

Выявление связи «структура – биологическая активность» на основе конформационного анализа стереоизомеров brassinosterоидов методами молекулярного моделирования

Андрианов В.М.^{*1}, Анищенко И.В.²

¹Институт физики им Б.И.Степанова, Национальная академия наук Беларуси, Минск, 220072, Республика Беларусь

²Объединенный институт проблем информатики, Национальная академия наук Беларуси, Минск, 220012, Республика Беларусь

Аннотация. Методами молекулярной механики и квантовой химии в приближении теории функционала плотности проведен конформационный анализ одного из наиболее биологически активных соединений класса brassinosterоидов – природного brassinoliда, – и менее активных – природного 24-эпibrassinoliда, синтетических (22S,23S)-24-эпibrassinoliда и (22S,23S)-гомобрassinoliда с последующим сопоставлением структур их боковых цепей. Установлено, что конфигурация 22R,23R,24S двух гидроксильных и метильной группы brassinoliда обеспечивает структуры боковой цепи, в которых ее диольная система образует внутримолекулярную водородную связь O6...H(O5). При этом гидроксил O6H свободен и может участвовать в формировании межмолекулярных водородных связей с рецептором. Напротив, 22S,23S,24R-конфигурация наименее биоактивного (22S,23S)-24-эпibrassinoliда отвечает структурам боковой цепи, в которых гидроксил O6H экранирован 21-метил группой. Показано, что важным фактором высокой биоактивности brassinosterоидов также является изогнутость их боковой цепи по направлению к β-стороне остова стероида.

Ключевые слова: brassinosterоиды, конформеры, биологическая активность, конформационный анализ, боковая цепь, водородная связь, компьютерное моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

Brassinosterоиды (БС) – класс фитогормонов, проявляющих высокую биологическую активность, важнейшими представителями которого являются brassinoliды и кастастероны. В настоящее время отмечается значительный рост интереса к этим соединениям, поскольку наряду с ростостимулирующей активностью они способствуют повышению качества растительной продукции, снижая накопление в ней нитратов, тяжелых металлов, радионуклидов. В последнее время они привлекают внимание и как фармакологические средства со значительным противоопухолевым потенциалом [1]. Однако антиканцерогенная и цитотоксическая активность БС недостаточно изучена на молекулярном уровне. Известно, что для высокой

* v.andrianov@dragon.bas-net.by

биоактивности БС важными являются следующие структурные особенности: а) присутствие 6-кето- или 7-окса-6-кето-структурного фрагмента в кольце В; б) наличие 2 α ,3 α -диольной группировки в кольце А; в) существование диольной системы в положениях 22 и 23 с конфигурацией R,R[†] и наличие метильной или этильной группы в положении 24 (боковая цепь); г) транс-сочленение циклов А/В [2] (см. структурные формулы). Для выявления механизмов проявления высокой биологической активности и объяснения ее связи со структурными особенностями БС использовались методы исследования количественной связи между структурой соединений и их активностью (QSAR) [3, 4], а также методы молекулярного моделирования – молекулярной механики (ММ) [1] и квантово-химические AM1 [5] и PM3 [6]. В этих работах показана важная роль функциональных групп с участием атомов кислорода в проявлении высокой биологической активности БС. QSAR-исследования, в частности, показали, что вклады гидроксильных групп кольца А и боковой цепи составляют соответственно 25% и 35% от полной брассинолидной активности [3].

Известно, что только БС, имеющие 22R,23R-диольную структуру в боковой цепи, обнаруживают высокую активность, тогда как синтетические стереоизомеры с 22S,23S-гидроксилами менее активны [7]. Кроме того, в природной 22R,23R-конфигурации БС соединения с 24S-метил или этил группой имеют большую биоактивность, чем 24R-аналоги [8, 9], что отражает значимость стереохимии также и у этого асимметрического центра.

Таким образом, взаимное пространственное расположение заместителей углеродного остова боковой цепи является важным фактором биологической активности БС. В связи с этим актуален вопрос о влиянии стереохимической конфигурации заместителей у атомов С22, С23 и С24 на конформацию боковой цепи БС и о связи биоактивности БС со структурой боковой цепи.

Согласно различным биотестам, самым биологически активным БС является природное соединение брассинолид [2], боковая цепь которого содержит 22R,23R-гидроксильные группы и 24S-метил группу. В связи с этим представляется целесообразным для исследования связи между структурой боковой цепи и брассинолидной активностью проведение сопоставительного конформационного анализа молекул класса БС, имеющих различные стереохимические конфигурации заместителей на участке 22–24 их боковых цепей (рис. 1) – брассинолида (1) и менее активных БС – природного 24-эпибрассинолида (2), синтетических (22S,23S)-24-эпибрассинолида (3) и (22S,23S)-гомобрассинолида (4). Их боковая цепь содержит соответственно 22R,23R-гидроксильные группы, 24R-метил группу, 22S,23S-гидроксильные группы, 24R-метил группу и 22S,23S-гидроксильные группы, 24S-этил группу:

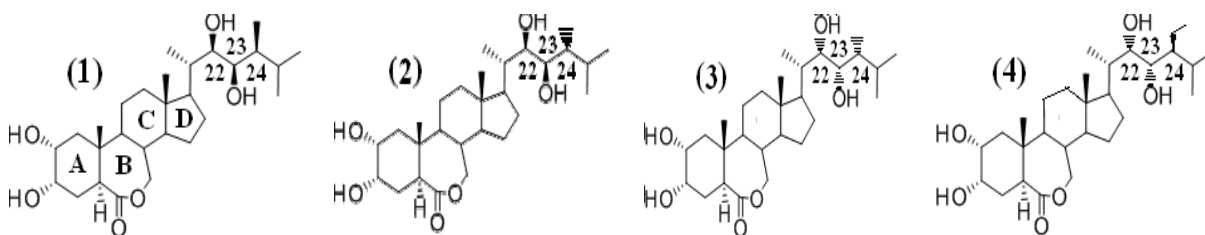


Рис. 1. Химические формулы исследуемых брассиностероидов: брассинолида (1), 24-эпибрассинолида (2), (22S,23S)-24-эпибрассинолида (3) и (22S,23S)-гомобрассинолида (4)

† Заместителям при асимметрическом атоме С боковой цепи присваивается разное старшинство (старшинство атома определяется порядковым номером в таблице Менделеева); рассматривается направление старшинства заместителей при определенной ориентации молекулы относительно наблюдателя. Если падение старшинства происходит по часовой стрелке – R-конфигурация (от латинского Rectus – правый), если против – S-конфигурация (Sinister – левый).

В дальнейшем для удобства мы будем обозначать молекулы (1), (2), (3) и (4) как RRS, RRR, SSR и SSS, в соответствии с различиями конфигураций их боковых цепей на участке 22–24. Соответственно, возможные конформеры этих молекул можно обозначить RRS_i , RRR_i , SSR_i и SSS_i , где i – порядковый номер, присваиваемый конформерам в последовательности увеличения их энергии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительное определение полного семейства устойчивых конформеров в исследуемых молекулах методом ММ [10] позволило определить 62 (1), 57 (2), 64 (3) и 170 (4) локальных минимумов, которые были использованы в качестве стартовых структур для проведения неэмпирических расчетов. При этом использовались структурные данные, полученные методом рентгеноструктурного анализа [11–14].

Неэмпирические расчеты конформации и электронного строения исследуемых молекулярных систем в газовой фазе проводились с использованием компьютерного кластера «СКИФ-ОИПИ» Объединенного института проблем информатики НАН Беларуси в программном продукте Gaussian 09 Rev B.01 [15] в несколько этапов. На первом шаге моделирования молекулы подвергались предварительной процедуре оптимизации геометрии с помощью метода самосогласованного поля Хартри–Фока (HF). Второй шаг квантово-химических расчетов состоял в уточнении геометрии полученных на первом этапе конформаций, что достигалось за счет применения метода теории функционала плотности (DFT) с B3LYP гибридным функционалом [16]. Оптимизация геометрии исследуемых молекул методами HF и DFT осуществлялась с использованием базисного набора 6-31G(d). На заключительном этапе моделирования проводились расчеты электронного строения молекул для фиксированных конформаций, полученных на предыдущем шаге расчетов, с использованием метода DFT с B3LYP-функционалом и расширенным базисным набором 6-311+G(d, p). В результате для каждой молекулы был получен ряд конформаций и проведены оценки энергии каждой из них.

Населенности локальных энергетических минимумов рассчитывали из полных энергий конформеров, используя распределение Больцмана при комнатной температуре (293 К).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных расчетов получены 42, 50, 51 и 141 локальных минимумов соответственно для молекул (1), (2), (3) и (4); максимум разности энергий по локальным минимумам в молекулах (1), (3) и (4) составляет около 18 ккал/моль, а в молекуле (2) – около 14 ккал/моль. Статистический больцмановский анализ относительного содержания индивидуальных конформеров в равновесной смеси показал, что в пределах семейств конформеров природных молекул (1) и (2) примерно одинаковое количество низкоэнергетических конформеров (RRS_1 - RRS_6 и RRR_1 - RRR_7) обеспечивают 94% заселенности, в то время как в пределах семейства конформеров синтетических молекул (3) и (4) почти тот же процент заселенности приходится на значительно большее число конформеров (SSR_1 - SSR_{11}) и (SSS_1 - SSS_{11}).

В табл. 1 приведены двугранные углы CCCC и OCCO (град.), относительные электронные энергии ΔE (ккал/моль), расстояния O...H(O) (Å) в пределах диольной системы боковой цепи низкоэнергетических конформеров RRS_i , RRR_i , SSR_i и SSS_i четырех молекул БС. Из данных таблицы следует, что небольшие различия химического строения боковой цепи в исследуемых БС приводят к значительным изменениям ее структуры и конформационных возможностей при переходе из кристаллического состояния в газовую фазу.

Таблица 1. Характеристики четырех молекул БС

Конформер	ΔE	C16C17- C20C22	C17C20- C22C23	C20C22- C23C24	C22C23- C24C25	C23C24- C25C26	C23C24- C25C27	O5C22- C23O6	O5... H(O6)	O6... H(O5)	% (*)
Брассинолид (1)											
Кристалл [11]	–	52.6	–176.5	52.3	–170.8	–169.9	70.2	–63.7	3.68	2.41	–
RRS ₁	0.0	55.4	–178.1	58.6	–179.1	47.7	170.9	–57.3	3.41	2.11	43.2
RRS ₂	0.583	55.5	–176.8	61.2	–161.2	–56.7	70.5	–54.6	3.40	2.06	15.9
RRS ₃ ^a	0.666	55.7	–177.1	58.8	–167.9	156.6	–77.4	–56.0	2.08	3.35	13.8
RRS ₄ ^a	0.760	55.8	–177.3	58.9	–173.1	150.0	–85.0	–55.6	3.34	2.09	11.7
RRS ₅	1.073	55.2	–177.4	58.9	–169.6	–89.6	58.1	–56.5	2.09	3.36	6.8
RRS ₆	1.626	57.5	–171.2	139.6	–173.4	52.5	176.5	31.5	2.79	2.07	2.6
24-эпibrассинолид (2)											
Кристалл [12]	–	56.9	–162.5	96.2	68.5	–147.8	86.6	–18.9	2.24	2.62	–
RRR ₁ ^a	0.0	55.5	–177.2	57.0	51.3	71.5	–162.5	–56.4	3.43	2.10	36.7
RRR ₂ ^a	0.583	56.4	–173.5	57.2	52.9	73.9	–160.2	–52.2	2.09	3.08	13.9
RRR ₃ ^a	0.585	55.3	–176.8	56.9	53.3	73.4	–160.7	–56.6	2.10	3.37	13.8
RRR ₄ ^b	0.605	55.8	–172.0	152.1	160.3	64.1	–169.4	37.9	1.98	3.04	13.4
RRR ₅ ^b	0.950	55.2	–170.9	153.8	160.1	63.7	–169.8	43.2	2.00	3.51	7.4
RRR ₆ ^c	1.264	56.9	–172.3	149.7	–67.9	–174.4	–51.0	38.7	3.46	1.99	4.3
RRR ₇ ^b	1.286	56.1	–171.1	142.3	161.9	63.6	–169.8	34.2	2.20	2.51	4.2
(22S,23S)-24-эпibrассинолид (3)											
Кристалл [13]	–	68.6	–145.5	–177.7	56.5	–169.0	67.5	–64.8	3.74	3.72	–
SSR ₁ ^a	0.0	54.5	70.4	–147.2	175.3	–51.5	–175.1	–31.6	2.97	1.96	20.3
SSR ₂ ^b	0.333	53.2	69.2	–150.9	162.3	–158.4	76.5	–41.2	2.00	3.47	11.4
SSR ₃ ^a	0.352	53.8	69.0	–148.6	175.3	–50.0	–173.9	–37.6	3.49	1.97	11.1
SSR ₄ ^b	0.477	53.8	69.8	–148.6	164.1	–156.8	77.3	–34.2	2.97	1.97	8.9
SSR ₅ ^c	0.484	54.9	66.9	–164.0	70.6	–160.7	73.7	–51.1	2.08	3.52	8.8
SSR ₆ ^c	0.487	54.0	63.6	–164.1	76.5	–157.6	76.6	–51.5	3.53	2.07	8.8
SSR ₇ ^d	0.715	53.8	69.8	–150.8	163.3	66.6	–80.9	–40.6	2.00	3.47	5.9
SSR ₈ ^d	0.823	54.2	70.2	–148.6	163.7	65.8	–62.0	–33.5	2.99	1.96	4.9
SSR ₉	0.897	61.3	–83.2	–57.2	–177.0	–49.6	–172.8	56.8	3.41	2.10	4.3
SSR ₁₀ ^a	0.940	54.6	69.5	–143.0	174.2	–51.3	–175.4	–33.6	2.87	2.02	4.0
SSR ₁₁	1.267	57.5	88.8	–86.5	175.3	–53.2	–176.7	53.0	2.33	2.02	2.3
(22S,23S)-гомобрассинолид (4)											
Кристалл [14]	–	71.4	–146.4	–174.7	–175.3	–70.3	157.2	–62.2	3.69	3.10	–
SSS ₁ ^a	0.0	55.4	69.6	–164.0	–177.2	164.3	–69.7	–46.6	3.10	2.06	33.6
SSS ₂ ^a	0.396	53.0	61.3	–169.5	–169.4	169.0	–64.4	–57.2	3.60	2.17	17.0
SSS ₃ ^c	0.592	61.3	–83.7	–55.4	–48.2	160.0	–73.7	56.2	3.41	2.09	12.2
SSS ₄	0.652	55.2	69.3	–160.5	–163.3	–43.5	84.9	–44.1	3.04	2.01	11.0
SSS ₅ ^b	0.961	59.3	161.9	–176.0	–169.2	169.9	–63.6	–63.2	3.61	2.23	6.4
SSS ₆ ^b	1.396	61.8	168.7	–175.7	–174.5	165.6	–68.4	–58.6	3.21	2.19	3.1
SSS ₇	1.641	54.9	88.4	–65.3	–62.0	153.6	–80.8	47.7	2.00	3.03	2.0
SSS ₈	1.705	51.9	66.4	–165.4	155.0	–71.7	55.6	45.4	3.11	2.08	1.8
SSS ₉ ^c	2.058	60.8	–83.0	–55.1	–55.2	146.1	–86.0	56.8	3.42	2.10	1.0
SSS ₁₀	2.064	61.8	168.7	–172.6	–162.9	–43.4	84.8	–56.7	3.15	2.14	1.0
SSS ₁₁	2.105	52.5	60.3	–172.3	170.1	146.5	–84.7	–58.8	3.53	2.20	0.9

Примечание: (*) – населенности энергетических минимумов; a, b, c, d – обозначение ротамеров гидроксильных групп.

Так, в случае самых низкоэнергетических конформеров RRS_1 и RRR_1 природных молекул (1) и (2), в отличие от конформеров SSR_1 и SSS_1 синтетических молекул (3) и (4), наблюдаются незначительные изменения структуры боковой цепи по сравнению с кристаллическим состоянием. Основные структурные изменения в семействе низкоэнергетических конформеров RRS_i молекулы (1) происходят в концевой части боковой цепи (ориентация заместителей относительно связи C24-C25).

Структура остальной части боковой цепи стабилизируется гош-ориентацией двух гидроксильных групп (двугранный угол O5-C22-C23-O6 находится в узких пределах от -54.6° до -57.3°) и формированием в большинстве конформеров ($\sim 80\%$) внутримолекулярной водородной связи O6...H(O5). В семействе низкоэнергетических конформеров RRR_i , SSR_i и SSS_i молекул (2), (3) и (4) наряду со структурными изменениями в концевой части боковой цепи имеет место значительный разброс значений двугранного угла O5-C22-C23-O6 (табл. 1).

Различия в ориентации двух гидроксильных групп (O5H и O6H) в семействе низкоэнергетических конформеров как молекулы (2), так и молекулы (3), приводят к увеличению доли конформеров ($\sim 50\%$ и $\sim 30\%$, соответственно) с внутримолекулярной водородной связью O5...H(O6). Напротив, в семействе низкоэнергетических конформеров молекулы (4) в подавляющем большинстве конформеров формируется внутримолекулярная водородная связь O6...H(O5) (табл. 1). Статистический больцмановский анализ показывает, что в природных молекулах (1) и (2) и в синтетической молекуле (4) в равновесной смеси доминирует один конформер (RRS_1 , RRR_1 и SSS_1 , соответственно), в то время как в менее активной синтетической молекуле (3) населенности энергетических минимумов распределены более равномерно (табл. 1).

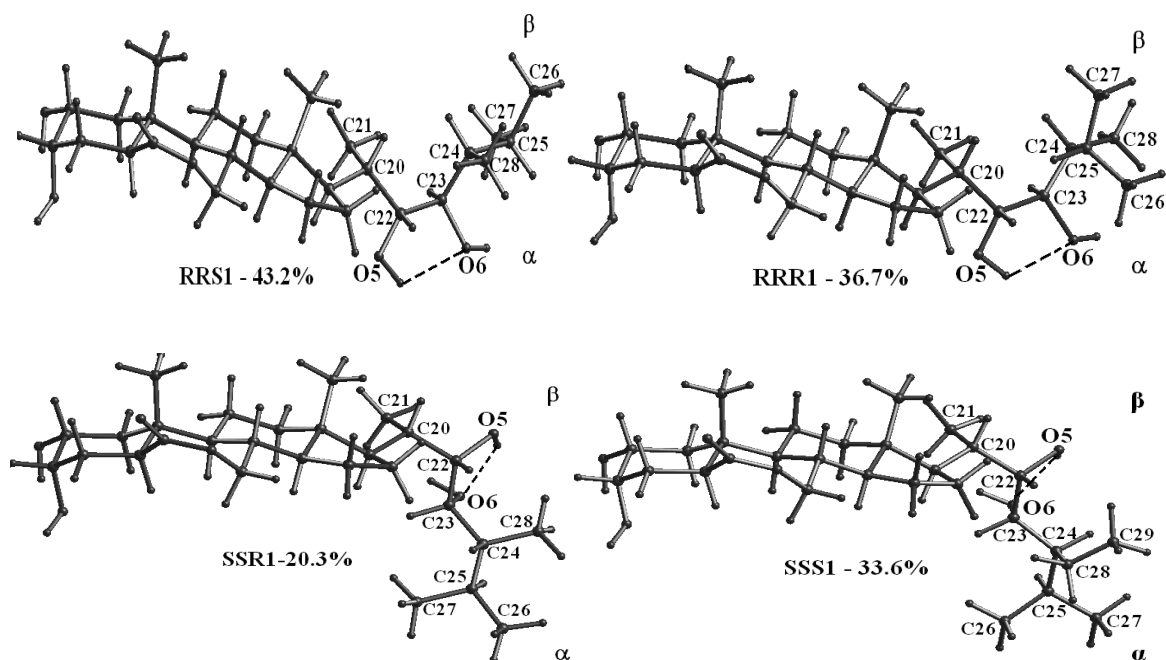


Рис. 2. Самые низкоэнергетические конформеры брасинолида (RRS_1 – молекула (1)), 24-эпибрасинолида (RRR_1 – молекула (2)), (22S,23S)-24-эпибрасинолида (SSR_1 – молекула (3)) и (22S,23S)-гомобрасинолида (SSS_1 – молекула (4)) с указанием их относительного содержания в равновесной смеси. Буквами α и β обозначены стороны от стероидальной плоскости.

Брассинолид	24-эпibraссинолид	(22S,23S)-24-эпibraссинолид	(22S,23S)-гомабрассинолид
<p>RRS2 - 15.9%</p>	<p>RRR2 - 13.9%</p>	<p>SSR2-11.4%</p>	<p>SSS2-17.0%</p>
<p>RRS3 - 13.8%</p>	<p>RRR3 - 13.8%</p>	<p>SSR3-11.1%</p>	<p>SSS3-12.2%</p>
<p>RRS4 - 11.7%</p>	<p>RRR4 - 13.4%</p>	<p>SSR4-8.9%</p>	<p>SSS4-11.0%</p>
<p>RRS5 - 6.8%</p>	<p>RRR5 - 7.4%</p>	<p>SSR5-8.8%</p>	<p>SSS5-6.4%</p>
<p>RRS6-2.6%</p>	<p>RRR6 - 4.3%</p>	<p>SSR6-8.8%</p>	<p>SSS6-3.1%</p>
	<p>RRR7 - 4.2%</p>	<p>SSR7-5.9%</p>	<p>SSS7-2.0%</p>

Рис. 3. Конформации боковой цепи шести низкоэнергетических конформеров и их заселенности в исследуемых брассиностроидах. Показаны водородные связи в пределах диольной системы боковой цепи.

Среди низкоэнергетических конформеров молекулы (1) два из них (RRS_3 и RRS_4) имеют практически идентичную структуру углеродного остова боковой цепи, различаясь лишь ориентациями гидроксильных групп $O5H$ и $O6H$ (ротамеры гидроксильных групп), образуя разные внутримолекулярные водородные связи – $O6...H(O5)$ (RRS_3) и $O5...H(O6)$ (RRS_4). В молекулах (3) и (4) таких пар ротамеров гидроксильных групп больше – (SSR_1 и SSR_3), (SSR_2 и SSR_4), (SSR_5 и SSR_6), (SSR_7 и SSR_8) и (SSS_1 и SSS_2), (SSS_3 и SSS_9), (SSS_5 и SSS_6). В отличие от этих молекул, в молекуле (2) идентичную структуру углеродного остова боковой цепи имеют две тройки низкоэнергетических конформеров: RRR_1 , RRR_2 , RRR_3 , и RRR_4 , RRR_5 , RRR_7 , причем в последних трех конформерах образуется только внутримолекулярная водородная связь $O5...H(O6)$ (табл. 1, рис. 2 и рис. 3). Таким образом, проведенные расчеты показали, что в пределах каждого семейства низкоэнергетических конформеров RRR_i , RRS_i , SSR_i и SSS_i исследуемых молекул существует соответственно три, пять, шесть и восемь вариантов структуры углеродного остова боковой цепи, что указывает на большую гибкость боковой цепи синтетических молекул (3) и (4) по сравнению с природными молекулами БС. Этот результат согласуется с данными работы [1], полученными методом ММ.

Несмотря на то, что относительная биоактивность молекул БС в значительной степени зависит от используемого теста, на основании данных, приведенных в работах [17–20], исследуемые молекулы согласно их биологической активности можно расположить в следующем порядке: брассинолид (1) > 24-эпибрассинолид (2) > (22S,23S)-гомобрассинолид (4) > (22S,23S)-24-эпибрассинолид (3).

Из рис. 2 и рис. 3 следует, что в молекуле (1) практически все, а в молекуле (2) RRR_1 - RRR_3 низкоэнергетические конформеры обладают изогнутостью боковой цепи по направлению к β -стороне остова стероида (RRR_4 - RRR_7 – конформеры с прямыми боковыми цепями), в то время как для менее биоактивных синтетических молекул (3) и (4) (за исключением конформера SSS_3) – по направлению к α -стороне[‡]. В результате во всех конформерах наиболее биологически активной молекулы (1) обе гидроксильные группы боковой цепи направлены к стерически свободной α -границе стероидальной плоскости, а в наименее активной молекуле (3) – ориентированы в противоположном направлении. Этот результат согласуется с экспериментальными данными, полученными методом спектроскопии ЯМР [8, 21]. Можно предположить, что низкоэнергетические конформации, которые принимает боковая цепь молекулы (1), являются биологически значимыми, поскольку делают возможным беспрепятственное участие α -ориентированных $O5H$ и $O6H$ гидроксильных групп в биохимических процессах в растениях. Это хорошо видно на примере самого низкоэнергетического конформера брассинолида RRS_1 (рис. 2), структура боковой цепи которого стабилизируется внутримолекулярной водородной связью $O6...H(O5)$, а гидроксил $O6H$ способен образовывать межмолекулярную водородную связь в комплексе БС – рецептор. Известно, что влияние брассиностероидов на рост растений и улучшение стрессовой толерантности имеет место благодаря их взаимодействиям со специфическим трансмембранным рецептором киназы $BRI1$. Согласно данным работы [22], он включает спиралевидную соленоидную структуру, которая вмещает особую область места прикрепления на своей вогнутой поверхности. Молекула брассинолида связывается с определенным гидрофобным углублением между областью места связывания и вогнутой стороной соленоида. При этом периферические атомы углерода $C24$ - $C28$ боковой цепи полностью погружаются в гидрофобный карман, а дополнительное усиление взаимодействий около этой области контакта осуществляется за счет установления межмолекулярной водородной связи между гидроксильной группой у $C23$ ($O6H$) и азотом остова. Отсюда следует, что форма боковой цепи

[‡] Согласно конвенции Физера-Плэттнера [2] в молекуле (1) гидроксильные группы в положении 22 и 23, метил в положении 24 ориентированы к α -стороне стероидальной плоскости, а в молекуле (3) – к β -стороне.

(изогнутость по направлению к β -стороне остова стероида) и наличие свободной от внутримолекулярной водородной связи гидроксильной группы ОбН являются важными факторами высокой биоактивности брассинолида. Напротив, в низкоэнергетических конформерах наименее биоактивной молекулы (3) боковая цепь изогнута по направлению к α -стороне остова стероида, и обе гидроксильные группы боковой цепи, ориентированные в противоположном направлении по сравнению с конформерами молекулы (1), стерически экранированы 21-метил группой, что показано на рис. 2 на примере конформера SSR₁. Здесь также образуется внутримолекулярная водородная связь Об...Н(О5), а доступ рецептора к гидроксилу ОбН затруднен 21-метильной группой. В молекуле (2), биоактивность которой несколько ниже, чем молекулы (1), низкоэнергетические конформеры RRR₁-RRR₃ также обладают изогнутостью боковой цепи по направлению к β -стороне остова стероида (RRR₄-RRR₇ – конформеры с прямыми боковыми цепями). Однако только в конформере RRR₁ в наличии есть свободная от внутримолекулярной водородной связи гидроксильная группа ОбН (рис. 2), а в остальных конформерах – О5Н (рис. 3). В синтетической молекуле (4), как и в молекуле (3), в низкоэнергетических конформерах боковая цепь изогнута по направлению к α -стороне остова стероида, однако, в отличие от молекулы (3), в одном из низкоэнергетических конформеров с достаточно высоким процентом населенности (SSS₃) боковая цепь изогнута по направлению к β -стороне остова стероида, и есть в наличии свободная от внутримолекулярной водородной связи гидроксильная группа ОбН (рис. 3). Это и определяет, на наш взгляд, более высокую биоактивность молекулы (4) по сравнению с молекулой (3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный в данной работе сопоставительный конформационный анализ четырех стереоизомеров БС с различной биологической активностью позволил найти связь между стереохимической конфигурацией заместителей у атомов С22, С23 и С24 углеродного остова боковой цепи и брассинолидной активностью. Установлено, что конфигурация 22R,23R,24S двух гидроксильных групп и метильной группы боковой цепи брассинолида, обладающего наивысшей биологической активностью среди брассиностероидов, приводит к таким структурам боковой цепи, в которых гидроксильные группы могут беспрепятственно участвовать в биохимических процессах в растениях. При этом в подавляющем большинстве низкоэнергетических конформеров в пределах диольной системы боковой цепи образуется внутримолекулярная водородная связь Об...Н(О5), а гидроксил ОбН свободен для образования межмолекулярной водородной связи в комплексе БС – рецептор. Напротив, конфигурация 22S,23S,24R двух гидроксильных групп и метильной группы боковой цепи наименее биоактивного из исследуемых БС (22S,23S)-24-эпибрассинолида приводит к таким структурам боковой цепи, в которых гидроксильные группы стерически заблокированы 21-метил группой. Показано, что важным фактором высокой биоактивности брассиностероидов также является форма их боковой цепи (изогнутость по направлению к β -стороне остова стероида).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № Ф14-032).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Misharin A.Yu., Mehtiev A.R., Zhabinskii V.N., Khripach V.A., Timofeev V.P., Tkachev Y.V. Toxicity of (22R,23R)-22,23-dihydroxystigmastane derivatives to cultured cancer cells. *Steroids*. 2010. V. 75. № 3. P. 287–294.
2. Zullo M.A.T., Adam G. Brassinosteroid phytohormones: structure, bioactivity and applications. *Brazilian J. Plant Physiology*. 2002. V. 14. № 3. P. 143–181.
3. Brosa C., Capdevila J.M., Zamora I. Brassinosteroids: a new way to define the structural requirements. *Tetrahedron*. 1996. V. 52. № 7. P. 2435–2448.
4. Alvarez-Ginarte Y.M., Crespo-Otero R., Marrero-Ponce Y., Montero L.A., Ruiz-Garcia J.A., Padron-Garcia A., Zaragoza F.T. Quantitative Structure–Activity Relationship of the 4, 5 α Dihydrotestosterone Steroid Family. *QSAR Comb. Sci.* 2006. V. 25. № 10. P. 881–894.
5. Morera-Boado C., Alonso-Becerra E., Montero-Cabrera L.A., Gonzalez-Jonte R. Validation of performances of some semiempirical Hamiltonians for predicting molecular structure calculation of natural brassinosteroids: Towards understanding their biological activity by electron exchange effects. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*. 2007. V. 819. № 1–3. P. 109–120.
6. Андрианов В.М. Теоретические исследования молекулярной структуры ряда синтетических и природных брассиностероидов в связи с их биологической активностью. *Журн. структ. химии*. 2011. Т. 52. № 4. С. 792–797.
7. Uesusuki S, Watanabe B., Yamamoto S., Otsuki J, Nakagawa Y, Miyagawa H. Synthesis of brassinosteroids of varying acyl side chains and evaluation of their brassinolide-like activity. *Biosci Biotechnol. Biochem.* 2004. V. 68. № 5. P. 1097–1105.
8. Drosihn S., Porzel A., Brandt W. Determination of preferred conformations of brassinosteroids by means of NMR investigations and Boltzmann statistical analysis of simulated annealing calculations. *J. Mol. Model.* 2001. V. 7. № 4. P. 34–42.
9. Stoldt. M, Porzel A., Adam G., Brandt W. Side Chain Conformation of the Growth-Promoting Phytohormones Brassinolide and 24-Epibrassinolide. *Magn. Res. Chem.* 1997. V. 35. № 9. P. 629–636.
10. Wiberg K.B., Boyd R.H. Application of strain energy minimization to the dynamics of conformational changes. *J. Am. Chem. Soc.* 1972. V. 94. № 24. P. 8426–8430.
11. Voigt B., Porzel A., Wagner C., Merzweiler K. Private Communication to the Cambridge Structural Database, deposition number CCDC 116995. 2001.
12. Voigt B., Porzel A., Wagner C., Merzweiler K. Private Communication to the Cambridge Structural Database, deposition number CCDC 119112. 2001.
13. Kutschabsky L., Reck G. Private Communication to the Cambridge Structural Database, deposition number CCDC 201799. 2003.
14. Kutschabsky L., Adam G., Vorbrodth H.-M. Molekül- und Kristallstruktur von (22S,23S)-Homobrassinolid. *Z. Chem.* 1990. V. 30. P. 136–137.
15. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* 1994. V. 98. № 45. P. 11623–11627.
16. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B, Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J.,

- Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokum K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision B.01*. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2010.
17. Bajguz A., Czerpak R. Physiological and biochemical role of Brassinosteroids and their structure-activity relationship in the Green Alga *Chlorella vulgaris* Beijerinck (*Chlorophyceae*). *J Plant Growth Regul.* 1998. V. 17. P. 131–139.
 18. Takatsuto S., Yazawa N., Ikekawa N., Morishita T., Abe H. Synthesis of (24R)-2tbHomobrassinolide analogues and structure-activity relationships of brassinosteroids in the rice-lamina inclination test. *Phytochemistry.* 1983. V. 22. № 6. P. 1393–1397.
 19. Takatsuto S., Yazawa N., Ikekawa N., Takema T., Takeuchi Y., Koguchi M. Structure-activity relationship of brassinosteroids. *Phytochemistry.* 1983. V. 22. № 11. P. 2437–2441.
 20. Thompson M.J., Meudt W.J., Mandava N.B., Dutky S.R., Lusby W.R., Spaulding D.W. Synthesis of brassinosteroids and relationship of structure to plant growth-promoting effects. *Steroids.* 1982. V. 39. № 1. P. 89–105.
 21. Khripach V.A., Zhabinskii V.N., Ivanova G.V., Fando G.P., Tsavlovskii D.V., Khripach N.B., Lyakhov A.S., Misharin A.Yu. NMR and X-ray studies of isomeric 22,23-dihydroxy stigmastanes. *J. Mol. Struct.* 2010. V. 975. № 1–3. P. 242–246.
 22. She J., Han Zh., Kim T.-W., Wang J., Cheng W., Chang J., Shi S., Wang J., Yang M., Wang Z.-Y., Chai J. Structural insight into brassinosteroid perception by BRI1. *Nature.* 2011. V. 474. P. 472–476.

Материал поступил в редакцию 23.09.2014, опубликован 11.11.2014.