



УДК 615.011.4:519.2

© 2008

Член-кореспондент НАН України І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна,
П. М. Бабіч

Залежність між альфа-1-А-адреноблокувальною активністю та квантово-хімічними показниками похідних апорфіну

The quantitative structure-activity relationships for 19 aporphine derivatives are described, and the dependence between alpha-1-A-adrenoblocking properties of these substances and their quantum-chemical parameters is studied. All molecules were optimized by the molecular mechanical (MM+) and semi-empirical (PM3) methods. Regression analysis showed a functional relation between the alpha-1-A-adrenoblocking activity of aporphine derivatives and charges on atoms C⁸, C¹¹, C⁴ and such topological descriptors as the total valence degree, topological diameter, total connectivity, and Wiener index. Alpha-1-A-adrenoblocking activity increases with the negative charge on carbon atoms C¹¹ and C⁴.

Встановлення механізмів міжмолекулярної взаємодії між рецепторами та лігандами лежить в основі створення препаратів. На сьогодні чітко експериментально підтверджене уявлення про природу взаємодії між адренорецепторами та їх природними лігандами або синтетичними ліками відсутнє [1, 2]. Це зумовлено, в першу чергу, неможливістю рентгеноструктурного аналізу адренорецепторів, оскільки при кристалізації ці структури втрачають свою природну конформацію [3]. При неможливості вивчення структури рецептора і його центру зв'язування в сучасній фармакології визначають кількісне співвідношення залежності “структура — активність” (QSAR) [4, 5]. У даній роботі наведені результати дослідження залежності між альфа-адреноблокувальною дією та квантово-хімічними показниками похідних апорфіну. Раніше нами були досліджені квантово-хімічні властивості бета-адреноблокаторів [6].

Матеріали та методи дослідження. Квантово-хімічні дослідження здійснені для 19 похідних апорфіну. Проведено геометричну оптимізацію молекул послідовно методом молекулярної механіки MM+ та напівемпіричним методом PM3 [7]. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера-Полака. Серед досліджених показників — заряди на атомах (\bar{e}); дипольний момент молекул (Д); енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вільної (НВМО) молекулярних орбіталей (eВ); абсолютна жорсткість (η' , eВ); ліпофільність, а також загальноенергетичні властивості молекул та топологічні дескриптори (індекс Балабана, індекс Ві-

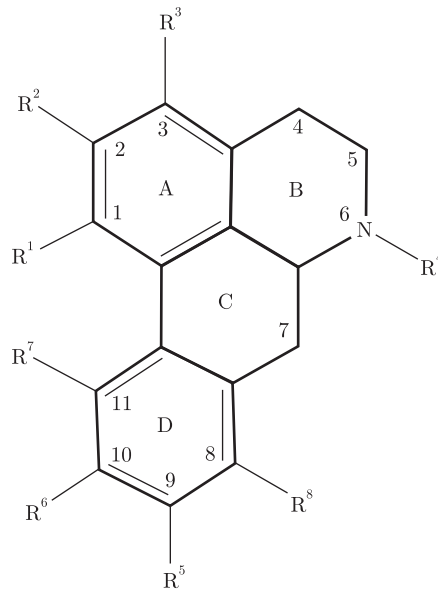


Рис. 1. Загальна хімічна структура похідних апорфіну

нера, топологічний діаметр, індекс загальної молекулярної зв'язаності, площа молекулярної поверхні, об'єм, кількість зв'язків, що обертаються та ін.) [8].

Показники констант зв'язування похідних апорфіну з альфа-1-А-адренорецепторами одержані з даних літератури [3].

Для статистичного аналізу даних застосовано регресійний аналіз за допомогою програмного засобу ПЗ ПРИАМ [9] (планування, регресія та аналіз моделей). Аналіз нормальності залишків та побудову статистичних графіків здійснено з використанням програм SPSS 13.0 та MS Excel. Методика проведення зазначеного аналізу детально описана в [10, 11]. Оскільки значення незалежних змінних (квантово-фармакологічних параметрів молекул) є певною мірою закорельованими, то з метою одержання стійкого як відносно структури, так і відносно коефіцієнтів рівняння регресії в процесі аналізу проведено перетворення вихідних даних (незалежних змінних) — ортогоналізація та нормування. Ортогоналізацію (а також усі інші процедури) виконано за допомогою ПЗ ПРИАМ з використанням ортогональних поліномів Чебишова. Максимальний степінь поліномів Чебишова обмежено степенем 2. Нормування головних ефектів проводилося таким чином, щоб сума квадратів за матрицею вихідних даних дорівнювала кількості дослідів (тобто сполук). З метою одержання математичної моделі, яка б адекватно описувала досліджувані взаємозв'язки, були проаналізовані усі ефекти попарних взаємодій лінійних ефектів незалежних змінних. Загалом на етапі побудови математичної моделі проаналізовано на предмет їх включення в рівняння регресії 98 головних ефектів та 1225 ефектів взаємодій (усього 1323 ефекти).

Результати дослідження та їх обговорення. На рис. 1 зображена структурна формула похідних апорфіну з нумерацією атомів та замісників.

У табл. 1 наведено структуру замісників (від R^1 до R^8) та показники констант зв'язування похідних апорфіну з альфа-1-А-адренорецепторами ($\alpha 1A$ (pK_i)). Усі досліджені молекули містять атом третинного азоту, що зумовлює лужні властивості цього класу сполук. Характер замісників визначає як розподіл зарядів на окремих атомах молекули, так і загальну полярність молекул, що описується дипольним моментом. Так, зі збільшенням

кількості електронегативних замісників (атоми кисню, галогенів) збільшується дипольний момент молекул та розчинність речовин у воді.

За допомогою регресійного аналізу одержано таку багатофакторну математичну модель:

$$\hat{y}_1 = 5,9194 - 1,1116x_{27} - 1,4036x_{34} + 0,96176x_{47}x_{48} + 0,7666x_{46}x_{50} + 0,4375x_{30}, \quad (1)$$

де

$$\begin{aligned} x_{27} &= 6,38446(X_{27} + 0,0373734); & x_{30} &= 5,38746(X_{30} + 0,148487); \\ x_{34} &= 47,4261(X_{34} + 0,0564796); & x_{46} &= 0,0636783(X_{46} - 81,7039); \\ x_{47} &= 0,95(X_{47} - 9,05263); & x_{48} &= 2690,5(X_{48} - 0,000173929); \\ x_{50} &= 0,00182324(X_{50} - 1130,53). \end{aligned}$$

Відповідність позначень факторів у моделі їх назвам наведено у табл. 2.

Статистичний аналіз за допомогою застосованої математичної моделі даних досліджень на основі включених в розрахунки квантово-хімічних показників та спорідненості до альфа-1-А-адренорецепторів похідних апорфіну дозволив встановити, які з них беруть участь у розвитку адреноблокуючого ефекту (рис. 2). Одержані дані (див. рис. 2) свідчать про те, що найбільшу силу впливу на показник зв'язування речовини з альфа-1-А-адренорецептором має заряд на атомі C¹¹ (приблизно 55%) та заряд на атомі C⁴ (приблизно 28%). Приблизно 9% впливу на відгук має ефект взаємодії двох топологічних дескрипторів —

Таблиця 1. Структура замісників та спорідненість до альфа-адренорецепторів похідних апорфіну

Номер сполуки	Назва сполуки	$\alpha 1A$ (pK _i)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	Норапоморфін	4,39	H	H	H	H	H	OH	OH	H
2	Апоморфін	4,59	H	H	H	CH ₃	H	OH	OH	H
3	N-пропілнор-апоморфін	4,87	H	H	H	C ₃ H ₇	H	OH	OH	H
4	Апокодеїн	4,7	H	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OH	H
5	Метилдіоксі-апоморфін	6,55	H	H	H	CH ₃	H	O-CH ₂ -	-O	H
6	Метилдіокси-N-пропілапорфін	7,04	H	H	H	C ₃ H ₇	H	O-CH ₂ -	-O	H
7	2,10,11-три-гідроксіапорфін	5,31	H	OH	H	CH ₃	H	OH	OH	H
8	Бульбокапнін	5,97	O-CH ₂ -	-O	H	CH ₃	H	OCH ₃	OH	H
9	Глауцин	5,79	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
10	3-Br-глауцин	6,57	OCH ₃	OCH ₃	Br	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
11	3,8-ди-Cl-глауцин	6,38	OCH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	Cl
12	Болдин	6,3	OCH ₃	OH	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H	H
13	3-Br-болдин	7,12	OCH ₃	OH	Br	CH ₃	OH	OCH ₃	H	H
14	3-Cl-болдин	7,2	OCH ₃	OH	Cl	CH ₃	OH	OCH ₃	H	H
15	3-I-болдин	6,75	OCH ₃	OH	I	CH ₃	OH	OCH ₃	H	H
16	3,8-ди-Br-болдин	6,89	OCH ₃	OH	Br	CH ₃	OH	OCH ₃	H	Br
17	3,8-ди-Cl-болдин	6,98	OCH ₃	OH	Cl	CH ₃	OH	OCH ₃	H	Cl
18	8-NH ₂ -болдин	6,37	OCH ₃	OH	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H	NH ₂
19	NO-болдин	4,98	OCH ₃	OH	H	CH ₃	OH	OCH ₃	H	NO

Таблиця 2. Відповідність позначень факторів у моделі (1) їх назвам

Позначення у моделі (1)	Назва фактора
x_{27}	Заряд на атомі C ¹¹
x_{30}	Заряд на атомі C ⁸
x_{34}	Заряд на атомі C ⁴
x_{46}	Сума валентних ступенів (total valence degree)
x_{47}	Топологічний діаметр (topological diameter)
x_{48}	Індекс загальної молекулярної зв'язаності (total connectivity)
x_{50}	Індекс Вінера
\hat{y}_1	$\alpha 1A$ (pK _i) (показник зв'язування речовини з альфа-1-А-адренорецептором)

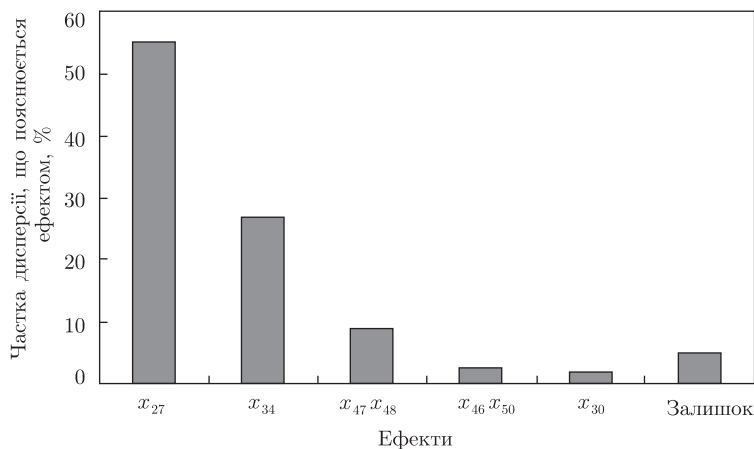


Рис. 2. Порівняльний аналіз впливу квантово-хімічних властивостей молекули похідних апорфіну на адреноблокувальну дію даних сполук

топологічного діаметра та індексу загальної молекулярної зв'язаності. Вплив усіх інших ефектів на відгук коливається в межах декількох відсотків.

Таким чином, на підставі проведеного регресійного аналізу можна зробити висновок, що існує багатофакторна функціональна залежність показника зв'язування речовини з альфа-1-А-адренорецептором від зарядів на атомах вуглецю C⁸, C¹¹, C⁴ та таких топологічних дескрипторів, як сума валентних ступенів, топологічний діаметр, індекс загальної молекулярної зв'язаності, індекс Вінера. Зв'язування досліджених речовин з альфа-1-А-адренорецептором (адреноблокуюча активність) зростає при збільшенні значення негативного заряду на атомах C¹¹ та C⁴. Така залежність може бути зумовлена наявністю електростатичної взаємодії між адренорецептором та вказаними атомами похідних апорфіну.

1. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика. – Киев: Здоров'я, 1991. – 201 с.
2. Kinsella G. K., Rozas I., Watson G. W. Modelling the interaction of catecholamines with the alpha-1-A-adrenoreceptor towards a ligand-induced receptor structure // J. Comp. Mol. Design. – 2005. – No 19. – P. 357–367.
3. Ivorra M. D., Valiente M., Martinez S. 8-NH₂-Boldine, an antagonist of alpha-1A and alpha-1B adrenoreceptor without affinity for the alpha -1D-subtype: structural requirements for aporphines at alpha₁-adrenoreceptor subtypes // Planta Med. – 2005. – No 71. – P. 897–903.
4. Головенко М. Я. Фізико-хімічна фармакологія. – Одеса: Астропринт, 2004. – 720 с.
5. Stanton D. T. On the physical interpretation of QSAR models // J. Chem. Inform. and Comput. Sci. – 2003. – No 43. – P. 1423–1433.

6. *Небесна Т. Ю., Чежман І. С.* Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, пропранололу // *Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця.* – 2006. – № 4. – С. 79–86.
7. *Соловьев М. Е., Соловьев М. М.* Компьютерная химия. – Москва: Солон-пресс, 2005. – 595 с.
8. *Ни Q. N., Liang Y. Z., Fang K. T.* The matrix expression, topological index and atomic attribute of molecular topological structure // *J. Data Sci.* – 2003. – No 1. – P. 361–389.
9. *Лапач С. Н., Радченко С. Г., Бабич П. Н.* Планирование, регрессия и анализ моделей PRIAM (ПРИАМ). SCMC – 90; 325, 660, 668 // *Каталог. Программные продукты Украины. Catalog. Software of Ukraine.* – Киев: Текнор, 1993. – С. 24–27.
10. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.
11. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистика в науке и бизнесе. – Киев: МОРИОН, 2002. – 640 с.

*Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ*

Надійшло до редакції 05.09.2007