

Б. С. ЖОРОВ, В. А. ГОВЫРИН

КОНФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЫ НОРАДРЕНАЛИНА

(Представлено академиком Е. М. Крепом 26 XI 1973)

Исследование стереохимических особенностей молекулы норадреналина имеет существенное значение для понимания механизма ее взаимодействия с адренорецепторами, реальная структура которых пока во многом остается неизвестной. Современные методы теоретического конформационного анализа позволяют не только получить представление о существовании норадреналина в различных конформациях, но и рассчитать энергетические соотношения между ними. Эти данные могут оказаться полезными для выяснения связи между биологической активностью и конформационными свойствами медиаторов.

Если рассматривать длины связей и валентные углы как постоянные геометрические параметры, то любую конформацию норадреналина можно охарактеризовать шестью углами внутреннего вращения: θ , φ , ψ , χ , γ , δ (рис. 1). Значения этих углов отсчитываются от цис-конформаций следующих групп атомов соответственно: 5-4-7-8, 4-7-8-9, 4-7-20-21, 7-8-9-15, 2-1-17-18, 3-2-19-23. Положительное направление соответствует повороту ближнего атома по часовой стрелке, если смотреть вдоль оси вращения. Согласно рентгеноструктурным данным ⁽¹⁾, в кристалле норадреналин имеет конформацию, при которой этаноламиновая цепочка лежит в плоскости, перпендикулярной бензольному кольцу, причем последнее находится в транс-положении по отношению к аминогруппе. С этими данными согласуются результаты квантово-химического расчета норадреналина, полученные Киром ⁽²⁾. Им показана также возможность существования устойчивых конформаций при значениях угла φ 60° и 300°. Конформационная карта φ - θ , рассчитанная методом атом-атомных потенциалов, также указывает на предпочтительность таких конформаций ⁽³⁾. Недавно Пюльман и др. построили конформационные карты в плоскости углов φ - θ при трех значениях угла ψ : 60°, 180°, 300° ⁽⁴⁾. Было установлено, что положение β -гидроксила существенно влияет на конформационную энергию молекулы.

В настоящей работе конформационные свойства молекулы норадреналина исследовались методом атом-атомных потенциалов по программам, разработанным нами для ЭВМ «НАИРИ-3». Ввиду того что при физиологических значениях pH подавляющее большинство молекул катехоламинов находится в виде катионов, была рассмотрена только форма с протонированным атомом азота. Для длин связей и валентных углов были взяты стандартные значения, приводимые в ⁽⁵⁾. Конформационная энергия представлялась как сумма невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий. Невалентные взаимодействия рассчитывались по потенциалам Букингэма с параметрами Дашевского ⁽⁶⁾. Электростатическая энергия учитывалась в виде суммы взаимодействий точечных зарядов, значения которых были получены нами при расчете σ -электронной структуры норадреналина по методу Дель Ре ⁽⁷⁾. Для диэлектрической проницаемости среды было выбрано значение $\epsilon=4$ ⁽⁸⁾. Торсионные потенциалы связей приняты в следующей форме:

$$U_{\varphi}=1,5(1+\cos 3\varphi); U_{\chi}=1,5(1+\cos 3\chi) \text{ } ^{(9)}, U_{\theta}=0,29(1+\cos 6\theta) \text{ } [^8],$$

$$U_{\psi} = 0,54(1 + \cos 3\psi) \text{ (}^{\circ}\text{)}.$$

Поскольку предварительные расчеты показали очень слабое влияние *m*- и *n*-гидроксильных групп на конформацию остальной части молекулы, в дальнейшем углы γ и δ были зафиксированы при нулевых значениях.

На рис. 2 приведено семейство конформационных карт φ — ψ , построенных для нескольких значений угла θ (аминогруппа фиксирована в заторможенной конформации). Конформационная карта φ — θ при значении угла $\psi = 60^{\circ}$, что соответствует наиболее выгодной ориентации β -гидроксильной группы, представлена на рис. 3. На конформационных картах были выделены облас-

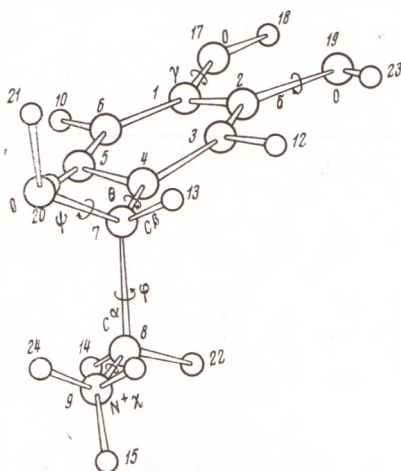


Рис. 1. Молекула норадrenalина в конформации IX (табл. 1). Приведены обозначения атомов и углов внутреннего вращения

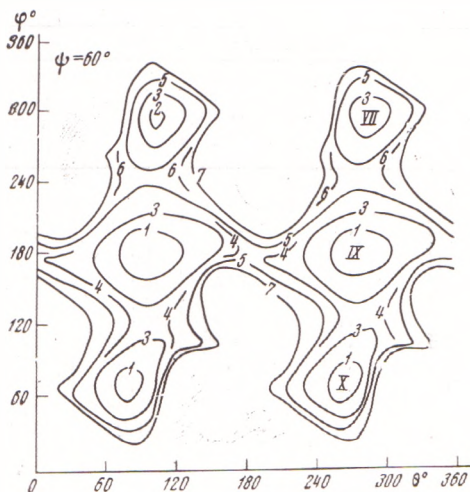


Рис. 3. Конформационная карта θ — φ при $\psi = 60^{\circ}$

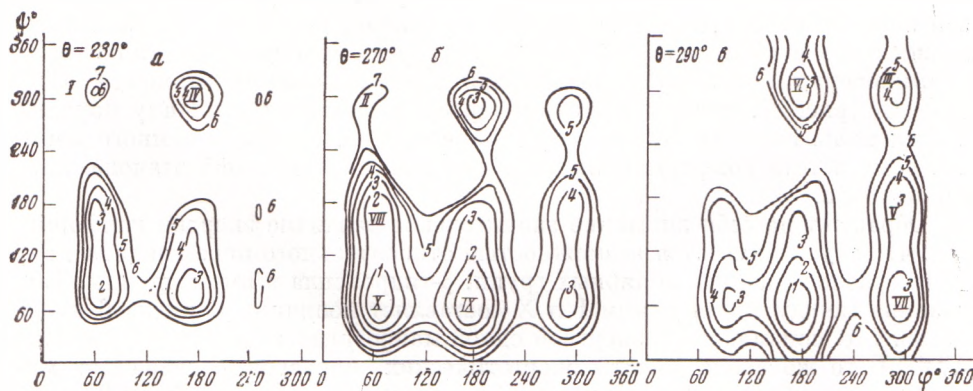


Рис. 2. Семейство конформационных карт φ — ψ для трех значений угла θ : а — 230° , б — 270° , в — 290° . Изоэнергетические контуры (ккал/моль) отсчитываются от глобального минимума

ти низких энергий, которые явились начальным приближением для поиска локальных минимумов методом градиентного спуска при варьировании двугранных углов φ , θ , ψ , χ . В табл. 1 приведены значения углов внутреннего вращения и энергии для 10 устойчивых конформаций, соответствующих расположению этаноламинной цепочки по одну сторону от плоскости бензольного кольца. Области на конформационных картах, отвечающие устойчивым конформациям, обозначены соответствующими римскими цифрами. Следует заметить, что, хотя связь C^{β} — C_4 и не являет-

ся осью симметрии второго порядка из-за наличия *m*-гидроксила, влиянием последнего, как указывалось, можно пренебречь и сопоставить каждой конформации в табл. 1 симметричную структуру, для которой угол θ отличается на 180° .

Как видно из результатов расчета, молекула норадреналина имеет значительное число устойчивых конформаций при относительно малых барьерах между ними, что позволяет сделать вывод о высокой конформа-

Таблица 1

Устойчивые конформации молекулы норадреналина

№№ п.п.	Энергия, ккал/моль				Углы, град			
	невалентная	электростатическая	торсионная	суммарная	θ	φ	ψ	χ
I	2,88	2,61	0,45	5,94	228,1	60,7	308,1	63,2
II	2,61	2,92	0,38	5,91	264,0	49,7	290,2	55,7
III	0,71	2,43	0,57	3,71	292,1	296,0	294,0	63,7
IV	2,05	1,01	0,32	3,38	222,9	173,7	302,4	58,3
V	0,00	2,49	0,33	2,82	281,3	297,4	169,2	65,2
VI	0,77	0,89	0,59	2,25	299,7	181,0	303,9	59,4
VII	0,05	1,85	0,28	2,18	281,2	296,3	66,4	65,0
VIII	0,32	0,18	0,39	0,89	266,7	64,9	160,0	54,7
IX	0,18	-0,20	0,08	0,06	275,1	176,4	63,2	59,8
X	0,46	-0,69	0,23	0,00	267,2	67,3	70,2	55,6

ционной подвижности. Минимум IX, соответствующий конформации норадреналина в кристалле (рис. 1), почти совпадает по энергии с глобальным минимумом X. Однако наиболее вероятной все же является конформация IX, поскольку соответствующая ей на конформационной карте область имеет максимальное число соседних минимумов. Инверсия этаноламиновой цепочки относительно плоскости бензольного кольца, изменяющая относительное расположение 4 активных точек молекулы (3 гидроксила и аминогруппа), возможна только при транс-положении атомов N—C ^{α} —C ^{β} —C ^{γ} (рис. 3), причем величина барьера составляет величину порядка 5 ккал/моль. Поэтому частота такой инверсии должна быть намного меньше, чем частота конформационных переходов внутри самой этаноламиновой цепочки.

Обращает на себя внимание значительное различие энергии конформеров, что обуславливается возможностью относительного перемещения двух близкорасположенных полярных групп: β -гидроксила и аминогруппы. Так, разница между минимумами I и X составляет величину порядка 6 ккал/моль, т. е. соизмерима с энергией одной макроэргической связи молекулы АТФ. В то же время высоты энергетических барьеров, отделяющих минимумы с наиболее высокой энергией от соседних, имеют порядок 2 ккал/моль, что, с одной стороны, обеспечивает относительную стабильность высокоэнергетических конформеров, а с другой — может обеспечить высвобождение определенной энергии при небольшом начальном воздействии.

У синтетических адреномиметиков, близких по своей структуре к норадреналину, но без β -гидроксила, значительного различия энергии устойчивых конформеров ожидать не приходится. Однако примечательно, что именно β -гидроксил важен для прямого действия адреномиметиков (¹⁰). Таким образом, расчеты показывают принципиальную возможность того, что за счет только конформационных превращений в молекуле норадреналина может аккумулироваться энергия порядка нескольких килокалорий на 1 моль. И хотя вероятность существования конформаций с высокой

энергией в течение относительно длительного времени мала, нельзя исключить возможность конформационных энергетических переходов в момент взаимодействия норадреналина с рецептором.

Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова
Ленинград

Поступило
31 X 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ *D. Karlström, R. Bergin, Acta crystallogr.*, v. 23, Part 2, 313 (1967). ² *L. B. Kier, J. Pharm. Pharmacol.*, v. 21, 93 (1969). ³ *В. А. Говырин, В. А. Наумов и др.*, Тез. докл. на IV Международн. биофизич. конгрессе, М., 1972. ⁴ *V. Pullman, C. Coubeils, J. Med. Chem.*, v. 15, 17 (1972). ⁵ *L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, N. Y., 1960. ⁶ *В. Г. Дашевский, ЖСХ*, т. 11, № 5, 913 (1970). ⁷ *В. А. Говырин, В. А. Наумов и др.*, Тез. докл. на Всесоюзн. конфер. Регуляторн. функция биогенных аминов, Л., 1970. ⁸ *H. A. Scheraga, Adv. Phys. Org. Chem.*, v. 6, London — N. Y., 1968, p. 103. ⁹ *М. В. Волькенштейн, Конформационная статистика полимерных цепей*, М., 1959. ¹⁰ *J. E. Schmidt, W. W. Fleming, J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, v. 139, 230 (1963).