



УДК 615.31

© 2007

Т. Ю. Небесна, член-кореспондент НАН України І. С. Чекман

### Квантово-фармакологічні властивості адреналіну

*Adrenaline is a widely used drug in the medical practice. We study the quantum-pharmacological properties of adrenaline that is important for understanding the interaction between adrenergic drugs and adrenoreceptors. The geometry optimization for the adrenaline molecule was made by the PM3 method, Polak-Ribiere algorithm. We have determined the distances between atoms charges, electrostatic potential, total charge density, characteristics of molecular orbitals (HOMO, LUMO), and energetic properties of the adrenaline molecule.*

Адренергічні лікарські засоби найбільш часто застосовуються в медичній практиці [1]. Адреналін вперше ідентифікований в екстрактах надниркових залоз у 1895 р., а у 1901 р. здійснений синтез кристалічного адреналіну. Невдовзі цей засіб почали використовувати для підвищення артеріального тиску при колапсі, для звуження судин при місцевій анестезії, а потім — для усунення нападів бронхіальної астми [2]. Одним з перспективних шляхів встановлення механізму дії лікарських речовин є дослідження їх квантово-фармакологічних властивостей [3].

Квантово-фармакологічні дослідження молекули адреналіну здійснені за допомогою програми NucleusChem 7.0 (демо-версія). Спочатку проведено геометричну оптимізацію молекул послідовно методом молекулярної механіки ММ+ та напівемпіричним методом РМЗ [4]. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера–Полака. Досліджувані показники: відстані між атомами (Å), значення кутів між зв'язками (град), заряди на атомах (eV) в молекулі адреналіну та феніл-2-аміноетанолі, розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електронів, загальна енергія напруги (ккал/моль), енергія зв'язування (ккал/моль), електронна енергія (ккал/моль), енергія між'ядерної взаємодії (ккал/моль), теплота утворення (ккал/моль), дипольний момент (Д), локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вільної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV), абсолютна жорсткість ( $\eta$ , eV) молекули адреналіну.

Абсолютна жорсткість молекули адреналіну ( $\eta$ ) визначена за формулою

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}).$$

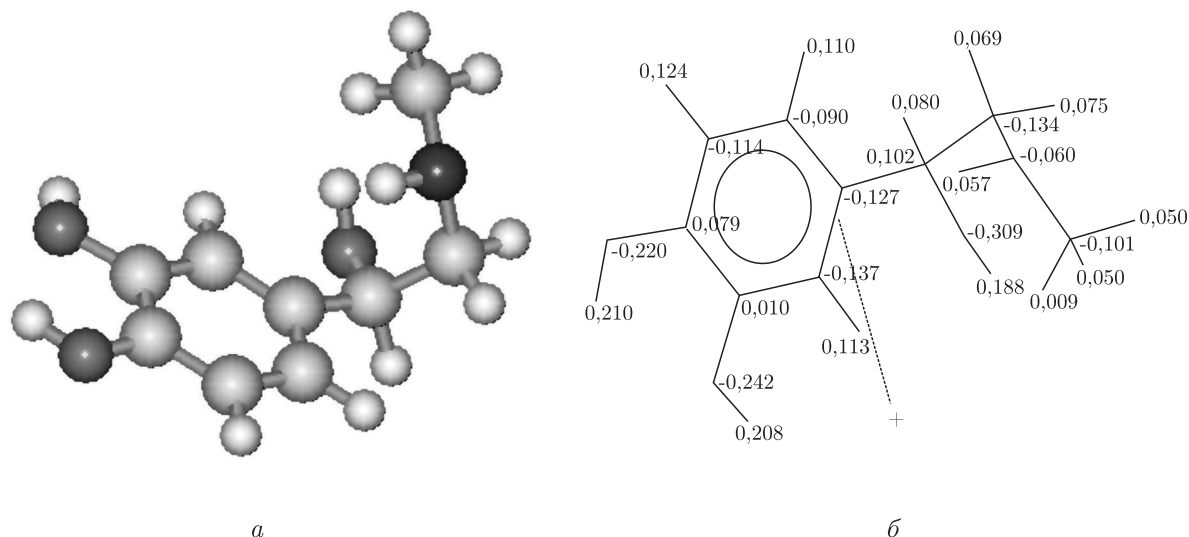
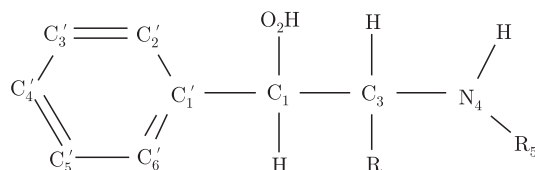


Рис. 1. Просторова будова молекули адреналіну (а), заряди на атомах молекули адреналіну та напрямок диполя (б)

За хімічною будовою адреналін являє собою L-1-(3,4-діоксифеніл)-2-метиламіноетанол [2]. При дослідженні вивчали властивості не солей, а безпосередньо основи адреналіну, оскільки саме її структура відповідає за особливості взаємодії з адренорецептором. Молекула адреналіну має один асиметричний атом вуглецю в складі аміноетанолу.

Модель молекули адреналіну, розрахована на основі геометричної оптимізації, наведена на рис. 1, а (атоми молекул зображені як сфери, що перекриваються). Метиламіноетанольний фрагмент утворює з площиною бензольного кільця кут приблизно  $111^\circ$ .

За рахунок як полярних (спиртові та фенольні гідроксили), так і неполярних груп (алкільні радикали та бензольне кільце) молекула досліджуваного лікарського засобу може реагувати з різноманітними фрагментами інших органічних молекул (білків, ліпідів). Загальним фрагментом у структурі багатьох адреноміметиків є фенол-2-аміноетанол:



Нами розраховано його геометричні параметри та заряди на атомах.

Відстань між атомами, Å:  $C_1'-R_5$  3,7512;  $C_1'-O_2$  2,45176;  $O_2-N_4$  3,22894;  $O_2-R_5$  3,25092;  $C_1-N_4$  2,57902;  $C_3-R_5$  2,48671;  $C_1-C_3$  2,5293.

Значення кутів, град:  $\Delta C_1' C_1 O_2$  114,091;  $\Delta C_3 N_4 R_5$  114,819;  $\Delta C_1 C_3 N_4$  116,82.

Заряди на атомах, eV:  $C_1$  0,102;  $C_3$  -0,134;  $O_2$  -0,309;  $H_{O_2}$  0,188;  $H_{C_1}$  0,080;  $H_{C_3}$  0,069;  $N_4$  -0,060;  $H_{N_4}$  0,057;  $R$  0,075;  $R_5$  -0,101;  $C_1'$  -0,127;  $C_2'$  -0,090;  $C_3'$  -0,114;  $C_4'$  0,079;  $C_5'$  0,010;  $C_6'$  -0,137.

Наведені параметри мають найбільше значення в стеричній відповідності досліджуваного препарату та адренорецептора.

За даними розрахунків зарядів на кожному з атомів молекули адреналіну (див. рис. 1, б), найбільша електронна щільність локалізована на атомах кисню метиламіноетанольної гі-

дроксигрупи ( $-0,309$ ) та фенольних гідроксилів ( $-0,220$ ;  $-0,242$ ). Атоми вуглецю (крім тих, що утворюють зв'язки з атомами кисню) мають надлишок електронної щільності в межах від  $-0,146$  до  $-0,096$ . Атом азоту має незначний негативний заряд ( $-0,060$ ).

Важливою характеристикою є розподіл електростатичного потенціалу в молекулі адреналіну (рис. 2, *a*). Як видно з наведеного зображення, області з позитивним значенням електростатичного потенціалу, тобто місця, де може відбуватися взаємодія сполуки з позитивно зарядженими фрагментами інших молекул або з протонами (місця протонування), локалізовані на неподіленій електронній парі атома азоту та двох атомах кисню. Несподіваною є відсутність області з позитивним електростатичним потенціалом біля атома кисню одного з фенольних гідроксилів. Однак, якщо проаналізувати контурну діаграму розподілу електростатичного потенціалу в молекулі адреналіну (див. рис. 2, *b*), то отримані результати є дещо іншими. В цьому випадку місцями протонування є обидва фенольні гідроксили та атом азоту.

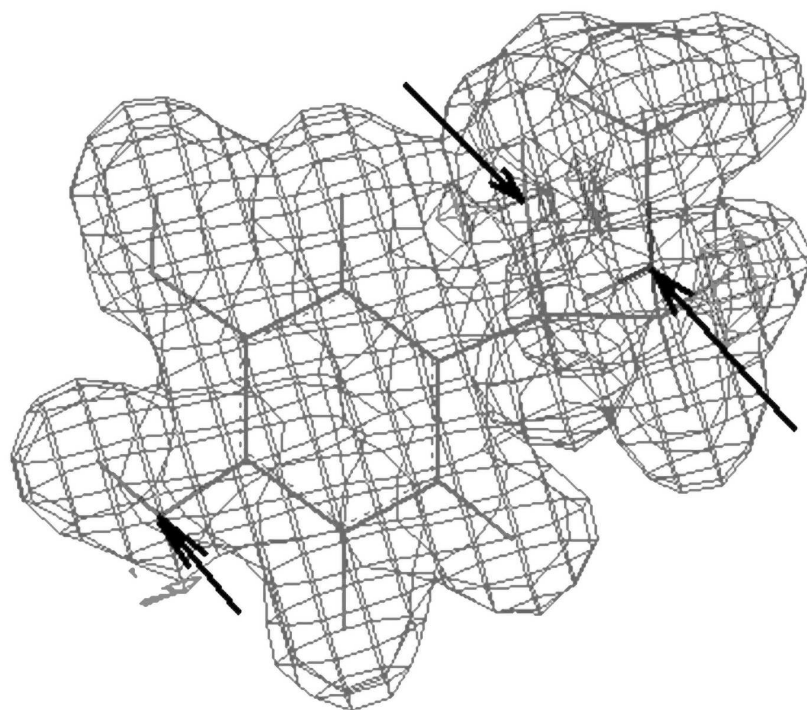
Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполя в молекулах визначається від позитивного полюса до негативного (див. рис. 1). Значення дипольних моментів молекули адреналіну ( $1,78$  Д) є досить високими, що свідчить про полярність цієї молекули, порівнювану з полярністю молекули води ( $1,7$  Д). Значення дипольного моменту дає змогу судити про такі властивості лікарських засобів, як ліпо- та гідрофільність [3]. Досліджена речовина є гідрофільною, вона добре розчиняється у воді.

На рис. 3 показаний розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електронів у молекулі адреналіну. Найбільша електронна щільність в молекулі спостерігається навколо атомів кисню та азоту. Ці атоми утворюють нуклеофільні реакційні центри молекули і потенційно здатні реагувати з електрофільними (такими, що мають дефіцит електронної щільності) центрами інших молекул. Атоми водню, зв'язані безпосередньо з киснем або азотом, здатні утворювати водневі зв'язки з електронегативними атомами інших молекул (наприклад, з киснем або азотом амінокислот у сайті зв'язування з рецепторами).

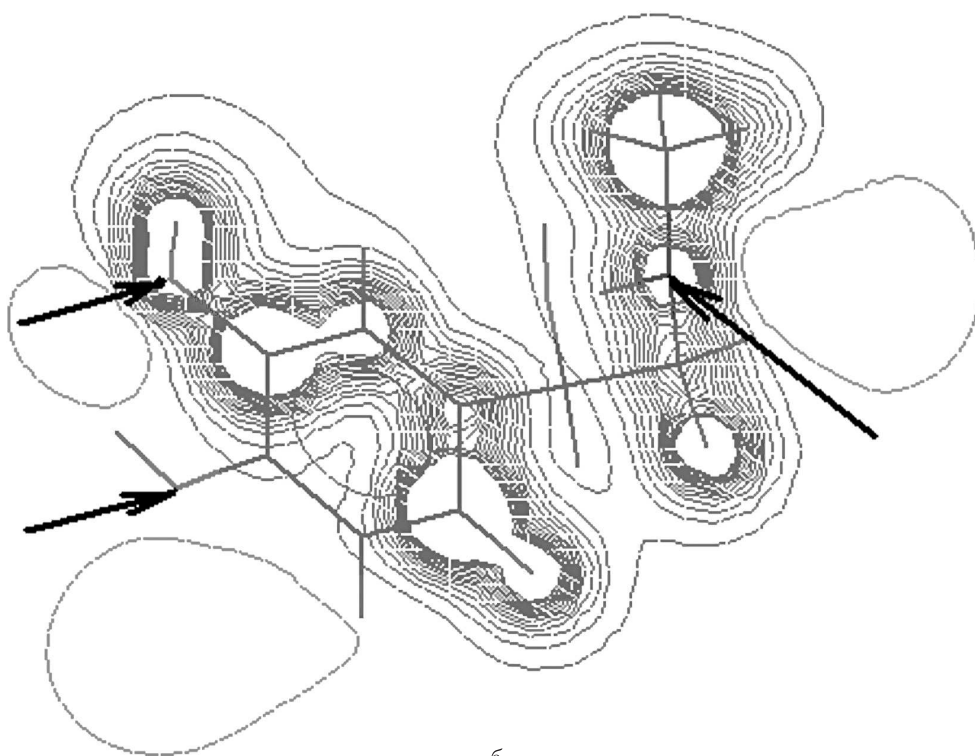
За нашими розрахунками енергетичні показники молекули адреналіну мають такі значення:

Загальна енергія, ккал/моль	$-53279,21484$
Енергія зв'язування, ккал/моль	$-2622,061768$
Електронна енергія, ккал/моль	$-298772$
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	$245492,7813$
Теплота утворення, ккал/моль	$-115,0486984$
ВЗМО, еВ	$-8,997088$
НВМО, еВ	$0,03574371$
Абсолютна жорсткість ( $\eta$ ), еВ	$4,4806721$
Дипольний момент по осі $X$ , Д	$-0,14811$
Дипольний момент по осі $Y$ , Д	$-1,72907$
Дипольний момент по осі $Z$ , Д	$-0,38521$
Дипольний момент сумарний, Д	$1,77764$

Важливими параметрами, що характеризують реакційну активність молекули є значення і локалізація ВЗМО і НВМО (теорія Н. Fukui) [5]. ВЗМО зумовлює взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО — з електронодонорами. В молекулі адреналіну ВЗМО локалізується на бензольному кільці, атомах кисню гідроксигруп, зв'язаних з бензольним кільцем, атомі азоту (рис. 4, *a*). НВМО адреналіну локалізована на бензольному кільці та гідроксигрупі, розташованій у пароположенні (див. рис. 4, *b*).



*a*



*б*

Рис. 2. Електростатичний потенціал молекули адреналіну: *a* — тривимірне зображення; *б* — контурна діаграма

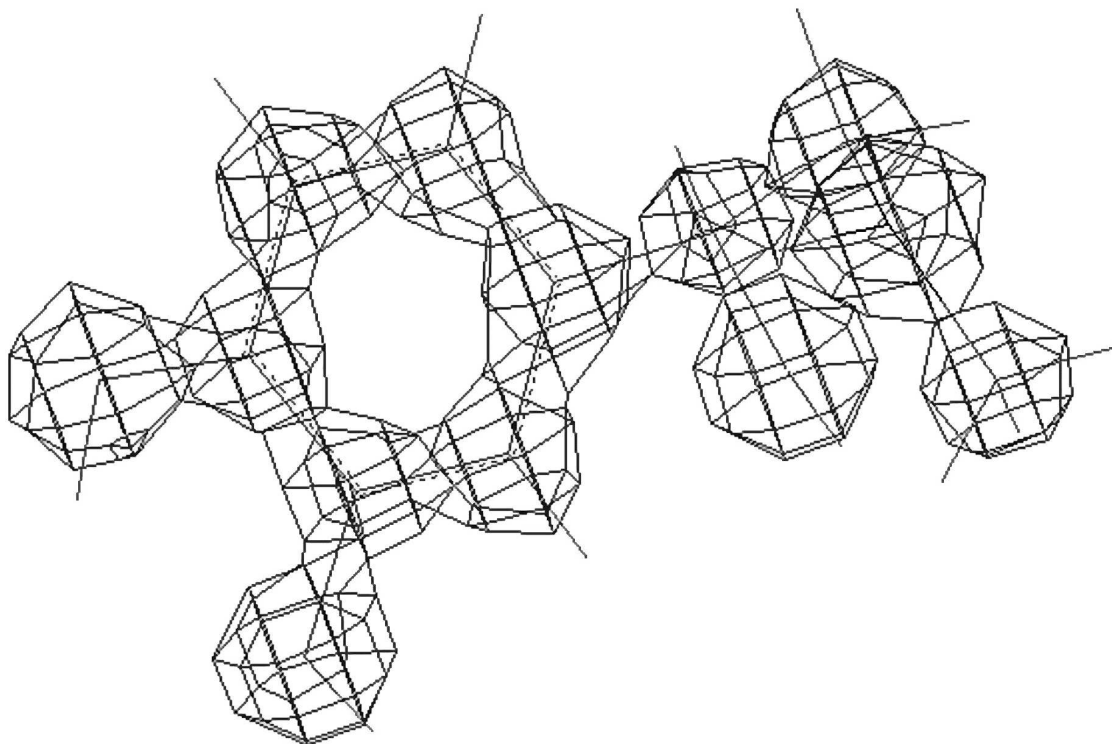


Рис. 3. Розподіл електронної щільності зовнішніх валентних електронів у молекулі адреналіну

Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО:  $-8,997088$  та  $0,03574371$  eV відповідно. Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим визначити абсолютну жорсткість молекули адреналіну:  $4,4806721$  eV.

Порівнюючи абсолютну жорсткість інших молекул ( $\eta$ , eV): жорсткі реагенти  $\text{BF}_3$  —  $7,8$  eV,  $\text{HCl}$  —  $8,0$  eV і м'які реагенти  $\text{CH}_3\text{J}$  —  $4,7$  eV,  $\text{C}_6\text{H}_6$  —  $5,2$  eV, можна також зробити висновок, що досліджена молекула ( $\eta = 4,4 \div 4,5$  eV) явно належить до м'яких реагентів. Тому особливо активно адреналін буде реагувати з м'якими речовинами лужного характеру — лужними амінокислотами (наприклад, аспарагіном), ненасиченими і ароматичними сполуками (наприклад, з ароматичною амінокислотою фенілаланіном).

В останні роки були здійснені спроби встановити структуру адренорецепторів, сайти зв'язування з лігандами та причини вибіркової специфічності адренергічних засобів. Зазвичай, експериментальною основою таких досліджень є дані рентгеноструктурного аналізу [6], однак адренорецепторні білки погано кристалізуються, тому для роботи з ними використовуються методи комп'ютерного моделювання [7, 8]. Для адреналіну зроблено припущення про структуру сайту зв'язування в  $\beta$ -адренорецепторі. Згідно з цими даними, адреналін утворює водневі зв'язки з Asp-138 (водень при атомі азоту), Ser-229 та Ser-232 (гідроксигрупи в пара- або метаположенні), а бензольне кільце вступає в гідрофобну взаємодію з Phe-341 адренорецептора [9].

Одержані нами результати доповнюють літературні дані. Зокрема, геометрична будова молекули адреналіну та значення зарядів на атомах, розраховані методами квантової

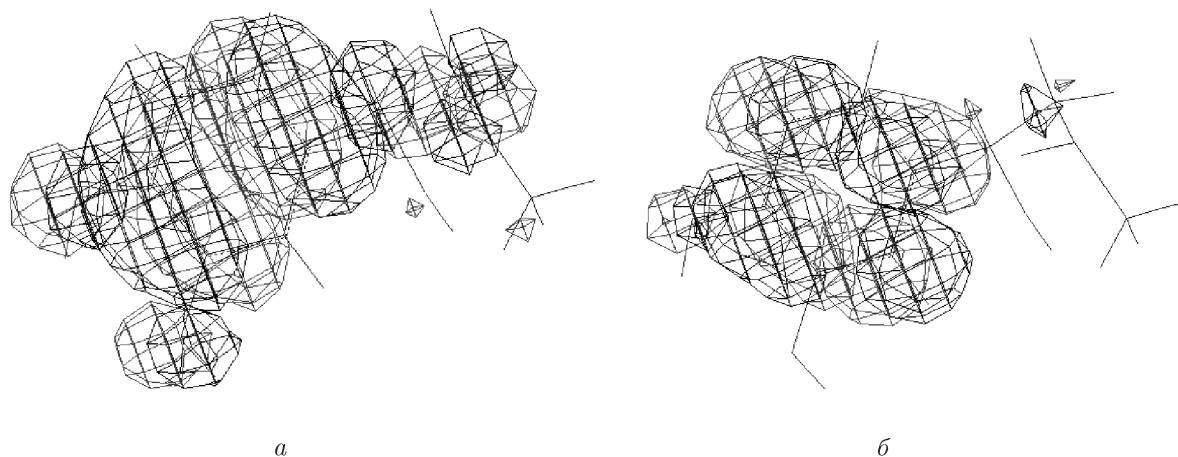


Рис. 4. Локалізація вищої зайнятої (а) та нижчої вільної (б) молекулярних орбіталей молекули адреналіну

хімії, дозволяють конкретизувати теоретичну комп'ютерну модель зв'язування адреналіну з адренорецептором. Розподіл електростатичного потенціалу молекули адреналіну свідчить про те, що найбільш вірогідними місцями протонування в молекулі адреналіну є атом азоту та кисень фенольного гідроксилу в параположенні, у той час як кисень аміноетанольної групи та кисень фенольного гідроксилу в метаположенні мають менший позитивний потенціал і утворюють водневі зв'язки залежно від умов взаємодії з іншими молекулами.

1. Чекман І. С., Горчакова Н. О., Туманов В. А. та ін. Фармакологія: Підручник / За ред. І. С. Чекмана. – Київ: Вища шк., 2001. – С. 598.
2. Машковський М. Д. Лекарственные средства. – Москва: Новая волна, 2006. – С. 1200.
3. Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г. Квантово-химическое описание реакций. – Москва: Издательский центр МОРФ, 1999. – С. 43–48.
4. Соловьев М. Е., Соловьев М. М. Компьютерная химия. – Москва: Солон-пресс, 2005. – С. 536.
5. Molecular orbital studies in chemical pharmacology // A symposium held at Battelle Seattle research center / Ed. by L. V. Kier. – New York, 1969. – P. 284.
6. Shoichet B. K., Bussiere D. E. The role of macromolecular crystallography and structure for drug discovery // Current Opinion in Drug Discovery and Development. – 2000. – No 3. – P. 408–422.
7. Greer J., Ericson W. J., Baldwin J. J. Application of the three-dimensional structure of protein target molecules in structure-based Drug Design: a molecular modeling perspective // J. Med. Chem. – 1994. – No 37. – P. 1035–1054.
8. Walters W. P., Stahl M. T. Virtual Screening – An Overview // Drug Discovery Today. – 1998. – No 3. – P. 160–178.
9. Vaidehi N., Floriano W. B., Trabaino R. Prediction of structure and function of G protein-coupled receptors // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2002. – 99, No 20. – P. 12622–12627.

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

Надійшло до редакції 21.11.2006