



УДК 547.458.02:541.63

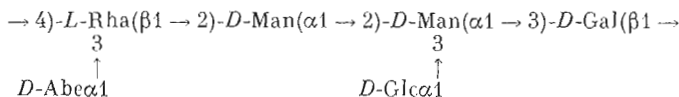
## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СПЕЦИФИЧЕСКИХ О-АНТИГЕННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

### IV. О-АНТИГЕННЫЙ ПОЛИСАХАРИД *SALMONELLA NEWPORT*

*Липкин Г. М., Кочетков Н. К.*

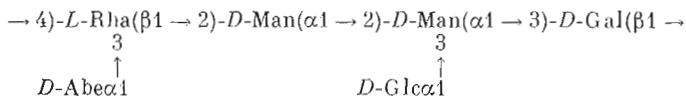
*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского  
Академии наук СССР, Москва*

Проведен конформационный анализ О-антигенного полисахарида *Salmonella newport* с гексасахаридной повторяющейся единицей:



Показано, что самой низкоэнергетической является максимально развернутая конформация. Взаимодействия боковых остатков с основной цепью обуславливают их направленную ориентацию к невозстанавливающему концу полимера.

Результаты конформационных расчетов полисахаридов *Salmonella* серотипов В и Е представлены в предыдущих работах этой серии [1–3]. В настоящем сообщении излагаются результаты теоретического конформационного анализа О-специфического полисахарида бактерии *Salmonella newport*, принадлежащего к серотипу С2. Рассмотрением полисахарида серотипа С2 практически завершается анализ пространственного строения О-антигенов бактерий рода *Salmonella*, для которых достоверно установлены первичные структуры [4] и получены иммунохимические данные [5]. Исследуемый полисахарид имеет регулярное строение и содержит гексасахаридные повторяющиеся единицы следующей структуры [6] \*:



Разветвления основной цепи в виде остатков абеквозы и глюкозы обуславливают специфические антигенные свойства данного полисахарида [5].

Регулярные конформации рассматриваемого полимера определяются 12 углами вращения вокруг гликозидных связей С1—О (φ) и О—С (ψ). Методика конформационного анализа, используемые энергетические функции и отсчет углов вращения описаны в работе [1]. Коэффициенты функ-

Принятые сокращения: Rha – рамноза, Abe – абеквоза, Man – манноза, Gal – галактоза.

\* В некоторых звеньях рамнозы и глюкозы в положении 2 присутствуют О-ацетильные группы [6].

ций невалентных взаимодействий взяты из работы [7]. Использованные рентгеновские данные по структурам углеводных остатков даны в работах [1—3].

При минимизации потенциальной энергии полимера в качестве нулевых приближений для параметров  $\varphi_1 \dots \varphi_6$  принимались углы вращения в локальных минимумах потенциальной поверхности каждого дисахаридного звена, т. е. рассматривались структуры, оптимальные по ближайшим взаимодействиям. Энергетические и геометрические параметры локальных конформеров дисахаридов, представленных в полимере *S. Newport*, даны в табл. 1. В случаях возможного образования водородных связей расчеты проведены как с использованием потенциала водородной связи, так и без него. Это сопряжено с тем, что атомы O2 остатков рамнозы и глюкозы частично ацетилированы, что препятствует образованию водородных связей  $\text{Abe}(\text{O2} \dots \text{O2})\text{Rha}$  и  $\text{Glc}(\text{O2} \dots \text{O4})\text{Man}$ . В этом случае, как показал расчет, в основной цепи может быть реализована только единственная водородная связь  $\text{Man}(\text{O5} \dots \text{O2})\text{Gal}$ . Таким образом, в данном полимере водородные связи не играют существенной роли для формирования структуры. Принимая во внимание этот факт, а также то обстоятельство, что расчеты были проведены применительно к водной среде (см. [1]), конформационный анализ всего полисахарида *S. Newport* осуществлен без учета водородных связей. Тем не менее в конечных структурах анализируются все возможные способы образования водородных связей.

Из анализа конформаций трисахаридных звеньев основной цепи исследуемого полисахарида вытекает, что в трисахаридных  $\text{Man-Man-Gal}$ ,  $\text{Man-Gal-Rha}$  и  $\text{Gal-Rha-Man}$  крайние углеводные остатки пространственно удалены друг от друга и располагаются в *транс*-положении относительно центрального остатка, т. е. их конформации относятся к развернутому шейпу *e* (см. [1]). В этот же шейп также входят структуры участка  $\text{Rha-Man-Man}$ , в которых дисахаридный фрагмент  $\text{Man-Man}$  представлен состояниями (1) или (2) (идентификаторы соответствуют номеру дисахаридного конформера в табл. 1). Действительно, при таких конформациях фрагмента  $\text{Man-Man}$  связи C2—O2 невосстанавливающего остатка и C1—O1 восстанавливающего остатка имеют противоположную направленность, что обеспечивает образование вытянутой структуры остова. Напротив, в состоянии 3 указанные связи направлены в одну сторону, что приводит к изгибу полисахаридной цепи. В этом случае конформеры трисахаридного  $\text{Rha-Man-Man}$  относятся к шейпу *f*.

Таким образом, все структуры рассматриваемого полисахарида, цепь которого включает в себя трисахаридные звенья четырех типов, можно отнести к двум шейпам *eeee* и *feee*. Этот вывод подтверждается расчетами величин трансляций  $h$  повторяющейся единицы вдоль оси спирали. Если в первом случае они составляют 10,5—16,5 Å, то во втором — 4—9 Å. Распространенное представление, согласно которому в полисахаридных цепях, содержащих связи типа 1→2, имеются резкие изгибы, не носит универсального характера. На данном конкретном примере видно, что в зависимости от конформационного состояния соответствующего фрагмента могут реализоваться как развернутые, так и свернутые структуры полимера.

Расчеты показали, что в оптимальных конформациях основной цепи полисахарида *S. Newport* реализуются только ближние взаимодействия в пределах дисахаридных звеньев; какие-либо дополнительные взаимодействия отсутствуют. Напротив, моносахаридные остатки боковых цепей весьма эффективно контактируют с остатками основной цепи, что приводит к некоторому детерминированию их конформационных состояний. Характерная особенность отмеченных взаимодействий состоит в том, что абеквоза и глюкоза вступают в контакты только с соседними моносахаридными остатками, расположенными в сторону невосстанавливающего конца полимера. Расчеты показали, что такие взаимодействия имеют место во фрагментах  $\text{Man-Gal-Rha}(\text{Abe})$  и  $\text{Rha-Man-Man}(\text{Glc})$ .

Геометрические ( $\varphi, \psi$ , град) и энергетические ( $U$ , ккал/моль) \* параметры дисахаридных фрагментов полисахарида *S. newport*

Номер конформера	$\varphi, \psi$	$U$	Номер конформера	$\varphi, \psi$	$U$	Водородные связи
	<i>L</i> -Rha ( $\beta 1 \rightarrow 2$ )- <i>D</i> -Man			<i>D</i> -Man ( $\alpha 1 \rightarrow 3$ )- <i>D</i> -Gal		
1	-50, -20	1,0	1	-20, 40	2,2	(O5...O2)
2	30, 20	1,6		(-20, 40)	(0,3)	
3	-40, 40	1,9	2	-40, -30	3,0	
	<i>D</i> -Man ( $\alpha 1 \rightarrow 2$ )- <i>D</i> -Man			<i>D</i> -Abe ( $\alpha 1 \rightarrow 3$ )- <i>L</i> -Rha		
1	-40, -20	0,8	1	-50, -30	1,1	(O2...O2)
2	-40, 30	1,4		(-20, -40)	(0,8)	
3	30, 30	1,7	2	-50, 40	1,9	
			3	20, 20	2,6	
	<i>D</i> -Gal ( $\beta 1 \rightarrow 4$ )- <i>L</i> -Rha			<i>D</i> -Glc ( $\alpha 1 \rightarrow 3$ )- <i>D</i> -Man		
1	30, -40	0,9	1	40, 40	1,2	(O2...O4)
2	10, -20	1,3		(10, 20)	(0,3)	
3	30, -170	5,6	2	-60, 0	1,5	

\* Величины в скобках отвечают конформациям с водородными связями.

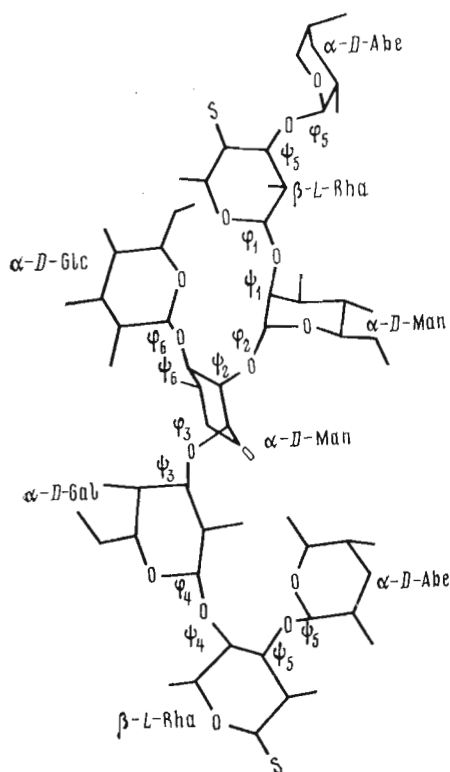
Таблица 2

Энергии ( $U$ , ккал/моль) и параметры спиралей повторяющегося гексасахаридного звена в конформациях полисахарида *S. newport*\*

Конформационное состояние	$U$	$n$	$h$	Конформационное состояние	$U$	$n$	$h$
Шейп <i>eeee</i>				Шейп <i>feee</i>			
1111	-1,1	3,2	14,6	<b>1311</b>	1,2	-3,2	4,8
1211	1,0	-3,6	10,2	1321	2,6	2,6	9,3
1121	0,8	2,1	15,4	2311	0,9	-3,3	9,0
1221	3,4	2,3	14,5	2321	2,0	-3,7	4,6
2111	1,0	-14,0	10,4	3311	1,5	3,1	5,7
2211	0,9	7,7	9,1	3321	$\infty$	3,3	0,3
2121	1,7	4,0	16,3				
2221	2,4	6,2	11,2				
3111	1,3	-6,1	14,6				
3211	1,1	-5,2	10,4				
3121	3,0	3,5	16,5				
3221	3,3	3,5	10,3				

\*  $n$  — число остатков в витке (знак «минус» соответствует левым спиральям).  $h(\text{Å})$  — трансляция повторяющейся единицы вдоль оси спирали;  $n$  и  $h$  рассчитаны по алгоритму [8].

Из трех допустимых конформационных состояний свободного дисахаридного звена *Abe*-*Rha* (табл. 1) в полимере практически реально только состояние (1); состояние (2) в этом случае недопустимо из-за невалентных отталкиваний атомов абеквозы и галактозы. Энергия дисперсионных взаимодействий с остовом при ориентации абеквозы, соответствующей состоянию (3), значительно слабее, чем в случае (1) (-1,7 и -3,5 ккал/моль соответственно). Энергия дисперсионных взаимодействий глюкозы с соседними остатками рамнозы и маннозы при различных конформациях трисахаридного звена *Rha*-*Man*-*Man* в среднем составляет от -2,5 до -3 ккал/моль,



Модель низкоэнергетической развернутой конформации (1111, табл. 2) O-антигенного полисахарида *Salmonella newport*

конформации возможны три водородные связи: Man(O5...O2)Gal, Abe(O2...O2)Rha, Glc(O2...O4)Man. Несколько проигрывает ей по энергии конформация (1121), характеризующаяся отсутствием внутри молекулярной водородной связи в основной цепи и более вытянутой формой остова ( $h=15,5 \text{ \AA}$ ). Такие развернутые конформации особенно благоприятны для обеспечения хороших межмолекулярных контактов и, как следствие, плотной упаковки молекул, т. е. наиболее реальны также и для кристаллического состояния.

Спирали шейпа *fee* обладают большими радиусами, вследствие чего их возможности для образования эффективных межмолекулярных контактов значительно хуже. Учитывая, что спирали этого шейпа не обладают какими-либо энергетическими преимуществами, следует признать, что они менее реальны, чем развернутые структуры шейпа *eee*.

В полисахариде *S. newport* структуры с конформационным состоянием участка Gal-Rha —  $\varphi 30^\circ$  и  $\psi -170^\circ$  (конформер (3), табл. 1) имеют развернутый характер ( $h > 11-12 \text{ \AA}$ ) и являются малореальными; локальные энталпийный и энтропийный проигрыши на этом звене в состоянии (3) не компенсируются средними и дальними взаимодействиями. Напротив, в складчатых конформациях полисахарида *S. typhimurium* (см. [1]) такие взаимодействия существенны.

Геометрические и энергетические параметры спиралей с конформационным состоянием (2) на звеньях Gal-Rha близки к указанным в табл. 2; углы вращения  $\varphi, \psi$  в конформерах (1) и (2) Gal-Rha различаются незначительно (см. табл. 1).

причем для ориентации (1) глюкозы она несколько ниже, чем для состояния (2). Самая плотная упаковка основной и боковой цепей достигается при наиболее предпочтительном состоянии (11) звена Rha-Man-Man и ориентации (1) звена Glc-Man. В этом случае энергия взаимодействий глюкозы с остатками рамнозы и маннозы равна  $-3,8 \text{ ккал/моль}$ . Таким образом, взаимодействия боковых цепей с остовом дополнительно стабилизируют наиболее низкоэнергетическую конформацию основной цепи.

Энергии повторяющегося гексасахаридного звена в конформациях полисахаридной цепи *S. newport* при оптимальных ориентациях боковых остатков ((1) у абеквозы и (1) у глюкозы) даны в табл. 2. Самая низкоэнергетическая спираль (1111) оптимальна как по ближайшим взаимодействиям основной цепи, так и по взаимодействиям боковых остатков с остовом. Она относится к шейпу *eee* и представляет собой развернутую структуру (величина трансляции на звено составляет  $14,6 \text{ \AA}$ ) с осью симметрии третьего порядка и углами вращения  $\varphi_1 -56,2^\circ, \psi_1 -20,1^\circ, \varphi_2 -35,1^\circ, \psi_2 -16,9^\circ, \varphi_3 -25,9^\circ, \psi_3 42,2^\circ, \varphi_4 25,1^\circ, \psi_4 -35,0^\circ, \varphi_5 -49,6^\circ, \psi_5 -27,8^\circ, \varphi_6 11,0^\circ, \psi_6 32,7^\circ$ . В такой

