

Коноваленко Светлана Петровна

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Таганрогский государственный педагогический институт».

E-mail: svetlana_s12@mail.ru.

347904, г. Таганрог, 9 пер., д. 5.

Тел.: +79034637169.

Исаев Павел Павлович

E-mail: chemphys@mail.ru

347936, г. Таганрог, ул. Инициативная, 48.

Тел.: 88634601807.

Konovalenko Svetlana Petrovna

State educational institution of higher education "Taganrog State Pedagogical Institute".

E-mail: svetlana_s12@mail.ru.

5, 9 street, Taganrog, 347904, Russia.

Phone: +79034637169.

Isaev Pavel Pavlovich

E-mail: chemphys@mail.ru.

48, Iniciativnaya street, Taganrog, 347936, Russia.

Phone: +78634601807.

УДК 539.196.3:541.69+544.169

Д.В. Пивоваров

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ
МОЛЕКУЛА-РЕЦЕПТОР РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ АДАМАНТАНОВ**

Дано описание QSAR модели межмолекулярного взаимодействия, базирующегося на структурной теории и обусловленного структурными характеристиками. Проанализированы тенденции её развития и выведены статистически значимые корреляционные уравнения.

Межмолекулярные взаимодействия; биологически активная молекула; моделирование; QSAR (аббревиатура «количественные соотношения структура-свойство»).

D.V. Pivovarov

**THE THEORETICAL MODEL OF INTERMOLECULAR INTERACTION
THE BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULE – THE RECEPTOR OF SOME
ADAMANTAN SUBSTITUENTS**

This paper discussed the QSAR's model of intermolecular interaction based on structural theory and which is conditional upon the structural characteristics. Tendencies of evolution were analysed and statistically significant correlation QSAR equations were derived.

Intermolecular interaction; biologically active molecule; modeling; QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships).

В настоящее время химики на достаточно высоком уровне владеют умением манипулировать структурами веществ и могут по заказу фармакологии синтезировать достаточно сложные вещества. Так было выделено, что по способности предупреждать развитие нейролептической каталепсии у животных, производные адамантанов с заместителем в узловом положении каркасного ядра менее активны, чем соединения, замещенные по мостиковому положению углерода, преимущественно синтезировались и фармакологически исследовались последние. С этой це-

лью в НИИ фармакологии РАМН под руководством А.П. Сколдинова и Ю.И. Вихляева был проведен ряд синтетических и фармакологических исследований [1] и была синтезирована и фармакологически изучена группа N-алкильных и N-ацильных производных:

- а) 1-аминоадамантана (рис. 1,а);
- б) 2-аминоадамантана (рис. 1,б);
- в) диаминоадамантана (рис. 1,в).

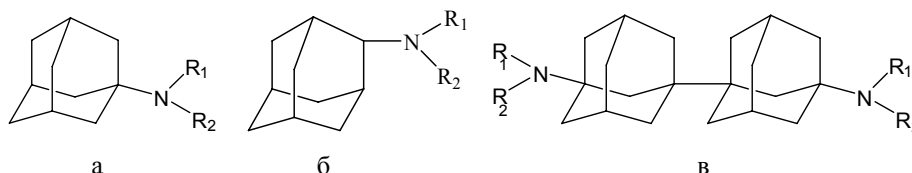


Рис. 1. Структурная формула молекул ряда замещенных аминоадамантанов:
 R_1, R_2 – алкильные или ацильные радикалы

В работе сделана попытка соотнести свойства веществ и структуры, а также спрогнозировать, какие структуры будут заведомо иметь нужную физиологическую активность. В данном случае имея соединение-лидер, роль которого играют биологически активные молекулы замещенных адамантанов, необходимо определить так называемые дескрипторы химической структуры, отвечающие за взаимодействие с биомишенью, т.е. макромолекулой в организме человека, на которую должен воздействовать препарат, связываясь с ней. Соединение-лидер – это соединение, которое имеет желаемую, интересную, но не оптимальную активность [2,3]. В подавляющем большинстве случаев мишенью бывает белок (обычно рецептор или фермент), но это может быть и молекула ДНК, и другие важные биомолекулы. Стратегия оптимизации лидеров во многом зависит от того, что известно о биомишени.

Для разработки новых лекарственных препаратов до синтеза структурных аналогов соединения-лидера и тестирования их на заданную физиологическую активность, необходимо предсказать нужную активность, селективность, липофильность (способность растворяться в жирах характеризует способность лекарства преодолевать клеточные мембраны), отсутствие токсичности. Основная проблема на этой стадии заключается в том, что теоретически количество возможных аналогов огромно. Это значит, что и здесь необходимо применять рациональный подход, позволяющий предсказывать, какие именно аналоги нужно синтезировать. Для этого можно использовать опять же компьютерное моделирование, т.е. докинг небольшого количества аналогов соединения-лидера с известной активностью [3]. С его помощью удаётся понять, как расположены друг относительно друга химические группы, важные для связывания с мишенью, а значит, сократить количество синтезируемых аналогов. В том случае, когда докинг невозможен, потому что неизвестна структура мишени, а есть только информация, что у каких-то веществ есть нужная активность, обычно используют метод QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship) [4], количественных соотношений структура – свойство.

Для того чтобы найти количественную связь между структурой вещества, его свойствами и выразить её в виде математического уравнения, необходимо отразить зависимость физиологической активности от дескрипторов, математических параметров, характеризующих структуру органического соединения, причём так, что подмечаются какие-то важные черты. В принципе любое число, которое можно рассчитать из структурной формулы – молекулярный вес, число определённых атомов, связей или групп, молекулярный объём, частичные заряды на атомах, –

может выступать в качестве дескриптора [3]. С помощью этого метода, имея в арсенале совсем небольшое количество химических соединений с известной активностью, можно предсказать необходимую структуру и тем самым резко ограничить круг поисков.

Регрессионный анализ корреляции различных показателей БА соединений с их физико-химическими свойствами показал, что наибольшее количество корреляционных закономерностей обнаруживается со свойствами, определяемыми на молекулярном уровне и связанными с энергией взаимодействия молекул между собой, а также распределением $\lg(P)$ (характеристикой липофильности) вещества в системе октанол – вода [5]. Применение системы октанол – вода вызвано тем, что она широко используется для оценки биологической активности и для нее существует детально разработанная методика аддитивного расчета коэффициентов распределения исходя из строения веществ. И если в конденсированной высокополярной фазе под влиянием молекул окружения электронные уровни смещаются относительно их вакуумного состояния, то влияние полярной среды на энергетические уровни при условии термодинамического равновесия молекул с окружающей средой, можно описать поправками к $\varepsilon^0(НСМО)$ в следующем виде:

$$\varepsilon_{НСМО} = \varepsilon^0_{НСМО} + \frac{1}{2} f_R \frac{\mu_1^2}{a} + \frac{1}{2} \frac{\alpha_1^i}{a} f_R \mu_1^2 - \frac{3}{2} \frac{I_1 I_3 \alpha_1^i}{(I_1 + I_3) a} \left(\frac{n_3^2 - 1}{n_3^2 + 2} \right),$$

$$f_R = 2(\varepsilon - 1) / ((2\varepsilon + 1)), \quad (1)$$

где a – параметр, соизмеримый со средним эффективным радиусом молекулы; μ_1 – дипольный момент молекулы; α_1^i – статическая поляризуемость молекулы в i -ом состоянии; I – потенциал ионизации; n_3 – показатель преломления среды. Индекс 1 относится к молекуле активного вещества; 2 – к молекуле биосубстрата; 3 – к конденсированной фазе. Второе и третье слагаемое в (1) описывают взаимодействие дипольного момента молекулы с полем реакции и эффект поляризации этим полем. Последнее слагаемое определяет влияние на энергетические уровни молекулы дисперсионных взаимодействий с молекулами окружения и получено путем суммирования соответствующих парных потенциалов. Предполагаем, что активность соединений гомологического ряда зависит от его способности накапливаться в локальной области биофазы и вступать в ассоциации с одним и тем же активным центром биосубстрата. В результате чего достигается эффект избирательного действия инородного вещества в биосистеме, и потому можно параметры, характеризующие биосубстрат и среду, считать в дальнейшем постоянными, т.е. некоторые слагаемые заменить константами. Поскольку нашей целью является получение регрессионного уравнения, коэффициенты которого подбираются статистическими методами, это приближение вполне удовлетворительное. Линейное регрессионное уравнение, связывающее активность (A) молекул с их электронными характеристиками способствующими образованию ассоциатов, можно записать в следующем виде:

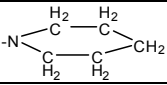
$$\lg(A) = B_0 + B_1 \cdot \varepsilon^0_{НСМО} + B_2 \cdot \mu_1^2 + B_3 \cdot \alpha_1 I_1 (I_1 + I_2)^{-1} + B_4 \cdot \lg(P). \quad (2)$$

Параметры, определяющие вклад дескрипторов, обычно находят с помощью метода наименьших квадратов (МНК). Математическое исследование реализовано программой Maple 7, осуществляющей пошаговый регрессионный анализ данных,

в рамках которой были определены статистические характеристики полученного уравнения и выявлена значимость регрессионных коэффициентов. Для этого был составлен алгоритм и подобран набор нужных для его реализации функций и иных средств языка Maple. В него вошли данные табл. 1 по биологическим активностям и статистические характеристики.

Таблица 1

Физико-химические параметры производных адамантанов

| Группа $-NR_1R_2$ | $\lg(P)$ | $\epsilon_{НСМО}^0$, эВ | Значение $\lg(A)$ | |
|---|----------|--------------------------|-------------------|-----------|
| | | | Эксперимет | Расчетное |
| 1-аминоадамантан | | | | |
| $-NH_2$, мидантан | 1,17 | 26,60 | 1,70 | 1,80 |
| $-NHCH_3$ | 1,69 | 26,41 | 1,82 | 1,76 |
| $-NHCH_2CH_3$ | 2,03 | 26,37 | 1,70 | 1,74 |
| $-N(CH_3)_2$ | 2,07 | 26,13 | 1,87 | 1,74 |
| $-NHCOCH_2Cl$ | 1,63 | 3,42 | 1,24 | 1,20 |
| $-NHCO(CH_2)_2Cl$ | 1,92 | 3,46 | 1,15 | 1,23 |
| $-NHCOCH_3$ | 1,11 | 3,55 | 1,18 | 1,38 |
| $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ | 0,92 | 3,40 | 1,51 | 1,37 |
| $-NHCO(CH_2)_2N(CH_3)_2$ | 1,21 | 3,34 | 1,32 | 1,27 |
| $-NHCO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ | 1,89 | 3,29 | 1,30 | 1,28 |
| 2-аминоадамантан | | | | |
| $-N(CH_3)_2$ | 2,25 | 26,27 | 1,54 | 1,73 |
|  | 2,98 | 26,32 | 1,88 | 1,69 |
| диаминоадамантан | | | | |
| $-NH_2$ | 1,95 | 23,56 | 1,60 | 1,65 |
| $-NHCOCH_3$ | 1,82 | 3,19 | 1,46 | 1,42 |
| $-NHCOC_{17}H_{35}$ | 16,49 | 3,29 | 0,48 | 0,49 |

Методом наименьших квадратов получено корреляционное уравнение для 15 замещенных адамантанов (см. табл. 1):

$$\lg(A) = - (0,054 \pm 0,021)\lg(P) + (0,0199 \pm 0,0069)\epsilon_{НСМО} + (1,3189 \pm 0,1433); \quad (3)$$

$$n = 15; r^2 = 0,937; s = 0,0186; F = 43,175.$$

В данном случае активность $A = ED_{50}$ – эффективные дозы, полученные в скрининговых тестах в Волгоградской медицинской академии на модели каталепсии у мышей (замирание на параллельных пластинках) [1], вызванной введением трифтазина. Значение дескрипторов (численных характеристик, выражающих структурные особенности молекул) рассчитывались ab initio методом квантовой химии в программе GAMESS. Базисный набор представляет собой набор атомных функций гауссова типа 3-21G, метод Хартри–Фока. В ab initio донорно-акцепторные свойства оценивались для молекул, конформация которых (длины связей, валентные и торсионные углы) была оптимизирована методом молекулярной механики MM2 в режиме Minimize Energy. В режиме Compute Properties в дальнейшем выполнен квантово-механический дипольного момента в пакете Chem3D Ultra 10.0 (CambridgeSoft, 1986-2006). Для расчета энергии нижней сво-

бодной молекулярной орбитали (энергии сродства к электрону) привлечен полуэмпирический метод квантовой химии Extended Hückel MO, что обеспечивает довольно точное воспроизведение относительного порядка и строения MO молекул.

Сочетание компьютерных методов и методов структурной химии позволяет выявить все больше взаимоотношений структуры и свойства. Однородная база данных, полученная на группе родственных соединений, позволила получить уравнение с высокими предсказательными возможностями и с ограниченным числом дескрипторов, описывающих главные свойства химических соединений, с которыми связано наличие биологической активности. Указанные виды активности обусловлены явлениями переноса заряда и проникновения через биологические мембраны с дальнейшим взаимодействием с биологическими центрами и рецепторами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. – Волгоград: Волгоград. мед. Академия, 2001. – 320 с.
2. Зефирова Н.С. О тенденциях развития современной органической химии // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 7. – С. 33-38.
3. Зефирова Н.С., Зефирова О.Н. Рациональный дизайн лекарств // Химия и жизнь. – 2004. № 11. – С. 6-9.
4. Hansch C., Leo A. Exploring QSAR: fundamentals and applications in chemistry and biology. – Washington DC: Am. Chem. Soc. 1995. – P. 557.
5. Пивоваров Д.В., Исаев П.П. Количественные соотношения «структура – свойство» замещенных адамантанов // Вестник Таганрогского государственного педагогического института. Физико-математические и естественные науки. – Таганрог: Изд-во Таганрог. гос. пед. ин-та. – 2009. – № 1. – С. 72-79.

Пивоваров Дмитрий Владимирович

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Таганрогский государственный педагогический институт».

E-mail: dim_piv@mail.ru.

347936, г. Таганрог, ул. Инициативная, 54 «А», к. 606.

Тел.: +79045065368.

Pivovarov Dmitriy Vladimirovich

State-Owned Educational Establishment of Higher Vocational Education «Taganrog State Pedagogical Institute».

E-mail: dim_piv@mail.ru.

54 «A»/606, Initsiativnaya street, Taganrog, 347936, Russia.

Phone: +79045065368.

УДК 534.29:551.594.25

М.А. Тимошенко

ДИФFUЗИЯ СУБМИКРОННЫХ ЧАСТИЦ В ПОТОКЕ ЧЕРЕЗ ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЙ И АКУСТИЧЕСКИЙ ПОГРАНИЧНЫЕ СЛОИ

Рассматривается диффузия аэрозолей с целью их осаждения. Получено аналитическое выражение для потока субмикронных аэрозольных частиц через гидродинамический и акустический пограничные слои.

Диффузия; пограничный слой; аэрозольные частицы; табачный дым.