

ОЦЕНКА ГИДРОФОБНОСТИ И АНАЛИЗ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ В НАИБОЛЕЕ УСТОЙЧИВЫХ КОНФОРМЕРАХ МОЛЕКУЛ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ТРИПЕПТИДОВ¹

© 2012 С.В. Обухов, П.П. Пурьгин, Е.А. Степанов, Ю.П. Зарубин²

Синтезирован ряд адамантилсодержащих трипептидов с потенциальной антивирусной активностью. Методами компьютерной химии проведены оценка гидрофобности, поиск наиболее устойчивых конформеров и анализ внутримолекулярных водородных связей в этих пептидах.

Ключевые слова: пептиды, производные, адамантильные, антивирусная активность, компьютерный расчет, гидрофобность, конформеры, водородные связи, внутримолекулярные.

Введение

Ранее нами были синтезированы адамантилсодержащие трипептиды, среди которых обнаружены пептиды, активные в отношении вируса свиного гриппа [1; 2]. В данной работе для этих пептидов проведены расчеты логарифмов коэффициентов распределения lgP , характеризующих степень липофильности, и определены наиболее устойчивые конформеры.

Экспериментальная часть

Исследуемые пептиды были получены с использованием методов классического пептидного синтеза и затем модифицированы различными производными адамантана [1; 2]. Все используемые в синтезах исходные аминокислоты (Reanal, Венгрия) имели L-конфигурацию.

Оценка степени гидрофобности проводилась путем расчета коэффициентов распределения lgP в программе ACD/Labs 12 [3].

Расчет структур молекул пептидов проводился в программе МОЕ 2009.10 с использованием силового поля MMFF94x, которое разработано для расчета конформаций структур биоолигомеров и биополимеров [4]. Выбор данной програм-

¹Работа поддержана грантом по тематическому плану Рособразования, НИР № 01200903608.

²Обухов Сергей Владимирович (ObuxSer@mail.ru), Пурьгин Петр Петрович (puryginpp2002@mail.ru), Степанов Евгений Александрович (samarec@list.ru), Зарубин Юрий Павлович (zarubin@samsu.ru), кафедра органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

мы обусловлен возможностью поиска устойчивых конформеров сложных молекул, имеющих большое количество степеней конформационной свободы.

После предварительной оптимизации структур трипептидов проводился конформационный поиск с целью нахождения конформера с наименьшей энергией из ста возможных конформеров для данной структуры трипептида. Дополнительно для конформера каждого трипептида в точке глобального энергетического минимума создавалась поверхность, на которой показывалось распределение гидрофобных, гидрофильных и промежуточных областей для данной молекулы. Визуализация полученных структур проводилась в программе HyperChem 7.1 Professional [5].

Обсуждение результатов

1. Оценка гидрофобности молекул синтезированных адамантилсодержащих трипептидов

Для синтезированных трипептидов, модифицированных адамантильным остатком, проведена оценка степени гидрофобности по сравнению с их незамещенными аналогами. Значения логарифмов коэффициентов распределения³ lgP представлены в табл. 1.

Изменения в величинах гидрофобности у адамантилированных трипептидов по сравнению с исходными незамещенными носят сложный характер. Трипептиды 4, 5, 7 и 8 имеют один адамантильный остаток при атоме азота С-концевой C(O)NHAd-группы. Однако вклад этого остатка в гидрофобность различных трипептидов неодинаков. При наличии в аминокислотных остатках только алкильных фрагментов (трипептиды 4 и 8) этот вклад составляет 3,06. Но для трипептидов 5 и 7 этот вклад возрастает в связи с наличием остатка Phe2 с боковым гидрофобным бензильным фрагментом, что приводит к росту гидрофобного вклада адамантильного фрагмента до 3,41–3,42. Таким образом, гидрофобный вклад одной и той же адамантильной группы в одном и том же положении трипептида зависит от природы аминокислотного остатка в соседнем втором положении.

Трипептиды 3 и 6 имеют 2 адамантильных остатка: при атоме азота С-концевой C(O)NHAd-группы и при атоме серы боковой цепи остатка Cys3. Вклад этих остатков в гидрофобность различных трипептидов одинаков и составляет 3,14. По сравнению с трипептидами 4, 5, 7 и 8 этот вклад больше, что объясняется тем, что один из адамантильных фрагментов соединен с атомом серы боковой меркаптогруппы, увеличивающим гидрофобность всей молекулы в целом. Можно рассчитать вклад данного адамантильного фрагмента: $6,27 - 3,06 = 3,21$. Таким образом, гидрофобный вклад адамантильной группы зависит от природы атома, через который она присоединена к молекуле трипептида.

Трипептиды 1 и 2 имеют 3 адамантилсодержащих остатка: при атоме азота С-концевой C(O)NHAd-группы, атоме серы боковой цепи остатка цистеина Cys3

³Коэффициент распределения lgP — безразмерная величина, характеризующая распределение вещества в системе "октанол-1-вода", в которой октанол-1 имитирует липидный бислой. Если lgP равен нулю, то вещество одинаково хорошо растворяется как в липидах, так и в воде. Если он больше нуля, то исследуемое вещество растворимо в липидах (липофильно), а если меньше — то в воде (гидрофильно).

Таблица 1

**Значения логарифма коэффициента распределения lgP
для адамантилированных ($lgP_{\text{мод}}$) и незамещенных ($lgP_{\text{исх}}$)
трипептидов и разности между этими значениями**

№ п/п	Пептид	$lgP_{\text{мод}}$, $lgP_{\text{исх}}$	$lgP_{\text{мод}} - lgP_{\text{исх}}$
1	AdCH ₂ C(O)-NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	9,79	9,56
	H ₂ N-Phe-Gly-Cys(SH)-C(O)NH ₂	0,23	
2	AdC(O)NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	9,26	9,03
	H ₂ N-Phe-Gly-Cys(SH)-C(O)NH ₂	0,23	
3	H ₂ N-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	6,50	6,27
	H ₂ N-Phe-Gly-Cys(SH)-C(O)NH ₂	0,23	
4	H ₂ N-Gly-Gly-Pro-C(O)NHAd	0,71	3,06
	H ₂ N-Gly-Gly-Pro-C(O)NH ₂	-2,35	
5	H ₂ N-Gly-Gly-Phe-C(O)NHAd	2,47	3,41
	H ₂ N-Gly-Gly-Phe-C(O)NH ₂	-0,94	
6	HN<Pro-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	4,69	6,27
	HN<Pro-Gly-Cys(SH)-C(O)NH ₂	-1,58	
7	H ₂ N-Val-Val-Phe-C(O)NHAd	4,93	3,42
	H ₂ N-Val-Val-Phe-C(O)NH ₂	1,51	
8	H ₂ N-Val-Val-Pro-C(O)NHAd	3,16	3,06
	H ₂ N-Val-Val-Pro-C(O)NH ₂	0,10	

и при атоме азота у аминокислотного остатка в первом положении. Вклад адамантильных фрагментов, находящихся при остатке Phe1 неодинаков, так как они различаются на одно метиленовое звено, которое увеличивает общую гидрофобность трипептида на 0,53. Адамантильный фрагмент при остатке Phe1 присоединен к нему через гидрофильную карбонильную группу, что понижает его вклад в гидрофобность на 0,15. Можно рассчитать вклады 1-адамантилацетильного и 1-адамантилкарбонильного фрагментов. Они составляют, соответственно, $9,56 - 6,27 = 3,29$ и $9,03 - 6,27 = 2,76$.

2. Анализ водородных связей в конформерах трипептидов в точках глобального энергетического минимума

По результатам конформационного поиска получены следующие значения потенциальных энергий для структур адамантилированных трипептидов в точках глобального энергетического минимума, приведенные в табл. 2.

Таблица 2

Значения потенциальных энергий, рассчитанные для структур адамантилированных трипептидов в точках глобального энергетического минимума $E_{ГМ}$

№ п/п	Пептид	$E_{ГМ}$, кДж/моль
1	AdCH ₂ C(O)-NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	133,8494
2	AdC(O)-NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	133,2565
3	H ₂ N-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	112,7312
4	H ₂ N-Gly-Gly-Pro-C(O)NHAd	66,1786
5	H ₂ N-Gly-Gly-Phe-C(O)NHAd	75,3027
6	HN<Pro-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd	92,4519
7	H ₂ N-Val-Val-Phe-C(O)NHAd	86,6538
8	H ₂ N-Val-Val-Pro-C(O)NHAd	77,4607

Конформеры всех исследуемых трипептидов в точках глобальных энергетических минимумов стабилизированы за счет следующих внутримолекулярных взаимодействий:

1. AdCH₂C(O)-NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd (рис. 1). В нем имеются водородные связи между:

1) амидным атомом водорода AdCH₂C(O)-NH-группы остатка Phe1 и атомом кислорода C(O)NHAd-группы остатка Cys3;

2) атомом водорода CONH-группы остатков Gly2 и Cys3 и атомом азота AdCH₂-CONH-группы остатка Phe1.

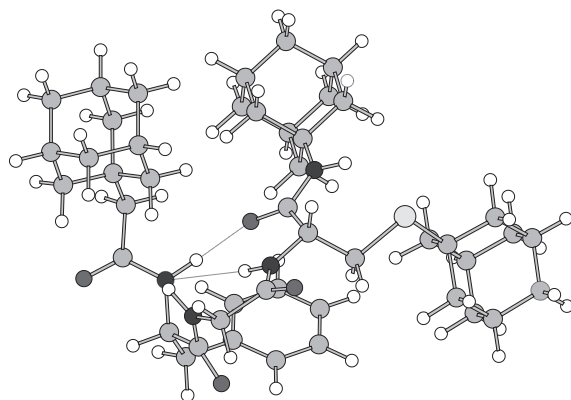


Рис. 1. Водородные связи в молекуле AdCH₂C(O)-NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd

2. AdC(O)NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd (рис. 2). В нем имеются водородные связи между:

1) атомом кислорода AdC(O)-NH-группы остатка Phe1 и атомом водорода CONH-группы между остатками Gly2 и Cys3;

2) атомом кислорода CONH-группы остатков Gly2 и Cys3 и атомом водорода амидной группы фрагмента C(O)NHAd остатка Cys3.

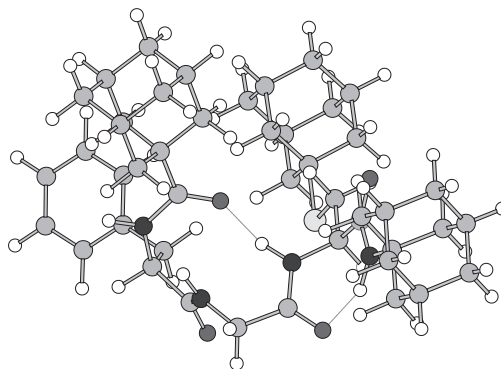


Рис. 2. Водородные связи в молекуле AdC(O)-NH-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd

3. H₂N-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd (рис. 3). В нем имеются водородные связи между:

1) атомом кислорода CONH-группы между остатками Phe1 и Gly2 и атомом водорода CONH-группы между остатками Gly2 и Cys3;

2) атомом кислорода CONH-группы между остатками Gly2 и Cys3 и амидным атомом водорода C(O)NHAd-группы остатка Cys3.

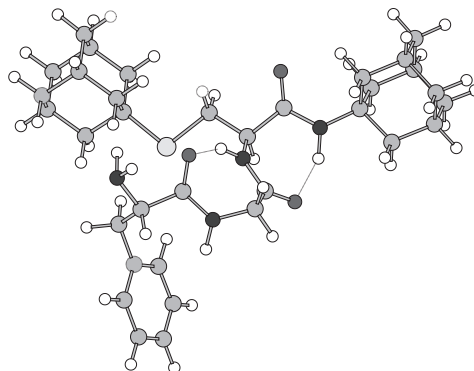


Рис. 3. Водородные связи в молекуле H₂N-Phe-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd

4. H₂N-Gly-Gly-Pro-C(O)NHAd (рис. 4). В нем имеется водородная связь между атомом кислорода CONH-группы остатков Gly2 и Pro3 и амидным водородом C(O)NHAd-группы остатка Pro3.

5. H₂N-Gly-Gly-Phe-C(O)NHAd (рис. 5). В нем имеются водородные связи между:

1) карбонильным атомом кислорода CONH-группы между остатками Gly1 и Gly2 и амидным атомом водорода C(O)NHAd-группы остатка Phe3;

2) карбонильным атомом кислорода CONH-группы между остатками Gly2 и Phe3 и амидным атомом водорода C(O)NHAd-группы остатка Phe3.

6. HN<Pro-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd (рис. 6). В нем имеются водородные связи между:

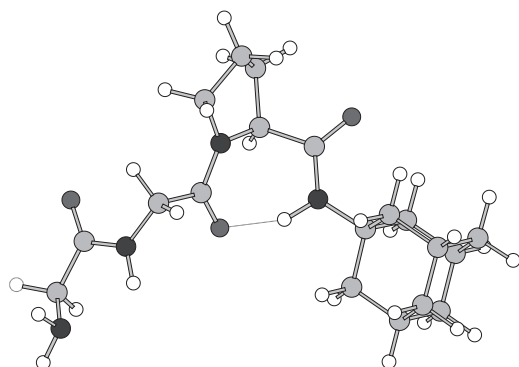


Рис. 4. Водородная связь в молекуле $\text{H}_2\text{N-Gly-Gly-Pro-C(O)NHAd}$

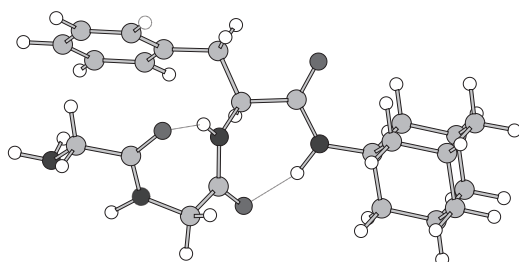


Рис. 5. Водородные связи в молекуле $\text{H}_2\text{N-Gly-Gly-Phe-C(O)NHAd}$

1) атомом кислорода CONH-группы между остатками Pro1 и Gly2 и амидным атомом водорода CONH-группы между остатками Gly2 и Cys3 (на рис. 6 эта связь не показана по причине неоптимальной ее геометрии);

2) кислородом CONH-группы между остатками Gly2 и Cys3 и амидным водородом C(O)NHAd-группы остатка Cys3.

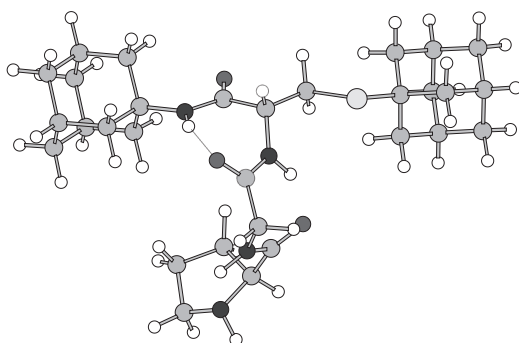


Рис. 6. Водородные связи в молекуле $\text{HN<Pro-Gly-Cys(S-Ad)-C(O)NHAd}$

7. $\text{H}_2\text{N-Val-Val-Phe-C(O)NHAd}$ (рис. 7). В нем имеются водородные связи между:

1) кислородом CONH-группы между остатками Val1 и Val2 и атомом водорода CONH-группы Phe3;

2) атомом кислорода CONH-группы между остатками Val2 и Phe3 и амидным атомом водорода C(O)NHAd-группы остатка Phe3.

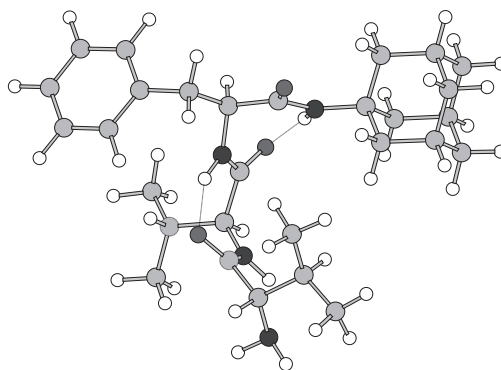


Рис. 7. Водородные связи в молекуле $\text{H}_2\text{N-Val-Val-Phe-C(O)NHAd}$

8. $\text{H}_2\text{N-Val-Val-Pro-C(O)NHAd}$ (рис. 8). В нем имеется водородная связь между атомом кислорода CONH-группы (остатки Val2 и Pro3) и амидным атомом водорода C(O)NHAd-группы остатка Pro3.

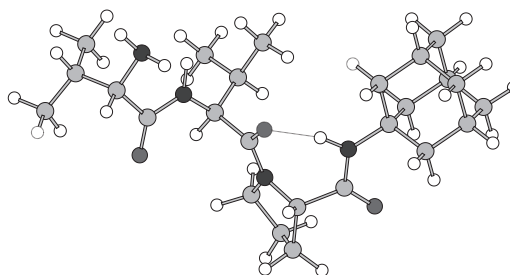


Рис. 8. Водородная связь в молекуле $\text{H}_2\text{N-Val-Val-Pro-C(O)NHAd}$

Водородные связи в этих трипептидах при данных конформациях находятся внутри молекулы, а гидрофобные фрагменты (адамантильные и фенильные остатки) ориентированы наружу, что позволяет таким трипептидам при плохой растворимости в воде легко проходить через липидные бислои биологических мембран.

Заключение

1. Проведена оценка гидрофобности молекул синтезированных веществ. В результате показано, что гидрофобный вклад одной и той же адамантильной группы в одном и том же положении трипептида зависит от природы аминокислотного остатка в соседнем втором положении и от природы атома, через который она присоединена к молекуле.

2. Для синтезированных трипептидов методом молекулярной механики с использованием силового поля MMFF94x найдены конформеры с глобальными энергетическими минимумами.

3. Проведен анализ конформаций и водородных связей для конформеров адамантилсодержащих трипептидов в точках глобального энергетического миниму-

ма. Показано, что водородные связи в этих трипептидах при данных конформациях находятся внутри молекулы, а гидрофобные фрагменты (адамантильные и фенильные остатки) ориентированы наружу, такие трипептиды при плохой растворимости в воде могут легко проходить через липидные бислои биологических мембран.

Литература

- [1] Получение некоторых потенциально биологически активных трипептидов. Активность против вируса свиного гриппа / Е.А. Степанов [и др.] // Бутлеровские сообщения. 2010. Т.21. № 7. С. 14–23.
- [2] Получение некоторых потенциально биологически активных трипептидов на основе *S*-адамантил-1-цистеина. Активность против вируса свиного гриппа / Е.А. Степанов [и др.] // Бутлеровские сообщения. 2010. Т. 21. № 8. С. 1–11.
- [3] ACD/Labs 12.01 for Windows. Advanced Chemistry Development, Inc. 2010. URL: <http://www.acdlabs.com>.
- [4] MOE 2009.10 Multiplatform. Chemical Computing Group, Inc. 2009. URL: <http://www.chemcomp.com>.
- [5] HyperChem™ 7.1 Evaluation Release for Windows. Hypercube, Inc. 2003. URL: <http://www.hyper.com>.

Поступила в редакцию 16/III/2012;
в окончательном варианте — 16/III/2012.

THE ESTIMATION OF HYDROPHOBICITY AND THE ANALYSIS OF HYDROGEN BONDS IN THE MOST PERSISTENT CONFORMERS OF MOLECULES OF SYNTHESIZED ADAMANTYL-CONTAINING TRYPEPTIDES

© 2012 S.V. Obukhov, P.P. Purygin, E.A. Stepanov, Y.P. Zarubin⁴

Adamantyl-containing tripeptides with potential antiviral activity are synthesized. Applying methods of computational chemistry hydrophobic properties were estimated. Search of the most persistent conformers was made and the analysis of intramolecular hydrogen bonds to these peptides was performed.

Key words: peptides, derivatives, adamantyl, antiviral activity, computational calculation, hydrophobic properties, conformers, most persistent, hydrogen bonds, intramolecular.

Paper received 16/III/2012.

Paper accepted 16/III/2012.

⁴Obukhov Sergey Vladimirovich (ObuxSer@mail.ru), Purygin Pyotr Petrovich (puryginpp2002@mail.ru), Stepanov Evgeniy Alexandrovich (samarec@list.ru), Zarubin Yury Pavlovich (zarubin@samsu.ru), the Dept. of Organic, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.