



УДК 547.382.3.057 : 577.112.854

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА С13-ЗАМЕЩЕННЫХ РЕТИНАЛЕЙ

*Еремин С. В., Мицнер Б. П., Данишина С. В.\*,  
Хитрина Л. В.\*\*.*

*Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова;*

*\* Институт биологической физики Академии наук СССР, Пущино;*

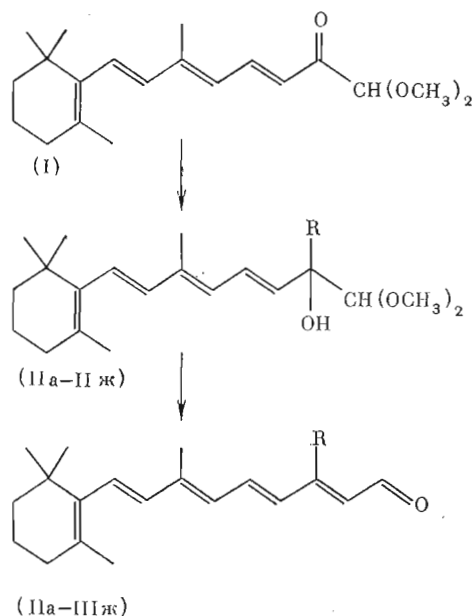
*\*\* Межфакультетская проблемная научно-исследовательская лаборатория  
молекулярной биологии и биоорганической химии им. А. П. Белозерского  
Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова*

Известно, что светозависимый транспорт протонов бактериородопсином в составе пурпурных мембран *Halobacterium halobium* сопряжен с 13-*транс*- $\rightleftharpoons$  13-*цис*-изомеризацией полиеновой цепи его хромофорной группы — протонированного альдимида ретиналя с  $\epsilon$ -аминогруппой Lys<sup>216</sup> [1]. Для зондирования белкового окружения в районе С13=С14-связи представляется важным изучить взаимодействие бактериоопсина с аналогами ретиналя, которые имеют отличный от метильной группы заместитель при С13-атоме полиеновой цепи молекулы. Известно, что удаление этой группы практически не сказывается на значении максимума поглощения соответствующего аналога бактериородопсина (таблица), который, однако, становится неспособным к эффективному транспорту протонов [2,3]. Этот факт можно объяснить либо специфическим белковым окружением Н<sub>3</sub>С-группы при С13-атоме, либо тем, что она способствует *транс*- $\rightleftharpoons$  *цис*-изомеризации, смещая равновесие между соответствующими формами. Установлено, что 13-этил- и 13-пропилзамещенные ретинали также образуют при взаимодействии с бактериоопсином пигменты с максимумами поглощения, близкими к нативному ретицилиденпротеиду [4], однако исследование их функциональных свойств не проводилось.

Спектральные свойства аналогов ретиналя и хромопротеидов на основе бактериородопсина

Соединение	R	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм		Литература
		альдегид	пигмент	
IIIa	C[ <sup>2</sup> H] <sub>3</sub>	381	567	
IIIб	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	383	561	[4] [4]
		384	555	
IIIв	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	373	550	
IIIг	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	383	540	
IIIд		387	572	
IIIе		391	587	
IIIж	H	378	565	[2, 3]

Для получения структурных аналогов ретиналя, модифицированных по С13-положению, нами предлагается путь, ключевая стадия которого заключается в конденсации кетоацетала (I) с соответствующими реактивами Гриньяра (схема). Реакцию проводили с избытком магниорганического соединения при 0° С в среде эфира. После разложения реакционной смеси насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl вещество экстрагировали эфиром, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель удаляли. Полученные оксиацетали (IIa)—(IIe) подвергали дегидратации в кипящем ацетоне при катализе HBr. Целевые полиеналы (IIIa—e) выделяли препаративной ВЭЖХ. Таким образом, были синтезированы 13-тридейтерометил-, 13-этил-, 13-бутил-, 13-изопропил-, 13-фенил- и 13-нафтилпроизводные ретиналя (IIIa)—(IIIe) (таблица).



Было установлено, что увеличение числа H<sub>3</sub>C-групп у α-атома углерода в реактивах Гриньяра, содержащих алифатические заместители, приводит к увеличению доли продукта 1,4-присоединения. Так, при использовании изопропилмагнийхлорида она составляет 70—80%, а *tert*-бутилмагнийхлорид атакует преимущественно С11-атом молекулы кетоацетала (I).

13-Дезметилретиналь (IIIж) синтезировали восстановлением кетогруппы соединения (I) боргидридом натрия и последующим элиминированием воды. Структура всех полиеналей (IIIa)—(IIIж) была подтверждена данными УФ-, ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР- и масс-спектров.

Все синтезированные альдегиды (IIIa)—(IIIж) были тестированы далее в реакции с бактериоопсином. Поскольку все полиеналы (IIIa)—(IIIж) образуют с бактериоопсином искусственные пигменты, положение максимумов поглощения которых позволяет говорить о ковалентном связывании между аналогами ретиналя и апобелком, следует признать существование объемной полости в белковом окружении H<sub>3</sub>C-группы при С13-атоме хромофорной группы бактериородопсина.

Результаты исследования протонпереносящей функции полученных аналогов бактериородопсина на основе альдегидов (IIIб, IIIв, IIIд, IIIж) свидетельствовали о сохранении у этих хромопротеидов фотоцикла с М-интермедиатом [5, 6]. Не обнаружено принципиальных изменений механизма протонного транспорта, хотя его эффективность снижена в ряду: ж < д ≪ в ~ б ≪ бактериородопсин. Снижение в 30 раз скорости H<sup>+</sup>-переноса, отмеченное в статье [2], для пигмента, полученного из 13-дезметилретиналя (IIIж), обусловлено замедлением его фотоцикла из-за существенного увеличения доли 13-*cis*-изомера в хромофорном центре

пигмента. У искусственных хромопротеидов, полученных из 13-этил- и 13-изопропилретиналей (IIIб, в), процесс 13-цис-  $\rightleftharpoons$  13-транс-изомеризации также отличается от нативного бактериородопсина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов С. П., Литвин Ф. Ф. // Фотохимические превращения бактериородопсина. М.: Изд-во МГУ, 1985. С. 3—30.
2. Gartner W., Towner P., Hopf H., Oesterheld D. // Biochemistry. 1983. V. 22. № 1. P. 2637—2644.
3. Muradin-Szweykowska M., Broek A. D., Lugtenburg J., van der Bend R. L., van Dijk P. W. M. // Rec. trav. chim. 1983. V. 102. № 1. P. 42—46.
4. Schinz A., Sperling W., Ermann P., Bestmann H. J., Hilderbrand E. // Photochem. and Photobiol. 1983. V. 38. № 4. P. 417—423.
5. Хитрина Л. В., Данишина С. В., Драчев А. Л., Драчев Л. А., Каулен А. Д., Лазарова Ц. Р., Зорина В. В. // Тез. докл. международной конф. «Ретинальсодержащие белки». Иркутск: АН СССР — FEBS, 1986. С. 81.
6. Skulachev V. P., Drachev L. A., Kaulen A. D., Khitrina L. V., Zorina V. V., Danshina S. V. // Proc. of the Symposium of light-sensitive proteins. The Netherlands: VNU Science Press. 1987.

Поступило в редакцию  
19.VI.1987

#### SYNTHESIS AND PROPERTIES OF C12-SUBSTITUTED RETINALS

EREMIN S. V., MITSHER B. I., DANSHINA S. V.\*, KHITRINA L. V.\*\*

*M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow;*

*\* Institute of Biological Physics, Academy of Sciences  
of the USSR, Pushchino, Moscow Region;*

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

Several analogues of *all-trans*-retinal were synthesised, containing, instead of CH<sub>3</sub>-group at C13, the following substituents: H, C<sup>2</sup>H<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> or  $\alpha$ -C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>. The compounds synthesised on coupling with bacterioopsin gave artificial chromoproteins, which retained the ability to participate in the cycle of photochemical transformations and H<sup>+</sup>-transport.