 (5)	-8125 (5)	7,04 (42)	8,62 (52)	8,53 (54)	-1,56 (39)	2,97 (44)	0,35 (45)
$C_5^{\alpha}$	283 (6)	5639 (3)	-7609 (3)	4,64 (28)	4,75 (31)	4,03 (30)	-0,28 (24)	0,22 (25)	-1,13 (28)
$C_5^{\beta}$	-150 (8)	6366 (4)	-7979 (4)	8,11 (43)	6,79 (42)	5,90 (43)	-1,46 (35)	-1,23 (37)	1,29 (38)
$C_5^{\gamma 1}$	-1233 (11)	6794 (6)	-7629 (4)	8,58 (72)	6,29 (60)	9,88 (44)	-0,15 (56)	-1,49 (48)	-1,71 (43)

Таблица 1 (продолжение)

АТОМ	$\alpha/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
C <sub>5</sub> <sup>Y2</sup>	-456 (9)	6196 (4)	-8722 (5)	13,80 (50)	9,73 (44)	4,53 (65)	-0,63 (39)	-5,65 (49)	1,04 (46)
C <sub>5</sub>	771 (6)	5726 (4)	-6899 (3)	5,27 (30)	6,03 (35)	4,00 (32)	-0,96 (27)	-1,00 (27)	0,30 (30)
O <sub>5</sub>	1136 (6)	6280 (3)	-6697 (3)	9,85 (33)	6,54 (28)	5,14 (26)	-1,68 (26)	-0,79 (25)	-1,99 (23)
O <sub>6</sub>	751 (5)	5126 (3)	-6540 (2)	7,48 (26)	6,91 (27)	4,49 (23)	-1,05 (22)	-0,36 (21)	1,08 (21)
C <sub>6</sub> <sup>α</sup>	1288 (8)	5114 (5)	-5876 (4)	6,92 (39)	8,74 (50)	4,55 (35)	-1,94 (37)	0,26 (33)	0,11 (37)
C <sub>6</sub> <sup>β</sup>	977 (9)	4427 (5)	-5516 (4)	9,88 (54)	10,71 (58)	4,51 (38)	-2,24 (47)	-0,98 (38)	3,02 (41)
C <sub>6</sub>	2652 (7)	5107 (4)	-5880 (3)	7,32 (37)	4,33 (30)	3,22 (27)	-0,18 (28)	-1,23 (29)	-0,28 (26)
O <sub>6</sub>	3214 (4)	4984 (3)	-6420 (2)	5,87 (22)	8,34 (29)	3,50 (20)	-0,03 (21)	0,14 (18)	-0,14 (21)
N <sub>7</sub>	3230 (5)	4248 (3)	-5311 (3)	6,00 (26)	5,22 (26)	3,39 (23)	-0,69 (21)	0,04 (22)	0,75 (22)
C <sub>7</sub>	2628 (8)	5311 (5)	-4634 (4)	8,59 (45)	8,54 (47)	3,30 (31)	-0,89 (38)	0,13 (32)	-0,72 (32)
C <sub>7</sub> <sup>α</sup>	4531 (7)	5275 (4)	-5311 (3)	6,92 (35)	5,68 (34)	2,89 (28)	-1,02 (28)	-0,22 (28)	-0,26 (27)
C <sub>7</sub> <sup>β</sup>	4921 (8)	5999 (5)	-5065 (4)	8,30 (45)	6,95 (45)	5,43 (40)	-1,70 (37)	-0,06 (36)	1,40 (35)
C <sub>7</sub> <sup>Y1</sup>	6254 (12)	6037 (5)	-5228 (6)	10,22 (86)	10,83 (43)	7,57 (53)	-3,87 (51)	-1,84 (64)	0,33 (45)
C <sub>7</sub> <sup>Y2</sup>	4070 (10)	6637 (6)	-5370 (5)	14,30 (62)	5,47 (66)	9,40 (57)	-1,92 (54)	2,98 (52)	1,36 (51)
C <sub>7</sub>	5191 (7)	4623 (4)	-4923 (4)	6,62 (36)	5,57 (33)	4,29 (33)	-1,01 (29)	-1,41 (29)	-0,46 (29)
O <sub>7</sub>	5923 (6)	4649 (3)	-4481 (3)	10,20 (37)	7,38 (32)	8,84 (37)	-1,87 (28)	-4,58 (33)	1,13 (29)
O <sub>8</sub>	4808 (5)	4014 (3)	-5138 (2)	7,78 (27)	5,33 (24)	4,24 (23)	-0,17 (20)	-0,38 (21)	1,21 (19)

Таблица I (продолжение)

АТОМ	$\pi/\alpha$	$\nu/b$	$z/c$	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{22}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
$C_8^\alpha$	5311 (8)	3289 (4)	-4870 (4)	8,85 (50)	5,23 (38)	5,94 (42)	5,23 (38)	0,55 (35)	-0,29 (38)	1,83 (35)
$C_8^\beta$	4945 (9)	2732 (4)	-5372 (4)	10,28 (53)	4,34 (32)	5,68 (39)	4,34 (32)	1,18 (34)	-0,99 (41)	0,54 (34)
$C_8^{\gamma 1}$	5578 (12)	2816 (7)	-6057 (6)	11,56 (74)	14,70 (88)	7,05 (56)	14,70 (88)	0,17 (67)	2,83 (56)	-3,03 (57)
$C_8^{\gamma 2}$	3556 (10)	2823 (6)	-5449 (6)	10,30 (67)	10,48 (62)	8,24 (59)	10,48 (62)	-2,08 (51)	-1,35 (50)	-2,61 (52)
$C_8'$	4712 (6)	3175 (4)	-4195 (3)	5,45 (31)	5,14 (32)	3,84 (30)	5,14 (32)	-0,33 (25)	-0,93 (25)	-0,06 (26)
$O_8$	3892 (5)	3607 (3)	-3976 (3)	6,50 (23)	5,74 (24)	5,13 (23)	5,74 (24)	1,17 (20)	0,14 (21)	1,10 (21)
$N_9$	5357 (5)	2643 (3)	-3780 (3)	4,46 (22)	5,84 (28)	3,91 (25)	5,84 (28)	0,35 (20)	0,16 (20)	1,18 (22)
$C_9$	6497 (7)	2188 (4)	-3981 (5)	5,74 (35)	6,74 (40)	6,73 (43)	6,74 (40)	0,28 (30)	-1,13 (34)	1,03 (38)
$C_9^\alpha$	4693 (6)	2424 (4)	-3190 (3)	4,99 (29)	5,16 (31)	4,67 (33)	5,16 (31)	0,22 (25)	-0,26 (27)	-0,06 (28)
$C_9^\beta$	5375 (7)	2411 (4)	-2536 (4)	6,16 (34)	6,67 (40)	4,31 (31)	6,67 (40)	-0,46 (31)	-1,00 (29)	0,47 (31)
$C_9^{\gamma 1}$	4509 (9)	2332 (4)	-1943 (5)	9,92 (55)	8,11 (38)	3,90 (50)	8,11 (38)	-2,88 (37)	-0,35 (45)	0,94 (39)
$C_9^{\gamma 2}$	6079 (9)	3084 (5)	-2440 (4)	10,65 (51)	5,27 (46)	7,37 (34)	5,27 (46)	-1,49 (42)	0,48 (35)	-0,32 (35)
$C_9'$	4265 (6)	1687 (3)	-3368 (3)	4,41 (26)	4,65 (29)	4,35 (30)	4,65 (29)	0,05 (22)	-0,43 (25)	-0,45 (26)
$O_9$	4647 (5)	1110 (2)	-3101 (2)	7,79 (25)	4,32 (20)	6,06 (26)	4,32 (20)	-0,59 (19)	-0,73 (23)	1,15 (20)
$O_{10}$	3386 (4)	1779 (2)	-3822 (3)	6,11 (23)	4,74 (21)	6,64 (28)	4,74 (21)	-0,42 (18)	-0,11 (22)	-1,03 (21)
$C_{10}^\alpha$	2965 (8)	1143 (5)	-4100 (5)	6,37 (38)	7,22 (43)	7,87 (52)	7,22 (43)	-1,32 (33)	0,30 (37)	-1,89 (40)
$C_{10}^\beta$	1864 (8)	1418 (5)	-4547 (6)	6,72 (41)	7,38 (46)	11,75 (65)	7,38 (46)	0,43 (35)	-2,15 (48)	-1,75 (50)

Таблица I (продолжение)

АТОМ	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
$C'_{10}$	3927 (7)	674 (4)	-4502 (3)	6,77 (36)	6,51 (37)	3,35 (30)	-1,83 (31)	-0,23 (28)	-1,26 (29)
$O_{10}$	4873 (5)	954 (3)	-4657 (3)	6,94 (25)	5,72 (24)	5,81 (26)	-2,52 (20)	1,25 (22)	-0,88 (21)
$N_{11}$	3810 (5)	-32 (3)	-4628 (3)	5,46 (24)	5,79 (27)	3,58 (24)	-1,12 (22)	0,93 (21)	-1,13 (23)
$C_{11}$	2724 (7)	-375 (4)	-4435 (4)	7,24 (39)	6,83 (42)	6,77 (43)	-2,76 (34)	1,50 (36)	-1,57 (37)
$C'_{11}$	4755 (7)	-477 (4)	-5012 (4)	5,95 (33)	4,19 (31)	5,88 (37)	-0,88 (25)	-1,23 (31)	0,29 (30)
$C''_{11}$	5310 (8)	-1175 (4)	-4664 (4)	8,34 (44)	4,62 (33)	5,99 (40)	0,84 (32)	-2,11 (36)	-0,10 (32)
$CY^1_{11}$	6394 (9)	-1563 (5)	-5061 (6)	8,63 (51)	7,28 (45)	10,12 (65)	2,72 (40)	-4,47 (51)	-0,92 (46)
$CY^2_{11}$	5776 (11)	988 (6)	-3956 (5)	13,03 (77)	9,47 (60)	6,23 (48)	1,03 (56)	-3,72 (53)	-0,10 (46)
$C'_{11}$	4157 (6)	-618 (3)	-5697 (3)	4,59 (28)	4,77 (30)	4,73 (33)	0,09 (23)	-0,60 (26)	-1,07 (27)
$O_{11}$	3821 (5)	-1198 (3)	-5866 (3)	7,27 (25)	6,47 (25)	4,78 (23)	-0,82 (21)	-1,54 (21)	-0,42 (21)
$O'_{12}$	4075 (4)	-37 (2)	-6088 (2)	6,46 (22)	5,21 (21)	3,96 (20)	-1,06 (18)	-2,07 (18)	-0,19 (18)
$C^{\alpha}_{12}$	3600 (6)	-56 (4)	-6743 (3)	5,79 (31)	4,92 (31)	4,01 (30)	-0,61 (26)	-0,70 (26)	-0,67 (28)
$C^{\beta}_{12}$	3936 (8)	606 (5)	-7105 (5)	7,34 (42)	8,44 (48)	6,93 (49)	-3,60 (39)	-0,97 (39)	0,59 (41)
$CY^1_{12}$	5284 (9)	612 (6)	-7170 (6)	8,70 (54)	11,40 (71)	9,85 (67)	-3,75 (52)	-0,54 (54)	-1,54 (59)
$CY^2_{12}$	3295 (13)	1311 (6)	-6743 (6)	14,17 (84)	7,55 (55)	10,14 (71)	-0,32 (56)	-0,62 (67)	-0,39 (54)
$C'_{12}$	2167 (5)	-68 (4)	-6680 (3)	4,98 (27)	4,96 (31)	3,62 (28)	-0,97 (24)	0,02 (24)	0,51 (26)
$O_{12}$	1634 (5)	39 (3)	-6148 (2)	7,04 (26)	8,89 (31)	4,31 (22)	-0,51 (24)	-1,01 (21)	-0,52 (23)

	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{11}$
$C_{D1}^1$	9162(7)	246(4)	-4676(4)	5,88(15)
$C_{D2}^1$	8868(16)	1110(9)	-5405(9)	15,13(47)
$C_{D3}^1$	8968(7)	1679(4)	-5231(4)	6,33(16)
$C_{D4}^1$	7757(9)	827(5)	-5942(5)	8,17(21)
$C_{D5}^1$	7842(8)	387(5)	-5879(5)	7,75(20)
$C_{L6}^1$	8491(22)	60(12)	-4793(13)	20,08(78)
$C_{D1}^2$	2938(10)	4737(6)	-2032(6)	9,28(26)
$C_{D2}^2$	3484(21)	4877(11)	-2764(12)	18,62(68)
$C_{D3}^2$	3845(13)	5722(7)	-2843(8)	12,69(39)
$C_{D4}^2$	3219(11)	6145(7)	-2333(7)	10,38(29)
$C_{D5}^2$	2600(20)	5880(10)	-1796(11)	18,18(62)
$C_{D6}^2$	2472(17)	5240(9)	-1650(10)	15,48(51)

\* Анизотропные тепловые колебания описываются функцией  $T = \exp \left[ -\frac{1}{4} (B_{11} h^2 a^{*2} + B_{22} \times k^2 b^{*2} + B_{33} l^2 c^{*2} + 2 B_{12} hk a^* b^* + 2 B_{13} hl a^* c^* + 2 B_{23} kl b^* c^*) \right]$ . Для атомов диоксана  $C_D$  даны изотропные тепловые факторы.

Как видно из рис. 1, молекулы гекса-N-метилвалиномицина в кристалле связаны друг с другом и с молекулами диоксана ван-дер-ваальсовыми связями; около 25 межмолекулярных контактов характеризуется межатомными расстояниями  $\leq 3,7 \text{ \AA}$ .

Длины связей (табл. 2) и валентные углы (табл. 3) в найденной структуре имеют в основном те же значения, что и у других циклических депептидных соединений (см. [12] и цитированные там работы). Значения углов вращения  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi$  (табл. 4) свидетельствуют о том, что амидные и сложноэфирные группы имеют в целом плоскую транс-конфигурацию ( $\Delta\omega \leq 11^\circ$ ).

Конформационные состояния остатков молекулы находятся вблизи минимумов на конформационных картах соответствующих изолированных остатков (рис. 2). Отклонения от минимумов для метилированных остатков соизмеримы с отклонениями, наблюдающимися в кристаллических структурах эниатина *B* и его аналогов [16–19]. Это означает, что в молекуле исследуемого циклического додекадепептида не возникает конформационных напряжений.

Внешний вид и стереоскопическое изображение молекулы показаны соответственно на рис. 3 и 4. Молекулу можно описать цилиндрической («браслетной») системой с диаметром 15,6  $\text{ \AA}$  и высотой 4,5  $\text{ \AA}$ . В структуре присутствует псевдоцентр симметрии и псевдоось третьего порядка. Атомы N лежат практически в одной плоскости (максимальное отклонение от средней плоскости 0,35  $\text{ \AA}$ ), которая перпендикулярна псевдооси третьего порядка и рассекает «браслет» пополам. Словоэфирные карбонильные группы ориентированы вне циклического остова молекулы параллельно этой плоскости. Амидные карбонильные группы ориентированы псевдоаксиально. Боковые цепи остатков MeVal и D-MeVal расположены псевдоэкваториально на периферии исследуемой молекулы. Углы вращения у этих остатков близки к  $180^\circ$ .

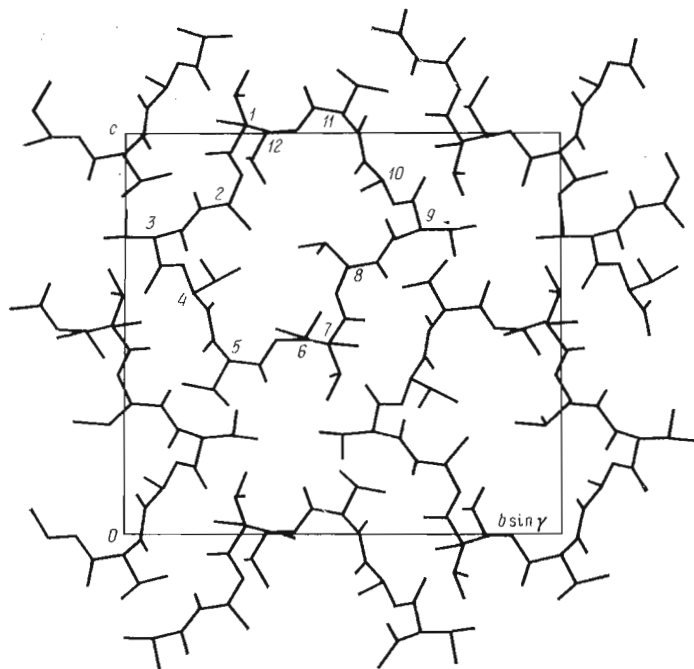


Рис. 1. Упаковка гекса-N-метилвалиномицина в кристаллической ячейке в проекции вдоль оси  $a$ . Цифрами обозначены номера  $C^\alpha$ -атомов

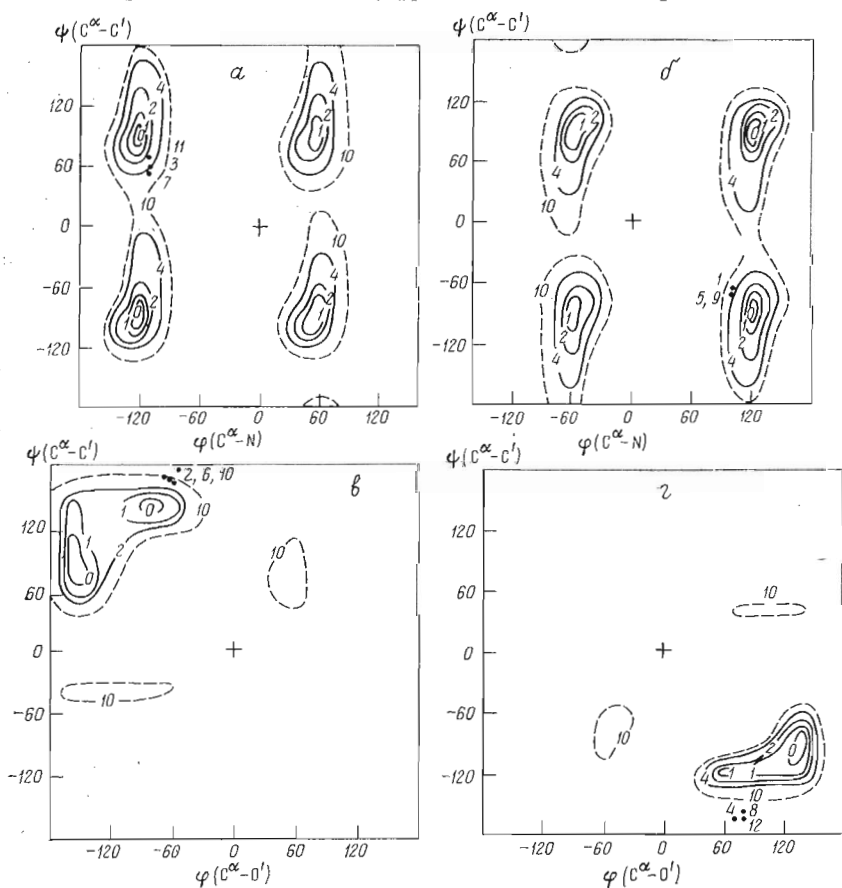


Рис. 2. Распределение углов  $\varphi$ ,  $\psi$  остатков молекулы гекса-N-метилвалиномицина (отмечены черными точками) на конформационных картах изолированных остатков:  $a$  — Ac-MeVal-OMe,  $b$  — Ac-D-MeVal-OMe,  $c$  — Ac-Lac-NMe<sub>2</sub>,  $d$  — Ac-D-Hyl-NMe<sub>2</sub>. Цифры около точек обозначают номера остатков



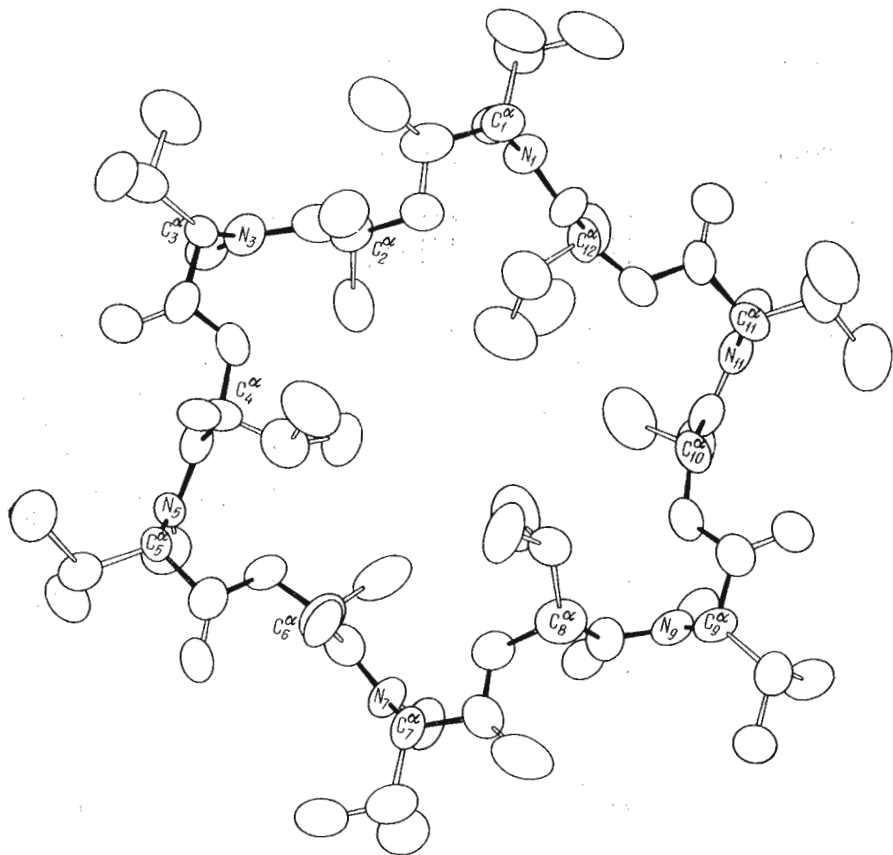


Рис. 3. Пространственная структура гекса-N-метилвалиномицина. 1 – связи основной цепи, 2 – остальные связи

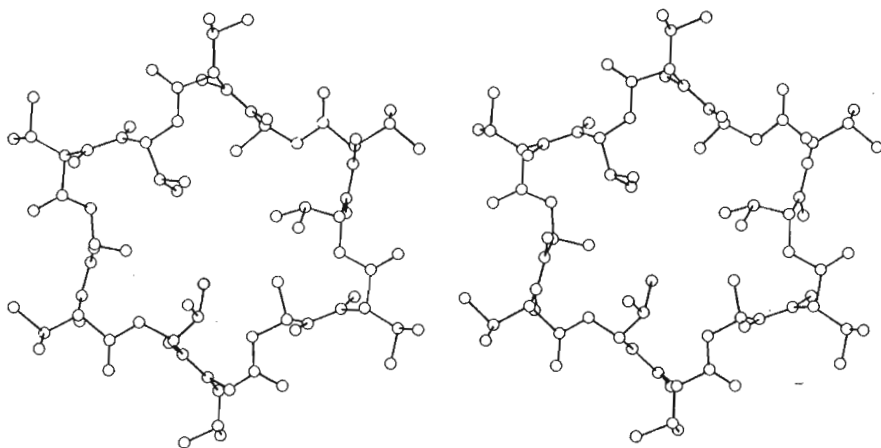


Рис. 4. Стереопара структуры гекса-N-метилвалиномицина

Боковые цепи остатков Лас и *D*-Нуї направлены в сторону псевдооси третьего порядка и образуют гидрофобную полость. По три  $C^{\beta}$ -атома остатков Лас и *D*-Нуї образуют соответственно условные верхнюю и нижнюю поверхности полости. Двугранный угол  $\chi$  остатков *D*-Нуї в кристаллической структуре близок к  $60^\circ$ , при этом размер полости с учетом размеров изопропильных групп уменьшается. Из анализа структуры видно, что для вращения этих групп не существует каких-либо стерических затруднений. Поэтому если предположить для свободной молекулы угол  $\chi$  для остатков *D*-Нуї близким к  $180^\circ$ , то размеры полости будут максимальными. При

Длины валентных связей (Å) в структуре гекса-N-метилвалиномицина  
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	D-MeVal (i=1, 5, 9)	Lac (i=2, 6, 10)	MeVal (i=3, 7, 11)	D-Hyi (i=4, 8, 12)
$C_i^\alpha - N_i (O'_i)$	1,508 (9) 1,486 (8) 1,461 (8)	1,440 (9) 1,435 (9) 1,428 (10)	1,469 (9) 1,429 (9) 1,443 (9)	1,445 (8) 1,469 (9) 1,401 (8)
$C_i^\alpha - C'_i$	1,533 (11) 1,519 (9) 1,538 (9)	1,471 (11) 1,497 (11) 1,494 (11)	1,487 (10) 1,519 (10) 1,542 (10)	1,531 (9) 1,515 (11) 1,572 (9)
$C_i^\alpha - C_i^\beta$	1,498 (10) 1,541 (10) 1,491 (10)	1,526 (12) 1,529 (13) 1,524 (13)	1,551 (11) 1,534 (11) 1,509 (10)	1,492 (11) 1,521 (11) 1,504 (11)
$C'_i - O_i$	1,177 (10) 1,213 (9) 1,208 (8)	1,230 (9) 1,237 (8) 1,274 (9)	1,235 (9) 1,192 (10) 1,223 (8)	1,186 (8) 1,194 (10) 1,205 (8)
$C'_i - O'_{i+1} (N_{i+1})$	1,352 (9) 1,316 (9) 1,309 (8)	1,343 (9) 1,339 (9) 1,346 (9)	1,326 (9) 1,320 (9) 1,311 (8)	1,381 (8) 1,391 (9) 1,366 (7)
$C_i^\beta - C_i^{\gamma 1}$	1,500 (13) 1,498 (13) 1,528 (11)		1,502 (13) 1,506 (14) 1,517 (13)	1,532 (14) 1,506 (14) 1,484 (14)
$C_i^\beta - C_i^{\gamma 2}$	1,559 (12) 1,548 (13) 1,560 (11)		1,532 (14) 1,519 (14) 1,544 (13)	1,585 (14) 1,519 (14) 1,561 (14)
$N_i - C_i$	1,464 (7) 1,495 (10) 1,459 (9)		1,471 (10) 1,489 (9) 1,473 (10)	

этом изопротильные группы будут прикрывать отверстие на ее нижней поверхности, оставляя верхнюю поверхность открытой для проникновения малых молекул.  $C^\beta$ -атомы оксикислотных остатков находятся в вершинах октаэдра (рис. 5). Размеры полости, определенные по этим атомам с учетом ван-дер-ваальсова радиуса атома углерода 1,5 Å [20], составляет 4,0 Å.

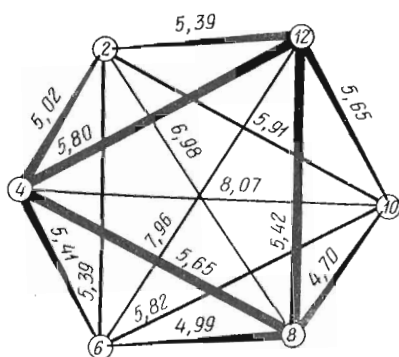


Рис. 5. Октаэдр, построенный по  $C^\beta$ -атомам оксикислотных остатков гекса-N-метилвалиномицина (в кружочках даны их номера). Расстояния даны в ангстремах

Если сравнить октаэдры, описывающие полости в молекулах гекса-N-метилвалиномицина и кристаллического мезо-Нуи-валиномицина (7), который структурно близок к  $K^+$ -комплексу валиномицина в кристалле [3, 4], видно, что они геометрически подобны, но у гекса-N-метилвалиномицина его размеры в среднем превышают аналогичные размеры у мезо-Нуи-валиномицина приблизительно на 20%.

Таким образом, «браслетная» структура гекса-N-метилвалиномицина существенно отличается от найденной ранее для валиномицина, мезо-Нуи-валиномицина и их комплексов с ионами щелочных металлов в

Валентные углы (град.) в структуре гекса-N-метилвалиномицина  
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	D-MeVal (i=1, 5, 9)	Lac (i=2, 6, 10)	MeVal (i=3, 7, 11)	D-Hyi (i=4, 8, 12)
$C_i^\alpha - N_i - C_i$	115,38 (48) 114,36 (56) 118,47 (54)		114,53 (57) 115,62 (55) 116,77 (55)	
$C'_{i-1} - N_i - C_i$	128,27 (50) 124,41 (59) 123,68 (56)		124,55 (62) 123,39 (58) 123,92 (58)	
$C'_{i-1} - N_i (O'_i) - C_i^\alpha$	115,91 (49) 120,80 (52) 116,23 (52)	114,20 (56) 116,87 (58) 118,22 (56)	120,83 (60) 120,43 (56) 119,18 (56)	120,02 (53) 122,06 (58) 120,43 (50)
$N_i (O'_i) - C_i^\alpha - C_i^\beta$	113,92 (56) 113,84 (55) 115,45 (56)	106,55 (64) 107,62 (68) 106,37 (69)	115,40 (58) 114,71 (59) 114,49 (60)	106,84 (56) 106,03 (64) 106,42 (57)
$N_i (O'_i) - C_i^\alpha - C'_i$	108,49 (55) 108,70 (51) 106,60 (51)	112,99 (58) 113,51 (65) 113,33 (66)	109,55 (56) 110,41 (56) 105,71 (54)	106,53 (51) 109,24 (61) 107,74 (51)
$C_i^\beta - C_i^\alpha - O'_i$	113,76 (61) 114,65 (57) 113,47 (56)	108,77 (67) 109,32 (69) 110,17 (72)	112,70 (59) 111,53 (60) 112,77 (59)	112,61 (58) 108,70 (67) 114,10 (58)
$C_i^\alpha - C'_i - O_i$	127,13 (73) 123,73 (62) 124,37 (58)	119,10 (66) 118,57 (64) 117,82 (64)	126,07 (66) 125,88 (69) 124,98 (59)	123,22 (60) 121,74 (63) 121,76 (58)
$C_i^\alpha - C'_i - O'_{i+1} (N_{i+1})$	109,93 (62) 111,26 (56) 110,60 (53)	118,87 (64) 119,72 (63) 120,05 (63)	112,10 (60) 109,62 (59) 111,15 (53)	116,99 (55) 115,44 (58) 113,99 (52)
$O'_i - C'_i - O'_{i+1} (N_{i+1})$	122,93 (74) 125,01 (65) 124,94 (60)	121,86 (68) 121,67 (63) 122,04 (62)	121,69 (66) 124,48 (70) 123,86 (59)	119,78 (60) 121,12 (60) 124,20 (59)
$C_i^\alpha - C_i^\beta - C_i^{\gamma 1}$	111,47 (71) 111,29 (68) 110,56 (62)		110,51 (67) 111,27 (72) 111,12 (68)	112,26 (75) 109,91 (76) 114,09 (76)
$C_i^\alpha - C_i^\beta - C_i^{\gamma 2}$	109,80 (66) 108,87 (69) 113,26 (62)		109,33 (70) 109,34 (72) 109,26 (70)	111,61 (71) 110,29 (74) 108,85 (75)
$C_i^{\gamma 1} - C_i^\beta - C_i^{\gamma 2}$	110,62 (75) 111,49 (76) 111,31 (65)		113,47 (76) 111,87 (80) 108,22 (74)	108,77 (80) 111,08 (82) 111,46 (83)

растворе [21, 22] и от структур мезо-Нуй-валиномицина и  $K^+$ -комплекса валиномицина в кристалле. У комплексообразующих аналогов валиномицина в катионсвязанной форме сложноэфирные карбонильные группы ориентированы внутрь цикла и образуют отрицательно заряженную полость, выполняющую роль центра связывания иона. В исследованной молекуле образуется гидрофобная полость, которая не может эффективно связывать ионы металлов.

Таким образом, метилирование всех N в молекуле валиномицина существенно меняет ее конформацию. При этом разрушается не только система внутримолекулярных водородных связей, но и специфический центр образования комплексов с катионами щелочных металлов, хотя депсипептидная цепь сохраняет «браслетную» конформацию. Размеры и геометрия образующейся в гекса-N-метилвалиномицине гидрофобной полости позволяют предположить возможность проникновения в нее малых молекул, которые при наличии комплементарной с полостью поверхности могут образовывать с ней комплексы за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Конформационные углы (град.) пространственной структуры гекса-N-метилвалиномицина \*

Угол	D-MeVal (i=1, 5, 9)	Lac (i=2, 6, 10)	MeVal (i=3, 7, 11)	D-Hyi (i=4, 8, 12)
$\Phi_i$	106,89	-73,04	-107,75	70,93
	106,39	-67,75	-109,53	79,51
	101,60	-64,77	-110,42	71,75
$\Psi_i$	-62,32	170,12	60,18	-169,67
	-71,48	165,33	49,69	-159,64
	-70,58	160,66	76,30	-167,32
$\omega_i$	176,65	174,46	-175,78	-171,67
	175,01	-178,18	178,17	-168,56
	173,56	-179,50	177,88	-177,38
$\chi_i$	163,15		-168,40	59,78
	169,78		-167,01	64,74
	168,19		-173,15	61,95

\* Отсчет углов производится в соответствии с номенклатурой IUPAC-IUB, 1974 [15]; за нулевую точку отсчета углов вращения боковых изопропильных цепей вокруг связей C $\alpha$ -C $\beta$  ( $\chi_i$ ) в остатках L-MeVal(L-Hyi) и D-MeVal(D-Hyi) принято затененное положение связей C $\alpha$ -N(C $\alpha$ -O') и C $\alpha$ -C' с C $\beta$ -C $\gamma$  и C $\beta$ -C $\gamma'$  соответственно.

### Экспериментальная часть

Кристаллы гекса-N-метилвалиномицина  $\cdot 2C_4H_8O_2$  выращены из раствора хлороформа и диоксана (2:1) при 20° С. Полученные кристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1$ ,  $a$  10,97 Å,  $b$  18,41 Å,  $c$  19,77 Å,  $\gamma$  81,97°,  $Z$  2. Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводились на четырехкружном дифрактометре  $P1$  Syntex (США)  $\theta/2\theta$ -методом при 16° С (излучение  $CuK\alpha$ , графитовый монохроматор, режим работы трубки 40 кВ и 30 мА, фокус трубки 0,4×1 мм). Трехмерный набор интегральных интенсивностей (I) состоял из 4457 независимых отражений, снятых до разрешения 0,98 Å. Интервал сканирования профиля пика был равен 0,5°, интервал между точками измерения фона - 0,8°. Через каждые 6 ч съемки перемерялось пять контрольных рефлексов.

Была проведена коррекция экспериментальных значений интенсивностей на факторы Лорентца и поляризации ( $Lp$ ), поглощение [23] и радиационное разрушение кристалла. Средние значения  $|E|$  0,834 и  $|E^2-1|$  0,912 ( $E$  - нормализованный структурный фактор) указывали на возможное присутствие псевдоцентра симметрии, так как соответствующие теоретические значения для centrosymmetrichных пространственных групп равны 0,798 и 0,918, а для неcentrosymmetrichных - 0,886 и 0,736.

Расшифровка структуры была проведена «прямыми» методами на основе комплекса программ QTAN. Для расчетов было отобрано 495 наибольших  $E$  (при ограничении по  $E_{мин}$  1,5). Затем по критерию  $A_{мин}$  1,3 было сформировано 3626  $\Sigma_2$ -соотношений; число отрицательных квартетов для оценки NQUEST [24] равнялось 191.

Было сгенерировано 4096 вариантов фаз. Лучший из них с оценками NQUEST -0,3 (ожидаемое значение -0,243), RESID 0,369, COSAV 0,714 (ожидаемое значение 0,652) соответствовал верной структуре. На  $E$ -синтезе были выявлены положения 71 неводородного атома из 84. Стандартный фактор расходимости  $R$  равнялся 36%. Последующие два синтеза Фурье и разностный синтез Фурье позволили локализовать все 84 атома. Однако уточнения структуры методом наименьших квадратов по всем 84 атомам приводили к искажению структуры на локальных участках. В связи с этим был проведен анализ синтезов Фурье и разностных синтезов с целью локализации молекул растворителя, в результате которого были обнаружены две молекулы диоксана. Все попытки отличить атомы O от атомов C в диоксане не привели к успеху, поэтому всем атомам раство-

рителя была приписана рассеивающая способность атома С. Введение этих дополнительных атомов позволило успешно провести уточнение и избежать искажения структуры, хотя геометрия молекул растворителя оказалась отличной от идеальных стереохимических параметров.

Остов молекулы и боковые цепи остатков уточнялись в анизотропном приближении тепловых движений атомов с учетом вклада от атомов Н и атомов диоксана в изотропном приближении. Координаты водородных атомов были определены теоретически на основании стереохимических правил.

В уточнении использовался набор структурных факторов  $F \geq 6\sigma$  ( $F$ ), который включал в себя 3861 рефлекс. Величины стандартных отклонений определялись по формуле [25]

$$\sigma(F) = [(K/Lp)I(\sigma^2(I) + 0,06I)^2]^{1/2},$$

где  $K$  — коэффициент приведения к абсолютной шкале.

На последней стадии из уточнения исключались рефлексы по критерию  $T \geq T_{\text{мин}}$  ( $T = |F_{\text{набл}}| - |F_{\text{выч}}| / |\sigma(F_{\text{набл}})|$  (где  $F_{\text{набл}}$  и  $F_{\text{выч}}$  — соответственно экспериментальные и вычисленные значения структурных факторов) при различных значениях  $T_{\text{мин}}$ , что позволило улучшить стереохимию молекулы. Это, по-видимому, связано с большими погрешностями измерений интегральных интенсивностей некоторых рефлексов и неточностью в определении координат атомов молекулы диоксана. При окончательном значении  $T_{\text{мин}} = 15$  (3428 рефлексов) величина стандартного фактора расходимости  $R$  равнялась 7,4%, взвешенного фактора  $R_w$  — 6,5%. Значения этих факторов с учетом рефлексов  $F \geq 4\sigma$  ( $F$ ) и критерия  $T_{\text{мин}} = 15$  (4020 отражений) составляли соответственно 8,7 и 6,7%.

Авторы выражают благодарность Ю. А. Овчинникову за обсуждение результатов, а также В. Т. Иванову за обсуждение результатов и предоставление вещества.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., DeTitta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, № 25, p. 7242—7247.
2. Karle I. J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, № 15, p. 4379—4386.
3. Pinkerton M., Steinrauf L. K., Dawkins P. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1969, v. 35, № 4, p. 512—518.
4. Neupert-Laves K., Dobler M. Helv. chim. acta, 1975, v. 58, fasc. 2, p. 432—442.
5. Steinrauf L. K., Hamilton J. A., Sabesan M. N. J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, № 15, p. 4085—4091.
6. Devarajan S., Nair C. M. K., Easwaran K. R. K., Vijayan M. Nature, 1980, v. 286, № 5774, p. 640—641.
7. Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. Biopolymers, 1979, v. 18, № 9, p. 2145—2166.
8. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биоорган. химия, 1977, т. 3, № 10, с. 1427—1429.
9. Васильев А. Д., Шибанова Т. А., Андрианов В. Т., Симонов В. И., Санасарян А. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биоорган. химия, 1978, т. 4, № 9, с. 1157—1163.
10. Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Smith G. D., Weeks C. M., Duax W. L. Biopolymers, 1980, v. 19, № 8, p. 1517—1534.
11. Hamilton J. A., Sabesan M. N., Steinrauf L. K. Acta crystallogr., 1980, B36, p. 1052—1057.
12. Плетнев В. З., Попович В. А., Юркова Е. В., Ван Руй П., Смит Г. Д., Дюккс В. Л. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 1, с. 50—60.
13. Смирнова В. И., Тищенко Г. Н., Вайнштейн Б. К. Докл. АН СССР, 1981, т. 257, № 4, с. 879—884.
14. Виноградова Е. И., Фомина Л. А., Санасарян А. А., Рябова И. Д., Иванов В. Т. Химия природн. соед., 1974, № 2, с. 233—240.
15. IUPAC—IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Pure Appl. Chem., 1974, v. 40, № 3, p. 293—308.
16. Тищенко Г. В., Караулов А. М., Каримов З. Кристаллография, 1981, т. 26, вып. 5, с. 984—995.
17. Dobler M., Dunitz J. D., Krajewski J. J. Mol. Biol., 1969, v. 42, № 3, p. 603—606.
18. Тищенко Г. В., Каримов З. Кристаллография, 1978, т. 23, вып. 4, с. 729—742.
19. Шишова Т. Г., Симонов В. И., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Балашова Т. А., Овчинников Ю. А. Биоорган. химия, 1975, т. 1, № 12, с. 1689—1701.
20. Ramachandran G. N., Ramakrishnan C., Sasisekharan V. Adv. Prot. Chem., 1968, v. 23, p. 283.

21. Ivanov V. T., Laine I. A., Abdulaev N. D., Senyavina L. B., Popov E. M., Ovchinnikov Yu. A., Shemyakin M. M. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1969, v. 34, № 6, p. 803—811.
22. Bystrov V. F., Gavrilov Yu. D., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. Eur. J. Biochem., 1977, v. 78, № 1, p. 63—82.
23. North A. C. T., Phillips D. C., Mathews F. S. Acta crystallogr., 1968, A24, part 3, p. 351—359.
24. DeTitta G. T., Edmonds J. W., Langs D. A., Hauptman H. Acta crystallogr., 1975, A31, part 4, p. 472—479.
25. Stout G. H., Jensen L. H. X-ray structure determination. London: McMillan, 1969, p. 457.

Поступила в редакцию  
29.XI.1983

## CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF HEXA-N-METHYLVALINOMYCIN *cyclo* [*D*-MeVal-Lac-MeVal-*D*-Hyi)<sub>3</sub>] · 2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

POPOVICH V. A., ZAITSEV O. I.

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

The crystal structure of a synthetic valinomycin analogue, hexa-N-methylvalinomycin — *cyclo*[-(*D*-MeVal-Lac-MeVal-*D*-Hyi)<sub>3</sub>], crystallized with two dioxane molecules, has been solved by the X-ray direct methods. Monoclinic crystals belong to the *P*2<sub>1</sub> space group, cell dimensions are *a* 10,97 Å, *b* 18,41 Å, *c* 19,77 Å,  $\gamma$  81,97°, *Z* 2. The standard (*R*) and weighted (*R*<sub>w</sub>) factors are 7,4 and 6,5%, respectively. The molecule forms a «bracelet» system of 15,6 Å in diameter and 4,5 Å height. The structure possesses a symmetry pseudocenter and a three-fold axis of pseudosymmetry. The side chains of Lac and *D*-Hyi residues are oriented towards the symmetry axis and line a hydrophobic cavity. Its size, taking into account the Van der Waals radius of the C atom, is 4,0 Å. The geometry of this cavity is similar to that of the negatively charged cavity formed by ester carbonyls in the crystalline *meso*-Hyi-valinomycin. The MeVal and *D*-MeVal side chains are arranged pseudoequatorially at the periphery of the molecule, while ester carbonyls have pseudoequatorial orientation outside the cyclic skeleton. Amide carbonyls are directed pseudoaxially.