



УДК 547.96.02 + 548.43

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ
СТРУКТУРА РУБИДИЕВОГО КОМПЛЕКСА
cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv-) —
СТЕРЕОИЗОМЕРНОГО АНАЛОГА ЭННИАТИНА В

Тищенко Г. П., Каримов З., Андрианов В. И.,
Вайнштейн Б. К., Евстратов А. В., Иванов В. Т.,
Обчинников Ю. А.

Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова
Академии наук СССР, Москва;

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

Определена кристаллическая структура рубидиевого комплекса *LDLLDL*-диастереомера энниатина В. Кристаллы тетрагональные, $a = b = 18,732(5)$, $c = 25,895(5)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $Z = 8$, группа симметрии $P 4_12_12(P4_32_12)$.

Ранее было показано, что в растворах депсипептиды энниатиновой группы образуют с ионами щелочных и щелочноземельных металлов комплексы, в которых катион связан с двумя молекулами антибиотика (так называемые сэндвичевые комплексы) [1—3], причем именно такие комплексы осуществляют перенос катионов через мембраны [4]. В настоящем сообщении приводятся результаты рентгеноструктурного анализа рубидиевого комплекса биологически активного *LDLLDL*-диастереомера энниатина В — [*cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv-)*] \cdot RbNCS, где также прослеживается ряд характерных особенностей «сэндвичевых» комплексов.

Пластинчатые кристаллы комплекса получены из раствора в CD_3OD . Параметры тетрагональной ячейки определены по прецессионным снимкам и уточнены на дифрактометре ДРОН-1: $a = b = 18,732(5)$, $c = 25,895(5)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $Z = 8$, группа симметрии $P 4_12_12(P4_32_12)$. Трехмерный набор интенсивностей (2800 отражений) получен на дифрактометре ДАР-УМ. Структура определена прямым методом с использованием тангенс-формулы по системе программ «Рентген-75» [5]. Помимо двух опорных отражений в тангенс-процедуре были включены еще четыре отражения, фазы которых предварительно определялись с большой вероятностью из соотношений типа Σ_1 [6].

E-синтез с лучшей *R*-оценкой был исследован следующим образом: 49 сильнейшим пикам этого синтеза были приписаны рассеивающие способности неводородных атомов структуры (в порядке убывания высот пиков); после трех циклов уточнения координат атомов и занятости их позиций (кратности) методом наименьших квадратов фактор недоувер-

ности (R) снизился до 0,34 (исходный 0,54) и у 14 атомов кратности стали отрицательными (эти атомы были исключены из дальнейших расчетов). Далее был построен F -синтез, содержащий практически все атомы структуры. Координаты атомов, полученные после нескольких циклов уточнения в изотропном приближении, представлены в табл. 1. Конечное зна-

Таблица 1

Координаты ($\times 10^4$) и изотропные температурные факторы атомов кристаллического комплекса *cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv)-RbNCS*

АТОМЫ	x/a	y/b	z/c	$B(\text{\AA}^2)$	АТОМЫ	x/a	y/b	z/c	$B(\text{\AA}^2)$
Rb	-1085	4238	4114	5,57	O ₄	-1704	5134	6080	5,89
N ₁	-1068	6757	4711	4,95	C ₄ '	-2058	4620	5911	5,71
O ₁	-323	6032	5513	6,37	C ₄ ^α	-1942	3873	6102	4,98
C ₁ '	-51	6192	5088	5,23	C ₄ ^β	-2065	3840	6717	6,97
C ₁ ^α	-312	6754	4740	4,97	C ₄ ^{γ₁}	-1905	3063	6872	7,55
C ₁	-1496	7069	5164	7,16	C ₄ ^{γ₂}	-2804	4022	6839	7,06
C ₁ ^β	-17	7514	4925	7,70	N ₅	-2619	4709	5602	6,16
C ₁ ^{γ₁}	-279	8094	4496	9,63	O ₅	-1951	5175	4743	6,35
C ₁ ^{γ₂}	841	7496	4950	7,91	C ₅ '	-2387	5564	4907	5,48
O ₂ '	525	5846	4914	5,73	C ₅ ^α	-2775	5459	5442	6,96
O ₂	131	4462	4760	5,76	C ₅	-2982	4132	5298	5,49
C ₂ '	353	4664	5214	6,13	C ₅ ^β	-3608	5733	5468	9,07
C ₂ ^α	835	5326	5254	4,49	C ₅ ^{γ₁}	-3987	5346	6000	12,21
C ₂ ^β	1581	5146	5000	5,79	C ₅ ^{γ₂}	-4000	5503	5105	12,71
C ₂ ^{γ₁}	2000	4639	5356	8,63	O ₆ '	-2561	6172	4689	6,49
C ₂ ^{γ₂}	1974	5867	4920	7,23	O ₆	-1020	6124	3948	5,75
N ₃	238	4224	5618	4,77	C ₆ '	-1389	6419	4335	6,77
O ₃	1330	3650	5184	6,15	C ₆ ^α	-2205	6359	4220	4,92
C ₃ '	-904	2659	5562	5,56	C ₆ ^β	-2521	7088	4022	6,42
C ₃ ^α	-0120	3551	6635	4,76	C ₆ ^{γ₁}	-3337	6924	3887	8,09
C ₃	320	4482	6166	6,29	C ₆ ^{γ₂}	-2098	7320	3552	7,91
C ₃ ^β	126	2965	5936	7,18	S	-3483	4850	3776	13,85
C ₃ ^{γ₁}	942	2741	5864	7,89	N	-2615	3718	3926	9,4
C ₃ ^{γ₂}	-268	2216	5751	7,92	C	-3128	4462	3816	8,94
O ₄ '	-1158	3772	6036	5,31					

Таблица 2

Конформационные параметры комплекса
cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv)-RbNCS
(относительно номенклатуры см. [7])

Номер остатка	Φ	Ψ	ω	χ
1	-96,4	+134,4	-173,2	-63,5
2	+98,4	-143,4	-169,3	-175,0
3	-88,9	-71,9	+178,7	-67,5
4	-78,7	+132,3	+180,0	-68,0
5	+81,0	-169,7	-175,8	+46,5
6	-63,4	-44,2	+180,0	-64,9

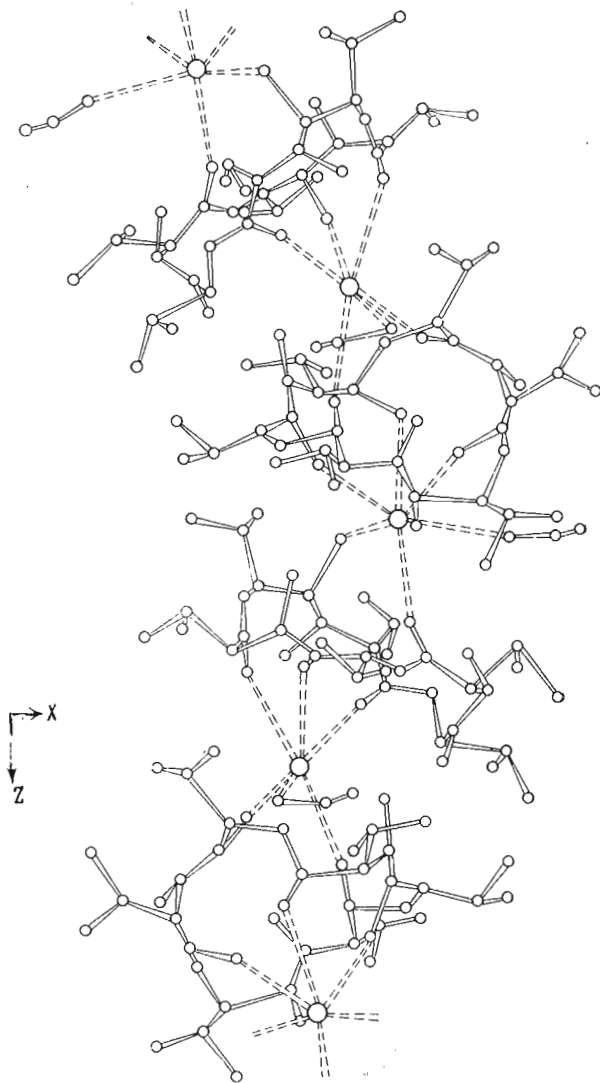


Рис. 1. Кристаллическая структура комплекса *cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv-)*. RbNCS. Пунктирными линиями показаны связи Rb⁺ с лигандными атомами. Вид вдоль оси *y*

чение *R*-фактора 0,12. Рассчитанные из трехмерных координат двугранные углы Φ , Ψ , ω и χ приведены в табл. 2; упаковка молекул в кристалле показана на рис. 1, а конформация комплекса и нумерация атомов — на рис. 2.

В кристалле молекулы циклодепептида чередуются с катионами, образуя бесконечные винтовые цепи вокруг оси 4_1 . Найденную структуру можно рассматривать как спиральную «сэндвичевую» структуру бесконечного порядка. В кристаллическом комплексе каждый ион рубидия окружен по слегка искаженному октаэдру пятью атомами кислорода карбонильных групп остатков 1—5, причем три O-атома принадлежат верхней, а два — нижней молекуле циклодепептида (рис. 1). Карбонильный атом кислорода остатка 6 (*L*-HyIv) (рис. 2) не взаимодействует с ионами рубидия, а карбонильная группа этого остатка направлена вверх от средней плоскости цикла, что позволяет роданид-аниону приблизиться к ка-

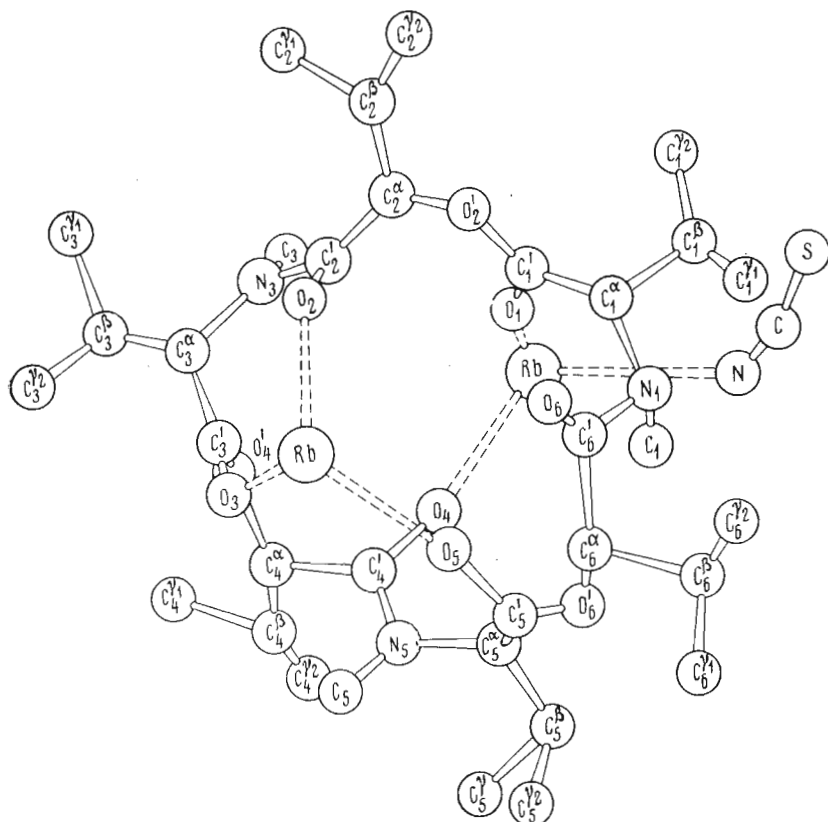


Рис. 2. Конформация *LDLLDL*-диастереомера энниатина В в комплексе с RbNCS

тиону. Расстояния $\text{Rb}^+ \dots \text{N}$ (3,06 Å) и $\text{Rb}^+ \dots \text{O}$ (2,97; 2,88; 2,98; 2,96 и 2,90 Å) в октаэдрах (расстояния перечислены в порядке возрастания номера аминокислотного остатка, к которому принадлежит карбонильный атом кислорода) указывают на ионный характер взаимодействия между атомами, так как расстояния $\text{Rb}^+ \dots \text{N}$ и $\text{Rb}^+ \dots \text{O}$ равны сумме ионных радиусов 2,97 и 2,87 Å соответственно [8]. Если в молекуле энниатина В атомы основной цепи N, (O'), C $^\alpha$ и C' расположены поочередно по ту или другую сторону от средней плоскости цикла и примерно на равных расстояниях от этой плоскости [1,9], то в *LDLLDL*-изомере эта регулярность нарушена и расстояния между атомами основной цепи и средней плоскостью цикла различны. В определенном смысле можно говорить о неплоском строении цикла в *LDLLDL*-изомере в отличие от плоского строения энниатинового цикла (см. рис. 1). Карбонильные группы ориентированы псевдоаксиально, причем СО-группы остатков 1 и 4 (*L*-метилвалина и *L*- α -оксиизовалериановой кислоты соответственно) расположены по одну сторону от средней плоскости цикла, а четыре остальные — по другую.

Все амидные и сложноэфирные группы имеют *транс*-конфигурацию, из них лишь первые две (*L*-MeVal, $j = 1$, и *D*-HyIv, $j = 2$) заметно неплоские — $|\Delta\omega|$ равны 7 и 11° соответственно.

Боковые цепи аминокислотных остатков расположены псевдоэкваториально. В остатках 1—4 и 6 они находятся в энергетически наиболее выгодной конформации с *транс*-ориентацией протонов C $^\alpha$ H—C $^\beta$ H. В остатке 5 протоны C $^\alpha$ H—C $^\beta$ H имеют скошенную *гош*-ориентацию, что связано с необходимостью увеличить расстояния между атомами C $^\gamma$ остатка 5 и O' остатка 6 до нормального ван-дер-ваальсова контакта.

Из сравнения конформационных параметров Φ и Ψ исследованного циклогексадецептида и симметричной пространственной формы энниатина В (L -MeVal: $\Phi \approx -105^\circ$, $\Psi \approx 128^\circ$; D -HyIv: $\Phi \approx 110^\circ$, $\Psi \approx -125^\circ$ [9]) видно, что в $LDLLDL$ -изомере остатки 1, 2, 4 и 5 принимают конформации, близкие конформациям соответствующих остатков энниатина В (с учетом инверсии знаков при переходе от L -изомера к D -, и наоборот). Однако значения углов Φ и Ψ для остатков 3 и 6, т. е. тех, за которыми следует остаток той же конфигурации, существенно отличаются от соответствующих параметров у энниатина В.

Сравнение конформационных параметров рубидиевого комплекса циклодецептида в кристалле и растворе [3] показывает, что в обоих случаях в молекуле присутствуют только *транс*-метиламидные и сложноэфирные группы. Константы спин-спинового взаимодействия протонов $S^{\alpha}H-S^{\beta}H$, найденные для Rb^+ -комплекса в растворе (5,6; 8,6; 9,4; 9,4; 9,8; 10,3 Гц), несколько отличаются от рассчитанных по уравнению Карплюса [10] (12,4; 12,3; 12,2; 12,2; 5,2; 12,3 Гц соответственно для $\chi_1 - \chi_6$), что свидетельствует о колебаниях боковых цепей вокруг положений, найденных в кристаллах.

В исследованной структуре, как и в комплексе боверицина с пикратом бария $\{cyclo[-(L\text{-MePhe-}D\text{-HyIv})_3\text{-}]_2 \cdot 2Ba(O\ddot{P}i)_2$ [11], ион металла располагается на периферии цикла. Полученный результат подчеркивает то, что, несмотря на обилие косвенных данных о внедрении ионов металлов во внутреннюю полость энниатиновых депептидов при комплексообразовании [1], до сих пор отсутствуют прямые доказательства такой локализации; в том числе авторами работы [11] поставлены под сомнение выводы неполного рентгеноструктурного анализа K^+ -комплекса энниатина В [12]. Для решения указанного противоречия требуются дальнейшие исследования.

Авторы признательны В. И. Пономареву, получившему набор экспериментальных данных на дифрактометре ДАР-УМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Evstratov A. V., Mikhaleva I. I., Bystrov V. F., Portnova S. L., Balashova T. A., Meshcheryakova E. A., Tulchinsky V. M. (1974) *Int. J. Pept. Prot. Res.*, **6**, 465—498.
2. Ivanov V. T. (1975) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **264**, 221—246.
3. Иванов В. Т., Евстратов А. В., Балашова Т. А., Мещерякова Е. А., Портнова С. Л., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1976) *Биоорган. химия*, **2**, 1464—1496.
4. Ivanov V. T., Evstratov A. V., Sumskaya L. V., Melnik E. I., Chumburidze T. S., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1973) *FEBS Lett.*, **36**, 65—71.
5. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) *Ж. структурн. химии*, **15**, 911—916.
6. Hauptman H., Karle I. (1953) *The Solution of the Phase Problem*, ACA Monograph N 3, New York.
7. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1971) *Biochem. J.*, **121**, 577—585.
8. Бокый Г. Б. (1960) Введение в кристаллохимию, МГУ, М.
9. Tishchenko G. N., Karimov Z., Vainstein B. K., Evstratov A. V., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1976) *FEBS Lett.*, **65**, 315—318.
10. Bystrov V. F. (1976) *Progr. Nucl. Magn. Res.*, **10**, 41—82.
11. Hamilton J. A., Steinrauf L. K., Braden B. (1975) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **64**, 151—156.
12. Dobler M., Dunitz J. D., Krajewski J. (1969) *J. Mol. Biol.*, **42**, 603—606.

Поступила в редакцию
25.X.1976

THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE
OF THE RUBIDIUM COMPLEX
OF *cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv-)*,
A STEREOISOMERIC ANALOG OF ENNIATIN B

TISHCHENKO G. N., KARIMOV Z., ANDRIANOV V. I., VAINSTEIN B. K.,
EVSTRATOV A. V., IVANOV V. T., OVCHINNIKOV Yu. A.

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography and M. M. Shemyakin
Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

The X-ray structure analysis of the rubidium complex of *cyclo(-L-MeVal-D-HyIv-L-MeVal-L-HyIv-D-MeVal-L-HyIv-)* was performed using direct methods of phase determination. The molecules of cyclodepsipeptide in crystals alternate with Rb ions and form infinite screw chains around the 4_1 axis, Rb ions being enclosed in slightly distorted octahedrons of five carbonyl oxygens (three of the upper and two of the lower depsipeptide molecules) and nitrogen of SCN^- group. Carbonyl oxygen of the sixth residue does not interact with Rb ion. The structure revealed may be considered as a sandwich spiral one of the infinite order. The carbonyl groups are oriented pseudoaxially, two of them, namely those of the first and fourth residues, being situated on one side of the ring, and the rest four — on the other side. All the N-methylamide and ester groups are in *trans* conformation. The isopropyl side chains have pseudoequatorial orientation, the arrangement of $\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}$ protons being *trans* for all residues with the exception of fifth one, wherein a twisted *gauche* orientation of $\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}$ protons takes place.
