



УДК 547.587.02:541.63

КОНФОРМАЦИИ ИОНОФОРА ЛАЗАЛОСИДА А
И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С КАТИОНАМИ β -ФЕНИЛЭТИЛАМИНА
И ДОПАМИНА

Попов Е. М., Мельник Е. И., Кисел Дж. Ф.,

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

Алиева И. Н., Макеумов И. С., Годжаев И. М.

Азербайджанский государственный университет, Баку

Выполнен априорный расчет трехмерных структур лазалосида А (Х-537А) и его комплексов с положительно заряженными ионами β -Фенилэтиламина и допамина. Обнаружена значительная конформационная свобода изолированной молекулы ионофора, что объясняет известную способность лазалосида связывать весьма различные по размерам и величинам заряда органические и неорганические катионы. Все низкоэнергетические оптимальные конформации могут быть отнесены к двум формам молекулы, различающимся состоянием алифатического участка основной цепи. Менее компактная форма предпочтительна для изолированного лазалосида, а более компактная, как показал расчет ассоциатов, реализуется в процессе комплексообразования. Найденные структуры ионофора и его комплексов с катионами β -Фенилэтиламина и допамина удовлетворительно соответствуют данным рентгеноструктурного анализа.

Липофильные антибиотики нигерициновой группы осуществляют полный транспорт через биологические и искусственные липидные мембраны путем образования лабильных липидрастворимых комплексов как с ионами щелочных и щелочноземельных металлов, так и с органическими катионами [1]. Среди комплексов этой группы наибольшей катионной проводимостью, а также концидиостатической и кардиотонической эффективностью обладает антибиотик Х-537А, известный под названием «лазалосид А». Впервые он был обнаружен и выделен из *Streptomyces lasaliensis* в кристаллической форме Бергером и соавт. [2] в 1951 г. Лишь спустя много лет, в 1970 г., Уэстли и соавт. [3–5] установили его химическое строение. В этом же году стала известна из работы Джонсона и соавт. [6] кристаллическая и молекулярная структура бариевой соли лазалосида.

Согласно работам [3–5], молекула лазалосида (рис. 1) содержит восемь атомов кислорода. Бариевый комплекс имеет сэндвичевую структуру (2:1), построенную из двух близких по геометрии и несимметрично расположенных относительно бивалентного катиона молекул лазалосида, соединенных между собой несколькими водородными связями [6]. Сближены с ионом Ba^{2+} шесть атомов кислорода одной молекулы (2,71–3,08 Å) и три атома другой (2,64–3,45 Å). В комплекс входит также молекула воды, взаимодействующая с ионом бария и обеими молекулами лазалосида. Из кристаллографической структуры бариевой соли ионофора стало очевидно, что повышение приблизительно в 10^4 раз в его присутствии катионной проводимости липидных мембран обусловлено практически полной экранировкой в комплексе иона металла и почти всех полярных групп от взаимодействий с окружающей гидрофобной средой.

В последующих исследованиях была выявлена и количественно оценена способность лазалосида образовывать липофильные комплексы с различными моно- и бивалентными катионами. Было также обнаружено, что с их помощью осуществляется транспорт ионов в двухфазной водно-липидной системе [7–10], мембранах эритроцитов [10, 11], митохондриях [12], хлоропластов [13, 14], нейрогипофиза [15] и мембранах других

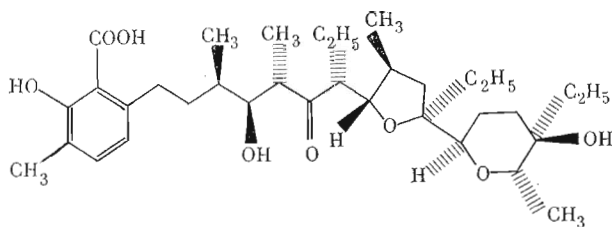


Рис. 1. Молекула лазалосида А

органелл и клеток [16–26]. Показано, что по сравнению с ярко выраженной селективностью действия в отношении ионов щелочных металлов депептидных макроциклических комплексонов, например валиномицина [1], лазалосид обнаруживает значительно более широкий спектр катионной проводимости, отдавая, однако, предпочтение H^+ среди моновалентных ионов ($H^+ \gg Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$) и Ba^{2+} , Ca^{2+} — среди бивалентных ($Ba^{2+} > Ca^{2+} > Mg^{2+} > Sr^{2+} > Mn^{2+}$) [27, 28].

В работе Антеуниса [29] были исследованы с помощью спектров ЯМР высокого разрешения конформации свободного лазалосида и его натриевой соли в растворах бензола и хлороформа. Приведенные в статье стереопроекции свидетельствуют о том, что антибиотик в свободном состоянии имеет псевдоциклическую конформацию со сближенными и взаимодействующими между собой группами $COOH$ и OH , принадлежащими соответственно ароматическому и оксидоциклогексановому концевым циклам. При образовании комплекса, который имеет мономерную форму (1 : 1), конформация лазалосида несколько изменяется за счет поворотов вокруг связей центрального углеводородного участка, сохраняя, однако, свернутую форму основной цепи молекулы. Ион Na^+ занимает центральное положение, нависая над окаймляемой атомами кислорода полостью диаметром $\sim 3,5$ Å. Сравнительно небольшие конформационные перестройки лазалосида при взаимодействии с Na^+ вызваны адаптацией молекулы к дающему катиону и экранировкой последнего от контактов с гидрофобным окружением. Автор работы [29] отмечает близость конформации свободной молекулы лазалосида в растворе с конформацией обеих молекул в сэндвичевой структуре бариевого комплекса в кристалле [6].

В последние годы был проведен еще целый ряд исследований пространственного строения лазалосида и его солей [30–35]. В результате было показано, что в зависимости от природы растворителя свободная кислота и комплексы могут существовать как мономерные и димерные образования. Димерные формы, согласно результатам рентгеноструктурного анализа, наблюдаются, помимо упоминавшихся выше комплексов с ионами бария [6] и натрия [31], также в комплексах лазалосида с водой [30] и ионами серебра [34, 35]. Они представляют собой структуры сэндвичевого вида, в которых закомплексованные ионы или молекулы находятся в полости, образуемой двумя молекулами ионофора. Димеры могут быть двух типов: с ассоциацией молекул лазалосида «голова к хвосту» (соли Ba^{2+} , Ag^{2+} и одна из форм соли Na^+) и «голова к голове» (вторая форма соли Na^+ , комплекс с молекулами H_2O). Во всех случаях поверхность комплексов представлена только гидрофобными группами, что и облегчает транспортировку ионов в неполярной среде. Хотя во всех исследованных димерных комплексах различия в торсионных углах основной цепи лазалосида не превышают 15° [34], тем не менее из-за больших размеров молекул это заметно сказывается на общей геометрии ассоциатов.

Взаимодействие лазалосида с одним и тем же катионом в зависимости от природы растворителя может приводить как к димерному, так и к мономерному комплексу. Например, в работе [32] показано, что натриевая соль в кристаллах, полученных из метанольного раствора, имеет мономерную структуру. В такой же форме находятся молекулы лазалосида в кристалле [32], растворе [29, 31] и в комплексе с амином в кристалле [33]. В работе [34] высказано предположение, что мономерная форма пред-

ставляет собой промежуточное состояние, отвечающее началу процесса — захвату иона, поэтому она превалирует в поверхностном слое мембраны. По мере удаления от поверхности раздела фаз равновесие смещается в сторону димерной формы, которая осуществляет дальнейший транспорт ионов. Согласно данным рентгеноструктурного анализа лазалосида и большого числа его солей с ионами металлов [32], вариация двугранных углов основной цепи понофора достигает 26°.

Прессман [10] впервые обнаружил, что лазалосид образует комплексы не только с ионами металлов, но и с аминами, в том числе с катехоламинами — биорегуляторами многих жизненно важных процессов. Известно, что они участвуют в качестве медиаторов в синаптической передаче; чаще всего в этой роли выступает норадреналин, а иногда адреналин и допамин. В работе [36] показано, что лазалосид активно переносит допамин через липидные бислойные мембраны, и сделан вывод, что транспорт допамина осуществляется нейтральным комплексом в мономерной форме (1:1). В ряде работ показано, что благодаря лазалосиду происходит выделение норадреналина из нервных окончаний [37] и хромафиновых пузырьков [38] и допамина из синапсом [39]. Во всех случаях предположено, что антибиотик X-537A представляет собой трансмембранный носитель катехоламинов [36—40]. Некоторые данные о пространственном строении комплекса лазалосида с органическими катионами приведены в работе [33].

Задачи настоящего исследования заключались, во-первых, в теоретическом изучении конформационных возможностей лазалосида и определении на этой основе трехмерных структур комплексов этого антибиотика с катионами β -фенилэтиламина и допамина, во-вторых, в выяснении характера внутри- и межмолекулярных взаимодействий отдельных молекул и комплексов и, наконец, в количественной оценке энергии связывания лазалосида с катионами катехоламинов. Более общая цель нашего исследования состояла в разработке на сравнительно простых объектах, какими представляются антибиотик X-537A и катехоламины, теоретического подхода к количественному описанию межмолекулярных взаимодействий биологических веществ.

Расчетная модель и потенциальные функции. Пространственное строение лазалосида при фиксированных длинах связей, валентных углах и конфигурации циклов определяется значениями 24 двугранных углов вращения вокруг ординарных связей; девять из них (ω_1 — ω_9) характеризуют конформационное состояние основной цепи молекулы, а 15 (χ_1 — χ_{15}) — положения заместителей (рис. 2). Нулевым значениям двугранных углов отвечают следующие *cis*-расположения атомов:

ω_1	4—21	χ_1	1—5	χ_{10}	62—67
ω_2	17—24	χ_2	4—7	χ_{11}	63—70
ω_3	18—30	χ_3	5—10	χ_{12}	76—83
ω_4	21—34	χ_4	21—29	χ_{13}	79—86
ω_5	24—40	χ_5	24—33	χ_{14}	76—88
ω_6	30—42	χ_6	30—39	χ_{15}	89—95
ω_7	34—51	χ_7	40—47		
ω_8	40—62	χ_8	42—50		
ω_9	62—89	χ_9	51—58		

Если принять во внимание все значения переменных параметров (ω, χ), отвечающих только минимумам соответствующих торсионных потенциалов, то конформационные возможности лазалосида опишутся набором из более чем 3^{24} структурных вариантов. Рассмотреть такое огромное число конформаций путем прямого анализа всей молекулы не представляется возможным. Использованный нами поэтапный подход к исследованию структуры лазалосида основывается на тех же принципах пространственной организации природных молекул, которые были предложены для пептидов и белков [41—43]. В частности, предполагается, что в предпочтительных конформациях имеет место согласованность между всеми ближними и дальними взаимодействиями, т. е. в самых низкоэнергетических конформациях реализующиеся состояния всех атомных групп выгодны как для

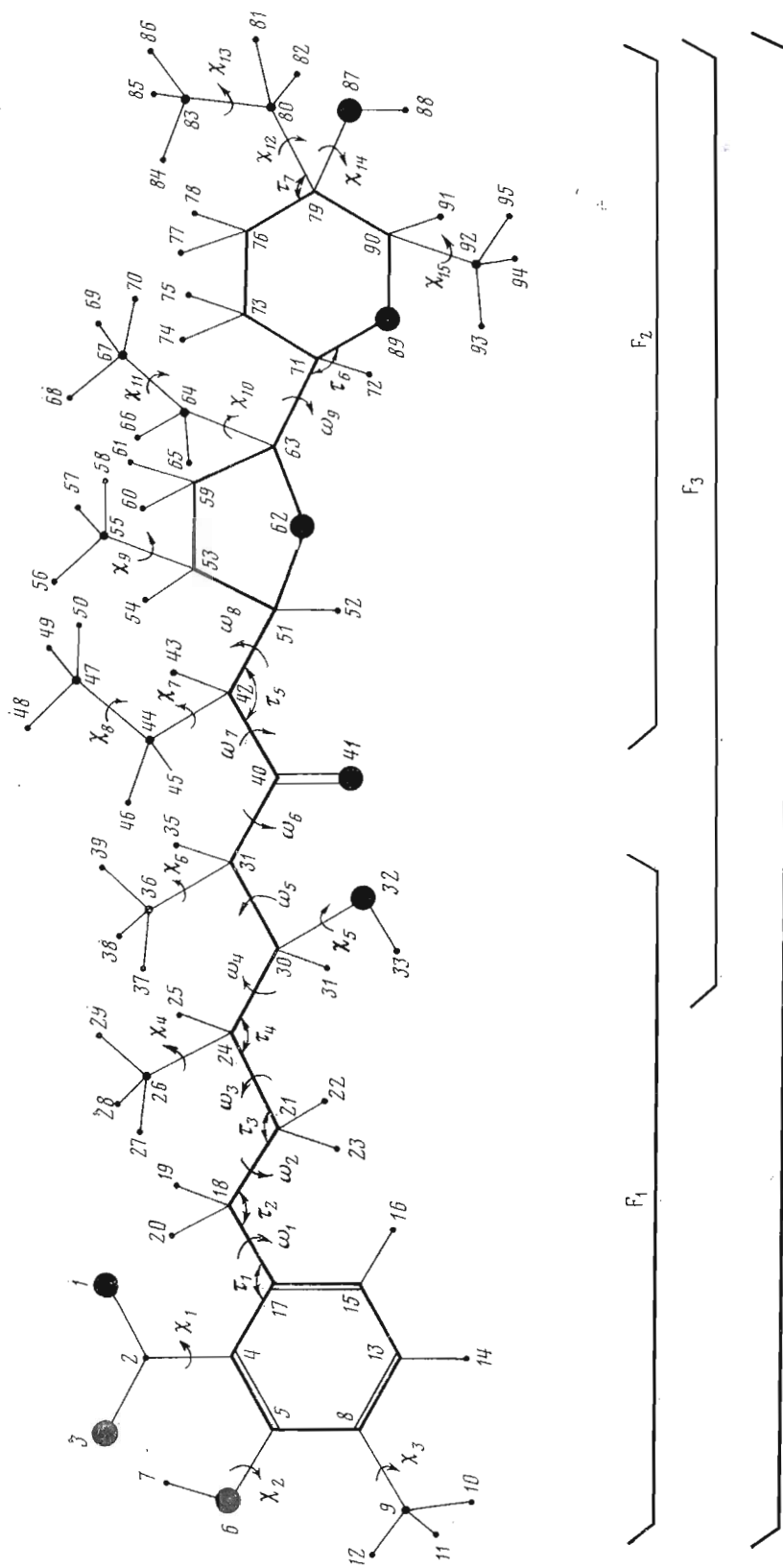


Рис. 2. Расчетная модель молекулы лазалонда А, нумерация атомов, переменные геометрические параметры. Нулевые значения двугранных углов см. в тексте. Фрагменты F₁, F₂, F₃ включают соответственно атомы 1–34, 40–95 и 21–95

всей молекулы, так и для отдельных ее частей. На этом положении основывается разделение конформационного анализа лазалосида на несколько этапов, на каждом из которых оцениваются конформационные возможности свободных фрагментов молекулы. Найденные для них низкоэнергетические состояния служат исходными приближениями при составлении набора возможных структурных вариантов всей молекулы. При наличии согласованности между всеми внутримолекулярными взаимодействиями способ разделения молекулы на отдельные части не имеет принципиального значения, а касается лишь рационального выбора процедуры решения задачи.

Схема расчета лазалосида (рис. 2) включает рассмотрение двух концевых фрагментов, F_1 , F_2 , и перекрывающегося с ними фрагмента F_3 . На завершающем этапе все возможные комбинации лучших структурных вариантов, F_1 , F_3 , использованы для расчета всей молекулы лазалосида.

Расчет основан на представлении о молекуле как механической системе, пространственное строение которой определяется взаимодействием валентно-связанных атомов и заторможенным вращением вокруг ординарных связей. Конформационная потенциальная энергия ($E_{отн}$) представляется в виде суммы энергии невалентных и электростатических взаимодействий, водородной связи и торсионной энергии.

Невалентные взаимодействия оценивались по потенциалу Леннарда — Джонса с системой параметров, приведенной в работе [44]. Электростатическая энергия лазалосида рассчитывалась по закону Кулона в монополярном приближении с величинами зарядов на атомах, предложенными в работе [45]. Поскольку взаимодействие лазалосида с органическими катионами вначале происходит в пограничной фазе, расчет молекулы проведен нами применительно к условиям водного окружения. В связи с этим диэлектрическая проницаемость (ϵ) принята равной 10 [46]. Заряды на атомах катионов β -фенилэтиламина и допамина рассчитаны нами методом CNDO/2. Барьеры вращения и формы потенциалов для торсионной энергии взяты из обзора [47]. Водородные связи учитывали по потенциалу, предложенному в работе [48], принимая во внимание ослабление связей в водном окружении [49, 50].

Расчет лазалосида и катехоламинов выполнен при фиксированных длинах связей и валентных углах (за исключением углов $\tau_1-\tau_7$), значения которых отвечают опытным кристаллографическим структурам [6]. Энергия деформации валентных углов $\tau_1-\tau_7$ (CCC) определялась по закону Гука с силовой постоянной 60 ккал/моль·рад² [51].

Фрагмент лазалосида F_1 . Расчет конформационных возможностей фрагмента начался с исследования сечений потенциальной поверхности по двугранным углам, что позволило значительно сократить количество исходных для минимизации структурных вариантов. Так, построение конформационных карт $\chi_1-\chi_2$ показало, что для гидроксильной и карбоксильной групп наиболее выгодные ориентации задаются углами $\chi_1 \sim 90^\circ$ и $\chi_2 \sim 0^\circ$. Однако для карбоксильной группы вполне приемлемо и положение, копланарное с бензольным кольцом ($\chi_1 \sim 0^\circ$). Для выбора значений углов ω_1 и ω_2 основной цепи было получено семейство из девяти карт $\omega_1-\omega_2$ при углах ω_3 и ω_4 , отвечающих минимумам торсионного потенциала. Во всех случаях области низкой энергии располагались вдоль вертикалей $\omega_1 \sim \pm 90^\circ$ при $\omega_2 \sim 60, 180$ и -150° , т. е. при близкой к перпендикулярной ориентации плоскости атомов $C_{(17)}$, $C_{(18)}$, $C_{(21)}$ относительно бензольного кольца. Для углов ω_3 и ω_4 , определяющих положение концевой части фрагмента, возможны три значения ($\pm 60, 180^\circ$), соответствующие торсионным минимумам. Изменение угла χ_5 практически не сказывается на энергии фрагмента F_1 , поэтому для него задавалось одно значение -180° . Также единственное положение (180°) принималось для метильных групп при атомах $C_{(8)}$ и $C_{(24)}$.

Полученный на основе сечений потенциальной поверхности конформационный набор фрагмента F_1 составил 43 варианта. Результаты минимизации энергии при варьировании всех двугранных углов ω и χ и валентных углов $\tau_1-\tau_4$ свидетельствуют о большой конформационной свободе фрагмента. В очень узкий энергетический интервал (0—1,0 ккал/моль)

Относительные величины энергии (ккал/моль) и геометрические параметры (град) оптимальных конформаций фрагментов F₁, F₂, F₃ лазалосида

Фрагмент F ₁									
Номер	ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	E _{отн}
1	-94	81	-148	-60	121	112	113	112	0
2	-83	166	-157	-61	121	111	112	112	0,1
3	-87	-178	-114	66	121	111	111	112	0,2
4	-95	79	-148	71	121	112	112	111	0,3
5	-84	152	53	60	123	110	115	113	0,3
6	-84	162	-174	68	121	111	113	111	0,4
7	-89	-163	80	69	121	110	115	112	0,4
8	-78	-121	-158	-60	122	111	115	112	0,6
9	-79	-74	-99	-66	121	112	112	113	0,6
10	-63	-73	-133	69	121	113	111	111	0,7
11	-93	-141	-84	-65	122	111	113	113	0,8
12	-93	-144	-80	163	121	111	114	107	0,9
13	-85	-117	-162	71	122	112	115	111	1,0
14	-101	132	-91	-66	122	112	113	113	1,0
15	-86	163	-172	163	121	111	113	107	1,0
16	-89	-168	-173	164	121	111	113	107	1,1
17	-98	131	-84	163	122	112	114	107	1,1
18	-89	-165	82	160	122	110	115	109	1,2
19	-73	-128	68	67	123	110	115	112	1,2
20	-94	80	-153	164	121	112	113	108	1,4

Фрагмент F₂

Номер	ω_8	ω_9	τ_5	τ_6	τ_7	χ_7	χ_{10}	χ_{12}	E _{отн}
1	67	59	107	120	119	59	57	64	0

Фрагмент F₃

Номер	ω_5	ω_6	ω_7	ω_8	ω_9	χ_7	χ_{10}	χ_{12}	E _{отн}
1	-58	-74	117	69	65	57	77	59	0
2	-165	111	101	71	64	60	72	59	0,5
3	163	-140	77	69	64	63	72	59	1,0
4	77	-83	124	67	65	57	75	59	1,2

Примечание. Углы χ_1 , χ_2 в конформациях F₁ равны соответственно ~ 90 и 0° ; углы остальных гидроксильных и всех метильных групп в конформациях фрагментов F₁—F₃ равны $\sim 180^\circ$.

попадает более половины рассчитанных вариантов. В табл. 1 приведены величины относительной энергии и геометрические параметры наиболее предпочтительных конформаций. Для дальнейшего анализа лазалосида было отобрано 30 структур такого типа.

Фрагмент лазалосида F₂. Конформационное состояние основной цепи фрагмента определяется главным образом углом вращения вокруг связи, соединяющей тетрагидрофурановое и оксидиклогесановое кольца (ω_9). Первое кольцо имеет форму конверта, второе — кресла [6, 30—34]. Положения заместителей зависят от значений углов χ_7 — χ_{15} , пять из которых (χ_8 , χ_9 , χ_{11} , χ_{13} , χ_{15}) относятся к метильным группам. Поскольку для этих групп все торсионные минимумы из-за симметрии идентичны, соответствующим углам χ было задано только одно значение (180°), варьируемое вблизи минимума в процессе оптимизации. Таким образом, набор всех возможных структурных вариантов фрагмента F₂ описывается шестью переменными: ω_8 , ω_9 , χ_7 , χ_{10} , χ_{12} , χ_{14} . Выбор нулевых приближений производился, как и для фрагмента F₁, на основе сечений потенциальной поверхности.

Положения этильной (χ_{12}) и гидроксильной (χ_{14}) групп определяются их взаимодействиями друг с другом и с оксидциклогексановым кольцом. Они никак не связаны с ориентациями всех других групп фрагмента, т. е. не зависят от значений четырех других переменных геометрических параметров. Конформационная карта χ_{12} — χ_{14} показывает, что у этильной группы имеется лишь одно приемлемое положение $\chi_{12} \sim 60^\circ$, отвечающее ее наибольшей удаленности от соседнего по кольцу заместителя. Все другие значения χ_{12} приводят к многочисленным наталкиваниям атомов и являются запрещенными. При $\chi_{12} \sim 60^\circ$ гидроксильная группа может принимать различные ориентации ($\chi_{14} \sim \pm 60, 180^\circ$), различающиеся не более чем на 2 ккал/моль.

На конформационной карте ω_9 — χ_{10} пмеется только одна область низкой энергии ($\omega_9 \sim 60, \chi_{10} \sim 60^\circ$), что однозначно определяет взаимное положение циклов и ориентацию этильной группы. Углы вращения ω_8, χ_7 характеризуют конформационное состояние концевой части фрагмента, поэтому сечение ω_8 — χ_7 имеет менее резкий профиль. Запрещенной при любом положении этильной группы (χ_7) оказывается только область отрицательных значений ω_8 . Два других значения этого угла (60 и 180°) независимо от ориентаций этильной группы ($\chi_7 \sim \pm 60, 180^\circ$) отвечают приблизительно изоэнергетическим конформациям фрагмента F_2 . Выбор между ними может быть сделан только при анализе большего участка лазалосида.

В табл. 1 приведены геометрические параметры глобальной конформации фрагмента, полученные после минимизации энергии по двугранным углам ω_8 — ω_9, χ_7 — χ_{15} и валентным углам τ_5 — τ_7 . Все другие, очень близкие по энергии конформации F_2 отличаются от приведенной в табл. 1 только углами ω_8 и χ_7 . Таким образом, в отличие от рассмотренного ранее фрагмента F_1 конформационное состояние участка F_2 почти полностью детерминруется за счет взаимодействий валентно-несвязанных атомов. Решающая роль при этом принадлежит не силам дисперсионного притяжения, как это обычно имеет место у молекул с линейной цепью, а силам отталкивания, которые в найденной для F_2 конформации оказались минимальными. Очевидно, что только таким способом можно преодолеть электростатические взаимодействия одноименных зарядов и привести к сближенности атомы кислорода. В рассчитанном состоянии F_2 , которое уже не изменится при включении фрагмента в состав всей молекулы, расстояния $O_{(62)} \dots O_{(89)}, O_{(62)} \dots O_{(87)}$ и $O_{(87)} \dots O_{(89)}$ равны соответственно $\sim 3,0; 4,0$ и $3,0$ Å. В этом можно видеть начало формирования такого расположения атомов кислорода в структуре лазалосида, которое необходимо для реализации его функций.

Фрагмент лазалосида F_3 . Цель конформационного анализа этой части молекулы заключалась в определении положений участка $C_{(24)}$ — $C_{(51)}$ относительно конформационно жесткой части фрагмента F_2 . Для определения областей разрешенных значений углов ω_8 и ω_7 были получены 18 сечений потенциальной поверхности ω_6 — ω_7 при трех возможных значениях угла ω_5 ($\pm 60, 180^\circ$), двух — ω_8 ($60, 180^\circ$) и трех — χ_7 ($\pm 60, 180^\circ$). При ω_8 60° и χ_7 60° на картах ω_6 — ω_7 обнаруживаются четыре сравнительно узкие области низкой энергии с центрами ω_8, ω_7 $120, 120^\circ; -150, 90^\circ$ (ω_5 180°); $-60^\circ, 120^\circ$ (ω_5 -60°) и $-120, 120^\circ$ (ω_5 60°). На всех остальных картах отсутствуют какие-либо разрешенные конформации. Таким образом, конформационные возможности фрагмента F_3 ограничены всего четырьмя состояниями. В табл. 1 приведены величины их относительной энергии и значения геометрических параметров, полученные после минимизации. Как видно из табл. 1, оптимальные конформации очень близки по энергии и различаются в основном значениями углов ω_5 и ω_6 . Соответствующие конформационные карты показывают, что они могут легко переходить друг в друга. Полярные группы у всех конформаций находятся внутри изогнутой цепи, образуя отрицательно заряженную кислородную «корзину», а гидрофобные заместители располагаются с внешней стороны. Отмеченное при рассмотрении участка F_2 начало формирования структуры активного лазалосида здесь получает свое дальнейшее развитие. Так, к трем сближенным и жестко фиксированным атомам кислорода добав-

ляется еще атом кислорода $O_{(41)}$ карбонильной группы. Следовательно, во всех низкоэнергетических конформациях лазалосида кислородная «корзина» будет включать по крайней мере четыре атома кислорода ($O_{(41)}$, $O_{(62)}$, $O_{(87)}$ и $O_{(89)}$).

На участке F_3 положение пятого атома кислорода, $O_{(32)}$, не столь определено. Он наиболее сближен с четверкой других атомов кислорода в конформации 3 (табл. 1), где его расстояния до атомов $O_{(44)}$, $O_{(62)}$, $O_{(87)}$ и $O_{(89)}$ попадают в интервал 2,5–5,0 Å, причем все пять атомов располагаются по окружности радиуса 2,5–3,0 Å. В трех других конформациях фрагмента F_3 , включая глобальную 1, цепь $C_{(24)}-C_{(40)}$ не образует такого резкого, как в конформации 3, поворота и поэтому сближенность $O_{(32)}$ с другими атомами кислорода не столь ярко выражена. Например, расстояние $O_{(32)} \dots O_{(87)}$ у конформации 4 составляет ~6,5 Å, а в случаях 1 и 2 оно еще больше.

Для расчета трехмерной структуры всей молекулы лазалосида приняты во внимание все конформации фрагментов F_1 и F_3 , приведенные в табл. 1.

Молекула лазалосида. Рассмотрение пространственного строения фрагментов показало, что конформационные возможности свободного участка F_1 описываются набором из 30 низкоэнергетических состояний, а F_3 — из четырех. Очевидно, конформационные возможности молекулы лазалосида могут быть выяснены при анализе всех комбинаций предпочтительных состояний F_1 и F_3 . В обоих рассчитанных фрагментах углы ω_4 и ω_5 координируют положения конечных атомных групп, и поэтому многие из найденных для них значений в F_1 и F_3 могут быть неприемлемыми для всей молекулы. Чтобы определить набор начальных структурных вариантов лазалосида, мы построили 120 сечений $\omega_4-\omega_5$ при всех возможных сочетаниях состояний фрагментов F_1 и F_3 . Оказалось, что низкоэнергетическим областям отвечают только положительные значения углов ω_4 и ω_5 . Это указывает на невозможность реализации в молекуле лазалосида конформаций 1 и 2 фрагмента F_3 и всех конформаций F_1 с отрицательными значениями угла ω_4 (табл. 1). Принимая во внимание это обстоятельство, для минимизации энергии лазалосида были составлены 36 вариантов. Кроме того, каждый вариант был представлен несколькими конформациями, различающимися углами ω_4 и ω_5 , значения которых выбирались в областях низкой энергии на соответствующей конформационной карте $\omega_4-\omega_5$. Всего таким образом было рассмотрено более 100 состояний молекулы ионофора. Для полученных после минимизации наиболее предпочтительных конформаций лазалосида были еще раз построены семейства сечений потенциальной поверхности по двугранным углам основной цепи и оценены пределы изменений их значений и возможность конформационной инверсии.

Оптимальные конформации лазалосида ($E_{отн}=0-5,0$ ккал/моль) приведены в табл. 2. Отметим сначала свойства, присущие всем найденным структурам. Во-первых, расчет показал, что по своим конформационным возможностям молекула лазалосида довольно четко делится на две части: лабильный участок (атомы 1–34) и жесткий участок (атомы 40–95; рис. 2). Геометрия последнего определяется главным образом взаимодействиями входящих в него атомных групп, т. е. мало зависит от конформационных состояний остальной части молекулы. Для этого участка имеется практически единственный вариант взаимного расположения его звеньев, при котором минимальны силы отталкивания. Головной фрагмент молекулы (атомы 1–34), напротив, может принимать целый ряд конформационных состояний, мало различающихся по энергии. Взаимодействия здесь имеют в основном стабилизирующую природу, тогда как в жестком участке основную роль играют силы отталкивания.

Во-вторых, во всех предпочтительных конформациях лазалосида отклонения двугранных углов $\omega_1-\omega_5$ на 10–20° от оптимальных значений не приводят к заметному повышению энергии. Далее, низкоэнергетические конформации лазалосида (1–9; табл. 2) разделены невысокими потенциальными барьерами и при определенных и взаимобусловленных изме-

Относительные величины энергии (ккал/моль) и геометрические параметры (град) оптимальных конформаций газалогсида

Номер	ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	ω_5	ω_6	ω_7	ω_8	ω_9	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	τ_5	τ_6	τ_7	χ_{10}	χ_{12}	Еотп
1	-96	77	-147	82	73	80	99	69	64	121	112	112	111	107	120	119	67	59	0
2	-62	-71	-125	75	70	80	99	67	63	121	112	111	111	107	120	119	66	59	0,6
3	-86	174	-122	72	69	79	97	71	63	121	111	111	112	107	120	119	67	59	0,7
4	-85	178	-118	74	81	-89	126	68	64	121	111	111	112	107	120	119	72	59	2,6
5	-84	174	-85	145	159	-123	71	70	62	122	112	114	107	107	120	119	67	60	3,5
6	-84	151	51	65	70	-89	131	68	64	123	110	115	113	107	120	119	68	59	3,5
7	-96	78	-151	80	97	-82	114	67	65	121	112	112	111	107	120	119	77	59	3,7
8	-87	-167	83	79	72	-92	130	68	63	121	110	115	112	107	120	119	65	59	4,0
9	-91	-164	78	110	170	73	101	69	63	122	110	115	109	107	120	119	67	59	4,3

Примечание. Во всех конформациях углы χ_1 , χ_5 равны $\sim 90^\circ$, угол $\chi_2 \sim 0^\circ$, а углы остальных гидроксильных и всех метильных групп $\sim 180^\circ$.

Расстояния между атомами кислорода в конформации
лазалосида с $E_{\text{отн}}$ 3,5 ккал/моль
Вариант 5, табл. 2

Атомы кислорода	Расстоя- ние, Å	Атомы кислорода	Расстоя- ние, Å
$O_{(1)} \dots O_{(87)}$	4,7	$O_{(32)} \dots O_{(89)}$	3,5
$O_{(3)} \dots O_{(87)}$	5,7	$O_{(41)} \dots O_{(62)}$	3,0
$O_{(6)} \dots O_{(32)}$	7,6	$O_{(41)} \dots O_{(89)}$	4,0
$O_{(32)} \dots O_{(41)}$	2,7	$O_{(62)} \dots O_{(87)}$	4,0
$O_{(32)} \dots O_{(62)}$	3,2	$O_{(62)} \dots O_{(89)}$	3,0
$O_{(32)} \dots O_{(87)}$	4,5	$O_{(87)} \dots O_{(89)}$	3,0

нениях углов ω_1 — ω_5 могут легко переходить друг в друга. Таким образом, найденные структуры лазалосида предпочтительны не только по энергии, но и по энтропии.

Расчитанные варианты (1—4) и (7—9) лазалосида составляют структурно родственную группу. В них основная цепь, образуя полукруг на участке 40—95, принимает формы, при которых только один из четырех атомов кислорода головного фрагмента (1—34) подходит близко к атомам $O_{(41)}$, $O_{(62)}$, $O_{(87)}$, $O_{(89)}$. В глобальной конформации это атом $O_{(6)}$. Основная цепь варианта (5) имеет более компактную форму, при которой оказываются сближенными почти все атомы кислорода лазалосида. При этом гидрофобные группы располагаются с внешней стороны молекулы, окаймляя находящуюся в центре мощную кислородную «корзину». Такая конформация наиболее предпочтительна по дисперсионной энергии, но она несколько уступает остальным структурам по электростатическим взаимодействиям из-за сближенности большого числа атомов кислорода (табл. 3). Расчетные двугранные углы у конформации (5) удовлетворительно соответствуют опытным значениям, найденным из рентгеноструктурного анализа комплексной формы лазалосида [34] (ω_1 -75° , ω_2 176° , ω_3 -61° , ω_4 177° , ω_5 163° , ω_6 -128° , ω_7 74° , ω_8 73° , ω_9 63°). Точное количественное совпадение теоретических и экспериментальных значений (различия не превышают 5°) имеет место для конформационно жесткой части молекулы (ω_5 — ω_9).

Полученные с помощью теоретического анализа данные о конформационных возможностях лазалосида свидетельствуют о предрасположенности пространственной формы свободной молекулы к образованию комплекса с ионом и его транспорту. Знание конформационной специфики ионофора позволяет объяснить эффективный захват лазалосидом положительно заряженных ионов и полярных молекул образованием у наиболее предпочтительных конформаций молекулы кислородной «корзины»; резкое повышение в присутствии лазалосида катионной проницаемости — наличием у низкоэнергетических конформаций молекулы гидрофобной внешней оболочки, экранирующей полярные группы от контактов с липофильным окружением; значительную универсальность комплексообразующей и транспортной способностей лазалосида по отношению к моно- и бивалентным ионам металла, полярным молекулам и органическим катионам — легкостью конформационной адаптации лабильной части молекулы к жесткому участку и лиганду разной природы; освобождение иона при переходе комплекса лазалосида от гидрофобного окружения к полярному — альтернативным характером влияния среды на определяющие геометрию лазалосида дисперсионные и электростатические взаимодействия и легкостью конформационной инверсии.

Комплексы лазалосида с катионами β -фенилэтиламина и допамина. Знание конформационных возможностей свободного лазалосида позволяет рассмотреть различные аспекты взаимодействий молекулы с катионами, приводящих к образованию липофильных комплексов. Ниже обсуждены результаты теоретического конформационного анализа комплексов лазало-

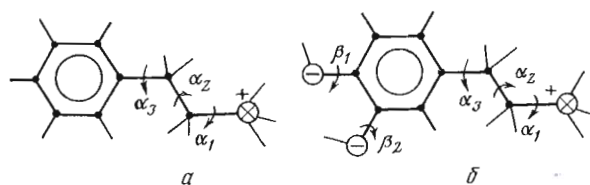


Рис. 3. Переменные геометрические параметры катионов β -фенилэтиламина (а) и допамина (б)

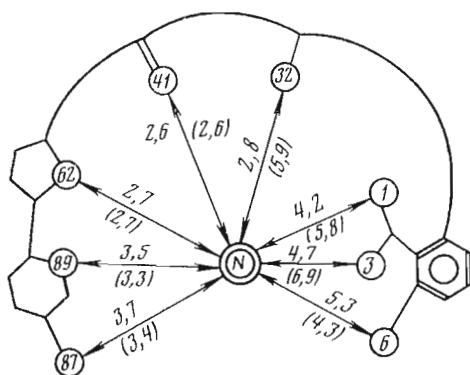
сида с ионами катехоламинной группы — β -фенилэтиламином и допамином (рис. 3). Нами рассмотрены взаимодействия ионов с двумя наиболее резко различающимися по геометрии оптимальными структурами лазалосида. Первая (1), наименее компактная конформация, имеет относительную энергию 0 ккал/моль, а вторая (5), наиболее компактная, — 3,5 ккал/моль (табл. 2). Предпочтительность первой для свободной молекулы обусловлена меньшей величиной энергии электростатического отталкивания между одноименно заряженными атомами кислорода.

Конформационный анализ комплексов проводили в несколько этапов; при этом исходили из того очевидного предположения, что их стабилизация определяется главным образом двумя факторами: 1) электростатическими взаимодействиями положительно заряженных групп NH_3^+ катионов β -фенилэтиламина и допамина с электроотрицательными атомами кислорода ионофора; 2) дисперсионными взаимодействиями ароматических колец катионов с преимущественно гидрофобным головным участком лазалосида. В связи с этим на первом этапе расчета определялись оптимальные с точки зрения электростатических взаимодействий и водородных связей положения изолированной группы NH_3^+ в районе кислородной «корзины». В качестве начального приближения были использованы данные рентгеноструктурного анализа натриевого комплекса лазалосида [34], согласно которым ион Na^+ располагается приблизительно в центре «корзины» на расстояниях $\sim 3 \text{ \AA}$ от атомов $\text{O}_{(31)}$, $\text{O}_{(41)}$, $\text{O}_{(62)}$, $\text{O}_{(87)}$ и $\text{O}_{(89)}$. Выбранные низкоэнергетические ориентации аммонийной группы служили исходными для нахождения стерически допустимых положений группы $\text{C}-\text{NH}_3^+$ относительно структуры лазалосида. Для каждого из возможных направлений связи $\text{C}-\text{N}$ определялись конформационные состояния остальной части органического иона в поле молекулы лазалосида. На всех этапах расчета минимизация энергии осуществлялась при варьировании двугранных углов вращения фрагментов, а на завершающей стадии — катионов β -фенилэтиламина и допамина, а также углов лазалосида. Необходимая для выбора нулевых приближений предварительная оценка возможных взаимных расположений двух частей комплекса проводилась на основе соответствующих семейств конформационных карт.

Расчет комплекса требует представления координат атомов взаимодействующих молекул в единой системе. Эта задача нами решена путем введения системы фиктивных связей между двумя компонентами комплекса, которая обеспечивает беспрепятственное перемещение в разумных пределах одной из них относительно другой. Для этого оказалось достаточно соединить атом $\text{O}_{(41)}$ лазалосида с одним из атомов Н аммонийной группы цепочкой из трех связей. Они имели постоянную длину и включали атомы, не взаимодействующие между собой и с атомами комплекса. Свобода взаимного перемещения молекул обеспечивалась безбарьерным вращением вокруг трех фиктивных связей, а также вокруг связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{N}-\text{H}$, что потребовало введения пяти новых переменных двугранных углов. Такое представление позволило произвести расчет комплекса без какого-либо изменения программы, составленной на основе алгоритма Германса и Ферро [52].

Рассмотрим сначала результаты расчета комплекса лазалосида с катионом β -фенилэтиламина. Геометрические параметры его двух конформационных состояний, отвечающих предпочтительным оптимальным фор-

Рис. 4. Расположение положительного заряда иона β -фенилэтиламина относительно атомов кислорода в конформациях (1; в скобках) и (5) лазалосида А. Расстояния в Å



мам свободной молекулы (1) и (5), представлены в табл. 4. Там же даны параметры комплексных конформаций. Из расчета следует, что более стабильный комплекс образуется при взаимодействии с катионом структуры (5) лазалосида, которая в свободном состоянии молекулы уступает глобальной 3,5 ккал/моль. Выигрыш энергии достигается за счет более эффективных электростатических взаимодействий аммонийной группы β -фенилэтиламина с кислородной «корзиной» в конформации (5) лазалосида и межмолекулярных дисперсионных взаимодействий гидрофобных групп. Проведенная для двух конформационных состояний комплекса схема расположения центра положительного заряда органического иона относительно атомов кислорода лазалосида показывает (рис. 4), что при конформации (5) ионофора имеет место более тесная связь заряда катиона почти со всеми его атомами кислорода. В случае же конформации (1) три атома кислорода, $O_{(1)}$, $O_{(3)}$, $O_{(32)}$, удалены от NH_3^+ и практически не участвуют в стабилизации комплекса. В обеих комплексных формах образуются водородные связи между NH_3^+ и $O_{(41)}$, $O_{(62)}$, $O_{(89)}$; в конформации (5) один из протонов аммонийной группы взаимодействует также с $O_{(32)}$.

Сопоставление геометрических параметров основной цепи ($\omega_1 - \omega_9$) свободного и связанного лазалосида свидетельствует о том, что его взаимодействия с катионом β -фенилэтиламина ведут к некоторой перестройке молекулы. Заметные изменения у конформации (5) касаются двугранных углов ω_2 (36°) и ω_7 (10°), а у конформации (1) — ω_3 (8°) и ω_7 (13°). Отклонения других углов основной цепи, а также углов $\chi_1 - \chi_{15}$ заместителей (в табл. 4 не приведены) при образовании комплекса не превышают 5° . Все изменения происходят в пределах низкоэнергетических областей потенциальной поверхности конформаций (1) и (5) изолированной молекулы. Состояние органического катиона в комплексной форме (5) на 3,9 ккал/моль более предпочтительно, чем в форме (1).

Аналогичные заключения следуют из результатов конформационного анализа комплексов лазалосида с катионом допамина. По-прежнему взаимодействия органического катиона с конформацией (5) ионофора эффективнее, чем с конформацией (1). Однако величина относительной энергии двух рассматриваемых комплексных форм ионофора при ассоциации с катионом допамина уменьшается по сравнению с β -фенилэтиламином на 1,4 ккал/моль (табл. 4). Это связано с большой величиной энергии стабилизирующего взаимодействия (главным образом дисперсионного) гидрофобной части допамина с менее компактной структурой (1) лазалосида.

Сравним теперь имеющиеся в литературе данные рентгеноструктурного анализа с результатами априорного расчета конформационных состояний комплексов лазалосида с ионами катехоламинов. Экспериментально исследована геометрия комплексов с ионами натрия, ассоциированных в кристалле с молекулами лазалосида и воды в отношении 2 : 2 : 2 [34], и с 2-бромфенилэтиламином в соотношении 1 : 1 [34, 33]. Сопоставление теоретических и опытных значений двугранных углов основной цепи ($\omega_1 - \omega_9$; табл. 4) неоспоримо указывает на близость кристаллографических структур и самых выгодных по энергии расчетных конформаций двух комплексов, в которых ионофор находится в состоянии (5). Геометрия комплексов

Геометрические и энергетические параметры основной цепи конформаций свободного лазалосида (варианты (1), (5); табл. 2) и его комплексов с β -фенилэтиламином (ФЭА) и допаминем (ДА)

Лазалосид и его комплексы	$E_{отн}$, ккал/моль	Геометрические параметры, град													
		Лазалосид							Органический ион						
		ω_1	ω_2	ω_3	ω_4	ω_5	ω_6	ω_7	ω_8	ω_9	α_1	α_2	α_3	β_1	β_2
Лазалосид (1)	0	-96	77	-147	82	73	80	99	69	64	-	-	-	-	-
Лазалосид (5)	3,5	-84	174	-85	145	159	-123	71	70	62	-	-	-	-	-
Лазалосид (5) + ФЭА	0	-84	167	-85	144	159	-121	79	71	61	154	-120	-100	-	-
Лазалосид (1) + ФЭА	2,9	-99	78	-155	84	72	81	86	68	59	145	143	42	-	-
Лазалосид (5) + ДА	0	-84	163	-84	142	163	-121	74	71	59	117	-160	-117	180	180
Лазалосид (1) + ДА	1,5	-99	78	-154	84	73	81	86	68	58	143	144	37	180	180
Лазалосид + Na ⁺ (2 : 2) *	-	-86	174	-74	172	170	-137	82	63	62	-	-	-	-	-
	-	-75	176	-61	177	163	-428	74	73	63	-	-	-	-	-
Лазалосид + 4-бромфенил-этиламин (1 : 1) *	-	-77	169	-63	-175	-174	-134	84	69	75	-	-	-	-	-
Лазалосид + Ba ²⁺ (2 : 1) *	-	-68	176	-60	180	179	-148	92	56	63	-	-	-	-	-

* Данные получены опытным путем [33, 34, 6]

с другой рассчитанной формой лазалосида (1), глобальной у изолированной молекулы, резко расходится с опытными данными [33, 34].

Исследование конформационных возможностей лазалосида в свободном состоянии и во взаимодействии с катионами β -фенилэтиламина и допамина выявило предрасположенность пространственной организации ионофора к реализации своей биологической функции. Полученные результаты дают основание предположить следующий механизм образования липофильного комплекса. До взаимодействия с катионами конформационное равновесие лазалосида смещено в сторону более развернутой формы основной цепи (1). При ассоциации предпочтительной становится более компактная структура со сближенными атомами кислорода (5). Она также входит в набор низкоэнергетических оптимальных конформаций свободного ионофора, уступая глобальной структуре 3,5 ккал/моль. Происходящая при комплексообразовании конформационная перестройка молекулы осуществляется за счет изменений двугранных углов цепи ω_2 — ω_6 , отличающейся лабильностью алифатического участка. Между глобальной структурой лазалосида (1) и его комплексной формой (5) имеется ряд промежуточных по энергии и геометрии оптимальных состояний (табл. 2), каждое из которых обладает, кроме того, большой свободой в отношении углов ω_2 — ω_6 . Поэтому естественно предположить, что стимулированный катионом конформационный переход (1) \rightarrow (5) совершается через оптимальные промежуточные формы, разделенные невысокими потенциальными барьерами, т. е. является многоступенчатым и низкоэнергетичным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. В кн.: Мембраноактивные комплексоны. М.: Наука, 1974, с. 207—222.
2. Berger J., Rachlin A. I., Scott W. E., Sternbach L. H., Goldberg M. W. J. Amer. Chem. Soc., 1951, v. 73, № 23, p. 5295—5300.
3. Westley J. W., Evans R. H., Williams T., Stempel A. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1970, № 1, p. 71—80.
4. Westley J. W., Oliveto E. P., Berger J., Evans R. H., Glass R., Stempel A., Toome V., Williams T. J. Med. Chem., 1973, v. 16, № 2, p. 397—401.
5. Westley J. W. Ann. Rep. in Med. Chem./Ed. Heinzelman R. V. N. Y.: Acad. Press, 1975, v. 10, p. 246—256.
6. Johnson S. M., Herrin J., Lin S. J., Paul I. C. J. Amer. Chem. Soc., 1970, v. 92, № 19, p. 4428—4435.
7. Pressman B. C. Fed. Proc., 1968, v. 27, № 6, p. 1283—1288.
8. Pressman B. C. Fed. Proc., 1973, v. 32, № 8, p. 1698—1702.
9. Pressman B. C. In: The Role of Membranes in Metabolic Regulation/Eds Myron A. M., Hannson R. W. N. Y.: Acad. Press, 1972, p. 149—153.
10. Pressman B. C. Fed. Proc., 1973, v. 32, № 12, p. 1698—1703.
11. Henderson P. J. F., McGivan J. D., Chappell J. B. Biochem. J., 1969, v. 111, № 3, p. 521—526.
12. Lardy H. A., Graven S. N., Estrada O. S. Fed. Proc., 1967, v. 26, № 11, p. 1355—1360.
13. Shavit N., Degani H., San Pietro A. Biochim. et biophys. acta, 1970, v. 216, № 1, p. 208—212.
14. Degani H., Shavit N. Arch. Biochem. and Biophys., 1972, v. 152, № 2, p. 339—342.
15. Nakazato Y., Douglas W. W. Nature, 1974, v. 249, № 3, p. 479—481.
16. Caswell H. A., Pressman B. C. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1972, v. 9, № 2, p. 292—298.
17. Entman M. L., Schwartz A. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1972, v. 48, № 7, p. 847—850.
18. Scarpa A., Inesi G. FEBS Lett., 1972, v. 22, № 2, p. 273—278.
19. Entman M. L., Gillette P. C., Wallick E. T., Pressman B. C., Schwartz A. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1972, v. 48, № 4, p. 847—853.
20. Selinger Z., Eimerl S., Schramm M. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974, v. 71, № 1, p. 128—131.
21. Rossignol B., Herman G., Chambaut A. M., Keryer G. FEBS Lett., 1974, v. 43, № 2, p. 241—246.
22. Eimerl S., Savion N., Heichal O., Selinger Z. J. Biol. Chem., 1974, v. 249, № 12, p. 3991—3993.
23. Feinman R., Detwiller T. C. Nature, 1974, v. 249, № 2, p. 172—173.
24. Massini P., Luscher E. F. Biochim. et biophys. acta, 1974, v. 372, № 1, p. 109—121.
25. Cochrane D. E., Douglas W. W. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974, v. 71, № 2, p. 408—412.
26. Kagayama M., Douglas W. W. J. Cell. Biol., 1974, v. 62, № 3, p. 519—526.
27. Schadt M., Hauster G. J. Membrane Biol., 1974, v. 18, № 2, p. 277—294.

28. *Celis H., Estrada O. S., Montal M. J.* Membrane Biol., 1974, v. 18, № 1, p. 187-218.
29. *Anteunis J. O.* Bioorg. Chem., 1976, v. 5, № 2, p. 327-337.
30. *Bissell E. C., Paul I. C.* J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, № 4, p. 967-970.
31. *Schmidt P. G., Wang A. H., Paul I. C.* J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, № 24, p. 6189-6191.
32. *Chiang C. C., Paul I. C.* Science, 1977, v. 196, № 7, p. 1441-1443.
33. *Westley J. W., Evans R. H., Blount J. F.* J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, № 24, p. 6057-6061.
34. *Smith G. D., Duax W. L., Fortier S. J.* Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 24, p. 6725-6727.
35. *Maier C. A., Paul I. C.* J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1971, № 1, p. 181-184.
36. *Kajka M. S., Holz R. W.* Biochim. et biophys. acta, 1976, v. 426, № 1, p. 31-37.
37. *Thoa N. B., Costa J. L., Moss J., Kopin I. J.* Life Sci., 1974, v. 14, № 7, p. 1705-1719.
38. *Johnson R. G., Scarpa A.* FEBS Lett., 1974, v. 47, № 1, p. 117-121.
39. *Holz R. W.* Biochim. et biophys. acta, 1975, v. 375, № 1, p. 138-152.
40. *Levy J. V., Cohen J. A., Unesi G.* Nature, 1974, v. 242, № 3, p. 461-463.
41. *Попов Е. М.* Молекулярн. биология, 1975, т. 9, № 3, с. 578-593.
42. *Popov E. M.* Int. J. Quant. Chem., 1979, v. 16, № 4, p. 707-737.
43. *Попов Е. М.* В кн.: Физика молекул. Киев: Наукова думка, 1980, вып. 8, с. 67-113.
44. *Momany F. A., Carruthers L. M., McGuire R. F., Scheraga H. A.* J. Phys. Chem., 1974, v. 78, № 6, p. 1595-1620.
45. *Talekar S. V.* In: The Jerusalem Symposium on Quantum Chemistry and Biochemistry/Eds Bregman E. D., Pullman B. Jerusalem, 1973, p. 627-636.
46. *Липкин Г. М., Архипова С. Ф., Попов Е. М.* Ж. структурн. химии, 1970, т. 11, № 1, с. 124-126.
47. *Momany F. A., McGuire R. F., Burgess A. M., Scheraga H. A.* J. Phys. Chem., 1975, v. 79, № 9, p. 2361-2381.
48. *McGuire R. F., Momany F. A., Scheraga H. A.* J. Phys. Chem., 1972, v. 76, № 2, p. 375-393.
49. *Schellmann I. A.* Compt. Rend. Trav. Lab. Carlsberg, ser. chim., 1955, v. 29, № 3, p. 223-228.
50. *Klotz T. M., Fransen I. S.* J. Amer. Chem. Soc., 1962, v. 84, № 7, p. 3461-3464.
51. *Попов Е. М., Дашевский В. Г., Липкин Г. М., Архипова С. Ф.* Молекулярн. биология, 1968, т. 2, № 4, с. 612-621.
52. *Hermans J., Ferro D.* Biopolymers, 1971, v. 10, № 8, p. 1121-1138.

Поступила в редакцию
7.VI.1982

CONFORMATIONS OF IONOPHORE, LASALOCID A, AND ITS COMPLEXES WITH β -PHENYLETHYLAMINE AND DOPAMINE CATIONS

POPOV E. M., MELNIK E. I., KINSEL J. F., ALIEVA I. N.,
MAKUMOV I. S., GODZHAEV N. M.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
[of the USSR, Moscow: S. M. Kirov Azerbaijanian State University, Baku*

Theoretical conformational analysis of the spatial structures of lasalocid A (X-537A) and its complexes with β -phenylethylamine and dopamine cations has been carried out. Considerable conformational freedom of free ionophore molecule has been revealed. This finding explains the known lasalocid ability to bind cation which are very different in respect of a size or charge. All low-energy optimal conformations may be divided into two groups which differ by state of the aliphatic fragment. A less compact form is preferable for non-complexed lasalocid, while more compact one is realized in the process of association. The obtained spatial structures of the ionophore and its complexes with β -phenylethylamine and dopamine cations agree satisfactorily with the X-ray data.