



УДК 548.73+577.175.82/85

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ
СТРУКТУРЫ ПРОСТАГЛАНДИНА E₂

Симолян С. Ш., Шендерович М. Д., Фрейманис Я. Ф.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатССР, Рига

Проведен теоретический конформационный анализ молекулы простагландина E₂ (PGE₂) в попарно-аддитивном приближении с фиксированными длинами связей и валентными углами. Получен набор низкоэнергетических конформаций α -цепи и полной молекулы PGE₂. В отличие от PGE₁ для α -цепи PGE₂ предпочтительны полусвернутые конформации. Показано, что так называемые шпильчатые структуры, допускающие пространственное сближение концевых участков α - и ω -цепей, относятся к наиболее низкоэнергетическим конформациям PGE₂. Наличие конформеров простагландинов E₁ и E₂ со сходной пространственной организацией объясняет близкий спектр биологических активностей обеих молекул.

Интерес к изучению пространственного строения простагландинов обусловлен прежде всего их высокой физиологической активностью, вызывающей целый спектр различных биологических эффектов как на уровне целого организма, так и в изолированных органах и тканях (см., например, [1]).

Рентгеноструктурные исследования [2–7] показали, что в отличие от практически неактивного простагландина E₁ у биологически активных простагландинов A, E, F центральные и концевые участки обеих боковых цепей в кристалле располагаются почти параллельно, образуя так называемые шпильчатые структуры. На возможность сохранения подобной структуры в растворе указывают данные спектроскопических исследований [8].

Ранее нами были проведены подробные теоретические исследования пространственной структуры PGE₁ и некоторых его аналогов [9–11]. Используемые при этом основные расчетные приближения, в том числе система потенциалов атом-атомных взаимодействий [12], сохранены в настоящей работе, посвященной теоретическому конформационному анализу молекулы PGE₂. Исключением является лишь изменение торсионных потенциалов по углам внутреннего вращения φ_{α_2} и φ_{α_1} (рис. 1), ограничивающим двойную связь.

Геометрия циклопептанового кольца PGE₂ взята из рентгеноструктурных данных [5]. Электростатические взаимодействия учитывали в монополь-монопольном приближении со значением макроскопической диэлектрической постоянной $\epsilon=3,5$, что соответствует неполярному окружению молекулы простагландина.

Для качественного описания конформаций молекулы PGE₂ использовали следующие обозначения ротамеров по углам внутреннего вращения боковых цепей: *l*-ротамеры, близкие к *транс*-конформации, *g*⁺- и *g*⁻-ротамеры, близкие к *гачи*-конформации с положительными и отрицательными значениями угла внутреннего вращения. Группы СН и СН₂ молекулы PGE₂ учитывали как единые взаимодействующие центры.

Поиск низкоэнергетических структур PGE₂ проводили минимизацией конформационной энергии из начальных конформаций, представляющих комбинации наиболее вероятных ротамеров отдельных углов внутреннего вращения α - и ω -цепей. Для выбора начальных значений углов φ_{ω_1} – φ_{ω_6} были использованы результаты исследования локальных стерических условий ω -цепи, полученные при расчете пространственной структуры

Сокращения: PG – простагландин.

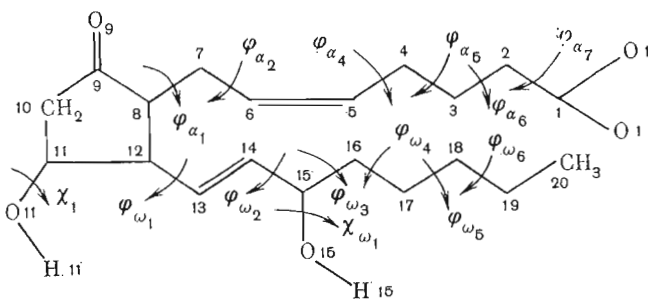


Рис. 1. Структура PGE₂ с обозначениями атомов и углов внутреннего вращения

PGE₁ [11]. В частности, как и в работе [11], в настоящих расчетах варьировали лишь углы φ_{ω_1} — φ_{ω_3} , а начальные значения углов φ_{ω_4} — φ_{ω_6} принимали близкими к 180°.

Предыдущие расчеты показали также, что пространственное расположение α - и ω -цепей мало влияет на конформации гидроксильных групп.

Абсолютный минимум конформационной энергии по углам χ_1 и ω_1 во всех случаях примерно соответствует значениям -150° . Указанная величина принята в дальнейшем в качестве начального значения углов χ_1 и χ_{ω_1} для минимизации конформационной энергии. α -цепи обеих молекул обладают определенной конформационной спецификой. У PGE₂ двойная связь C5=C6 фиксирует участок C4—C7 α -цепи в *цис*-конформации. Напротив, алифатическая цепь PGE₁ избегает подобных конформаций.

Изучение конформационных особенностей PGE₂ начато с рассмотрения локальных стерических условий фрагмента C4—C13, который содержит

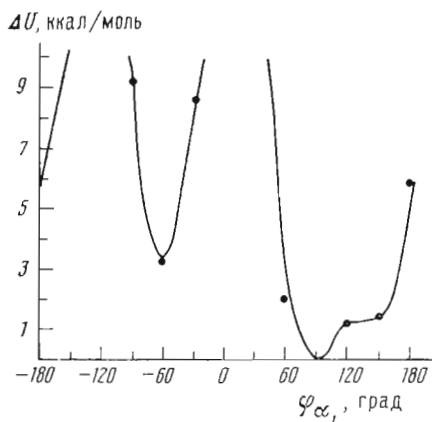


Рис. 2. Типичное сечение энергетической поверхности фрагмента C4—C13 по углу φ_{α_1}

циклопентановое кольцо и начальный участок α -цепи, включающий двойную связь. Проведены расчеты конформационной энергии этого фрагмента для различных (с шагом 30°) значений углов φ_{α_1} и φ_{α_2} . Двойную связь здесь и далее фиксировали в *цис*-конформации ($\varphi_{\omega_3}=0^\circ$).

Полученная энергетическая поверхность в сечении по углу φ_{α_1} , определяющему общую ориентацию α -цепи относительно кольца, имеет два локальных минимума, один из которых охватывает широкую область значений $\varphi_{\alpha_1}=90$ — 150° ; второй, энергетически менее выгодный ($U-U_{\min}>3$ ккал/моль), соответствует $\varphi_{\alpha_1}\approx -60^\circ$. Типичное сечение энергетической поверхности фрагмента C4—C13 по углу φ_{α_1} представлено на рис. 2. Оптимальные значения $\varphi_{\alpha_2}=\pm 120^\circ$

для этого фрагмента энергетически почти равноправны.

Отбор низкоэнергетических структур с учетом описанных выше локальных стерических условий начального участка α -цепи молекулы PGE₂ проводили в несколько этапов. Вначале варьировали конформации α -цепи при одной конформации ω -цепи, затем уточняли конформационную энергию отдельных структур при различных вариантах ω -цепи.

Для углов внутреннего вращения φ_{α_4} — φ_{α_6} конечного участка α -цепи рассматривали три начальные конформации (60, 180, -60°). Вращение карбоксильной группы вокруг связи C1—C2 не сопровождается значительными изменениями конформационной энергии. Как и в молекуле PGE₁, оптимальным является перпендикулярное расположение плоскостей C1—C2—C3 и карбоксильной группы ($\varphi_{\alpha_7}=90^\circ$).

Наиболее низкоэнергетические конформации α -цепи РГЕ₂

Параметры	Конформации													
	101	100	136	99	124	105	99	112	117	107	119	106	113	119
Углы внутреннего вращения φ_{α_1}	101	100	136	99	124	105	99	112	117	107	119	106	113	119
φ_{α_2}	145	105	131	106	126	132	103	113	107	101	106	91	105	-118
φ_{α_3}	-128	-127	-121	-130	-123	-124	-135	-124	123	124	137	125	127	125
φ_{α_4}	182	176	187	87	-90	110	95	-92	180	171	97	-104	89	180
φ_{α_5}	177	75	-76	179	185	77	-86	-78	78	-81	176	183	76	182
φ_{α_7}	85	84	79	93	101	90	101	89	88	84	90	89	84	90
Расстояние Δ	4,7	4,6	5,9	5,7	4,5	5,4	7,6	4,8	5,6	4,4	4,3	4,8	4,4	14,9
	10,2	9,2	8,8	8,9	9,7	7,8	6,7	10,1	8,0	10,1	10,5	9,1	9,1	5,3
	10,6	9,4	7,5	8,5	9,7	7,3	7,6	10,1	7,5	10,8	11,0	10,4	9,3	10,3
	7,5	6,5	5,4	5,6	6,4	5,4	7,1	6,9	5,4	7,8	7,9	8,4	6,2	5,7
Энергия конформации, ккал/моль, ΔU	0	2,0	2,7	2,4	2,7	4,9	3,4	4,4	2,4	2,0	4,0	4,6	4,7	5,0

Описание набора низкоэнергетических структур молекулы PGE₂

Конформеры α-цепи				Тип ω-цепи			Углы ω-цепи, град			ΔE, ккал/ моль	Расстояние, Å						
α ₂	α ₁	α ₃	α ₆				ω ₁	ω ₂	ω ₃		C1—C20	O1—O15					
g ⁺	g ⁻	g ⁺	g ⁺	g ⁺	t	t	89	-144	164	4,9	5,4	5,4					
		g ⁺	t				121	-122	161	2,4	5,7	5,6					
		g ⁺	g ⁻				125	-125	162	3,4	7,6	7,1					
		t	g ⁺				110	-134	165	2,0	4,6	6,5					
		t	g ⁻				98	-143	159	2,7	5,9	5,4					
		t	t				110	-132	167	0,0	4,7	7,5					
		t	t				110	-142	163	2,7	4,5	6,4					
		g ⁻	g ⁻				110	-137	162	4,4	4,8	6,9					
		g ⁺	g ⁺				g ⁺	g ⁺	g ⁺	t	t	114	-129	163	4,7	4,4	6,2
		g ⁺	t				112	-127				155	4,0	4,3	7,9		
t	g ⁺	110	-132	158	2,4	5,6	5,4										
t	g ⁻	113	-133	164	2,0	4,4	7,8										
t	t	115	-125	152	4,6	4,8	8,4										
g ⁻	g ⁺	t	t	g ⁺	t	t	116	-133				166	5,0	14,9	5,7		
g ⁺	g ⁻	t	t				89	-154				84	1,8	6,9	5,8		
t	t	g ⁻	t				135	-118				88	4,3	5,2	5,3		
t	g ⁺	t	t				135	-112				85	4,8	6,3	8,2		
t	g ⁻	t	t				139	-111				83	5,0	4,4	10,7		
g ⁺	g ⁺	g ⁺	t				g ⁺	t	g ⁺	109	-139	93	4,9	4,5	9,4		
t	t	g ⁺	t							118	-133	98	2,9	4,8	5,9		
t	t	g ⁻	t							124	-122	91	2,3	3,9	6,2		
t	g ⁻	t	t							107	-139	89	4,7	4,5	9,9		
t	g ⁻	g ⁻	t							110	-135	92	4,7	4,3	4,4		
t	t	t	t	120	-130	99				1,7	4,3	9,8					
g ⁺	g ⁻	t	t	g ⁻	t	g ⁺				-50	-120	86	3,6	9,3	4,6		
t	t	g ⁻	t							-57	-123	87	4,8	9,2	2,9		
t	t	t	t							-49	-120	166	2,0	8,0	4,6		
t	t	g ⁻	t							-56	-121	166	3,4	8,4	2,9		

Результаты расчетов — найденные наборы низкоэнергетических структур PGE₂ — подробно описаны в табл. 1 и 2 (относительная конформационная энергия ΔU для этих структур не превышает 5 ккал/моль). Полученные данные сопоставлены с расчетным набором низкоэнергетических структур молекулы PGE₁ (работа [11], табл. 1, 2 и 4).

Как и следовало ожидать, основные различия в пространственной структуре PGE₁ и PGE₂ относятся к конформационной подвижности α-цепей. Так, два четко различимых в PGE₁ локальных энергетических минимума по углу φ_{α₁} (φ_{α₁} ~ 80 и 150°) в молекуле PGE₂ сливаются в широкую низкоэнергетическую область в окрестности φ_{α₁} = 90–140°. В молекуле PGE₁ значения φ_{α₂} соответствуют структурам с *транс*-конформациями по углам φ_{α₃}—φ_{α₆}, характеризующимися значительной удаленностью карбоксильной группы от кольца, а при φ_{α₂} ~ 80° энергетически предпочтительной оказывается конформация с изогнутой α-цепью и сближенной с кольцом до расстояния ~ 5 Å карбоксильной группой. У молекулы PGE₂ энергетически предпочтительными оказались значения φ_{α₂}, близкие к 120°. Второй разрешенный во фрагменте C4—C13 конформер со значением этого угла -120° в полной молекуле PGE₂ оказывается энергетически невыгодным, по-видимому, вследствие чрезмерного сближения α- и ω-цепей. Низкоэнергетические структуры PGE₁ допускают различные варианты пространственной ориентации среднего участка α-цепи (φ_{α₃}—φ_{α₆}). Конформационным перестройкам α-цепи PGE₂ препятствует двойная связь C5=C6, ограничивающая вращение вокруг связи C4—C5. Большинство предпочтительных конформеров PGE₂ вследствие планарности двойной связи имеют значение угла φ_{α₁}, близкое к 120°.

Сравнительная оценка конформационных возможностей α-цепей PGE₁ и PGE₂ может быть проведена путем сопоставления ориентации карбоксильной группы относительно других функциональных групп в стабильных конформерах обеих молекул. В табл. 1 приведены расстояния между одним из кислородов карбоксильной группы (O1) и кислородными атомами кольца (O9, O11) и гидроксила ω-цепи (O15) для наиболее низко-

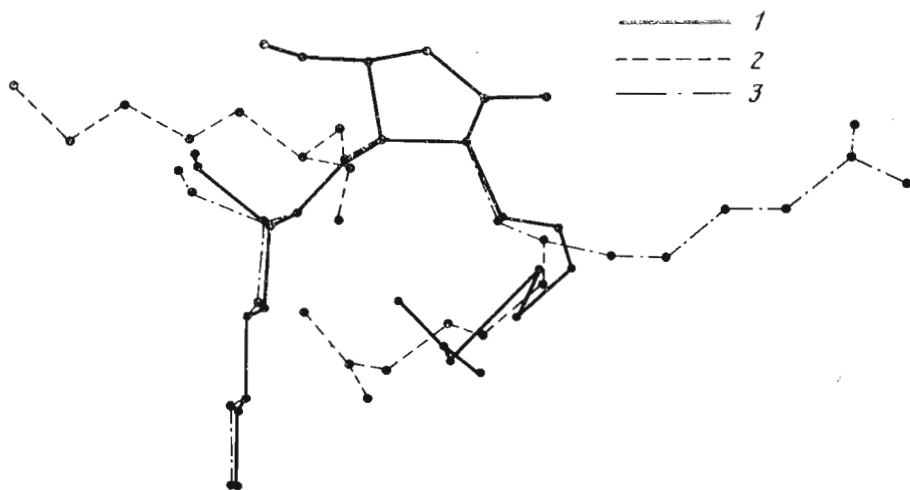


Рис. 3. Сопоставление расчетных конформаций PGE_2 с энергиями (ΔU) 0 (1), 2 (2), 5 ккал/моль (3). Вид молекулы дан в ориентации, подобной рис. 1

энергетических конформеров PGE_2 . Аналогичные данные для PGE_1 приведены в табл. 1 работы [11]. В молекуле PGE_1 четко различались две группы конформеров α -цепи: вытянутые — с максимальным удалением карбоксильной группы от кольца (расстояния O1—O9 и O1—O11 порядка 10 Å и выше) и изогнутые конформеры, в которых кислородные атомы карбоксильной группы и кольца сближены на расстояния ~ 5 Å. Низкоэнергетические конформеры PGE_2 обеспечивают более равномерное распределение расстояний O1—O9, O1—O11. С другой стороны, расстояния между карбоксильной группой и гидроксильной ω -цепью в большинстве структур PGE_2 (см. также табл. 2) ближе к соответствующим расстояниям, характерным для свернутых конформеров α -цепи PGE_2 .

Таким образом, наличие двойной связи C5=C6 препятствует, по-видимому, как максимальному сближению карбоксильной группы с циклопентановым кольцом, так и полному распрямлению α -цепи и приводит к стабилизации полусвернутых ее конформаций.

В предыдущей работе [11] показано, что многие низкоэнергетические структуры PGE_1 относятся к классу шпильчатых конформаций, характеризующихся относительно вытянутой α -цепью (расстояние C1—C20 не превышает 6 Å). Большинство низкоэнергетических конформаций PGE_2 (табл. 2) удовлетворяет указанным критериям и также может быть отнесено к шпильчатым конформациям. Лишь энергетически менее выгодный конформер g^- по углу φ_{α_2} приводит к значительному удалению концов боковых цепей, а конформеры g^- по углу φ_{ω} , стабилизируются за счет электростатических взаимодействий карбоксильной группы и гидроксила в положении 15, сближение которых достигается существенно перпараллельным расположением α - и ω -цепей. Некоторые наиболее характерные конформации PGE_2 сопоставляются на рис. 3.

Шпильчатые конформации, по предположению ряда исследователей, необходимы для проявления биологической активности простагландинов [13]. Как показывает результаты теоретического конформационного анализа, молекулы PGE_1 и PGE_2 могут принимать подобные конформации без существенных стерических напряжений. Более того, шпильчатые конформации обеспечивают сходные очертания ван-дер-ваальсовых поверхностей и аналогичное пространственное расположение основных функциональных групп обеих молекул, обладающих весьма сходным биологическим действием. Некоторые количественные различия отдельных физиологических реакций на PGE_1 и PGE_2 могут быть следствием различной конформационной подвижности их α -цепей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vapaatalo H., Parantainen J.* Med. Biol., 1978, v. 56, p. 163–183.
2. *DeTitta G. T., Edmonds J. W., Duax W. L.* Prostaglandins, 1975, v. 9, № 5, p. 659–665.
3. *Spek A. L.* Acta cryst., 1977, v. 33, p. 816–824.
4. *Edmonds J. W., Duax W. L.* Prostaglandins, 1974, v. 5, p. 275–281.
5. *DeTitta G. T., Langa D. A., Edmonds J. W., Duax W. L.* Acta cryst., 1980, v. 36, p. 638–645.
6. *Langa D. A., Erman M., DeTitta G. T.* Science, 1977, v. 197, p. 1003–1005.
7. *DeTitta G. T.* Science, 1976, v. 191, p. 1271, 1272.
8. *Leovey E. M. K., Andersen N. H.* Prostaglandins, 1975, v. 10, p. 789–794.
9. *Юрель (Симолян) С. П., Шендерович М. Д., Фрейманис Я. Ф.* Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 9, с. 1429–1432.
10. *Фрейманис Я. Ф., Юрель С. П., Лиениньш Э. Э., Шендерович М. Д.* В кн.: XII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тез. докл. М., 1981, с. 156, 157.
11. *Шендерович М. Д., Симолян С. П., Фрейманис Я. Ф.* В кн.: Конформации и функции биологических молекул. Рига: Зинатне, 1984, с. 160–174.
12. *Nikiforovich G. V., Lenova V. I., Galaktionov S. G., Chipens G. I.* Int. J. Peptide and Protein Res., 1979, v. 13, p. 363–373.
13. *Andersen N. H., Imamoto S., Subramanian N. et al.* Prostaglandins, 1981, v. 22, № 5, p. 841–856.

Поступила в редакцию
3.IV.1986

THEORETICAL CALCULATION OF CONFORMATION OF PROSTAGLANDIN E₂

SIMONJAN S. P., SHENDEROVICH M. D., FREIMANIS J. F.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the
Latvian SSR, Riga*

The theoretical conformational analysis of PGE₂ has been performed using semiempirical approach and fixed values of the bond length and valence angles. A set of low-energy conformations was obtained for the α -chain and the whole PGE₂ molecule. Unlike the PGE₁ molecule, PGE₂ α -chain prefers semifolded conformations. The hairpin structures with the parallel orientation of α - and ω -chains are the lowest-energy conformations of PGE₂ conformations of PGE₁ and PGE₂. Sterically similar explain the similar biological activity of the two molecules.