



УДК 548.73+577.175.82/85

РАСЧЕТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ
ПРОСТАГЛАНДИНА E₁

Юрель С. П., Шендерович М. Д., Фрейманис Я. Ф.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

Исследования пространственной структуры простагландинов проводятся в последнее время достаточно широко [1–3]. Большой интерес представляют работы по изучению влияния строения этих природных веществ на механизм их функционирования, в особенности на процессы связывания с рецепторами [4–6]. Ранее [2] был проведен рентгеноструктурный анализ простагландина E₁, позволивший дать описание пространственной структуры молекулы с точностью до координат неводородных атомов (рис. 1). К сожалению, эти результаты могут создать искаженное представление о структурах фрагмента C12–C15 ω-цепи молекулы, поскольку ОН-группы при атомах C11 и C15 в кристаллической ячейке оказываются вовлеченными в сильные межмолекулярные водородные связи. Кроме того, в работе [2] отсутствуют сведения об ориентации атомов водорода обоих гидроксильных групп. Между тем эта информация, как было показано [3], может иметь важное значение для интерпретации данных о биологической активности простагландина E₁. Указанные обстоятельства послужили причиной нашего изучения конформационных особенностей α- и ω-цепей молекулы этого простагландина с помощью методов полумпирического конформационного анализа на участке, наиболее близком к циклической части молекулы. Используемые в расчетах данные по геометрии валентной цепи и конформационные параметры циклической части молекулы заимствованы из рентгеноструктурных данных [2]. Внутримолекулярная потенциальная энергия U оказывается тем самым зависящей лишь от значений углов внутреннего вращения $\varphi_{\alpha i}$, $\varphi_{\omega i}$ и χ_i , $\chi_{\omega i}$ и складывается из потенциалов невалентных и электростатических взаимодействий, торсионных потенциалов и потенциалов водородных связей (параметры потенциалов описаны в [7]). Заряды на атомах гидроксильных групп получены разложением дипольных моментов сходных соединений. Предполагается также, что карбоксильная группа полностью ионизирована, как это имеет место в физиологическом растворе. Функциональные группы тила (CH₂)_n (n=1, 2, 3) рассматривались как единые атомы. Минимизация энергии U осуществлялась методом сопряженных градиентов при использовании комплекса программ [8]; расчет проводился на ЭВМ ЕС 1033.

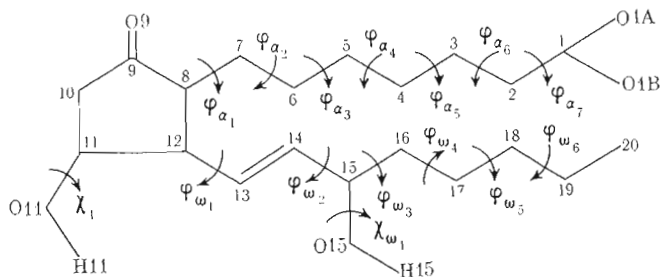


Рис. 1. Структура простагландина E₁ с обозначениями атомов и углов внутреннего вращения

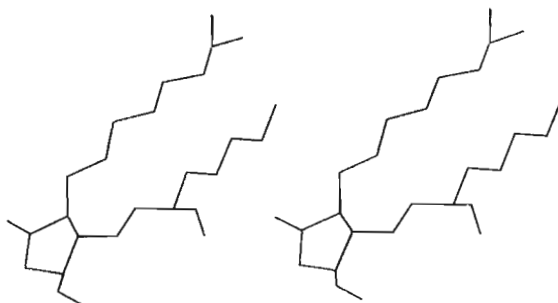


Рис. 2. Стереорисунок молекулы простагландина E₁ в расчетной конформации с минимальной энергией ($E=10,93$)

Каждый из углов α - и ω -цепей молекулы простагландина E₁ обладает тремя локальными энергетическими минимумами, которые соответствуют конформациям типов t , g^+ и g^- . В расчетах были рассмотрены все возможные сочетания таких минимумов для углов φ_{α_1} , φ_{ω_1} и φ_{ω_2} , а также χ_1 и χ_{ω_1} . Для углов φ_{α_2} – φ_{α_7} и φ_{ω_3} – φ_{ω_6} рассматривалась лишь *транс*-конформация.

Из 243 рассчитанных вариантов структуры лишь 149 конформаций оказываются удовлетворяющими энергетическому критерию $\Delta U = U - U_{\text{мин}} \leq 10$ ккал/моль. Данные расчета (см. таблицу) свидетельствуют, что все конформеры угла φ_{α_1} отвечают минимумам торсионного потенциала, т. е. значениям угла ~ 60 , 180 и -60° (отсчет углов от *цис*-конформации по связи C9–C8). Наиболее вероятные значения угла $\varphi_{\alpha_1} \sim 180$ и 80° допускают любые сочетания конформеров углов φ_{ω_1} и φ_{ω_2} ; энергии конформеров $\varphi_{\alpha_1} \sim -60^\circ$, как правило, выше на 3–4 ккал/моль, причем сочетания $\varphi_{\omega_2} \sim -60^\circ$, $\varphi_{\omega_1} \sim \pm 60^\circ$ в этом случае соответствуют энергии $\Delta U > 10$ ккал/моль. Угол χ_1 может изменяться в довольно широких пределах в области локальных минимумов 60 , -150 и -90° , однако значение $\sim -150^\circ$ во всех случаях несколько более предпочтительно. Поэтому в таблицу включены данные, относящиеся только к этому конформеру χ_1 . Наконец, угол χ_{ω_1} во всех низкоэнергетических конформациях имеет значение $\sim 90^\circ$.

Результаты расчета показывают, таким образом, что уже по стерическим условиям ближайшего окружения можно выделить вполне определенную предпочтительную ориентацию H-атомов гидроксильных групп. При этом, как видно из таблицы, низкоэнергетические структуры простагландина E₁ со значениями угла φ_{ω_2} , близкими к приведенным в работе [2], отсутствуют и не осложняют анализа. Расчетная конформация с минимальной энергией, изображенная на рис. 2, обладает характерным для кристаллической структуры параллельным расположением α - и ω -цепей, но допускает более плотную упаковку алифатических групп, ближайших к циклической части молекулы простагландина E₁. Это, очевидно, явля-

Значения углов внутреннего вращения (в градусах) и энергии наиболее стабильных типов конформаций молекулы простагландина E₁

№ п.п.	ΔU	φ_{α_1}	χ_1	φ_{ω_1}	φ_{ω_2}	χ_{ω_1}
1	0	148	-143	165	184	104
2	1,2	83	-151	167	176	97
3	1,7	82	-146	80	175	95
4	1,7	156	-147	81	174	94
5	2,5	83	-152	166	76	93
6	2,6	147	-152	166	77	91
7	2,6	154	-151	-66	175	100
8	2,7	83	-151	-66	176	100
9	3,0	82	-147	80	77	95
10	3,0	156	-147	81	77	95
11	3,2	156	-151	95	-62	106
12	3,7	157	-152	-66	80	97
13	4,0	-61	-152	167	177	98
14	4,2	151	-152	154	-70	98
15	4,5	83	-152	166	-67	97
16	4,5	83	-151	-66	78	96
17	4,8	-61	-146	80	175	95
18	5,6	-61	-153	165	76	92
19	5,6	82	-146	81	-66	98
20	5,7	-61	-151	-66	176	98
21	5,9	-61	-147	81	77	94
22	6,5	155	-152	-66	-67	93
23	6,6	83	-152	-66	-67	94
24	7,5	-61	-152	166	-67	96
25	8,4	-61	-147	82	-66	113
Данные рентгено- структурного анализа [2]		179	—	98	-134	—

ется следствием устранения существенных межмолекулярных взаимодействий, во многом определяющих пространственную структуру молекулы в условиях кристаллической ячейки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hoyland J. R., Kier L. B.* Preferred conformation of PGE₁.— *J. Med. Chem.*, 1972, v. 15, № 1, p. 84–86.
2. *Spek A. L.* The crystal and molecular structure of prostaglandin E₁.— *Acta cryst.*, 1977, v. 33, p. 816–824.
3. *Andersen N. H., Ramwell P. W., Leovey F. M. K., Johnson M.* Biological consequences of prostaglandin molecular conformations.— In: *Advances in prostaglandin and thromboxane research.* Samuelsson B., Paoletti R., eds. N. Y.: Raven Press, 1976, v. 1, p. 271–289.
4. *Никифорович Г. В., Галактионов С. Г.* Возможности направленного поиска конформационно-ограниченных аналогов олигопептидных биорегуляторов.— *Хим. фармацевт. ж.*, 1980, № 6, с. 19–29.
5. *Motany F. A.* Conformational energy analysis of the molecule, luteinizing hormone-releasing hormone.— *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, v. 98, № 10, p. 2990–3000.
6. *Ахрем А. А., Галактионов С. Г., Голубович В. П.* Конформации биогенных аминов. М.: Наука и техника, 1979, т. 146–164.
7. *Nikiforovich G. V., Leonova V. I., Galaktionov S. G., Chipens G. I.* Theoretical conformational analysis of oxytocin molecule.— *J. Pept. Protein Res.*, 1979, v. 13, p. 363–373.
8. *Шерман С. А.* Расчет пространственных структур олигопептидных фрагментов белков и биологических пептидов. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. физ.-мат. наук. Красноярск: Институт физики им. Л. В. Киренского СО АН СССР, 1978, с. 105.

Поступила в редакцию
2.II.1981

CALCULATION OF PROSTAGLANDIN E₁ CONFORMATION

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

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

Conformational possibilities of α - and ω -chains near the cyclic moiety of prostaglandin E₁ molecule were assessed by semi-empirical computational methods. The calculated minimum energy conformation is characterized by parallel orientation of α - and ω -chains, as is the case with the X-ray structure; however, the theoretical conformation allows a denser packing of the aliphatic groups.

Технический редактор *Е. С. Кузьмишкина*

Сдано в набор 19.06.81 Подписано к печати 28.07.81 Т-24243 Формат бумаги 70×108^{1/16}
Высокая печать Усл. печ. л. 14,0₁ Усл. кр.-отт. 12,5 тыс. Уч.-изд. л. 14,4 Бум, л. 5,0
Тираж 879 Зак. 558

Издательство «Наука», 104717, ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука», 121019, Москва, Шубинский пер., 10