

СЕКЦИЯ 5 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНЕРГЕТИКЕ

Андрианов В.М., д.ф.-м.н., Королевич М.В., д.ф.-м.н., доцент
УО «Белорусский государственный аграрный технический
университет», Минск, Республика Беларусь

УСТАНОВЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ БОКОВОЙ ЦЕПИ ПРИРОДНЫХ БРАССИНОСТЕРОИДОВ НА ИХ БИОАКТИВНОСТЬ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Брассиностероиды (БС) – класс растительных фитогормонов, проявляющих высокую биологическую активность. Эти соединения, известные своей ростостимулирующей способностью, обратили на себя внимание и как потенциальные анти-канцерогенные фармакологические средства. Однако анти-канцерогенная и цитотоксическая активность БС недостаточно изучена на молекулярном уровне. Известно, что взаимное расположение заместителей углеродного остова боковой цепи является важным фактором биологической активности БС.

Цель работы – установление влияния стереохимической конфигурации заместителя у атома С₂₄ в природных БС, имеющих 22R,23R-диольную структуру в боковой цепи, на конформацию боковой цепи БС и связи биоактивности со структурой боковой цепи.

Согласно различным биотестам самым биологически активным БС является брассинолид, боковая цепь которого содержит 22R,23R-гидроксилы и 24S-метил группу (RRS). В связи с этим представляется целесообразным для исследования связи между структурой боковой цепи и брассинолидной активностью проведение сопоставительного конформационного анализа брассинолида и менее активного БС – природного 24-эпибрассинолида, боковая цепь которого содержит 22R,23R-гидроксилы и 24R-метил группу (RRR).

Локальные минимумы в исследуемых молекулах определялись методом молекулярной механики, а затем уточнялись методом DFT с V3LYP-функционалом и расширенным базисным набором 6-311+G(d,p). Эти расчеты позволили определить семейства низко-

энергетических конформеров и доминирующую конформацию в вакууме для каждой исследуемой молекулы (рис. 1). Однако весьма важным является изучение структуры молекул в естественной среде их взаимодействия с белками, то есть учет растворителя. Такую возможность предоставляет метод молекулярной динамики (МД) с явным заданием свойств растворителя (воды).

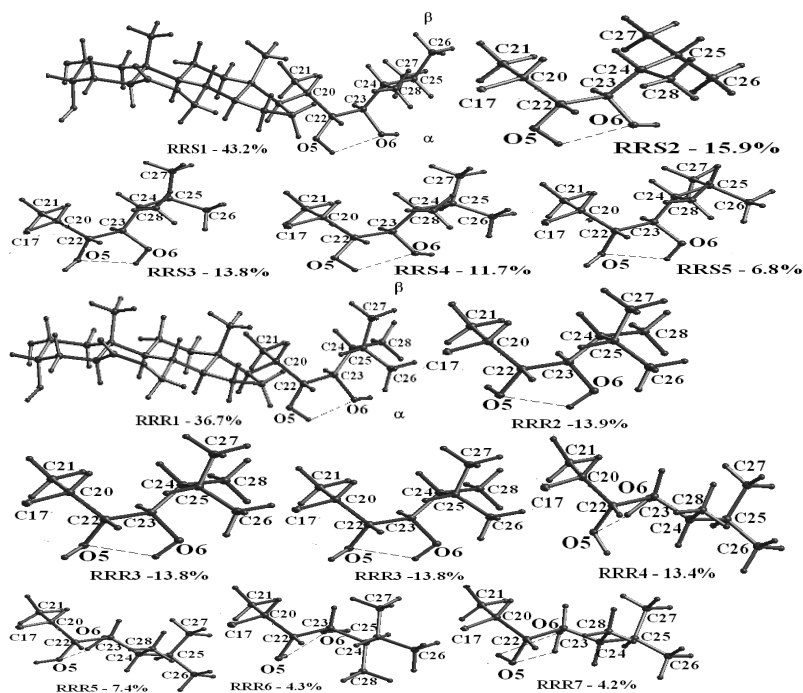


Рисунок 1. Низкоэнергетические конформеры брассинолида (RRS_i) и 24-эпibrассинолида (RRR_i) с указанием их относительного содержания в равновесной смеси.

Результаты расчетов методом МД и квантово-химических расчетов представлены на рис.2, из которого видно, что квантово-химические (B3LYP) и МД (в воде) расчеты приводят к наличию одних и тех же низкоэнергетических конформеров в равновесной смеси в пределах каждой молекулы, однако наблюдается перераспределение конформеров этих молекул при использовании двух методов. МД расчеты пока зали, что в равновесной смеси наиболее биоактивной молеку-

лы brassинолида доминируют два конформера, в которых в пределах диольной системы боковой цепи образуется внутримолекулярная водородная связь $O6...H(O5)$, а гидроксил $O6H$ свободен для образования межмолекулярной водородной связи в комплексе БС – рецептор. В менее биоактивной молекуле 24-эпибрасинолида в равновесной смеси присутствуют шесть практически равновероятных конформеров, из которых только в одном образуется внутримолекулярная водородная связь $O6...H(O5)$ и свободный для образования межмолекулярной водородной связи гидроксил $O6H$. Отсюда следует, что конфигурация 22R,23R,24S двух гидроксильных групп боковой цепи brassинолида приводит к структурам боковой цепи, в которых OH группы могут беспрепятственно участвовать в биохимических процессах в растениях.

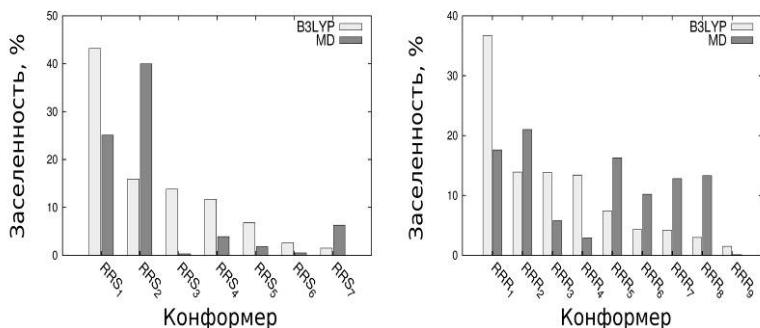


Рисунок 2. Населенности конформеров RRS_i молекулы brassинолида и RRR_i молекулы 24-эпибрасинолида по данным кванто-химических и MD (в воде) расчетов.

Таким образом, применение метода МД с явным заданием свойств растворителя показало, что для молекулы brassинолида в равновесной смеси доля биологически значимых низкоэнергетических конформеров значительно выше, чем для молекулы 24-эпибрасинолида, что и объясняет ее более высокую биоактивность.